



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0145545
(43) 공개일자 2023년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 39/0011 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7034437(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년04월07일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2021-7041186
원출원일자(국제) 2014년04월07일
심사청구일자 2022년01월14일
- (85) 번역문제출일자 2023년10월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/033185
- (87) 국제공개번호 WO 2014/168874
국제공개일자 2014년10월16일
- (30) 우선권주장
61/809,406 2013년04월07일 미국(US)
61/869,721 2013년08월25일 미국(US)

- (71) 출원인
더 브로드 인스티튜트, 인코퍼레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠프리지 메인 스트리트 415
다나-파버 캔서 인스티튜트 인크.
미국 매사추세츠 02215 보스턴 브록클린 예비뉴 450
더 제너럴 하스피탈 코포레이션
미국, 매사추세츠 02114, 보스턴 프룻트 스트리트 55
- (72) 발명자
하교헨 니어
미국 02446 매사추세츠주 브록클린 메이슨 테라스 117
우 캐서린 제이
미국 02446 매사추세츠주 브록클린 메이슨 테라스 117
프리치 에드워드 에프
미국 01742 매사추세츠주 콩코드 미노트 로드 74
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 개인맞춤화 신생물 백신을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 신생물에서 복수의 돌연변이를 확인하는 단계; 복수의 돌연변이를 분석하여, 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋을 확인하는 단계로서, 신생-항원 돌연변이가 미스센스 돌연변이, neoORF 돌연변이 및 그들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계; 및 확인된 서브셋에 기초하여, 개인맞춤화 신생물 백신을 생성하는 단계를 포함하는, 신생물을 갖는 것으로 진단된 대상체를 위한 개인맞춤화 신생물 백신의 제조 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2039/55561 (2013.01)

A61K 2039/70 (2013.01)

A61K 2039/80 (2021.08)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 대상체 및 암 모두에 특이적이고, 하기를 포함하는, 약제학적 조성물:

(a) 순위 기준 (i)-(v)에 따라 순위가 정해진 미스센스 및/또는 neoORF 돌연변이를 포함하는 복수의 서열에 의해 인코딩되는 5개의 상위 순위 신생-항원 에피토프 중 2개 이상을 포함하는 5개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋;

(b) 상기 5개 이상의 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드;

(c) 상기 5개 이상의 신생-항원 펩티드로 펠스된 항원-제시 세포; 또는

(d) 상기 5개 이상의 신생-항원 펩티드 중 하나 이상의 신생-에피토프 및 대상체에 의해 발현된 HLA 대립형질에 의해 인코딩되는 단백질의 복합체에 특이적인 대상체로부터의 T 세포로서, 생체 외에서 상기 5개 이상의 신생-항원 펩티드로 자극된 T 세포,

여기서, 우선 순위가 감소하는 순위 기준은 하기를 포함함:

(i) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA에 500 nM 이하의 Kd로 결합하는 neoORF 폴리펩티드;

(ii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA에 150 nM 이하의 Kd로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 1000 nM 이상의 Kd를 가짐;

(iii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA에 150 nM 이하의 Kd로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 이하의 Kd를 가짐;

(iv) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA에 500 nM 초과 Kd로 결합하는 neoORF 폴리펩티드; 및

(v) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA에 150 nM 내지 500 nM의 Kd로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 내지 500 nM의 Kd를 가짐.

청구항 2

제 1항에 있어서,

(i) 상기 항원-제시 세포는 자가 수지상 세포(autologous dendritic cells) 이고/이거나;

(ii) T 세포는 대상체로부터의 말초 혈액 단핵 세포 샘플에서의 T 세포인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 T 세포는, 생체 외에서 대상체로부터의 T 세포를 5개 이상의 신생-항원 펩티드 및 대상체에 의해 발현되는 HLA 대립형질에 의해 인코딩되는 단백질을 발현하는 항원-제시 세포와 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

상기 조성물은 5개 이상의 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 하나 이상의 폴리뉴클레오티드는 하기를 포함하는 것인, 약제학적 조성물:

- (i) 미니유전자(minigene); 또는
- (ii) 바이러스 벡터.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 미니유전자는 헬퍼 T-세포 반응을 유도하는 하나 이상의 신생-에피토프를 인코딩하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 대상체는 조혈 줄기 세포 이식을 받은 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 암은 수술에 의해 치료되고, 상기 조성물은 수술 시점에 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

- (i) 상기 조성물은 수술적으로 절제된 부위에 투여되고/되거나;
- (ii) 상기 조성물은 주입에 의해 투여되고/되거나;
- (iii) 상기 조성물은 대상체에서 면역 반응을 유도하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 면역 반응은 하기를 포함하는 것인, 약제학적 조성물;

- (i) 항-종양 세포독성 T 세포 반응의 유도; 또는
- (ii) 헬퍼 T 세포 반응의 유도.

청구항 11

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 조성물은 2 개 이상의 서브-풀(sub-pool)로 나누어지고, 각각의 서브-풀은 환자의 상이한 위치에 주입되기 위한 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

각각의 서브-풀 내 신생-항원 펩티드의 분포는 대상체에 의해 발현되는 단일 HLA 에 대한 풀 내 경쟁을 최소화 하기 위해 최적화된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 조성물은 수지상 세포(DC) 백신을 포함하는 항원-제시 세포를 포함하고, 상기 DC 는 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드가 로딩(loading)된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

하나 이상의 추가적인 신생물 치료제, 항-면역억제제 또는 면역자극제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

(i) 상기 하나 이상의 추가적인 신생물 치료제는 화학치료제, 방사선 또는 면역요법을 포함하거나;

(ii) 상기 항-면역억제제 또는 면역자극제는 CTLA4, PD-1 또는 PD-L1 차단을 제공하거나;

(iii) 상기 항-면역억제제 또는 면역자극제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

하기를 포함하는, 암을 갖는 대상체를 위한 개인맞춤화 신생물 백신의 제조 방법:

(a) 대상체의 암으로부터의 제 1 핵산 서열 세트 및 대상체의 비-암세포로부터의 제 2 핵산 서열 세트를 수득하는 단계;

(b) 상기 제 1 핵산 서열 세트에는 있으나 상기 제 2 핵산 서열 세트에는 없는 돌연변이를 포함하는 복수의 서열을 확인하는 단계로서, 상기 복수의 서열은 다른 돌연변이를 포함하는 후보 펩티드 서열을 인코딩하고, 상기 복수의 서열은 대상체의 암에 의해 발현되는 단계;

(c) 순위 기준 (i)-(v) 에 따라 순위가 정해진 미스센스 및/또는 neoORF 돌연변이를 포함하는 복수의 서열에 의해 인코딩되는 5 개의 상위 순위 신생-항원 에피토프 중 2 개 이상을 포함하는 5 개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋을 인코딩하는 신생-항원 돌연변이를 포함하는 5 개 이상의 신생-항원 서열을 확인하기 위하여, 돌연변이를 포함하는 복수의 서열을 분석하는 단계로서, 상기 분석은 하기를 포함하는 것인 단계;

신생물에서 확인된 돌연변이를 포함하는 복수의 서열로부터의 신생-항원 돌연변이를 포함하는 서열을 확인하는 단계; 및

순위 기준 (i)-(v) 에서 상기 신생-항원 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는 신생-항원 펩티드의 순위를 정하는 단계로서, 우선 순위가 감소하는 순위 기준은 하기를 포함하는 단계:

(i) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 500 nM 이하의 Kd 로 결합하는 neoORF 폴리펩티드;

(ii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 이하의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 1000 nM 이상의 Kd 를 가짐;

(iii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 이하의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 이하의 Kd 를 가짐;

(iv) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 500 nM 초과 Kd 로 결합하는 neoORF 폴리펩티드; 및

(v) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 초과 내지 500 nM 이하의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 초과 내지 500 nM 이하의 Kd 를 가짐; 및

(d) 확인된 서브셋에 기초하여, 개인맞춤화 신생물 백신을 제조하는 단계.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 미스센스 및/또는 neoORF 돌연변이를 포함하는 복수의 서열은 신생물의 게놈, 전사체(transcriptome) 또는 프로테옴(proteome) 을 시퀀싱(sequencing) 하는 단계를 통해 확인된 것인, 방법.

청구항 18

제 16 항에 있어서,

상기 순위 기준은 추가로 하기에 기초하는 것인, 방법:

(i) 신생-항원 서열과 관련된 하나 이상의 특징으로서, 분자량, 시스테인 함량, 친수성, 소수성, 전하 및 결합 친화성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특징; 및/또는

(ii) 신생-항원 펩티드 서열의 발현 수준.

청구항 19

제 16 항에 있어서,

(i) 상기 개인맞춤화 신생물 백신은 (a) 10 개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋; (b) 상기 10 개 이상의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 DNA 분자; 또는 (c) 상기 10 개 이상의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 RNA 분자를 포함하고/포함하거나;

(ii) 상기 개인맞춤화 신생물 백신은 (a) 20 개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋; (b) 상기 20 개 이상의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 DNA 분자; 또는 (c) 상기 20 개 이상의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 RNA 분자를 포함하고/포함하거나;

(iii) 상기 개인맞춤화 신생물 백신은 20 개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋을 포함하고, 상기 20 개 이상의 신생-항원 펩티드는 (a) 길이가 5 내지 50 개 아미노산 범위이거나; (b) 길이가 15 내지 35 개 아미노산 범위이거나; (c) 길이가 약 18 내지 약 30 개 아미노산 범위이거나; (d) 길이가 약 6 내지 약 15 개 아미노산 범위이거나; 또는 (e) 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 개 아미노산인, 방법.

청구항 20

제 16 항에 있어서,

하기 단계를 더 포함하는, 방법:

(i) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드를 발현하거나 합성하는 단계; 및/또는

(ii) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드를 포함하는 약제학적 조성물을 제형화하는 단계.

청구항 21

제 16 항에 있어서,

HLA 에 대한 결합이 컴퓨터 시스템에서 실행되는 프로그램을 사용하여 결정되는, 방법.

청구항 22

제 16 항에 있어서,

(i) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드 중 하나 이상의 선택된 신생-항원 펩티드가 대상체에 의해 발현된 HLA 대립형질에 의해 인코딩된 단백질에 결합하는 능력은 알려져 있지 않은 것이거나, (ii) 복합체에 결합하는 대상체의 T 세포의 능력은 알려져 있지 않은 것인, 방법.

청구항 23

제 16 항에 있어서,

상기 개인맞춤화 신생물 백신은 애주번트 (adjuvant) 를 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 애쥬번트는 폴리-ICLC, 1018 ISS, 알루미늄 염, AS15, BCG, CP-870, 893, CpG7909, CyaA, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드(Imiquimod), ImuFact IMP321, IS Patch, ISS, JuvImmune, LipoVac, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드 애쥬번트, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, PepTel.RTM, 벡터 시스템, PLGA 마이크로입자, 레시퀴모드(resiquimod), SRL172, 비로솜(Virosome) 및 기타 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, 바디메잔(vadimezan) 및 AsA404(DMXAA) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

상기 애쥬번트는 폴리-ICLC 인, 방법.

청구항 26

제 16 항에 있어서, 상기 개인맞춤화 신생물 백신은 담체를 더 포함하는 것인, 방법.

청구항 27

제 16 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 신생물은 유방, 난소, 전립선, 폐, 신장, 위, 결장, 정소, 두경부, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, T 세포 림프구성 백혈병, 다른 백혈병, B 세포 림프종, 다른 림프종, 췌장, 뇌 및 흑색종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 종양을 포함하는 것인, 방법.

청구항 28

신생물을 갖는 대상체에서 신생물을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용되기 위한 조성물로서, 대상체 및 암 모두에 특이적이고, 하기를 포함하는, 조성물:

- (a) 순위 기준 (i)-(v) 에 따라 순위가 정해진 미스센스 및/또는 neoORF 돌연변이를 포함하는 복수의 서열에 의해 인코딩되는 5 개의 상위 순위 신생-항원 에피토프 중 2 개 이상을 포함하는 5 개 이상의 신생-항원 펩티드의 서브셋;
- (b) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드;
- (c) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드로 펄스된 항원-제시 세포; 또는
- (d) 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드 중 하나 이상의 신생-에피토프 및 대상체에 의해 발현된 HLA 대립형질에 의해 인코딩되는 단백질의 복합체에 특이적인 대상체로부터의 T 세포로서, 생체 외에서 상기 5 개 이상의 신생-항원 펩티드로 자극된 T 세포,

여기서, 우선 순위가 감소하는 순위 기준은 하기를 포함함:

- (i) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 500 nM 이하의 Kd 로 결합하는 neoORF 폴리펩티드;
- (ii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 이하의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 1000 nM 이상의 Kd 를 가짐;
- (iii) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 이하의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 이하의 Kd 를 가짐;
- (iv) neoORF 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 500 nM 초과 Kd 로 결합하는 neoORF 폴리펩티드; 및
- (v) 미스센스 돌연변이를 포함하는 서열에 의해 인코딩되는, 대상체의 HLA 에 150 nM 내지 500 nM 의 Kd 로 결합하는 폴리펩티드, 여기서 고유 동족 단백질은 150 nM 내지 500 nM 의 Kd 를 가짐.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] **정부 지원 연구 하에 이루어진 발명에 대한 권리 진술**
- [0002] 본 연구는 미국 국립보건원 보조금 번호 NIH/NCI-1R01CA155010-02 및 NHLBI-5R01HL103532-03으로부터의 보조금을 지원받았다. 정부는 본 발명에 소정의 권리를 갖는다.
- [0003] **관련 출원**
- [0004] 본 출원은 2013년 4월 7일에 출원된 미국 가출원 제61/809,406호 및 2013년 8월 25일에 출원된 미국 가출원 제 61/869,721호의 이익 및 그에 대한 우선권을 주장하며, 그의 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0005] **기술분야**
- [0006] 본 발명은 신생물의 치료를 위한 개인맞춤화 전략에 관한 것이다. 더욱 특별히, 본 발명은 대상체의 치료를 위한 개인맞춤화 종양 백신에서의 종양 특이적 신생-항원의 환자 특이적 풀(pool)의 확인 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] 대략 160만 명의 미국인들이 매년 신생물이 있는 것으로 진단되고, 2013년에 미국에서 대략 580,000명의 사람들이 상기 질병으로 인해 사망한 것으로 예상된다. 과거 수십 년에 걸쳐, 신생물의 검출, 진단 및 치료에 상당한 개선이 있었으며, 이는 많은 유형의 신생물에 대한 생존율을 상당히 증가시켰다. 그러나 신생물이 있는 것으로 진단된 사람들 중 오직 약 60%만이 치료의 개수 5년 후에 여전히 살아 있으며, 이는 미국에서 신생물이 사망의 두 번째의 주된 원인이게 만든다.
- [0008] 현재, 제거 기술(예를 들어, 수술적 절차, 냉동/열 처리, 초음파, 고주파 및 방사선) 및 화학적 기술(예를 들어, 약제학적 제제, 세포독성/화학치료제, 모노클로날 항체 및 그들의 다양한 조합)을 포함하는 수많은 상이한 기존의 암 치료법이 존재한다. 불행히도, 그러한 치료법은 빈번하게 심각한 위험, 독성 부작용 및 매우 높은 비용 및 불확실한 효능과 관련이 있다.
- [0009] 환자 자신의 면역계를 사용하여 암 세포를 표적으로 하려는 암 치료법(예를 들어, 암 백신)에 관심이 증가하고 있는데, 그 이유는, 그러한 치료법이 상기 기술된 단점의 일부를 완화/제거할 수 있기 때문이다. 암 백신은 전형적으로 종양 항원 및 면역자극 분자(예를 들어, 사이토카인 또는 TLR 리간드)로 이루어져 있으며, 그들은 함께 작용하여, 종양 세포를 표적으로 하고 그를 파괴하는 항원-특이적 세포독성 T 세포를 유도한다. 현재의 암 백신은 전형적으로 공유된 종양 항원을 함유하며, 이는 많은 개체에서 관찰되는 종양에서 선택적으로 발현되거나 과-발현되는 고유 단백질(즉, - 개체 내의 모든 정상 세포의 DNA에 의해 인코딩되는 단백질)이다. 그러한 공유된 종양 항원이 특정 유형의 종양을 확인하는데 유용하지만, 그들은 특정 종양 유형에 대해 T-세포 반응을 표적화하기 위한 면역원으로서 이상적이지 않은데, 그 이유는 그들이 자기-관용의 면역 약화 효과를 겪기 때문이다. 따라서, 신생물 백신에 사용될 수 있는 더욱 효율적인 종양 항원의 확인 방법이 필요하다.

발명의 내용

- [0010] **요약**
- [0011] 본 발명은 신생물의 개인맞춤화 치료를 위한 전략, 더욱 특별히, 대상체에서의 종양의 치료를 위한, 본질적으로 종양-특이적 및 환자-특이적 신생-항원의 풀로 이루어진 개인맞춤화 암 백신의 확인 및 용도에 관한 것이다. 하기 기재된 바와 같이, 본 발명은 적어도 부분적으로, 전체 게놈/엑솜(exome) 시퀀싱을 사용하여, 개별 환자의 신생물/종양에 특유하게 존재하는 모든 또는 거의 모든 돌연변이된 신생-항원을 확인할 수 있으며, 이러한 돌연변이된 신생-항원의 집합을 분석하여, 환자의 신생물/종양의 치료를 위한 개인맞춤화 신생물 백신으로 사용하기 위한 특이적인 신생-항원의 최적화된 서브셋을 확인할 수 있다는 발견을 기반으로 한다.
- [0012] 일 양태에서, 본 발명은 신생물을 갖는 것으로 진단된 대상체를 위한 개인맞춤화 신생물 백신의 제조 방법을 제공하며, 이는 신생물에서 복수의 돌연변이를 확인하는 단계, 복수의 돌연변이를 분석하여, 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋을 확인하는 단계로서, 상기 신생-항원 돌연변이가 미스센스 돌연변이, neoORF 돌연변이 및 그들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계, 및 확인된 서브셋에 기초하여, 개인맞춤화 신생물 백신을 생성하는 단계를 포함한다.
- [0013] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 확인 단계가 신생물의 게놈, 전사체(transcriptome) 또는 프로테옴(proteom

e)을 시퀀싱하는 단계를 더 포함하는 것으로 제공된다.

- [0014] 다른 실시형태에 있어서, 분석 단계는 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋과 관련된 하나 이상의 특징을 결정하는 단계로서, 상기 특징이 분자량, 시스테인 함량, 친수성, 소수성, 전하 및 결합 친화성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계; 및 결정된 특징에 기초하여, 확인된 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋 내의 신생-항원 돌연변이의 각각의 순위를 정하는 단계를 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 최상위 5 내지 30개의 신생-항원 돌연변이는 개인맞춤화 신생물 백신에 포함된다. 다른 실시형태에 있어서, 신생-항원 돌연변이는 도 8에 나타난 순서에 따라 순위가 정해진다.
- [0015] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드를 포함한다.
- [0016] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 DNA 분자를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 20개의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 RNA 분자를 포함한다.
- [0017] 실시형태들에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 500 nM 이하의 Kd를 갖는 neoORF 폴리펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 neoORF 돌연변이를 포함한다.
- [0018] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 150 nM 이하의 Kd를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 미스센스 돌연변이를 포함하며, 여기서, 고유 동족 단백질은 1000 nM 이상 또는 150 nM 이하의 Kd를 갖는다.
- [0019] 다른 실시형태에 있어서, 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 5 내지 약 50개 아미노산 범위이다. 다른 실시형태에 있어서, 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 15 내지 약 35개 아미노산 범위이다. 다른 실시형태에 있어서, 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 18 내지 약 30개 아미노산 범위이다. 다른 실시형태에 있어서, 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 6 내지 약 15개 아미노산 범위이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 적어도 약 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 아미노산이다.
- [0020] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 애쥬번트(adjuvant)를 더 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 애쥬번트는 폴리-ICLC, 1018 ISS, 알루미늄 염, 암플리박스(Amplivax), AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드(Imiquimod), ImuFact IMP321, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, JuvImmune, LipoVac, MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드(Montanide) IMS 1312, 몬타나이드 ISA 206, 몬타나이드 ISA 50V, 몬타나이드 ISA-51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, PepTel.RTM, 벡터 시스템, PLGA 마이크로입자, 레시퀴모드(resiquimod), SRL172, 비로솜(Virosome) 및 기타 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, 아퀼라스(Aquila's) QS21 스티물론(stimulon), 바디메잔(vadimezan) 및/또는 AsA404(DMXAA)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시형태에 있어서, 애쥬번트는 폴리-ICLC이다.
- [0021] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 개인맞춤화 신생물 백신을 사용한, 신생물을 갖는 것으로 진단된 대상체의 치료 방법을 포함하며, 이는 신생물에서 복수의 돌연변이를 확인하는 단계; 복수의 돌연변이를 분석하여, 발현된 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋을 확인하는 단계로서, 상기 신생-항원 돌연변이가 미스센스 돌연변이, neoORF 돌연변이 및 그들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계; 확인된 서브셋에 기초하여, 개인맞춤화 신생물 백신을 생성하는 단계; 및 개인맞춤화 신생물 백신을 대상체에게 투여하여, 신생물을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0022] 다른 실시형태에 있어서, 확인 단계는 신생물의 게놈, 전사체 또는 프로테오미를 시퀀싱하는 단계를 더 포함한다.
- [0023] 또 다른 실시형태에 있어서, 분석 단계는 발현된 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋과 관련된 하나 이상의 특징을 결정하는 단계로서, 상기 특징이 분자량, 시스테인 함량, 친수성, 소수성, 전하 및 결합 친화성으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계; 및 결정된 특성에 기초하여, 확인된 적어도 5개의 신생-항원 돌연변이의 서브셋 내의 신생-항원 돌연변이의 각각의 순위를 정하는 단계를 더 포함한다.
- [0024] 일 실시형태에 있어서, 최상위 5 내지 30개의 신생-항원 돌연변이는 개인맞춤화 신생물 백신에 포함된다. 다른 실시형태에 있어서, 신생-항원 돌연변이는 도 8에 나타난 순서에 따라 순위가 정해진다.

- [0025] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 20개의 신생-항원 펩티드를 포함한다.
- [0026] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 20개의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 DNA 분자를 포함한다.
- [0027] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 신생-항원 돌연변이에 상응하는 적어도 20개의 신생-항원 펩티드를 발현할 수 있는 하나 이상의 RNA 분자를 포함한다.
- [0028] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 500 nM 이하의 Kd를 갖는 neoORF 폴리펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 neoORF 돌연변이를 포함한다.
- [0029] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 150 nM 이하의 Kd를 갖는 폴리펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 미스센스 돌연변이를 포함하며, 여기서, 고유 동족 단백질은 1000 nM 이상 또는 150 nM 이하의 Kd를 갖는다.
- [0030] 일 실시형태에 있어서, 적어도 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 5 내지 약 50개 아미노산 범위이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 15 내지 약 35개 아미노산 범위이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 18 내지 약 30개 아미노산 범위이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 약 6 내지 약 15개 아미노산 범위이다. 일 실시형태에 있어서, 적어도 20개의 신생-항원 펩티드는 길이가 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 아미노산이다.
- [0031] 일 실시형태에 있어서, 투여 단계는 생성된 백신을 2개 이상의 서브-폴로 나누는 단계; 및 각각의 서브-폴을 환자의 상이한 위치에 주입하는 단계를 더 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 상이한 위치에 주입되는 각각의 서브-폴은 임의의 단일의 환자 HLA를 표적으로 하는 서브-폴 내의 개별 펩티드의 개수가 1개이거나, 1개 초과 가능한 한 적은 개수이도록 하는 신생-항원 펩티드를 포함한다.
- [0032] 일 실시형태에 있어서, 투여 단계는 생성된 백신을 2개 이상의 서브-폴로 나누는 단계를 더 포함하며, 각각의 서브-폴은 폴 내의 상호작용을 최적화하도록 선택된 적어도 5개의 신생-항원 펩티드를 포함한다.
- [0033] 일 실시형태에 있어서, 최적화는 동일한 폴 내의 신생-항원 펩티드 간의 부정적인 상호작용을 감소시키는 것을 포함한다.
- [0034] 일 실시형태에 있어서, 투여 단계는 수지상 세포(DC) 백신을 전달하는 단계로서, 상기 DC에는 상기 발현되는 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 것으로 예측되는 5개 이상의 신생-항원 돌연변이 중 하나 이상이 로딩(load)되는 단계를 더 포함한다.
- [0035] 다른 양태에 있어서, 본 발명은 상기 기재된 방법에 따라 제조된 개인맞춤화 신생물 백신을 포함한다.
- [0036] **정의**
- [0037] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위하여, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다:
- [0038] 문맥에서 특별히 언급하거나 명백하지 않은 한, 본원에 사용되는 "약"이라는 용어는 당업계에서 정상적인 허용 범위 내로서, 예를 들어 평균의 2 표준 편차 내로서 이해된다. 약은 언급된 값의 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 내로 이해될 수 있다. 문맥에서 달리 명백하지 않은 한, 본원에 제공되는 모든 수치는 약이라는 용어로 수식된다.
- [0039] "작용제"는 임의의 소 분자 화합물, 항체, 핵산 분자 또는 폴리펩티드, 또는 그들의 단편을 의미한다.
- [0040] "개선한다"는 질병(예를 들어, 신생물, 종양 등)의 발생 또는 진행을 감소시키거나, 억제하거나, 약화시키거나, 줄이거나, 저지하거나 안정화시키는 것을 의미한다.
- [0041] "변경"은 당업계에 알려져 있는 표준 방법, 예를 들어, 본원에 기술된 것들에 의해 검출시의 유전자 또는 폴리펩티드의 발현 수준 또는 활성의 변화(증가 또는 감소)를 의미한다. 본원에 사용되는 변경은 발현 수준의 10% 변화, 바람직하게는 발현 수준의 25% 변화, 더욱 바람직하게는 40% 변화, 가장 바람직하게는 50% 이상의 변화를 포함한다.
- [0042] "유사체"는 동일하지 않지만, 유사한 기능적 또는 구조적 특징을 갖는 분자를 의미한다. 예를 들어, 종양 특이

적 신생-항원 폴리펩티드 유사체는 천연-발생 폴리펩티드에 비하여 유사체의 기능을 향상시키는 소정의 생화학적 변형을 갖지만, 상응하는 천연-발생 종양 특이적 신생-항원 폴리펩티드의 생물학적 활성을 유지한다. 그러한 생화학적 변형은 예를 들어, 리간드 결합을 변경시키지 않고, 유사체의 프로테아제 내성, 막 투과성 또는 반감기를 증가시킬 수 있다. 유사체는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.

[0043] "병용 요법"이라는 어구는 신생물/종양 특이적 신생-항원의 풀링된 시료 및 치료제의 동시-작용으로부터 유리한 (상가적 또는 상승적) 효과를 제공하는 것으로 의도되는 특정 치료 접생의 부분으로서 하나 이상의 추가의 치료제의 투여를 포괄한다. 병용의 유리한 효과는 치료제의 병용으로부터 야기되는 약동학적 또는 약력학적 동시-작용을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 전형적으로 병용되는 이들 치료제의 투여는 한정된 기간(선택되는 병용에 따라, 보통 수분, 수시간, 수일 또는 수주)에 걸쳐 수행된다. "병용 요법"은 각각의 치료제가 상이한 시간에 투여되는 순차적 방식에서의 이들 치료제의 투여, 및 실질적으로 동시의 방식에서의 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2개의 투여를 포괄하는 것으로 의도된다. 실질적으로 동시의 투여는 예를 들어, 고정된 비의 각 치료제를 갖는 단일의 캡슐 또는 각각의 치료제에 대한 다중의, 단일의 캡슐을 대상체에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 하나의 병용은 동시의 또는 상이한 시간의 종양 특이적 신생-항원의 풀링된 시료 및 적어도 하나의 추가의 치료제(예를 들어, 화학치료제, 항-혈관신생제, 면역억제제, 항-염증제 등)를 포함할 수 있거나, 그들은 2개의 화합물을 포함하는 단일의 동시-제형화된 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 다른 예로서, 본 발명의 병용(예를 들어, 종양 특이적 신생-항원의 풀링된 시료 및 적어도 하나의 추가의 치료제)은 동시에 또는 상이한 시간에 투여될 수 있는 개별 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 각 치료제의 순차적인 또는 실질적으로 동시의 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 피하 경로, 근육내 경로, 점막 조직(예를 들어, 코, 입, 질 및 직장)을 통한 직접 흡수 및 안구 경로(예를 들어, 유리체내, 안구내 등)를 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 시행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 병용의 하나의 성분은 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 한편, 병용의 다른 성분(들)은 경구 투여될 수 있다. 성분은 임의의 치료적으로 유효한 순서로 투여될 수 있다.

[0044] "병용"이라는 어구는 병용 요법의 부분으로서 유용한 화합물 또는 비-약물 치료법의 균을 포괄한다.

[0045] 이러한 개시내용에서, "포괄한다", "포함하는", "함유하는" 및 "갖는" 등은 미국 특허법에서 그들에 제공되는 의미를 가질 수 있고, "포괄하다", "포괄하는" 등을 의미할 수 있으며; "본질적으로 ~로 이루어진" 또는 "~로 본질적으로 이루어진" 등은 미국 특허법에서 제공되는 의미를 갖고, 상기 용어는 제약을 두지 않는 것으로, 언급된 것의 기본적인 또는 신규한 특징들이 언급되는 것이 추가로 존재함으로 인해 변화하지 않는 한 추가로 언급되는 것이 더 존재할 수 있으나, 종래 기술의 실시형태는 제외한다.

[0046] "대조군"은 표준 또는 참조 조건을 의미한다.

[0047] "질병"은 세포, 조직 또는 기관의 정상 기능을 손상시키거나 그를 간섭하는 임의의 질환 또는 장애를 의미한다.

[0048] "유효량"은 미처리 환자에 비한 질병(예를 들어, 신생물/종양)의 증상을 개선시키는데 필요한 양을 의미한다. 질병의 치료적 처치를 위해 본 발명을 실시하는데 사용되는 활성 화합물(들)의 유효량은 투여 방식, 대상체의 연령, 체중 및 일반 건강에 따라 달라진다. 궁극적으로, 주치의 또는 수의사는 적절한 양 및 투여 요법을 결정할 것이다. 그러한 양은 "유효한" 양으로 지칭된다.

[0049] "단편"은 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 부분을 의미한다. 이러한 부분은 바람직하게는 참조 핵산 분자 또는 폴리펩티드의 전체 길이의 적어도 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90%를 함유한다. 단편은 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 뉴클레오티드 또는 아미노산을 함유할 수 있다.

[0050] "혼성화"는 상보성 핵염기 간의 왓슨-크릭(Watson-Crick) 또는 후그스틴(Hoogsteen) 또는 역전된 후그스틴 수소 결합일 수 있는 수소 결합을 의미한다. 예를 들어, 아데닌 및 티민은 수소 결합의 형성을 통해 쌍을 이루는 상보성 핵염기이다.

[0051] "억제성 핵산"은 포유류 세포에게 투여되는 경우, 표적 핵산의 발현의 감소(예를 들어, 10%, 25%, 50%, 75% 또는 심지어 90 내지 100%)를 야기하는 이중-가닥 RNA, siRNA, shRNA 또는 안티센스 RNA 또는 그들의 부분, 또는 그들의 모방체를 의미한다. 전형적으로, 핵산 억제제는 표적 핵산 분자의 적어도 일부분 또는 그의 오솔로그(ortholog)를 포함하거나, 표적 핵산 분자의 상보성 가닥의 적어도 일부분을 포함한다. 예를 들어, 억제성 핵산 분자는 본원에 기술된 임의의 또는 모든 핵산의 적어도 일부분을 포함한다.

- [0052] "단리된 폴리뉴클레오티드"는 유기체의 천연-발생 게놈에서 - 또는 유기체로부터 유래된 신생물/종양의 게놈 DNA에서 - 본 발명의 핵산 분자가 유래되는 유전자가 없는 핵산(예를 들어, DNA)을 의미한다. 따라서, 상기 용어는 예를 들어, 벡터로; 자가 복제 플라스미드 또는 바이러스로; 또는 원핵생물 또는 진핵생물의 게놈 DNA로 혼입되거나; 다른 서열과 독립적으로 개별 분자(예를 들어, PCR 또는 제한 엔도뉴클레아제 분해에 의해 생성된 cDNA 또는 게놈 또는 cDNA 단편)로서 존재하는 재조합 DNA(예를 들어, 환자의 종양에서 확인된 neoORF, 리드-쓰루(read-through) 또는 InDel 유래 폴리펩티드를 코딩하는 DNA)를 포함한다. 또한, 상기 용어는 DNA 분자로부터 전사된 RNA 분자 및 추가의 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 하이브리드 유전자의 부분인 재조합 DNA를 포함한다.
- [0053] "단리된 폴리펩티드"는 천연적으로 그것과 동반되는 성분으로부터 분리된 본 발명의 폴리펩티드를 의미한다. 전형적으로, 폴리펩티드는 그것이 천연적으로 회합되어 있는 단백질 및 천연-발생 유기 분자가 중량 기준으로 적어도 60% 없는 경우, 단리된 것이다. 바람직하게는, 제제는 중량 기준으로 적어도 75%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 본 발명의 폴리펩티드이다. 본 발명의 단리된 폴리펩티드는 예를 들어, 천연 공급원으로부터의 추출에 의해, 그러한 폴리펩티드를 인코딩하는 재조합 핵산의 발현에 의해; 또는 단백질의 화학적 합성에 의해 획득될 수 있다. 순도는 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0054] "리간드"는 수용체의 구조와 상보적인 구조를 가지며, 수용체와 복합체를 형성할 수 있는 분자를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명에 따르면, 리간드는 펩티드 또는 펩티드 단편이 MHC 클래스(class) I 또는 MHC 클래스 II의 단백질과 복합체를 형성할 수 있도록 적합한 길이 및 그의 아미노산 서열에 적합한 결합 모티프를 갖는 펩티드 또는 펩티드 단편을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0055] 이러한 문헌의 목적을 위한 "돌연변이"는 동일한 환자의 상응하는 정상 DNA 시료에서 관찰되지 않는 환자의 종양 DNA 시료에서 관찰되는 DNA 서열을 의미한다. 또한, "돌연변이"는 개별 유전자에 대하여 알려져 있는 정보에 기초하여 예상되는 변이에 기인하지 않으며, 예를 들어, 환자의 종양 세포에서 특이적으로 변경된 하나 이상의 유전자의 스플라이싱 패턴의 신규한 변이인 것으로 합리적으로 고려되는 환자 유래의 RNA의 서열의 패턴을 말할 수 있다.
- [0056] "신생-항원" 또는 "신생 항원성"은 게놈 인코딩된 단백질의 아미노산 서열을 변경시키는 종양-특이적 돌연변이(들)로부터 야기되는 종양 항원의 부류를 의미한다.
- [0057] "신생물"이란, 부적절하게 높은 수준의 세포 분열, 부적절하게 낮은 수준의 아포토시스(apoptosis) 또는 둘 모두에 의해 야기되거나 그로 이어지는 임의의 질병을 의미한다. 예를 들어, 암은 신생물의 일 예이다. 암의 예에는 제한 없이, 백혈병(예를 들어, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병, 만성 백혈병, 만성 골수구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 진성 적혈구증가증, 림프종(호지킨병, 비-호지킨병), 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 중쇄병 및 고형 종양, 예를 들어 육종 및 암종(예를 들어, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유양종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간암, 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 정소암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교세포종, 슈만세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막 모세포종)이 포함된다. 림프구증식 장애도 또한 증식성 질병인 것으로 여겨진다.
- [0058] 문맥에서 특별히 언급하거나 명백하지 않은 한, 본원에 사용되는 "또는"이라는 용어는 포괄적인 것으로 이해된다. 문맥에서 특별히 언급하거나 명백하지 않은 한, 본원에 사용되는 "하나의(a, an)" 및 "상기(the)"이라는 용어는 단수 또는 복수인 것으로 이해된다.
- [0059] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 목적인 동물을 말한다. 오직 예시로서, 대상체는 인간 또는 비-인간 포유류, 예를 들어, 비-인간 영장류, 소, 말, 개, 양 또는 고양이를 포함하나 이들에 한정되지 않는 포유류를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0060] "약제학적으로 허용가능한"은 미국 연방 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 승인가능하거나, 인간을 포함하는 동물에서의 사용에 대해 미국 약전 또는 일반적으로 인정되는 기타 약전에 열거됨을 의미한다.
- [0061] "약제학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제"는 작용제와 함께 대상체에게 투여될 수 있고, 그의 약리

학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료량의 작용제를 전달하기에 충분한 용량으로 투여되는 경우에 비독성인 부형제, 담체 또는 희석제를 말한다.

[0062] 본원에 열거된 바와 같은 풀링된 중양 특이적 신생-항원의 "약제학적으로 허용가능한 염"은 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 또는 동물의 조직과의 접촉에 적합한 것으로 당업계에 일반적으로 고려되는 산 또는 염기 염일 수 있다. 그러한 염은 염기성 잔기, 예를 들어, 아민의 무기 및 유기산 염, 및 산성 잔기, 예를 들어, 카복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함한다. 구체적인 약제학적 염에는 산, 예를 들어, 염산, 인산, 브롬화수소산, 말산, 글리콜산, 푸마르산, 황산, 설패산, 설패닐산, 포름산, 툴루엔설패산, 메탄설패산, 벤젠 설패산, 에탄 디설패산, 2-하이드록시에틸설패산, 질산, 벤조산, 2-아세톡시벤조산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 스테아르산, 살리실산, 글루탐산, 아스코르브산, 파모산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 프로피온산, 하이드록시말레산, 하이드로요오드산, 페닐아세트산, 알칸산, 예를 들어, 아세트산, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (여기서, n 은 0 내지 4임) 등의 염이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 유사하게, 약제학적으로 허용가능한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄을 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 당업자는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418 (1985)]에 열거된 것들을 포함하는 본원에 제공된 풀링된 중양 특이적 신생-항원을 위한 추가의 약제학적으로 허용가능한 염을 인식할 것이다. 일반적으로, 약제학적으로 허용가능한 산 또는 염기 염은 임의의 통상의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 약술하면, 그러한 염은 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 적절한 용매 중에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0063] 본원에 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는", "예방", "예방적 처치" 등은 질병 또는 질환을 갖지 않으나, 질병 또는 질환이 발생할 위험이 있거나, 질병 또는 질환이 발생하기 쉬운 대상체에서 질병 또는 질환의 발생 가능성을 감소시키는 것을 말한다.

[0064] "프라이머 세트"는 예를 들어, PCR을 위해 사용될 수 있는 올리고뉴클레오타이드의 세트를 의미한다. 프라이머 세트는 적어도 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600 개 이상의 프라이머로 이루어질 것이다.

[0065] "주 조직적합성 복합체(MHC)의 단백질 또는 분자", "MHC 분자", "MHC 단백질" 또는 "HLA 단백질"은 특히, 단백질 항원의 단백질 가수분해적 절단으로부터 야기되며, 잠재적인 T-세포 에피토프를 나타내는 펩티드에 결합하여, 그들을 세포 표면으로 수송하고, 그들을 거기서 특정 세포, 특히, 나이브(naive) T-세포, 세포독성 T-림프구 또는 T-헬퍼(helper) 세포에 제시할 수 있는 단백질을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 계놈 내의 주 조직적합성 복합체는 유전자 산물이 세포 표면 상에서 발현되며, 내인성 및/또는 외래 항원과의 결합 및 이의 제시와, 이에 따른, 면역 과정의 조절에 중요한 유전 영역을 포함한다. 주 조직적합성 복합체는 상이한 단백질을 코딩하는 2개의 유전자 군으로 분류된다: MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II의 분자. 2개의 MHC 클래스의 분자는 상이한 항원 공급원에 대해 특수화된다. MHC 클래스 I의 분자가 통상 내인적으로 합성된 항원, 예를 들어, 바이러스 단백질 및 중양 항원을 제시하나, 이들에 제한되지 않는다. MHC 클래스 II의 분자는 외인성 공급원, 예를 들어, 박테리아 산물로부터 유래되는 단백질 항원을 제시한다. 2개의 MHC 클래스의 세포 생물학 및 발현 패턴은 이들 상이한 역할에 적응된다.

[0066] 클래스 I의 MHC 분자는 중쇄 및 경쇄로 이루어지며, 이러한 펩티드가 적합한 결합 모티프를 갖는다면, 약 8 내지 11개 아미노산이나, 보통 9 또는 10개인 아미노산의 펩티드에 결합하고, 그것을 나이브 및 세포독성 T-림프구에 제시할 수 있다. 클래스 I의 MHC 분자에 의해 결합된 펩티드는 전형적으로 그러나 비배타적으로 내인성 단백질 항원에서 기원한다. 클래스 I의 MHC 분자의 중쇄는 바람직하게는 HLA-A, HLA-B 또는 HLA-C 단량체이며, 경쇄는 β -2-마이크로글로불린이다.

[0067] 클래스 II의 MHC 분자는 α -쇄 및 β -쇄로 이루어지며, 펩티드가 적합한 결합 모티프를 갖는다면, 약 15 내지 24개 아미노산의 펩티드에 결합하고, 그것을 T-헬퍼 세포에 제시할 수 있다. 클래스 II의 MHC 분자에 의해 결합된 펩티드는 보통 세포외 또는 외인성 단백질 항원으로부터 기원한다. α -쇄 및 β -쇄는 특히, HLA-DR, HLA-DQ 및 HLA-DP 단량체이다.

[0068] 본원에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 약칭인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50으로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수의 조합 또는 하위-범위, 및 상기 언급된 정수 사이에 개재되는 모든 소수의 값,

예를 들어, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 및 1.9를 포함하는 것으로 이해된다. 하위-범위에 관하여, 범위의 어느 하나의 중점으로부터 연장되는 "내재(nested) 하위-범위"가 구체적으로 고려된다. 예를 들어, 예시적인 범위 1 내지 50의 내재 하위-범위는 하나의 방향으로 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30 및 1 내지 40, 또는 다른 방향으로 50 내지 40, 50 내지 30, 50 내지 20 및 50 내지 10을 포함할 수 있다.

[0069] "수용체"는 리간드에 결합할 수 있는 생물학적 분자 또는 분자 그룹핑(grouping)을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 수용체는 세포, 세포 형성 또는 유기체에서 정보를 전달하는데 기여할 수 있다. 수용체는 적어도 하나의 수용체 유닛을 포함하고, 빈번하게 2개 이상의 수용체 유닛을 포함하고, 각각의 수용체 유닛은 단백질 분자, 특히 당단백질 분자로 이루어질 수 있다. 수용체는 리간드의 구조에 상보적인 구조를 갖고 결합 파트너로서 리간드와 함께 복합체를 형성할 수 있다. 신호전달 정보는 세포 표면 상의 리간드와의 결합 후에 수용체의 입체형태 변화에 의해 전달된다. 본 발명에 따르면, 수용체는 리간드, 특히 적합한 길이의 펩티드 또는 펩티드 단편과 함께 수용체/리간드 복합체를 형성할 수 있는 MHC 클래스 I 및 II의 특정 단백질을 말할 수 있다.

[0070] 또한, "수용체/리간드 복합체"는 "수용체/펩티드 복합체" 또는 "수용체/펩티드 단편 복합체", 특히 클래스 I 또는 클래스 II의 펩티드- 또는 펩티드 단편-제시 MHC 분자를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0071] "감소한다"는 적어도 10%, 25%, 50%, 75% 또는 100%의 음의 변경을 의미한다.

[0072] "참조"는 표준 또는 대조군 조건을 의미한다.

[0073] "참조 서열"은 서열 비교를 위한 기준으로 사용되는 정의된 서열이다. 참조 서열은 특정 서열의 서브셋 또는 전체; 예를 들어, 전장 cDNA 또는 게놈 서열의 세그먼트 또는 완전한 cDNA 또는 게놈 서열일 수 있다. 폴리펩티드에 있어서, 참조 폴리펩티드 서열의 길이는 일반적으로, 적어도 약 10 내지 2,000개 아미노산, 10 내지 1,500, 10 내지 1,000, 10 내지 500 또는 10 내지 100개일 것이다. 바람직하게는 참조 폴리펩티드 서열의 길이는 적어도 약 10 내지 50개 아미노산, 더욱 바람직하게는 적어도 약 10 내지 40개 아미노산, 더더욱 바람직하게는 약 10 내지 30개 아미노산, 약 10 내지 20개 아미노산, 약 15 내지 25개 아미노산 또는 약 20개 아미노산일 수 있다. 핵산에 있어서, 참조 핵산 서열의 길이는 일반적으로 적어도 약 50개 뉴클레오티드, 바람직하게는 적어도 약 60개 뉴클레오티드, 더욱 바람직하게는 적어도 약 75개 뉴클레오티드, 더더욱 바람직하게는 약 100개 뉴클레오티드 또는 약 300개 뉴클레오티드, 또는 그 근처 또는 그 사이의 임의의 정수일 것이다.

[0074] "특이적으로 결합한다"는 본 발명의 폴리펩티드를 인식하고 이에 결합하지만, 실질적으로 시료, 예를 들어, 생물학적 시료 중 기타 분자를 인식하고 이에 결합하지 않는 화합물 또는 항체를 의미한다.

[0075] 본 발명의 방법에 유용한 핵산 분자는 본 발명의 폴리펩티드 또는 그의 단편을 인코딩하는 임의의 핵산 분자를 포함한다. 그러한 핵산 분자는 내인성 핵산 서열과 100% 동일할 필요가 없지만, 전형적으로 상당한 동일성을 나타낼 것이다. 내인성 서열에 대한 "상당한 동일성"을 갖는 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 이중-가닥 핵산 분자의 적어도 하나의 가닥과 혼성화할 수 있다. "혼성화한다"는 다양한 엄격성 조건하에 상보적 폴리뉴클레오티드 서열(예를 들어, 본원에 기재된 유전자), 또는 그의 부분 사이에 이중-가닥 분자를 형성하기 위해 쌍을 이루는 것을 의미한다(예를 들어, 문헌[Wahl, G. M. and S. L. Berger (1987) *Methods Enzymol.* 152:399]; [Kimmel, A. R. (1987) *Methods Enzymol.* 152:507] 참조).

[0076] 예를 들어, 엄격성 염 농도는 대개 약 750 mM NaCl 및 75 mM 시트르산삼나트륨 미만, 바람직하게는 약 500 mM NaCl 및 50 mM 시트르산삼나트륨 미만, 더욱 바람직하게는 약 250 mM NaCl 및 25 mM 시트르산삼나트륨 미만일 것이다. 저 엄격성 혼성화는 유기 용매, 예를 들어 포름아미드의 부재하에 수득될 수 있는 한편, 고 엄격성 혼성화는 적어도 약 35%의 포름아미드, 더욱 바람직하게는 적어도 약 50%의 포름아미드 존재하에 수득될 수 있다. 엄격성 온도 조건은 대개 적어도 약 30°C, 더욱 바람직하게는 적어도 약 37°C, 가장 바람직하게는 적어도 약 42°C의 온도를 포함할 것이다. 추가의 파라미터, 예를 들어, 혼성화 시간, 세제, 예를 들어 황산도데실나트륨(SDS)의 농도, 및 캐리어 DNA의 포함 또는 배제를 변화시키는 것은 당업자에게 널리 알려져 있다. 다양한 수준의 엄격성이 이들 다양한 조건을 필요에 따라 조합함으로써 달성된다. 바람직한 실시형태에 있어서, 혼성화는 30°C에서, 750 mM NaCl, 75 mM 시트르산삼나트륨, 및 1% SDS 중에서 발생할 것이다. 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 혼성화는 37°C에서, 500 mM NaCl, 50 mM 시트르산삼나트륨, 1% SDS, 35% 포름아미드, 및 100 µg/ml의 변성 연어 정자 DNA(ssDNA) 중에서 발생할 것이다. 가장 바람직한 실시형태에 있어서, 혼성화는 42°C에서, 250 mM NaCl, 25 mM 시트르산삼나트륨, 1% SDS, 50% 포름아미드, 및 200 µg/ml의 ssDNA 중에서 발생할 것이다. 이들 조건의 유용한 변화는 당업자에게 쉽게 이해될 것이다.

[0077] 대부분의 응용에 있어서, 혼성화 후의 세척 단계 또한 엄격성이 달라질 것이다. 세척 엄격성 조건은 염 농도 및

온도에 의해 정의될 수 있다. 상기와 같이, 세척 엄격성은 염 농도를 감소시킴으로써 또는 온도를 상승시킴으로써 증가할 수 있다. 예를 들어, 세척 단계를 위한 엄격성 염 농도는, 바람직하게는 약 30 mM NaCl 및 3 mM 시트르산삼나트륨 미만, 가장 바람직하게는 약 15 mM NaCl 및 1.5 mM 시트르산삼나트륨 미만일 것이다. 세척 단계를 위한 엄격성 온도 조건은 대개, 적어도 약 25°C, 더욱 바람직하게는 적어도 약 42°C, 더더욱 바람직하게는 적어도 약 68°C의 온도를 포함할 것이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 세척 단계는 25°C에서, 30 mM NaCl, 3 mM 시트르산삼나트륨, 및 0.1% SDS 중에서 일어날 것이다. 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 세척 단계는 42°C에서, 15 mM NaCl, 1.5 mM 시트르산삼나트륨, 및 0.1% SDS 중에서 일어날 것이다. 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 세척 단계는 68°C에서, 15 mM NaCl, 1.5 mM 시트르산삼나트륨, 및 0.1% SDS 중에서 일어날 것이다. 이들 조건의 추가의 변이도 당업자에게 쉽게 이해될 것이다. 혼성화 기술은 당업자에게 널리 알려져 있고, 예를 들어 문헌 [Benton and Davis (Science 196:180, 1977)]; 문헌 [Grunstein and Hogness (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 72:3961, 1975)]; 문헌 [Ausubel et al. (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York, 2001)]; 문헌 [Berger and Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, 1987, Academic Press, New York)]; 및 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York]에 기재되어 있다.

- [0078] "상당히 동일한"은 참조 아미노산 서열(예를 들어, 본원에 기재된 아미노산 서열 중 임의의 것) 또는 핵산 서열(예를 들어, 본원에 기재된 핵산 서열 중 임의의 것)에 대하여 적어도 50% 동일성을 나타내는 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 의미한다. 바람직하게는, 그러한 서열은 아미노산 또는 핵산 수준에서, 비교를 위해 사용되는 서열과 적어도 60%, 더욱 바람직하게는 80% 또는 85%, 더욱 바람직하게는 90%, 95% 또는 심지어 99% 동일하다.
- [0079] 서열 동일성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어(예를 들어, 위스콘신 생명공학 센터 대학, 제네틱스 컴퓨터 그룹(Genetics Computer Group)(1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705)의 서열 분석 소프트웨어 패키지, BLAST, BESTFIT, GAP 또는 PILEUP/PRETTYBOX 프로그램)를 사용하여 측정된다. 그러한 소프트웨어는 상동성의 정도를 다양한 치환, 결실 및/또는 기타 변형으로 지정함으로써 동일하거나 유사한 서열을 매치시킨다. 보존적 치환은 전형적으로 하기의 군 내의 치환을 포함한다: 글리신, 알라닌; 발린, 이소류신, 류신; 아스파르트산, 글루탐산, 아스파라긴, 글루타민; 세린, 트레오닌; 라이신, 아르기닌; 및 페닐알라닌, 티로신. 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 방법에서, BLAST 프로그램이 사용될 수 있으며, e^{-3} 내지 e^{-100} 의 확률 점수는 밀접하게 관련된 서열을 나타낸다.
- [0080] "T-세포 에피토프"는 펩티드-제시 MHC 분자의 클래스 I 또는 II의 MHC 분자 또는 MHC 복합체의 형태에 의해 결합된 다음, 이러한 형태에서 나이브 T-세포, 세포독성 T-림프구 또는 T-헬퍼 세포에 의해 인식되고 결합될 수 있는 펩티드 서열을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0081] 본원에 사용되는 "치료한다", "치료된", "치료하는", "치료" 등이라는 용어는 그(예를 들어, 신생물 또는 종양)와 관련된 장애 및/또는 증상을 감소시키거나 개선하는 것을 말한다. 배제하는 것은 아니지만, 장애 또는 질환의 치료는 장애, 질환, 또는 이와 관련된 증상이 완전히 제거될 것을 요하지 않는 것이 인식될 것이다.
- [0082] "치료 효과"라는 용어는 장애(예를 들어, 신생물 또는 종양)의 증상 또는 그의 관련 병증 중 하나 이상의 어느 정도의 경감을 말한다. 본원에 사용되는 "치료적 유효량"은 세포 또는 대상체로의 단일 또는 다중 용량 투여시에, 그러한 치료의 부재하에 예상되는 것을 능가하는, 그러한 장애를 갖는 환자의 생존력의 연장, 장애의 하나 이상의 증후 또는 증상의 감소, 예방 또는 지연 등에 있어서 효과적인 작용제의 양을 말한다. "치료적 유효량"은 치료 효과를 달성하는데 필요한 양을 정량화하는 것으로 의도된다. 당업계의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 "치료적 유효량"(예를 들어, ED50)을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 요망되는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 약제학적 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 투여를 시작하고, 요망되는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차 증가시킬 수 있다.
- [0083] 약제학적 조성물은 전형적으로 1일 체중 킬로그램당 약 0.0001 mg 내지 약 200 mg의 화합물의 투여량을 제공해야 한다. 예를 들어, 인간 환자로의 전신 투여를 위한 투여량은 0.01 내지 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 20 내지 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 5 내지 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 75 내지 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 100 내지 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 250 내지 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 500 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 1 내지 10 mg/kg, 5 내지 50 mg/kg, 25 내지 75 mg/kg, 50 내지 100 mg/kg, 100 내지 250 mg/kg, 50 내지 100 mg/kg, 250 내지 500 mg/kg, 500 내지 750 mg/kg, 750 내지 1000 mg/kg, 1000 내지 1500 mg/kg, 1500 내지 2000 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg 또는 200 mg/kg 범위일 수 있다. 약제학적 단위 투여 형태는 단위 투여 형태마다 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 예를 들어, 약 100 내지 약 2500 mg의 화합물 또는 필수 성분의 조합을 제

공하도록 제조된다.

- [0084] "백신"은 질병(예를 들어, 신생물/종양)의 예방 및/또는 치료를 위해 면역성을 생성하는 조성물을 의미하는 것으로서 이해되어야 한다. 따라서, 백신은 항원을 포함하는 약제이고 백신접종에 의해 특이적 방어 및 보호 물질을 생성하기 위해 인간 또는 동물에서 사용되는 것으로 의도된다.
- [0085] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 화학기의 목록의 언급은 임의의 단일기 또는 열거된 기의 조합으로서의 변수의 정의를 포함한다. 본원의 변수 또는 양태에 대한 실시형태의 언급은 임의의 단일의 실시형태 또는 임의의 다른 실시형태 또는 그의 부분과의 조합으로서의 실시형태를 포함한다.
- [0086] 본원에 제공된 임의의 조성물 또는 방법은 본원에 제공된 임의의 다른 조성물 및 방법 중 하나 이상과 병용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0087] 본 개시내용의 상기 언급된 특징 및 이점, 및 기타 특징 및 이점은 하기의 도면과 함께 하기의 상세한 설명을 확인하는 경우 더 잘 이해될 것이다:

도 1은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 개인맞춤화 암 백신을 제조하기 위한 흐름도를 도시한 것이다.

도 2는 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라 흑색종 환자를 위한 암 백신을 생성하기 위한 사전-처리 단계에 대한 흐름도를 보여준다.

도 3은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라 초기 환자 집단 연구를 다루기 위한 방법을 도시한 흐름도이다. 5명의 환자를 제1 코호트(cohort)에서 예상되는 안전한 용량 수준으로 처치할 수 있다. 1차 안전성 종점(primary safety endpoint)에서 또는 그 이전에 이들 5명의 환자 중 2명 미만에서 용량 제한 독성이 발생하면, 10명의 환자를 그 용량 수준으로 더 동원하여, 환자 집단의 분석을 확대할 수 있다(예를 들어, 효능, 안전성 등의 평가를 위해). 2명 이상의 용량 제한 독성(DLT)이 관찰되면, 폴리-ICLC의 용량을 50%로 감소시키고, 5명의 추가의 환자를 처치할 수 있다. 이들 5명의 환자 중 2명 미만에서 용량 제한 독성이 발생하면, 10명의 환자를 그 용량 수준으로 더 동원할 수 있다. 그러나, 감소된 폴리-ICLC 수준에서 2명 이상의 환자에서 DLT가 발생하면, 연구는 중단될 것이다.

도 4a 및 도 4b는 각각 상이한 유형의 별개의 돌연변이 및 neoORF의 예를 보여준다.

도 5는 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 프라임 부스트(prime boost) 전략에 기초한 면역화 스케줄을 예시한다. 다중의 면역화는 처음 약 3주에 걸쳐 일어나서, 면역 반응의 프라이밍 단계 동안 초기의 고도의 항원 노출을 유지할 수 있다. 그 다음, 환자를 8주 동안 휴지시켜, 기억 T 세포가 발생하게 할 수 있으며, 그 다음, 이들 T 세포를 부스팅시켜, 강력한 진행 반응을 유지할 것이다.

도 6은 본 발명의 예시적인 양태에 따른 1차 면역학적 종점을 나타내는 시각표를 보여준다.

도 7은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 신규 면역의 자극과 결합된 국소 면역 억제의 경감의 조합을 평가하기 위한 체크포인트 차단 항체를 사용한 동시-치료법을 시행하기 위한 시각표를 예시한 것이다. 도식에 나타낸 바와 같이, 체크포인트 차단 치료법, 예를 들어, 본원에 나타낸 바와 같은 항-PDL1에 적절한 후보로서 참가하는 환자를 참가시키고 즉시 항체로 처치하면서, 백신을 제조할 수 있다. 그 다음, 환자에 백신접종할 수 있다. 프라이밍 단계의 백신접종이 일어나는 동안 체크포인트 차단 항체 투여를 계속하거나 아마도 연기할 수 있다.

도 8은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 상이한 신생-항원 돌연변이에 대한 순위 지정을 보여주는 표이다.

도 9는 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 4개의 하위군의 폴로의 개별 신생-항원 펩티드의 약물 산물 처리를 도시한 개략도를 보여준다.

도 10은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따른 종양 신생항원을 체계적으로 발견하기 위한 전략의 개략도를 보여준다. 암 시료에서의 종양 특이적 돌연변이는 전체-엑솜(WES) 또는 전체-게놈 시퀀싱(WGS)을 사용하여 검출되고, 돌연변이 호출 알고리즘(예를 들어, Mutect)의 적용을 통해 확인될 수 있다. 이후에, 후보 신생에피토프는 충분히 입증되어 있는 알고리즘(예를 들어, NetMHCpan)을 사용하여 예측될 수 있으며, 그들의 확인은 펩티드-HLA 결합에 대한 실험적 입증에 의해, 그리고 RNA 수준에서의 유전자 발현의 확인에 의해 개선될 수 있다. 이후에, 이들 후보 신생항원을 종양-특이적 T 세포 반응을 자극하는 그들의 능력에 대하여 시험할 수 있다.

도 11a 내지 도 11c는 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서 신생항원을 생성하는 잠재력을 갖는 점 돌연변이의 부류의 빈도를 보여준다. 91건의 CLL 사례로부터 생성된 WES 및 WGS 데이터의 분석에 의해, (a) 미스센스 돌연변이가 신생-에피토프를 생성하는 잠재력을 갖는 가장 빈번한 체세포 변경의 부류인 한편, (b) 프레임쉬프트 사입 및 결실, 및 (c) 스플라이스-부위 돌연변이가 덜 흔한 사례를 이루는 것이 드러났다.

도 12a 내지 도 12d는 기능적으로-정의된 신생에피토프 및 CLL 사례에 대한 NetMHCpan 예측 알고리즘의 응용을 도시한 것이다. 도 12a는 예측된 결합 친화성을 기반으로 분류된, NetMHCpan에 의해 시험된, 문헌에 보고된 33개의 기능적으로 확인된 암 신생에피토프의 그들의 알려져 있는 제한 HLA 대립형질로의 예측된 결합(IC50)을 보여준다. 도 12b는 HLA 타이핑 정보가 이용가능한 31명의 CLL 환자에 걸쳐 150 nM 미만(흑색) 및 150 내지 500 nM(회색)의 HLA 결합 친화성을 갖는 예측된 펩티드의 수의 분포를 보여준다. 도 12c는 합성된 펩티드를 사용한 경쟁적 MHC I 대립형질-결합 분석법을 사용하여, HLA-A 및 -B 대립형질 결합에 대한, 4명의 환자 유래의 펩티드의 예측된 결합(NetMHCpan에 의해 500 nM 미만의 IC50)을 실험적으로 결정된 결합 친화성과 비교하는 그래프를 보여준다. 실험적 결합(IC50 < 500 nM)의 증거가 있는 예측된 펩티드의 백분율이 나타나 있다. 도 12d는 HLA 타이핑 및 아피메트릭스(Affymetrix) U133 2.0+ 유전자 발현 데이터가 이용가능한 26명의 CLL 환자로부터, 모든 체세포 돌연변이된 유전자에 대하여(n=347), 그리고 500 nM 미만의 IC50의 예측된 HLA 결합 점수를 갖는 신생에피토프를 인코딩하는 유전자 돌연변이의 서브셋에 대하여(n=180), 유전자 발현의 분포를 시험하였다. 부재-저: 가장 낮은 사분위수 발현 내의 유전자; 중간: 2개의 중간 사분위수 발현 내의 유전자; 및 고: 가장 높은 사분위수의 발현 내의 유전자.

도 13A 및 도 13B는 도 12d에서와 같으나, 개별적으로 9-mer(도 13A) 및 10-mer 펩티드(도 13B)에 대한 동일한 데이터를 보여준다. 각 경우에, 실험적 결합의 증거가 있는, 150 nM 미만 및 150 내지 500 nM의 예측된 IC50을 갖는 펩티드의 백분율이 나타나 있다.

도 14A 내지 도 14c는 환자 1에서 ALMS1 및 C6ORF89의 돌연변이가 면역원성 펩티드를 생성하는 것을 도시한 것이다. 도 14A는 25개의 미스센스 돌연변이가 환자 1 CLL 세포에서 확인되었으며, 이로부터 13개의 돌연변이 유래의 30개의 펩티드가 환자 1의 MHC 클래스 I 대립형질에 결합하는 것으로 예측됨을 보여준다. 9개의 돌연변이 유래의 총 14개의 펩티드가 HLA에 결합하는 것으로 실험적으로 확인하였다. 환자 1 유래의 이식후 T 세포(7년)를 풀마다 유사한 예측된 HLA 결합을 갖는 6개의 돌연변이된 펩티드로 된 5개의 풀을 사용하여, 4주 동안 생체 외에서 주마다 자극한 후에, IFN- γ ELISPOT 분석법으로 시험하였다. 도 14B는 T 세포에 의한 증가된 IFN- γ 분비가 풀 2 펩티드에 대하여 검출되었음을 보여준다. 음성 대조군 - 관련없는 Tax 펩티드; 양성 대조군 - PHA. 도 14c는 풀 2 펩티드 중에서, 환자 1 T 세포가 돌연변이된 ALMS1 및 C6ORF89 펩티드에 반응성이었음을 보여준다(우측 패널; 2벌의 웰로부터의 평균 결과가 나타나 있음). 좌측 패널-돌연변이된 및 야생형 ALMS1 및 C6ORF89 펩티드의 예측 및 실험 IC50 점수(nM).

도 15는 FNDC3B, C6orf89 및 ALMS1 내의 돌연변이 부위 근처의 서열 환경에 진화적 보존이 결합되어 있음을 예시한다. 각각의 유전자로부터 생성된 신생에피토프는 네모 안에 있다. 적색-4개 모두의 중에서 보존된 아미노산(aa); 청색-4개의 중 중 적어도 2개의 중에서 보존된 aa; 흑색-종들 간의 보존 부재.

도 16은 FNDC3B, C6orf89 및 ALMS1 유전자에서 보고된 체세포 돌연변이의 국소화를 보여준다. CLL 환자 1 및 2의 FNDC3B, C6orf89 및 ALMS1에서 확인된 미스센스 돌연변이가 암에 대해 이전에 보고된 이들 유전자의 체세포 돌연변이(COSMIC 데이터베이스)와 비교되어 있다.

도 17은 돌연변이된 FNDC3B가 환자 2에서 천연 면역원성 신생에피토프를 생성하는 것을 보여준다. 도 17A는 26개의 미스센스 돌연변이가 환자 2 CLL 세포에서 확인되었으며, 이로부터 16개의 돌연변이 유래의 37개 펩티드가 환자 2의 MHC 클래스 I 대립형질에 결합하는 것으로 예측되었음을 보여준다. 12개의 돌연변이 유래의 총 18개의 펩티드가 결합하는 것으로 실험적으로 확인하였다. 환자 2 유래의 이식후 T 세포(3년)를 생체외에서 2주 동안 3개의 풀의 실험적으로 입증된 결합성 돌연변이된 펩티드(총 18개 펩티드)로 펠링된 자가 DC 또는 B 세포로 자극하였다(표 S6 참조). 도 17B는 증가된 IFN- γ 분비가 풀 1 펩티드로 자극된 T 세포에서 ELISPOT 분석법에 의해 검출되었음을 보여준다. 도 17c는 풀 1 펩티드 중에서, 증가된 IFN- γ 분비가 mut-FNDC3B 펩티드에 대하여 검출되었음을 보여준다(하부 패널; 2벌의 웰로부터의 평균 결과가 나타나 있음). 상측 패널 - 돌연변이- 및 야생형-FNDC3B 펩티드의 예측된 및 실험적 IC50 점수. 도 17d는 mut-FNDC3B에 반응성인 T 세포가 돌연변이된 에피토프에 대하여 특이성을 나타내나, 상응하는 야생형 펩티드(농도: 0.1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$)에 대하여 나타내지 않으며, 다기능성이어서, IFN- γ , GM-CSF 및 IL-2를 분비함을 예시한 것이다(돌연변이 대 야생형 펩티드에 대한 T 세포 반응성 간의 비교를 위한 이원분산분석 모델링으로부터의 터키(Tukey) 사후 검정). 도 17e는 mut-FNDC3B-특이적

T 세포가 클래스 I-제한 방식(좌측)으로 반응성이며, 그들이 FNDC3B 돌연변이를 포함하는 300bp의 미니유전자(minigene)를 인코딩하는 플라스미드로 트랜스팩션된 HLA-A2 APC를 인식하기 때문에, 돌연변이된 FNDC3B의 내인적으로 처리되고 제시된 형태를 인식하는 것을 보여준다(우측)(양측 t 검정). 상부 우측 - 돌연변이- 및 야생형 - FNDC3B를 인코딩하는 미니유전자의 발현을 확인시켜주는 웨스턴 블롯 분석. 도 17f는 HLA-A2⁺/mut FNDC3B 사랑체에 의해 검출시, mut-FNDC3B 에피토프를 인식하는 T 세포가 정상의 공여자 유래의 T 세포에 비하여 환자 2에서의 T 세포에서 더욱 빈번하게 검출되는 것을 보여준다. 도 17g는 환자 2(삼각형), CLL-B 세포(n=182) 및 건강한 성인 공여자 유래의 정상의 CD19⁺ B 세포(n=24)에서의 FNDC3B (아피메트릭스 U133P1us2 어레이 데이터에 기초)의 발현을 보여준다.

도 18은 이식 과정과 관계한 mut-FNDC3B 특이적 T 세포 반응의 역학을 예시한 것이다. 도 18은 HSCT 전과 후의 일련의 시점에 클로노타입 IgH 서열에 기초한 환자 종양-특이적 Taqman PCR 분석법을 사용하여 분자적 종양 부하량(burden)을 환자 2에서 측정하였음을 보여준다(상측 패널). 중간의 패널 - wt-FNDC3B 또는 펩티드-펩팅된 자가 B 세포로의 자극 후에, IFN- γ ELISPOT에 의한 동종-HSCT 이전 및 이후의 말초 혈액 유래의 관련없는 펩티드와 비교한 mut-FNDC3B 반응성 T 세포의 검출. 각 시점에 세포마다 IFN- γ -분비 스폿(spot)의 개수를 3벌로 측정하였다(웰치(WeIch) t 검정; 돌연변이 대 야생형). 삽도 - 0.1 내지 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (로그 스케일) mut-FNDC3B 펩티드로 펩팅된 APC에 대한 노출 이후에 HSCT 이후 32개월(적색)에 비한 HSCT 이후 6개월(자주색)로부터의 T 세포의 IFN- γ 분비. 하부 패널 - 환자 2의 말초 혈액에서의 HSCT 이전 및 이후의 네스티드 클론-특이적 CDR3 PCR에 의한 mut-FNDC3B-특이적 TCR V β 11 세포의 검출(보충 방법 참조). 삼각형 - 시료가 시험된 시점; NA- 증폭 없음; 흑색: 증폭 검출됨, '+'는 최대 2배의 검출가능한 증폭을 나타내며, '++'는 클론-특이적 V β 11 서열의 검출가능한 발현이 있는 모든 시료의 중간값 수준보다 2배 넘게 더 큰 증폭을 나타낸다.

도 19a 내지 도 19d는 환자 2에서의 mut-FNDC3B 특이적 TCR V β 특이적 프라이머의 설계를 보여준다. 도 19a는 IFN- γ 포착 분석법을 사용하여 HSCT 이후 6개월에 환자 2 PBMC로부터 검출되고 단리된 mut-FNDC3B 특이적 T 세포를 보여준다. 도 19b는 FNDC3B-반응성 T 세포 유래의 RNA가 TCR V β 11을 발현하여 350bp 길이의 앰플리콘(amplicon)을 생성함으로써 보여준다. 도 19c는 V β 11-특이적 리얼 타임(real time) 프라이머를 mut-FNDC3B 클론-특이적 CDR3 재배열 서열에 기초하여 정량적 PCR 프로브가 접합부 다양성(주황색)의 영역 내에 배치되게 설계하였음을 보여준다. 도 19d는 스펙트라타이핑(spectratyping)에 의해 검출시 FNDC3B-반응성 T 세포가 V β 11에 대하여 모노클로날이었음을 보여준다.

도 20a 내지 도 20g는 암에 대한 신생항원 발견 파이프라인의 응용을 예시한 것이다. 도 20a는 대규모 병행 시퀀싱에 의한 암에 걸쳐 검출되는 전체 체세포 돌연변이율의 비교를 보여준다. 적색 - CLL; 청색 - 투명 세포 신장 암종(RCC) 및 녹색 - 흑색종. LSCC: 폐 편평 세포 암종, 폐 AdCa: 폐 선암종, ESO AdCa: 식도 선암종, DLBCL: 광범위 대형 B-세포 림프종, GBM: 교모세포종, 유두상 RCC: 유두상 신장 세포 암종, 투명 세포 RCC: 투명 세포 신장 암종, CLL: 만성 림프구성 백혈병, AML: 급성 골수성 백혈병. 도 20b의 분포는 흑색종, 투명 세포 RCC 및 CLL에서 사례마다의 미스센스, 프레임쉬프트 및 스플라이스-부위 돌연변이의 수를 보여주며, 도 20c는 시료마다 생성된 평균 neoORF 길이를 보여주고, 도 20d는 미스센스 및 프레임쉬프트 돌연변이로부터 생성된 150 nM 미만(파선) 및 500 nM 미만(실선)의 IC50을 갖는 예측된 신생펩티드를 보여준다. 도 20e는 13개의 암에 걸쳐 사례마다 미스센스, 프레임쉬프트 및 스플라이스-부위 돌연변이 수의 분포(박스 플롯(box plot)으로 나타냄)를 도시한 것이다. 도 20f는 시료마다 생성된 합계된 neoORF 길이를 보여준다. 도 20g는 미스센스 및 프레임쉬프트 돌연변이로부터 생성된 150 nM 미만 및 500 nM 미만의 IC50을 갖는 예측된 신생펩티드를 보여준다. 모든 박스 플롯에 대하여, 박스의 좌측 및 우측 말단은 각각 제25 및 제75 백분위수 값을 나타내는 한편, 중간의 세그먼트는 중간값이다. 막대의 좌측 및 우측 맨끝은 최소 및 최대 값으로 연장된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

상세한 설명

본 발명은 복수의 신생물/종양 특이적 신생-항원을 포함하는, 치료적 유효량의 약제학적 조성물(예를 들어, 암 백신)을 대상체(예를 들어, 포유류, 예를 들어, 인간)에게 투여함에 의한 신생물, 더욱 특별히는 종양의 치료를 위한 개인맞춤화 전략에 관한 것이다. 하기 더욱 상세히 기재된 바와 같이, 본 발명은 적어도 부분적으로, 전체 게놈/엑솜 시퀀싱을 사용하여 개별 환자의 신생물/종양에 독특하게 존재하는 모든 또는 거의 모든 돌연변이된 신생-항원을 확인할 수 있으며, 이러한 돌연변이된 신생-항원의 집합을 분석하여, 환자의 신생물/종양의 치료를 위한 개인맞춤화 암 백신으로 사용하기 위한 신생-항원의 특정 최적화된 서브셋을 확인할 수 있다는 발견에 기초한다. 예를 들어, 도 1에 나타낸 바와 같이, 신생물/종양 특이적 신생-항원의 집단은 각 환자의 신생물/종양

및 정상 DNA를 시퀀싱하여, 종양-특이적 돌연변이를 확인하고, 환자의 HLA 알로타입(allo type)을 결정함으로써 확인될 수 있다. 그 다음, 신생물/종양 특이적 신생-항원 및 그들의 동족 고유 항원의 집단은 종양-특이적 돌연변이가 환자의 HLA 알로타입에 결합할 수 있는 에피토프를 생성하는지, 특히 종양-특이적 돌연변이가 동족 고유 항원보다 더욱 효율적으로 환자의 HLA 알로타입에 결합할 수 있는 에피토프를 생성하는지를 예측하기 위한 입증된 알고리즘을 사용한 생물정보 분석으로 처리될 수 있다. 이러한 분석에 기초하여, 이들 돌연변이의 서브셋에 상응하는 복수의 펩티드를 각 환자에 대하여 설계하고 합성할 수 있으며, 환자의 면역화에서 암 백신으로 사용하기 위해 함께 폴링할 수 있다. 신생-항원 펩티드는 애쥬번트(예를 들어, 폴리-ICLC) 또는 다른 항-신생물제와 병용될 수 있다. 이론에 제한되지 않고, 이들 신생-항원은 중심 흥선 관용을 우회하는 한편(이에 따라 보다 강력한 항-종양 T 세포 반응을 가능하게 함), 자가면역성에 대한 가능성을 감소시키는 것으로 예상된다(예를 들어, 정상의 자가-항원의 표적화를 회피함으로써).

[0090] 면역계는 2가지 기능적 하위계로 분류될 수 있다: 선천성 및 후천성 면역계. 선천성 면역계는 감염에 대한 제1선의 방어이며, 대부분의 잠재적인 병원체는 그들이 예를 들어, 뚜렷한 감염을 유발할 수 있기 전에 이러한 계에 의해 신속히 중화된다. 후천성 면역계는 항원으로 지칭되는, 침입하는 유기체의 분자 구조에 반응한다. 2가지 유형의 후천성 면역 반응이 존재하는데, 이는 체액성 면역 반응 및 세포-매개의 면역 반응을 포함한다. 체액성 면역 반응에서, B 세포에 의해 체액으로 분비되는 항체는 병원체-유래의 항원에 결합하여, 다양한 메카니즘, 예를 들어, 보체-매개의 용해를 통한 병원체의 제거를 야기한다. 세포-매개의 면역 반응에서, 다른 세포를 파괴할 수 있는 T-세포가 활성화된다. 예를 들어, 질병과 관련된 단백질이 세포에 존재한다면, 그들은 단백질 가수분해에 의해 세포 내에서 펩티드로 단편화된다. 그 다음, 특정 세포 단백질은 그들 자체가 이러한 방식으로 형성된 항원 또는 펩티드에 부착하고, 그들을 세포의 표면으로 수송하며, 여기서, 그들은 신체의 분자적 방어 메카니즘, 특히, T-세포에 제시된다. 세포독성 T 세포는 이들 항원을 인식하고, 항원이 부착된 세포를 사멸시킨다.

[0091] 세포 표면 상에 펩티드를 수송하고, 제시하는 분자는 주 조직적합성 복합체(MHC)의 단백질로 지칭된다. MHC 단백질은 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II로 지칭되는 2가지 유형으로 분류된다. 2가지 MHC 클래스의 단백질의 구조는 매우 유사하나; 그들은 매우 상이한 기능을 갖는다. MHC 클래스 I의 단백질은 대부분의 종양 세포를 비롯하여 신체의 거의 모든 세포의 표면 상에 존재한다. MHC 클래스 I 단백질에, 보통 내인성 단백질로부터 또는 세포 내측에 존재하는 병원체로부터 기원하는 항원이 로딩된 다음, 나이브 또는 세포독성 T-림프구(CTL)에 제시된다. MHC 클래스 II 단백질은 수지상 세포, B-림프구, 대식구 및 기타 항원-제시 세포 상에 존재한다. 그들은 주로 외부의 항원 공급원, 즉, 세포의 외측으로부터 처리된 펩티드를 T-헬퍼(Th) 세포에 제시한다. MHC 클래스 I 단백질에 의해 결합되는 펩티드의 대부분은 유기체 그 자신의 건강한 숙주 세포에서 생성된 세포질 단백질로부터 기원하며, 보통 면역 반응을 자극하지 않는다. 따라서, 그러한 클래스 I의 자가-펩티드-제시 MHC 분자를 인식하는 세포독성 T-림프구는 흥선(중심 관용)에서 제거되거나, 그들이 흥선으로부터 방출된 후에 제거되거나 불활성화, 즉, 관용화된다(말초 관용). MHC 분자는 그들이 펩티드를 비-관용화 T-림프구에 제시하는 경우 면역 반응을 자극할 수 있다. 세포독성 T-림프구는 그들의 표면 상에 T-세포 수용체(TCR) 및 CD8 분자 둘 모두를 갖는다. T-세포 수용체는 MHC 클래스 I의 분자와 복합체화된 펩티드를 인식하고 이와 결합할 수 있다. 각각의 세포독성 T-림프구는 특유한 T-세포 수용체를 발현하는데, 이는 특정 MHC/펩티드 복합체에 결합할 수 있다.

[0092] 펩티드 항원은 그들이 세포 표면 상에 제시되기 이전에, 소포체 내에서의 경쟁적 친화성 결합에 의해 그들 자체가 MHC 클래스 I에 부착한다. 여기서, 개별 펩티드 항원의 친화성은 그의 아미노산 서열 및 아미노산 서열 내의 정의된 위치에서의 특이적 결합 모티프의 존재와 직접적으로 관련되어 있다. 그러한 펩티드의 서열이 알려져 있다면, 예를 들어, 펩티드 백신을 사용하여 질병 세포에 대하여 면역계를 조작할 수 있다.

[0093] 자유적 및 종양-특이적 면역요법을 개발하는데 결정적인 장애물 중 하나는 자가면역을 회피하기 위한 고도로 특이적이며 제한된 종양 항원을 확인하고 선택하는 것이다. 악성종양 세포 내의 유전자 변화(예를 들어, 역위, 전좌, 결실, 미스센스 돌연변이, 스플라이스 부위 돌연변이 등)의 결과로 생기는 종양 신생-항원은 가장 종양-특이적인 항원의 부류를 나타낸다. 신생-항원은 그들을 확인하고, 최적화된 신생-항원을 선택하고, 백신에 사용하기 위하여 신생-항원을 생성함에 있어서의 기술적 어려움 때문에, 암 백신에서 드물게 사용되어 왔다. 본 발명에 따르면, 이들 문제는 다음에 의해 다루어질 수 있다:

[0094] ● 각 환자 유래의 종양 시료 대 일치되는 생식계열 시료의 전체 게놈, 전체 엑솜(오직 포착된 엑손만) 또는 RNA 시퀀싱을 사용하여 DNA 수준에서 신생물/종양에서 모든 또는 거의 모든 돌연변이를 확인하고;

[0095] ● 확인된 돌연변이를 하나 이상의 펩티드-MHC 결합 예측 알고리즘을 사용하여 분석하여, 신생물/종양 내에서

발현되고, 환자 HLA 대립형질에 결합할 수 있는 복수의 후보 신생-항원 T 세포 에피토프를 생성하고;

[0096] ● 암 백신에 사용하기 위하여, 모든 neoORF 펩티드 및 예측된 결합 펩티드의 세트로부터 선택되는 복수의 후보 신생-항원 펩티드를 합성한다.

[0097] 예를 들어, 시퀀싱 정보를 치료 백신으로 전달하는 것은 다음을 포함할 수 있다:

[0098] (1) *개체의 HLA 분자에 결합할 수 있는 개인의 돌연변이된 펩티드의 예측.* 면역원으로 사용하기 위한 특정 돌연변이를 효율적으로 선택하는 것은 환자 HLA 유형의 확인, 및 돌연변이된 펩티드가 환자의 HLA 대립형질에 효율적으로 결합하는지를 예측하는 능력을 필요로 한다. 최근에, 입증된 결합 및 비-결합 펩티드를 사용한 신경망 기반의 학습 접근법에 의해, 주요 HLA-A 및 -B 대립형질에 대한 예측 알고리즘의 정확성이 진전되었다.

[0099] (2) *긴 펩티드의 다중-에피토프 백신으로서 약물의 제형화.* 실제로 가능한 많은 돌연변이된 에피토프를 표적화하는 것은 면역계의 막대한 능력을 이용하며, 특정 면역 표적화된 유전자 산물의 하향-조절에 의해 면역학적 회피 가능성을 방지하고, 알려져 있는 에피토프 예측 방법의 부정확성을 보완한다. 합성 펩티드는 다중의 면역원을 효율적으로 제조하고, 돌연변이 에피토프의 확인을 효율적인 백신으로 신속하게 전달하기에 특히 유용한 수단을 제공한다. 펩티드는 오염 박테리아 또는 동물 물질이 없는 시약을 사용하여 화학적으로 손쉽게 합성되고 용이하게 정제될 수 있다. 작은 크기는 단백질의 돌연변이된 영역에 대한 분명한 집중을 가능하게 하고, 또한 다른 성분(비돌연변이된 단백질 또는 바이러스 벡터 항원)과의 관련없는 항원 경쟁을 감소시킨다.

[0100] (3) *강력한 백신 애쥬번트와의 병용.* 효율적인 백신은 면역 반응을 개시하기 위하여 강력한 애쥬번트를 필요로 한다. 하기 기재된 바와 같이, 폴리-ICLC, TLR3의 효능제 및 RNA 헬리카제(helicase) - MDA5 및 RIG3의 도메인은 백신 애쥬번트에 바람직한 몇몇 특성을 나타내었다. 이들 특성은 생체내에서의 면역 세포의 전신 및 전신 활성화의 유도, 자극성 케모카인 및 사이토카인의 생성 및 DC에 의한 항원-제시의 자극을 포함한다. 추가로, 폴리-ICLC는 인간에서 지속적인 CD4⁺ 및 CD8⁺ 반응을 유도할 수 있다. 중요한 것은 폴리-ICLC로 백신접종된 대상체에서, 그리고 매우 효율적인 복제-가능(replication-competent) 황열 백신을 제공받은 자원자에서의 전신 및 전신 전달 경로의 상향조절에서 두드러진 유사성이 관찰되었다는 점이다. 추가로, 최근 단계 1 연구에서, NY-ESO-1 펩티드 백신(몬타나이드에 더하여)과 병용하여 폴리-ICLC로 면역화된 난소 암종 환자의 90% 초과에서, CD4⁺ 및 CD8⁺ T 세포의 유도 및 펩티드에 대한 항체 반응이 나타났다. 동시에, 폴리-ICLC를 현재까지 25회 초과인 임상 시험에서 광범위하게 시험하였으며, 비교적 양성의 독성 프로파일을 나타내었다.

[0101] 본 발명의 상기 기재된 이점은 하기에 추가로 상세히 기재된다.

[0102] **종양 특이적 신생-항원 돌연변이의 확인**

[0103] 본 발명은 적어도 부분적으로, 신생물/종양 내의 모든 또는 거의 모든 돌연변이(예를 들어, 전좌, 역위, 대규모 및 소규모 결실 및 삽입, 미스센스 돌연변이, 스플라이스 부위 돌연변이 등)를 확인하는 능력에 기초한다. 특히, 이들 돌연변이는 대상체의 신생물/종양 세포의 게놈에 존재하지만, 대상체의 정상 조직에는 존재하지 않는다. 그러한 돌연변이는 그들이 환자의 신생물/종양에 특이한 변경된 아미노산 서열을 갖는 단백질(예를 들어, 신생-항원)을 초래하는 변화를 야기한다면 특히 흥미로운 것이다. 예를 들어, 유용한 돌연변이는 하기를 포함할 수 있다: (1) 단백질에서 상이한 아미노산을 야기하는 비-동의(non-synonymous) 돌연변이; (2) 정지 코돈이 변형되거나 결실되어 C-말단에서 신규 종양-특이적 서열을 갖는 보다 긴 단백질의 번역을 야기하는 리드-쓰루 돌연변이; (3) 인트론을 성숙 mRNA 내에 포함시켜 독특한 종양-특이적 단백질 서열을 야기하는 스플라이스 부위 돌연변이; (4) 2개의 단백질의 접합부에서 종양 특이적 서열을 갖는 키메라 단백질을 발생시키는 염색체 재배열(즉, 유전자 융합); (5) 신규 종양 특이적 단백질 서열을 갖는 신규 개방해독를 야기하는 프레임쉬프트 돌연변이 또는 결실 등. 종양 세포 내의 예를 들면, 스플라이스-부위, 프레임쉬프트, 리드-쓰루 또는 유전자 융합 돌연변이로부터 발생된, 돌연변이를 갖는 펩티드 또는 돌연변이된 폴리펩티드는 종양 세포 대 정상 세포 내의 DNA, RNA 또는 단백질을 시퀀싱함으로써 확인될 수 있다.

[0104] 통상의 종양 드라이버 유전자(driver gene)로부터 유래된 개인 신생-항원 펩티드가 본 발명의 범주 내에 있으며, 이전에 확인된 종양 특이적 돌연변이를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 알려져 있는 통상의 종양 드라이버 유전자 및 통상의 종양 드라이버 유전자 내의 종양 돌연변이는 월드 와이드 웹(www.sanger.ac.uk/cosmic)에서 찾을 수 있다.

[0105] 수백만 개의 개별 DNA 또는 RNA 분자로부터 직접적으로 서열 정보를 동시에 획득하기 위해 다수의 시도가 현재 진행되고 있다. 실시간 단일 분자 합성에 의한 시퀀싱(Real-time single molecule sequencing-by-synthesis) 기

슬은 형광 뉴클레오티드가 시퀀싱될 주형에 상보적인 DNA의 신생 가닥으로 혼입될 때 형광 뉴클레오티드를 검출하는 것에 의존한다. 한 방법에서, 30 내지 50개 염기의 길이의 올리고뉴클레오티드가 5' 말단에서 유리 커버슬립에 공유적으로 부착된다. 이들 부착된 가닥은 2가지 기능을 수행한다. 첫째, 그들은 주형이 표면-결합 올리고뉴클레오티드에 상보적인 포획 테일(tail)을 갖도록 구성된다면, 표적 주형 가닥에 대한 포획 부위로서 작용한다. 또한, 그들은 서열 판독의 기초를 형성하는 주형 지향된 프라이머 연장을 위한 프라이머로서 작용한다. 포획 프라이머는 합성, 검출, 및 염료의 제거를 위한 염료-링커의 화학적 절단으로 구성된 다수의 사이클을 이용한 서열 결정을 위한 고정된 위치 부위로서 작용한다. 각각의 사이클은 중합효소/표지된 뉴클레오티드 혼합물의 첨가, 세정, 영상화 및 염료의 절단으로 구성된다. 대안적 방법에서, 중합효소는 형광 공여자 분자에 의해 변형되고 유리 슬라이드 상에 고정화되는 한편, 각각의 뉴클레오티드는 감마 포스페이트에 부착된 수용자 형광 모이어티(moiety)에 의해 색상-코딩된다. 이 시스템은 뉴클레오티드가 드 노보(de novo) 쉘 내로 혼입됨에 따라 형광-태깅된(tagged) 중합효소 및 형광 변형된 뉴클레오티드 사이의 상호작용을 검출한다. 다른 합성에 의한 시퀀싱 기술도 존재한다.

[0106] 바람직하게는, 임의의 적합한 합성에 의한 시퀀싱 플랫폼을 이용하여 돌연변이를 확인할 수 있다. 4가지의 주요 합성에 의한 시퀀싱 플랫폼이 현재 이용가능하다: 로슈/454 라이프 사이언시스(Roche/454 Life Sciences)로부터의 게놈 시퀀서(Genome Sequencer), 일루미나/솔렉사(Illumina/Solexa)로부터의 HiSeq 어날라이저(Analyzer), 어플라이드 바이오시스템즈(Applied BioSystems)로부터의 SOLiD 시스템 및 헬리코스 바이오사이언스즈(Helicos Biosciences)로부터의 헬리스코프(Heliscope) 시스템. 합성에 의한 시퀀싱 플랫폼은 퍼시픽 바이오사이언스즈(Pacific BioSciences) 및 비지젠 바이오테크놀로지즈(visiGen Biotechnologies)에 의해서도 기재되었다. 이들 플랫폼 각각이 본 발명의 방법에서 이용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 시퀀싱될 복수의 핵산 분자를 지지체(예를 들면, 고체 지지체)에 결합시킨다. 핵산을 지지체 상에 고정화시키기 위해, 포획 서열/보편적인 프라이밍 부위가 주형의 3' 및/또는 5' 말단에 부가될 수 있다. 핵산은 포획 서열을 지지체에 공유적으로 부착된 상보적인 서열에 혼성화시킴으로써 지지체에 결합될 수 있다. 포획 서열(보편적인 포획 서열로도 지칭됨)은 보편적인 프라이머로서 이중으로 작용할 수 있는 지지체에 부착된 서열에 상보적인 핵산 서열이다.

[0107] 포획 서열에 대한 대체물로서, 커플링 쌍(예를 들면, 미국 특허 출원 제2006/0252077호에 기재된 바와 같은 항체/항원, 수용체/리간드 또는 아비딘-비오틴 쌍)의 한 구성원이 상기 커플링 쌍의 각각의 제2 구성원으로 코딩된 표면 상에 포획될 각각의 단편에 연결될 수 있다. 포획 후, 서열을 예를 들면, 실시예 및 미국 특허 제 7,283,337호에 기재된 바와 같이 합성에 의한 주형 의존적 시퀀싱을 포함하는 단일 분자 검출/시퀀싱에 의해 분석할 수 있다. 합성에 의한 시퀀싱에서, 표면-결합된 분자는 중합효소의 존재하에 복수의 표지된 뉴클레오티드 트리포스페이트에 노출된다. 주형의 서열은 성장하는 쉘의 3' 말단에 혼입된 표지된 뉴클레오티드의 순서에 의해 결정된다. 이것은 실시간으로 수행될 수 있거나 단계-및-반복 방식으로 수행될 수 있다. 실시간 분석을 위해, 각각의 뉴클레오티드에 대한 상이한 광학 표지를 혼입할 수 있고, 다중 레이저를 이용하여 혼입된 뉴클레오티드를 자극할 수 있다.

[0108] 임의의 세포 또는 조직을 사용하여 본원에 기재된 시퀀싱 방법에서 사용될 핵산 시료를 획득할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, DNA 또는 RNA 시료를 신생물/종양 또는 체액, 예를 들면, 공지된 기법(예를 들면, 정맥채혈)에 의해 획득된 혈액 또는 타액으로부터 획득한다. 대안적으로, 무수 시료(예를 들면, 모발 또는 피부)에 대하여 핵산 시험을 수행할 수 있다.

[0109] 개체의 DNA 또는 RNA에서 특정 돌연변이 또는 대립형질의 존재를 검출하기 위해 다양한 방법이 이용가능하다. 이 분야에서의 진보는 정확하고 용이하고 저렴한 대규모 SNP 유전형분석(genotyping)을 제공하였다. 가장 최근에, 예를 들면, 동적 대립형질 특이적 혼성화(DASH), 마이크로플레이트 어레이 대각선 겔 전기영동(MADGE), 파이로시퀀싱(pyrosequencing), 올리고뉴클레오티드 특이적 라이게이션(ligation), 택맨(TaqMan) 시스템 및 다양한 DNA "칩" 기술, 예컨대, 아피메트릭스 SNP 칩을 포함하는 여러 신규 기술이 기재되어 있다. 이들 방법은 전형적으로 PCR에 의한 표적 유전적 영역의 증폭을 필요로 한다. 침윤성 절단에 의한 신호 소분자의 발생 후 질량 분광법 또는 고정된 패드록(padloc) 프로브 및 회전 환(rolling-circle) 증폭에 기초한 다른 새로 개발된 방법이 궁극적으로 PCR에 대한 필요성을 없앨 것이다. 특정 단일 뉴클레오티드 다형성을 검출하는, 당업계에서 공지된 몇몇 방법이 하기에 요약되어 있다. 본 발명의 방법은 모든 이용가능한 방법을 포함하는 것으로 이해된다.

[0110] PCR 기반의 검출 수단은 복수의 마커의 동시적인 다중 증폭을 포함할 수 있다. 예를 들면, 크기가 중첩되지 않고 동시에 분석될 수 있는 PCR 산물을 생성하기 위해 PCR 프라이머를 선택하는 것은 당업계에서 널리 알려져 있다.

- [0111] 대안적으로, 차등적으로 표지되어 있어 각각이 차등적으로 검출될 수 있는 프라이머를 사용하여 상이한 마커들을 증폭시킬 수 있다. 물론, 혼성화에 기초한 검출 수단은 한 시료에서 다중의 PCR 산물의 차등적 검출을 가능하게 한다. 복수의 마커의 다중 분석을 가능하게 하는 다른 기술이 당업계에 알려져 있다.
- [0112] 게놈 DNA 또는 세포 RNA 내의 단일 뉴클레오타이드 다형성의 분석을 용이하게 하는 몇몇 방법이 개발되었다. 일 실시형태에 있어서, 단일 염기 다형성을 예를 들면, 미국 특허 제4,656,127호에 개시된 바와 같이 특수 엑소뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드를 사용하여 검출할 수 있다. 상기 방법에 따르면, 다형성 부위의 인접 3' 대립형질 서열에 상보적인 프라이머가 특정 동물 또는 인간으로부터 수득된 표적 분자에 혼성화되게 한다. 표적 분자 상의 상기 다형성 부위가 존재하는 특정 엑소뉴클레아제 내성 뉴클레오타이드 유도체에 상보적인 뉴클레오타이드를 포함하는 경우, 상기 유도체는 혼성화된 프라이머의 말단에 혼입될 것이다. 그러한 혼입은 프라이머가 엑소뉴클레아제에 대한 내성을 나타내게 함으로써 그의 검출을 가능하게 한다. 시료의 엑소뉴클레아제 내성 유도체의 아이덴티티가 알려져 있기 때문에, 프라이머가 엑소뉴클레아제에 대한 내성을 나타내게 된다는 발견에 의해, 표적 분자의 다형성 부위에 존재하는 뉴클레오타이드가 반응에 사용된 뉴클레오타이드 유도체에 상보적이었던 것이 드러난다. 이 방법은 다량의 외래 서열 데이터의 결정을 필요로 하지 않는다는 이점을 갖는다.
- [0113] 본 발명의 다른 실시형태에서, 용액 기반의 방법을 이용하여 다형성 부위의 뉴클레오타이드의 아이덴티티를 결정한다(Cohen et al.(프랑스 특허 제2,650,840호; 및 PCT 출원 제W01991/02087호)). 미국 특허 제4,656,127호의 방법에서와 같이, 다형성 부위의 인접 3'의 대립형질 서열에 상보적인 프라이머를 사용할 수 있다. 상기 방법은 다형성 부위의 뉴클레오타이드에 상보적인 경우 프라이머의 말단에 혼입되게 될 표지된 디테옥시뉴클레오타이드 유도체를 사용하여 상기 부위의 뉴클레오타이드의 아이덴티티를 결정한다.
- [0114] 제네틱 비트(Genetic Bit) 분석 또는 GBA®로서 알려져 있는 대안적 방법이 PCT 출원 제W01992/15712호에 기재되어 있다. GBA®는 표지된 종결자(terminator)와, 다형성 부위의 3' 서열에 상보적인 프라이머의 혼합물을 사용한다. 따라서, 혼입되는 표지된 종결자는 평가될 표적 분자의 다형성 부위에 존재하는 뉴클레오타이드에 의해 결정되고 이 뉴클레오타이드에 상보적이다. Cohen 등(프랑스 특허 제2,650,840호; PCT 출원 제W01991/02087호)의 방법과 대조적으로, GBA® 방법은 바람직하게는 프라이머 또는 표적 분자가 고체상에 고정되어 있는 이중상 분석법이다.
- [0115] 최근에, DNA 내의 다형성 부위를 분석하기 위해 몇몇 프라이머에 의해 안내된(guided) 뉴클레오타이드 혼입 절차가 기재되었다(문헌[Komher, J. S. et al., Nucl. Acids. Res. 17:7779-7784 (1989)]; 문헌[Sokolov, B. P., Nucl. Acids Res. 18:3671 (1990)]; 문헌[Syvanen, A.-C, et al., Genomics 8:684-692 (1990)]; 문헌[Kuppuswamy, M. N. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.) 88: 1143-1147 (1991)]; 문헌[Prezant, T. R. et al., Hum. Mutat. 1: 159-164 (1992)]; 문헌[Ugozzoli, L. et al., GATA 9: 107-112 (1992)]; 문헌[Nyren, P. et al., Anal. Biochem. 208: 171-175 (1993)]). 이들 방법은 그들 모두 다형성 부위에서 염기를 구별하기 위해 표지된 테옥시뉴클레오타이드의 혼입에 의존한다는 점에서 GBA®와 상이하다. 그러한 형식에서, 신호는 혼입된 테옥시뉴클레오타이드의 수에 비례하기 때문에, 동일한 뉴클레오타이드의 전개부(run)에 존재하는 다형성은 상기 전개부의 길이에 비례하는 신호를 야기할 수 있다(문헌[Syvanen, A.-C, et al., Amer. J. Hum. Genet. 52:46-59 (1993)]).
- [0116] 종양 특이적 신생-항원을 확인하기 위한 대안적인 방법은 직접적인 단백질 시퀀싱이다. 이중질량분석법(MS/MS)을 포함하는 다차원 MS 기술(MSn)을 이용한 효소 분해의 단백질 시퀀싱을 사용하여 본 발명의 신생-항원을 확인할 수도 있다. 그러한 프로테옴 접근법은 신속한 고도로 자동화된 분석을 가능하게 한다(예를 들어, 문헌[K. Gevaert and J. Vandekerckhove, Electrophoresis 21:1145-1154 (2000)] 참조). 추가로, 알려져 있지 않은 단백질의 고효율 드 노보 시퀀싱 방법을 이용하여, 환자의 종양의 프로테옴을 분석하여 발현된 신생-항원을 확인할 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 예를 들어, 메타 샷건(meta shotgun) 단백질 시퀀싱을 사용하여 발현된 신생-항원을 확인할 수 있다(예를 들어, 문헌[Guthals et al. (2012) Shotgun Protein Sequencing with Meta-contig Assembly, Molecular and Cellular Proteomics 11(10):1084-96] 참조).
- [0117] 또한, 종양 특이적 신생-항원은 신생-항원-특이적 T-세포 반응을 확인하기 위해 MHC 다량체를 이용하여 확인될 수도 있다. 예를 들어, 환자 시료에서의 신생-항원-특이적 T-세포 반응의 고효율 분석은 MHC 사량체-기반의 스크리닝 기술을 이용하여 수행될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hombrink et al. (2011) High-Throughput Identification of Potential Minor Histocompatibility Antigens by MHC Tetramer-Based Screening: Feasibility and Limitations 6(8):1-11]; 문헌[Hadrup et al. (2009) Parallel detection of antigen-specific T-cell responses by multidimensional encoding of MHC multimers, Nature Methods, 6(7):520-26];

문헌[van Rooij et al. (2013) Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an Ipilimumab-responsive melanoma, *Journal of Clinical Oncology*, 31:1-4]; 및 문헌[Heemskerck et al. (2013) The cancer antigenome, *EMBO Journal*, 32(2):194-203] 참조). 그러한 사랑체 기반의 스크리닝 기술이 종양 특이적 신생-항원의 초기 확인을 위해 또는 대안적으로 이차 스크리닝 프로토콜로서 사용되어, 환자가 이미 노출된 신생-항원을 평가하여, 본 발명의 백신을 위한 후보 신생-항원의 선택을 용이하게 할 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다.

[0118] **종양 특이적 신생-항원의 설계**

[0119] 본 발명은 추가로 단리된 펩티드(예를 들어, 본 발명의 방법에 의해 확인된 종양 특이적 돌연변이를 함유하는 신생-항원 펩티드, 알려진 종양 특이적 돌연변이를 포함하는 펩티드 및 본 발명의 방법에 의해 확인된 돌연변이 폴리펩티드 또는 그들의 단편)를 포함한다. 이들 펩티드 및 폴리펩티드는 본원에 "신생-항원 펩티드" 또는 "신생-항원 폴리펩티드"로 지칭된다. "펩티드"라는 용어는 전형적으로 인접 아미노산의 알파-아미노 및 알파-카복실기 간의 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 일련의 잔기, 전형적으로 L-아미노산을 표기하기 위하여, 본 명세서에서 "돌연변이 펩티드" 및 "신생-항원 펩티드" 및 "야생형 펩티드"와 상호교환가능하게 사용된다. 폴리펩티드 또는 펩티드는 다양한 길이의 것일 수 있으며, 최소한 환자의 HLA 분자에 결합하는 것으로 예측되는 작은 영역("에피토프") 및 N- 및 C-말단 방향 둘 모두로 연장되는 추가의 인접 아미노산을 포함할 것이다. 폴리펩티드 또는 펩티드는 그들의 중성(비대전) 형태 또는 염인 형태로 존재할 수 있고, 변형, 예를 들어, 글리코실화, 측쇄 산화 또는 인산화가 없거나 또는 이들 변형을 함유하여, 변형이 본원에 기재된 폴리펩티드의 생물학적 활성을 파괴하지 않는 조건을 겪게 할 수 있다.

[0120] 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 신생-항원 펩티드 분자의 크기는 비제한적으로 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 약 30, 약 31, 약 32, 약 33, 약 34, 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 약 110, 약 120개 이상의 아미노 분자 잔기, 및 그 안에서 유래가능한 임의의 범위를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 신생-항원 펩티드 분자는 50개 이하의 아미노산이다. 바람직한 실시형태에 있어서, 신생-항원 펩티드 분자는 약 20 내지 약 30개 아미노산이다.

[0121] 보다 긴 펩티드가 몇몇 방식으로 설계될 수 있다. 예를 들어, HLA-결합 영역(예를 들어, "에피토프")이 예측되거나 알려져 있는 경우, 보다 긴 펩티드는 다음 중 어느 하나로 이루어질 수 있다: 각각의 상응하는 유전자 산물의 N- 및 C-말단을 향한 0 내지 10개 아미노산의 연장이 있는 개별 결합 펩티드. 또한, 보다 긴 펩티드는 각각에 대하여 연장된 서열을 갖는 결합 펩티드의 일부 또는 전부의 연결로 이루어질 수 있다. 다른 경우에, 시퀀스에 의해, 종양에 존재하는 긴(10개 초과) 잔기 신생-에피토프 서열(예를 들어, 신규한 펩티드 서열을 야기하는 프레임쉬프트, 리드-쓰루 또는 인트론 포함에 기인함)이 드러나는 경우, 보다 긴 펩티드는 신규한 종양-특이적 아미노산의 전체 스트레치로 이루어질 수 있다. 둘 모두의 경우에, 보다 긴 펩티드의 사용은 전문 항원 제시 세포, 예를 들어, 수지상 세포에 의한 내인적 처리를 필요로 하며, 더욱 효율적인 항원 제시 및 T 세포 반응의 유도를 야기할 수 있다. 일부 경우에, 연장된 서열을 변경하여, 폴리펩티드의 생화학적 특성(용해도 또는 안정성과 같은 특성)을 개선시키거나, 펩티드의 효율적인 프로테아좀 처리 우도를 향상시키는 것이 요망되거나 바람직하다(문헌[Zhang et al (2012) Aminopeptidase substrate preference affects HIV epitope presentation and predicts immune escape patterns in HIV-infected individuals. *J. Immunol* 188:5924-34]; 문헌[Hearn et al (2010) Characterizing the specificity and co-operation of aminopeptidases in the cytosol and ER during MHC Class I antigen presentation. *J. Immunol* 184(9):4725-32]; 문헌[Wiemerhaus et al (2012) Peptidases trimming MHC Class I ligands. *Curr Opin Immunol* 25:1-7]).

[0122] 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 HLA 단백질에 결합할 수 있다. 바람직한 양태에서, 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 상응하는 고유/야생형 펩티드보다 더 큰 친화성으로 HLA 단백질에 결합할 수 있다. 신생-항원 펩티드 또는 폴리펩티드는 약 1000 nM 미만, 약 500 nM 미만, 약 250 nM 미만, 약 200 nM 미만, 약 150 nM 미만, 약 100 nM 미만 또는 약 50 nM 미만의 IC50을 가질 수 있다.

[0123] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 대상체에게 투여되는 경우, 자가면역 반응을 유도하고/거나 면역 관용을 일으키지 않는다.

[0124] 또한, 본 발명은 복수의 신생-항원 펩티드를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 적어도 5개 또는 그 이상의 신생-항원 펩티드를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 적어도 약 6, 약

8, 약 10, 약 12, 약 14, 약 16, 약 18 또는 약 20개의 별개의 펩티드를 함유한다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 적어도 20개의 별개의 펩티드를 함유한다. 본 발명에 따르면, 별개의 펩티드 중 2개 이상이 동일한 폴리펩티드로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 바람직한 신생-항원 돌연변이가 neoORF 폴리펩티드를 인코딩한다면, 신생-항원 펩티드 중 2개 이상이 neoORF 폴리펩티드로부터 유래될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, neoORF 폴리펩티드로부터 유래된 2개 이상의 신생-항원 펩티드는 폴리펩티드에 걸쳐 있는 타일링된(tiled) 어레이를 포함할 수 있다(예를 들어, 신생-항원 펩티드는 neoORF 폴리펩티드의 일부 또는 전부에 걸쳐 있는 일련의 중첩 신생-항원 펩티드를 포함할 수 있다). 이론에 결부되지 않고, 각 펩티드는 그 자체의 에피토프를 갖는 것으로 여겨지며; 이에 따라, 하나의 neoORF 폴리펩티드에 걸쳐 있는 타일링 어레이는 상이한 HLA 분자에 표적화된 폴리펩티드를 야기할 수 있다. 신생-항원 펩티드는 임의의 단백질 코딩 유전자로부터 유래될 수 있다. 신생-항원 펩티드가 유래될 수 있는 예시적인 폴리펩티드는 예를 들어, COSMIC 데이터베이스(월드 와이드 웹(www.sanger.ac.uk/cosmic))에서 찾을 수 있다. COSMIC는 인간 암에서의 체세포 돌연변이에 대한 포괄적인 정보를 관리한다. 펩티드는 중앙 특이적 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 중앙 특이적 돌연변이는 흔한 드라이버 유전자 내에 존재하거나, 특정 암 유형에 대한 흔한 드라이버 돌연변이이다. 예를 들어, 흔한 드라이버 돌연변이 펩티드는 하기의 것을 포함할 수 있으나 이들에 한정되지 않는다: SF3B1 폴리펩티드, MYD88 폴리펩티드, TP53 폴리펩티드, ATM 폴리펩티드, Ab1 폴리펩티드, FBXW7 폴리펩티드, DDX3X 폴리펩티드, MAPK1 폴리펩티드 또는 GNB1 폴리펩티드.

[0125] 신생-항원 펩티드, 폴리펩티드 및 유사체는 보통 단백질의 부분이 아닌 추가의 화학적 모이어티를 함유하도록 추가로 변형될 수 있다. 그들 유도체화된 모이어티는 용해도, 생물학적 반감기, 단백질의 흡수 또는 결합 친화성을 개선할 수 있다. 또한, 모이어티는 단백질의 임의의 바람직한 부작용 등을 감소시키거나 제거할 수 있다. 그들 모이어티에 대한 개요는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (2000)]에서 찾을 수 있다.

[0126] 예를 들어, 요망되는 활성을 갖는 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 필요에 따라 특정 요망되는 속성, 예를 들어, 개선된 약리학적 특징을 제공하도록 변형될 수 있는 한편, 요망되는 MHC 분자에 결합하고, 적절한 T 세포를 활성화시키는 비변형된 펩티드의 실질적으로 모든 생물학적 활성을 증가시키거나 적어도 유지한다. 예를 들어, 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 다양한 변화, 예를 들어, 보존적 또는 비-보존적인 치환으로 처리될 수 있으며, 여기서, 그러한 변화는 그들의 이용에서 소정의 이점, 예를 들어, 개선된 MHC 결합을 제공할 수 있다. 그러한 보존적 치환은 하나의 아미노산 잔기를 생물학적으로 및/또는 화학적으로 유사한 다른 아미노산 잔기로, 예를 들어, 하나의 소수성 잔기를 다른 소수성 잔기로, 또는 하나의 극성 잔기를 다른 극성 잔기로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 단일의 아미노산 치환의 영향은 D-아미노산을 사용하여 조사될 수 있다. 그러한 변형은 예를 들어, 문헌[Merrifield, Science 232:341-347 (1986), Barany & Merrifield], 문헌[The Peptides, Gross & Meienhofer, eds. (N.Y., Academic Press), pp. 1-284 (1979)]; 및 문헌[Stewart & Young, Solid Phase Peptide Synthesis, (Rockford, III., Pierce), 2d Ed. (1984)]에 기재된 바와 같이 널리 알려져 있는 펩티드 합성 절차를 사용하여 이루어질 수 있다.

[0127] 또한, 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 예를 들면, 아미노산의 부가 또는 결실에 의해 화합물의 아미노산 서열을 연장시키거나 감소시킴으로써 변형될 수도 있다. 신생-항원 펩티드, 폴리펩티드 또는 유사체는 특정 잔기의 순서 또는 조성을 변경시킴으로써 변형될 수도 있다. 생물학적 활성에 필수적인 특정 아미노산 잔기, 예를 들면, 중요 접촉 부위에서의 것들 또는 보존된 잔기는 일반적으로 생물학적 활성에 대한 불리한 영향 없이 변경될 수 없다는 것이 당업자에 의해 인식될 것이다. 중요하지 않은 아미노산은 단백질에서 천연적으로 발생하는 아미노산, 예컨대, L- α -아미노산 또는 그들의 D-이성질체에 한정될 필요가 없고, 비천연 아미노산, 예컨대, β - γ - δ -아미노산 및 L- α -아미노산의 많은 유도체도 포함할 수 있다.

[0128] 전형적으로, 단일 아미노산 치환을 갖는 일련의 펩티드를 사용하여 MHC 결합에 대한 정전하, 소수성 등의 효과를 측정함으로써, 신생-항원 폴리펩티드 또는 펩티드가 최적화될 수 있다. 예를 들면, 다양한 MHC 분자 및 T 세포 수용체에 대해 상이한 민감성 패턴을 나타내는 일련의 양으로 대전된 아미노산(예를 들면, Lys 또는 Arg) 또는 음으로 대전된 아미노산(예를 들면, Glu) 치환이 펩티드의 길이를 따라 이루어질 수 있다. 또한, 상대적으로 중성을 띤 작은 모이어티, 예컨대, Ala, Gly, Pro 또는 유사한 잔기를 사용한 다중 치환을 이용할 수 있다. 상기 치환은 동중올리고머 또는 이중올리고머일 수 있다. 치환되거나 부가되는 잔기의 수 및 유형은 필수 접촉점 사이에 필요한 공간 및 추구되는 특정 기능적 속성(예를 들면, 소수성 대 친수성)에 좌우된다. 모체 펩티드의 친화성에 비해 증가한 MHC 분자 또는 T 세포 수용체에 대한 결합 친화성도 그러한 치환에 의해 달성될 수 있다. 임의의 경우, 그러한 치환은 예를 들면, 결합을 파괴할 입체적 간섭 및 전하 간섭을 피하도록 선택된 아미노산

잔기 또는 다른 분자 단편을 사용해야 한다.

- [0129] 아미노산 치환은 전형적으로 단일 잔기의 치환이다. 치환, 결실, 삽입 또는 그들의 임의의 조합을 조합하여 최종 펩티드에 도달할 수 있다. 치환 변이체는 펩티드의 적어도 하나의 잔기가 제거되고 상이한 잔기가 그 위치에 삽입되어 있는 변이체이다.
- [0130] 신생-항원 펩티드 및 폴리펩티드는 요망되는 속성을 제공하도록 변형될 수 있다. 예를 들면, CTL 활성을 유도하는 펩티드의 능력은 T 헬퍼 세포 반응을 유도할 수 있는 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 서열과의 연결에 의해 증강될 수 있다. 특히 바람직한 면역원성 펩티드/T 헬퍼 컨주게이트는 스페이스 분자에 의해 연결된다. 스페이스는 전형적으로 생리학적 조건하에서 실질적으로 대전되지 않는 상대적으로 작은 중성 분자, 예컨대, 아미노산 또는 아미노산 모방체로 이루어진다. 스페이스는 전형적으로, 예를 들면, Ala, Gly, 또는 비극성 아미노산 또는 중성 극성 아미노산의 다른 중성 스페이스로부터 선택된다. 임의로 당해 스페이스는 동일한 잔기로 이루어질 필요가 없으므로 이종올리고머 또는 동종올리고머일 수 있다는 것이 이해될 것이다. 스페이스는 존재하는 경우, 통상적으로 적어도 1개 또는 2개의 잔기, 보다 통상적으로 3개 내지 6개의 잔기일 것이다. 대안적으로, 펩티드는 스페이스 없이 T 헬퍼 펩티드에 연결될 수 있다.
- [0131] 신생-항원 펩티드는 펩티드의 아미노 또는 카복시 말단에서 직접적으로 또는 스페이스를 통해 T 헬퍼 펩티드에 연결될 수 있다. 신생-항원 펩티드 또는 T 헬퍼 펩티드의 아미노 말단은 아실화될 수 있다. 예시적 T 헬퍼 펩티드는 파상풍 독소이드(toxoid) 830-843, 인플루엔자 307-319, 및 말라리아 환상포자소체 382-398 및 378-389를 포함한다.
- [0132] **중양 특이적 신생-항원의 생성**
- [0133] 본 발명은 적어도 부분적으로 환자의 면역계에 중양 특이적 신생-항원의 풀을 제시하는 능력에 기초한다. 당업자는 그러한 중양 특이적 신생-항원을 생성하기 위한 다양한 방식이 존재함을 인식할 것이다. 일반적으로, 그러한 중양 특이적 신생-항원은 시험관내 또는 생체내에서 생성될 수 있다. 중양 특이적 신생-항원은 펩티드 또는 폴리펩티드로서 시험관내에서 생성될 수 있으며, 이는 이어서 개인맞춤화 신생물 백신으로 체형화되고, 대상체에게 투여될 수 있다. 하기에 더욱 상세히 기재된 바와 같이, 그러한 시험관내 생성은 당업자에게 알려져 있는 다양한 방법, 예를 들어, 펩티드 합성, 또는 다양한 박테리아, 진핵 또는 바이러스 재조합 발현 시스템 중 임의의 것에서의 DNA 또는 RNA 분자로부터의 펩티드/폴리펩티드의 발현에 이어서 발현된 펩티드/폴리펩티드의 정제에 의해 발생할 수 있다. 대안적으로, 중양 특이적 신생-항원은 중양 특이적 신생-항원을 인코딩하는 분자(예를 들어, DNA, RNA, 바이러스 발현 시스템 등)를 대상체 내로 도입하여, 인코딩된 중양 특이적 신생-항원이 발현됨으로써 생체내에서 생성될 수 있다.
- [0134] **시험관내 펩티드/폴리펩티드 합성**
- [0135] 단백질 또는 펩티드는 표준 분자생물학적 기술을 통한 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드의 발현, 천연 공급원으로부터의 단백질 또는 펩티드의 단리, 또는 단백질 또는 펩티드의 화학적 합성을 포함하는, 당업자에게 공지되어 있는 임의의 기술에 의해 제조될 수 있다. 다양한 유전자에 상응하는 뉴클레오티드 및 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드 서열은 이미 개시되어 있고 당업자에게 공지되어 있는 전산화된 데이터베이스에서 찾을 수 있다. 그러한 데이터베이스 중 하나는 미국 국립보건원의 웹사이트에 위치하는 미국 국립생물공학정보센터 유전자은행(National Center for Biotechnology Information's Genbank) 및 진펩트(GenPept) 데이터베이스이다. 알려져 있는 유전자에 대한 코딩 영역은 본원에 개시된 기술을 이용함으로써 증폭 및/또는 발현될 수 있거나, 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 대안적으로, 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드의 다양한 상업적 제제가 당업자에게 공지되어 있다.
- [0136] 펩티드는 오염 박테리아 또는 동물 물질이 없는 시약을 사용하여 화학적으로 용이하게 합성될 수 있다(문헌 [Merrifield RB: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54, 1963]).
- [0137] 본 발명의 추가 양태는 시험관내에서 신생-항원 펩티드를 생성하기 위해 사용될 수 있는 본 발명의 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 핵산(예를 들면, 폴리뉴클레오티드)을 제공한다. 폴리뉴클레오티드는 예를 들면, 단일 가닥 및/또는 이중 가닥의 DNA, cDNA, PNA, CNA 또는 RNA, 또는 고유 또는 안정화된 형태의 폴리뉴클레오티드, 예컨대, 포스포로티오에이트 골격을 갖는 폴리뉴클레오티드, 또는 그들의 조합일 수 있고, 폴리뉴클레오티드는, 그것이 펩티드를 코딩하는 한, 인트론을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 본 발명의 추가 양태는 본 발명에 따른 폴리펩티드를 발현할 수 있는 발현 벡터를 제공한다. 상이한 세포 유형에 대한 발현 벡터가 당업계

에 널리 알려져 있고 과도한 실험 없이 선택될 수 있다. 일반적으로, DNA는 발현을 위해 적절한 배향 및 정확한 리딩 프레임으로 발현 벡터, 예컨대, 플라스미드 내로 삽입된다. 필요한 경우, DNA는 요망되는 숙주(예를 들어, 박테리아)에 의해 인식되는 적절한 전사 및 번역 조절 제어 뉴클레오티드 서열에 연결될 수 있지만, 그러한 제어는 일반적으로 발현 벡터에서 이용가능하다. 그 다음, 벡터는 표준 기술을 사용하여 클로닝을 위한 숙주 박테리아 내로 도입된다(예를 들면, 문헌[Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.] 참조).

[0138] 추가로, 본 발명은 본원에 기재된, 확인된 종양 특이적 신생-항원과 실질적으로 상동성인 변이체 및 등가물을 포괄한다. 이들은 예를 들어, 보존적 치환 돌연변이, 즉, 하나 이상의 아미노산의 유사한 아미노산에 의한 치환을 함유할 수 있다. 예를 들어, 보존적 치환은 하나의 아미노산을 동일한 일반적 부류 내의 다른 아미노산으로, 예를 들어, 하나의 산성 아미노산을 다른 산성 아미노산으로, 하나의 염기성 아미노산을 다른 염기성 아미노산으로 또는 하나의 중성 아미노산을 다른 중성 아미노산으로 치환하는 것을 말한다. 보존적 아미노산 치환으로 의도되는 것은 당업계에 널리 알려져 있다.

[0139] 또한, 본 발명은 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터 및 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함한다. 또한, 신생-항원 펩티드가 요망되는 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 RNA 또는 cDNA 분자의 형태로 제공될 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 또한, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 신생-항원 펩티드가 단일의 발현 벡터에 의해 인코딩될 수 있는 것을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 하나 이상의 신생-항원 펩티드가 바이러스 기반의 시스템(예를 들어, 아데노바이러스 시스템)을 사용하여 생체내에서 인코딩되고, 발현될 수 있는 것을 제공한다.

[0140] "폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드"라는 용어는 오직 폴리펩티드에 대한 코딩 서열만을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및 추가의 코딩 및/또는 비-코딩 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 RNA의 형태 또는 DNA의 형태로 존재할 수 있다. DNA는 cDNA, 게놈 DNA 및 합성 DNA를 포함하며; 이중-가닥 또는 단일-가닥일 수 있고, 단일 가닥이면, 코딩 가닥 또는 비-코딩(안티-센스) 가닥일 수 있다.

[0141] 실시형태들에 있어서, 폴리뉴클레오티드는 동일한 리딩 프레임 내에, 예를 들어 숙주 세포로부터의 폴리펩티드의 발현 및/또는 분비를 돕는 폴리뉴클레오티드(예를 들어, 세포로부터의 폴리펩티드의 수송을 제어하는 분비 서열로서 기능하는 리더 서열)에 융합된 종양 특이적 신생-항원 펩티드에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있다. 리더 서열을 갖는 폴리펩티드는 프레단백질(preprotein)이며, 숙주 세포에 의해 절단되는 리더 서열을 가져, 성숙 형태의 폴리펩티드를 형성할 수 있다.

[0142] 실시형태들에 있어서, 폴리뉴클레오티드는 동일한 리딩 프레임 내에, 예를 들어, 이어서 개인맞춤화 신생물 백신으로 혼입될 수 있는 인코딩된 폴리펩티드의 정제를 가능하게 하는 마커 서열에 융합된 종양 특이적 신생-항원 펩티드에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 마커 서열은 박테리아 숙주의 경우에 마커에 융합된 성숙 폴리펩티드의 정제를 제공하기 위해 pQE-9 벡터에 의해 공급된 헥사-히스티딘 태그일 수 있거나, 또는 마커 서열은 포유동물 숙주(예를 들어, COS-7 세포)를 사용하는 경우에 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 헤마글루티닌(HA) 태그일 수 있다. 추가의 태그는 칼모듈린(Calmodulin) 태그, FLAG 태그, Myc 태그, S 태그, SBP 태그, 소프트태그(Softag) 1, 소프트태그 3, V5 태그, 엑스프레스(Xpress) 태그, 아이소펩태그(Isopeptag), 스파이태그(SpyTag), 비오틴 카복실 운반 단백질(BCCP) 태그, GST 태그, 형광 단백질 태그(예를 들어, 녹색 형광 단백질 태그), 말토스 결합 단백질 태그, 누스(Nus) 태그, 스트렙(Strep)-태그, 티오레독신 태그, TC 태그, Ty 태그 등을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0143] 실시형태들에 있어서, 폴리뉴클레오티드는 동일한 리딩 프레임 내에 융합된 종양 특이적 신생-항원 펩티드 중 하나 이상에 대한 코딩 서열을 포함하여, 다중의 신생-항원 펩티드를 생성할 수 있는 단일의 연체체화된(concatamerized) 신생-항원 펩티드 작제물을 생성할 수 있다.

[0144] 실시형태들에 있어서, 본 발명은 본 발명의 종양 특이적 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드와 적어도 60% 동일한, 적어도 65% 동일한, 적어도 70% 동일한, 적어도 75% 동일한, 적어도 80% 동일한, 적어도 85% 동일한, 적어도 90% 동일한, 적어도 95% 동일한 또는 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0145] 참조 뉴클레오티드 서열과 적어도 예를 들어, 95% "동일한" 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드 서열이 참조 뉴클레오티드 서열의 각각의 100개 뉴클레오티드마다 최대 5개의 점 돌연변이를 포함할 수 있는 것을 제외하고, 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열이 참조 서열과 동일한 것으로 의도된다. 다

시 말하면, 참조 뉴클레오티드 서열과 적어도 95% 동일한 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드를 수득하기 위하여, 참조 서열의 뉴클레오티드의 최대 5%가 결실되거나 다른 뉴클레오티드로 치환될 수 있거나, 참조 뉴클레오티드 내의 총 뉴클레오티드의 최대 5%의 뉴클레오티드 개수가 참조 서열 내로 삽입될 수 있다. 이들 참조 서열의 돌연변이는 참조 뉴클레오티드 서열의 아미노- 또는 카복시-말단 위치, 또는 그들 말단 위치 사이의 임의의 곳에, 참조 서열 내의 뉴클레오티드 중에 개별적으로 또는 참조 서열 내 하나 이상의 연속 그룹에 산재되어 일어날 수 있다.

[0146] 실제적인 문제로서, 임의의 특정 핵산 분자가 참조 서열에 대하여 적어도 80% 동일한지, 적어도 85% 동일한지, 적어도 90% 동일한지, 일부 실시형태에 있어서, 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한지 여부는 알려져 있는 컴퓨터 프로그램, 예를 들어, 베스트핏(Bestfit) 프로그램(위스콘신 서열 분석 패키지, 유닉스(Unix)용 버전 8, 제네틱스 컴퓨터 그룹(University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711))을 사용하여 관례적으로 결정할 수 있다. 베스트핏은 문헌[Smith and Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489 (1981)]의 국소 상동성 알고리즘을 이용하여 두 서열 간의 최적의 상동성 세그먼트를 찾는다. 특정 서열이 예를 들어 본 발명에 따른 참조 서열과 95% 동일한지 여부를 결정하기 위해서 베스트핏 또는 임의의 다른 서열 정렬 프로그램을 사용하는 경우, 파라미터는, 동일성 백분율이 참조 뉴클레오티드 서열의 전장에 걸쳐 계산되고 참조 서열 내 뉴클레오티드의 총 개수의 최대 5%의 상동성의 갭이 허용되도록 설정된다.

[0147] 본원에 기재된 단리된 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 당업계에 알려져 있는 임의의 적합한 방법에 의해 시험 관내(예를 들어, 실험실 내)에서 생성될 수 있다. 그러한 방법은 직접적인 단백질 합성 방법에서부터 단리된 폴리펩티드 서열을 인코딩하는 DNA 서열을 작제하고 그들 서열을 적합한 형질전환된 숙주에서 발현시키는 것까지 다양하다. 일부 실시형태에 있어서, 재조합 기술을 이용하여 관심 야생형 단백질을 인코딩하는 DNA 서열을 단리하거나 합성하여 DNA 서열을 작제한다. 임의로, 서열은 위치-특이적 돌연변이유발에 의해 돌연변이유발되어, 그의 기능적 유사체를 제공할 수 있다. 예를 들어 문헌[Zoeller et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 81:5662-5666 (1984)] 및 미국 특허 제4,588,585호를 참조한다.

[0148] 실시형태들에 있어서, 관심 폴리펩티드를 인코딩하는 DNA 서열은 올리고뉴클레오티드 합성기를 이용하여 화학적 합성에 의해 작제될 것이다. 그러한 올리고뉴클레오티드는 요망되는 폴리펩티드의 아미노산 서열과, 관심 재조합 폴리펩티드가 생성될 숙주 세포에서 선호되는 코돈의 선택에 기초하여 설계될 수 있다. 단리된 관심 폴리펩티드를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 서열을 합성하기 위해서 표준 방법을 적용할 수 있다. 예를 들어, 완전한 아미노산 서열을 사용하여 역번역된 유전자를 작제할 수 있다. 추가로, 특정 단리된 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 함유하는 DNA 올리고머를 합성할 수 있다. 예를 들어, 요망되는 폴리펩티드의 부분을 코딩하는 몇몇의 작은 올리고뉴클레오티드를 합성한 다음 라이게이션시킬 수 있다. 개별 올리고뉴클레오티드는 전형적으로 상보적 조립을 위한 5' 또는 3' 오버행(overhang)을 함유한다.

[0149] 일단 (합성, 위치-지정 돌연변이유발 또는 다른 방법에 의해) 조립되면, 관심있는 특정 단리된 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 발현 벡터에 삽입되고, 임의로 요망되는 숙주에서의 단백질의 발현에 적절한 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결될 것이다. 적절한 조립은, 뉴클레오티드 시퀀싱, 제한 맵핑 및 적합한 숙주에서의 생물학적 활성 폴리펩티드의 발현에 의해 확인될 수 있다. 당업계에 널리 공지된 바와 같이, 숙주에서 트랜스펙션된 유전자의 높은 발현 수준을 수득하기 위하여, 유전자를 선택된 발현 숙주에서 기능성인 전사 및 번역 발현 제어 서열에 작동가능하게 연결할 수 있다.

[0150] 재조합 발현 벡터를 사용하여 종양 특이적 신생-항원 펩티드를 인코딩하는 DNA를 증폭 및 발현시킬 수 있다. 재조합 발현 벡터는 포유동물, 미생물, 바이러스 또는 곤충 유전자로부터 유래된 적합한 전사 또는 번역 조절 요소에 작동가능하게 연결된 종양 특이적 신생-항원 펩티드 또는 생물학적 등가 유사체를 인코딩하는 합성 또는 cDNA-유래 DNA 단편을 갖는 복제가능한 DNA 작제물이다. 전사 단위는 일반적으로 하기 상세히 기재되는 바와 같이, (1) 유전자 발현에서 조절 역할을 갖는 유전자 요소 또는 요소들, 예를 들어 전사 프로모터 또는 인핸서, (2) mRNA로 전사되고 단백질로 번역되는 구조적 또는 코딩 서열, 및 (3) 적절한 전사 및 번역 개시 및 종결 서열의 조립을 포함한다. 그러한 조절 요소에는 전사를 제어하는 오퍼레이터 서열이 포함될 수 있다. 보통 복제 원점에 의해 수여되는 숙주에서의 복제 능력, 및 형질전환체의 인식을 용이하게 하기 위한 선택 유전자가 추가로 혼입될 수 있다. DNA 영역은 그들이 서로에 대해 기능적으로 관련되는 경우, 작동가능하게 연결된 것이다. 예를 들어, 신호 펩티드에 대한 DNA(분비 리더)가 폴리펩티드의 분비에 참여하는 전구체로 발현되는 경우 그것은 폴리펩티드에 대한 DNA에 작동가능하게 연결된 것이거나; 프로모터가 서열의 전사를 제어하는 경우, 프로모터는 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이거나; 또는 리보솜 결합 부위가 번역이 이루어지도록 위치된 경우, 리보솜 결합 부위가 코딩 서열에 작동가능하게 연결된 것이다. 일반적으로, 작동가능한 연결은 인접한 것들의

미하며, 분비 리더의 경우, 이는 리더 프레임 내에서 인접한 것을 의미한다. 효모 발현 시스템에서 사용하도록 의도된 구조적 요소에는 숙주 세포에 의한 번역된 단백질의 세포의 분비를 가능하게 하는 리더 서열이 포함된다. 대안적으로, 재조합 단백질이 리더 또는 수송 서열 없이 발현되는 경우, 그것은 N-말단 메티오닌 잔기를 포함할 수 있다. 이 잔기는 임의로 이후에 발현되는 재조합 단백질로부터 절단되어 최종 산물을 제공할 수 있다.

[0151] 발현 제어 서열 및 발현 벡터의 선택은 숙주의 선택에 좌우될 것이다. 매우 다양한 발현 숙주/벡터 조합이 이용될 수 있다. 진핵 숙주용으로 유용한 발현 벡터로는, 예를 들어, SV40, 소 유두종 바이러스, 아데노바이러스 및 거대세포바이러스 유래의 발현 제어 서열을 포함하는 벡터가 포함된다. 박테리아 숙주용으로 유용한 발현 벡터로는, 알려져 있는 박테리아 플라스미드, 예컨대, pCR1, pBR322, pMB9 및 그들의 유도체를 비롯한 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*) 유래의 플라스미드, 보다 넓은 숙주 범위의 플라스미드, 예컨대 M13 및 섬유상 단일-가닥 DNA 파지가 포함된다.

[0152] 폴리펩티드의 발현에 적합한 숙주 세포로는 적절한 프로모터의 조절하의 원핵생물, 효모, 곤충 또는 보다 고등한 진핵 세포가 포함된다. 원핵생물로는, 그람 음성 또는 그람 양성 유기체, 예를 들어 이. 콜라이 또는 바실러스(*bacilli*)가 포함된다. 보다 고등한 진핵 세포로는 포유동물 기원의 확립된 세포주가 포함된다. 또한, 무세포 번역 시스템이 이용될 수 있다. 박테리아, 진균, 효모, 및 포유동물 세포 숙주에서 사용하기에 적절한 클로닝 및 발현 벡터는 당업계에 널리 알려져 있다(문헌[Pouwels et al., Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N.Y., 1985] 참조).

[0153] 또한, 다양한 포유동물 또는 곤충 세포 배양 시스템이 재조합 단백질의 발현에 유리하게 이용된다. 포유동물 세포에서의 재조합 단백질의 발현이 수행될 수 있는데, 그 이유는, 그러한 단백질이 일반적으로 올바르게 접혀지고, 적절히 변형되고, 완전히 기능적이기 때문이다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 예로는, 문헌[Gluzman (Cell 23:175, 1981)]에 기재된 COS-7 계통의 원숭이 신장 세포 및, 예를 들어, L 세포, C127, 3T3, 중국 햄스터 난소(CHO), HeLa 및 BHK 세포주를 비롯한, 적절한 벡터를 발현시킬 수 있는 기타 세포주가 포함된다. 포유동물 발현 벡터는 발현시킬 유전자에 연결된 비-전사 요소, 예컨대 복제 원점, 적합한 프로모터 및 인핸서, 및 기타 5' 또는 3' 플랭킹 비-전사 서열, 및 5' 또는 3' 비-번역 서열, 예컨대 필수적인 리보솜 결합 부위, 폴리아데닐화 부위, 스플라이스 공여자 및 수여자 부위, 및 전사 종결 서열을 포함할 수 있다. 곤충 세포에서 이종 단백질을 생성하기 위한 배클로바이러스 시스템은 문헌[Luckow and Summers, Bio/Technology 6:47 (1988)]에 개관되어 있다.

[0154] 형질전환된 숙주에 의해 생성된 단백질을 임의의 적합한 방법에 따라 정제할 수 있다. 그러한 표준 방법에는 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도 및 사이징(sizing) 컬럼 크로마토그래피 등), 원심분리, 차별적 용해도, 또는 단백질 정제에 대한 임의의 다른 표준 기술이 포함된다. 친화성 태그, 예컨대 헥사히스티딘, 말토스 결합 도메인, 인플루엔자 코트(coat) 서열 및 글루타티온-S-트랜스퍼라제 등을 단백질에 부착하여, 적절한 친화성 컬럼을 통과시킴으로써 정제를 용이하게 할 수도 있다. 단리된 단백질은 또한 단백질분해, 핵 자기 공명 및 x-선 결정학과 같은 기술을 이용하여 물리적으로 특성화될 수도 있다.

[0155] 예를 들어, 배양 배지 내로 재조합 단백질을 분비하는 시스템 유래의 상층액을 먼저 상업적으로 입수가 가능한 단백질 농축 필터, 예를 들어, 아미콘(Amicon) 또는 밀리포어(Millipore) 펠리콘(Pellicon) 한외여과 유닛을 이용하여, 농축할 수 있다. 농축 단계 후, 농축물을 적합한 정제 매트릭스에 적용할 수 있다. 대안적으로, 음이온 교환 수지, 예를 들어, 펜던트 디에틸아미노에틸 (DEAE) 기를 갖는 매트릭스 또는 기관을 이용할 수 있다. 매트릭스는 아크릴아미드, 아가로스, 텍스트란, 셀룰로스 또는 단백질 정제에 통상 이용되는 다른 유형일 수 있다. 대안적으로, 양이온 교환 단계를 이용할 수 있다. 적합한 양이온 교환체로는 술포프로필 또는 카복시메틸기를 포함하는 다양한 불용성 매트릭스가 포함된다. 마지막으로, 소수성 RP-HPLC 매질, 예를 들어, 펜던트 메틸 또는 기타 지방족 기를 갖는 실리카 겔을 이용하는 하나 이상의 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC) 단계를 이용하여 압 풀기 세포 단백질-Fc 조성물을 추가로 정제할 수 있다. 또한, 균질한 재조합 단백질을 제공하기 위해 상기한 정제 단계의 일부 또는 전부를 다양한 조합으로 이용할 수도 있다.

[0156] 박테리아 배양물에서 생성된 재조합 단백질은 예를 들어, 세포 펠렛으로부터의 최초 추출에 이어서 하나 이상의 농축, 염석, 수성 이온 교환 또는 크기 배제 크로마토그래피 단계에 의해 단리될 수 있다. 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)는 최종 정제 단계에 이용될 수 있다. 재조합 단백질의 발현에 이용되는 미생물 세포는, 동결-해동 사이클링, 초음파처리, 기계적 파괴, 또는 세포 용해제 이용을 비롯한 임의의 편리한 방법으로 파괴할 수 있다.

- [0157] 생체내 펩티드/폴리펩티드 합성
- [0158] 또한, 본 발명은 예를 들어, DNA/RNA 백신의 형태로 신생-항원 펩티드/폴리펩티드를 생체내에서 대상체에게 전달하기 위한 비히클로서의 핵산 분자의 이용을 고려한다(예를 들어, 본원에 전문이 참조로 포함되는 W02012/159643호 및 W02012/159754호 참조).
- [0159] 일 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 예를 들어, 본 발명에 따라 확인된 바와 같은 하나 이상의 신생-항원 펩티드/폴리펩티드를 인코딩하는 개별 DNA 플라스미드를 포함할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 발현 벡터의 정확한 선택은 발현될 펩티드/폴리펩티드에 따라 달라질 것이며, 당업자의 기술 내에 있다. DNA 작제물(예를 들어, 에피솜, 근육 세포 내의 비-복제, 비-통합 형태)의 예상되는 지속성은 증가된 보호 기간을 제공하는 것으로 예상된다.
- [0160] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 본 발명의 신생-항원 펩티드/폴리펩티드를 인코딩하는 개별 RNA 또는 cDNA 분자를 포함할 수 있다.
- [0161] 다른 실시형태에 있어서, 개인맞춤화 신생물 백신은 인간 환자에 사용하기 위한 바이러스 기반의 벡터, 예를 들어, 아테노바이러스 시스템(예를 들어, 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Baden et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). J Infect Dis. 2013 Jan 15;207(2):240-7] 참조)을 포함할 수 있다.
- [0162] **약제학적 조성물/전달 방법**
- [0163] 또한, 본 발명은 임의로, 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 첨가제와 병용한 본 발명에 따른, 유효량의 하나 이상의 화합물(그의 약제학적으로 허용가능한 염 포함)을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0164] "약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 전구약물"은 수여자로의 투여시에, (직접적으로 또는 간접적으로) 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다. 특히 유리한 유도체 및 전구약물은 그러한 화합물이 포유동물에게 투여되는 경우, 본 발명의 화합물의 생체이용가능성을 증가시키거나(예를 들어, 경구로 또는 안구로 투여된 화합물이 보다 용이하게 혈액 내로 흡수되게 함으로써), 모체 중에 비하여 생물학적 구획(예를 들어, 망막)으로의 모체 화합물의 전달을 증가시키는 것들이다.
- [0165] 본 발명의 중앙 특이적 신생-항원 펩티드가 단독의 활성 약제로서 투여될 수 있지만, 그들은 하나 이상의 다른 작용제 및/또는 애주번트와 병용하여 사용될 수도 있다. 병용으로 투여되는 경우, 치료제는 동일한 시간에 또는 상이한 시간에 제공되는 개별 조성물로서 제형화될 수 있거나, 치료제는 단일의 조성물로 제공될 수 있다.
- [0166] 본 발명의 중앙 특이적 신생-항원 펩티드는 통상적인 약제학적으로 허용가능한 담체, 애주번트 및 비히클을 함유하는 단위 용량 제형으로, 주사에 의해, 경구, 비경구, 흡입 스프레이에 의해, 직장, 질 또는 국소로 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 비경구라는 용어는 림프절(들)내, 피하, 정맥내, 근육내, 흉골내, 주입 기술, 복강내, 눈 또는 안구내, 유리체내, 협측, 경피, 비강내, 두개내 및 경막내를 포함하여 뇌 내, 발목, 무릎, 엉덩이, 어깨, 팔꿈치, 손목을 포함하여 관절 내, 중앙 내로 직접 등 및 좌제 형태를 포함한다.
- [0167] 본 발명의 약제학적 활성 화합물을 통상적인 약제 방법에 따라 처리하여, 인간 및 다른 포유동물을 포함하는 환자로의 투여를 위한 약제를 생성할 수 있다.
- [0168] 활성 화합물의 변형은 활성 중의 용해도, 생체이용가능성 및 대사율에 영향을 미쳐, 활성 중의 전달에 대한 제어를 제공할 수 있다. 이것은 유도체를 제조하고, 당업계의 통상의 기술 내에 알려져 있는 방법에 따라 그의 활성을 시험함으로써 용이하게 평가될 수 있다.
- [0169] 이들 화합물에 기초한 약제학적 조성물은 임의로 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 담체 및/또는 부형제와 병용되는 본원에 기재된 질병 및 질환(예를 들어, 신생물/중앙)을 치료하기 위한 치료적 유효량의 상기 기재된 중앙 특이적 신생-항원 펩티드를 포함한다. 당업자는 치료적 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물이 치료할 감염 또는 질환, 그의 중증도, 사용할 치료 섭생법, 사용되는 작용제의 약동학 및 치료되는 환자(동물 또는 인간)에 따라 달라질 것을 인식할 것이다.
- [0170] 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 치료적 유효량의 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물은 바람직하게는 용량을 생성하기 위한 통상의 약제 배합 기술에 따라 약제학적으로 허용가능한 담체와 친밀히 배합된다. 담체는 수많은 다른 것들 중, 겔, 크림, 연고, 로션 및 시간 지연된 이식가능한 제제를 포함하여, 투여,

예를 들어, 안구, 경구, 국소 또는 비경구를 위해 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여형의 약제학적 조성물의 제조에 있어서, 통상의 약제학적 매질 중 임의의 것이 사용될 수 있다. 이에 따라, 액체 경구 제제, 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르(elixir) 및 용액을 위하여, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등을 포함하는 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 고체 경구 제제, 예를 들어, 분말, 정제, 캡슐을 위해, 그리고 고체 제제, 예를 들어, 좌제를 위해, 전분, 당 담체, 예를 들어, 텍스트로스, 만니톨, 락토스 및 관련 담체, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함하는 적합한 담체 및 첨가제가 사용될 수 있다. 요망되는 경우, 정제 또는 캡슐은 장용-코팅되거나 표준 기술에 의한 지속 방출형일 수 있다.

- [0171] 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 야기하지 않고, 요망되는 적응증을 위해, 치료적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제에 포함된다.
- [0172] 경구 조성물은 일반적으로 비활성 희석제 또는 식용가능한 담체를 포함할 것이다. 그들은 젤라틴 캡슐에 둘러싸이거나, 정제로 압축될 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해, 활성 화합물 또는 그의 전구약물 유도체에는 부형제가 혼입될 수 있으며, 정제, 트로키제(troch) 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 혼화성 결합제 및/또는 애주번트 물질은 조성물의 부분으로 포함될 수 있다.
- [0173] 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 임의의 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미세결정 셀룰로스, 검 트래거캔트 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제, 알긴산 또는 옥수수 전분과 같은 분산제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제; 콜로이드 이산화규소와 같은 활택제(glidant); 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제와 같은 향미제. 단위 투여형이 캡슐제인 경우, 그것은 상기 유형의 물질에 더하여, 지방 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여형은 물리적 투여 단위형을 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들면, 당 피복제, 셸락(shellac) 또는 장용제를 함유할 수 있다.
- [0174] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는 분리된 단위, 예를 들어, 캡슐제, 카세제(cachet) 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 에멀전으로서 및 볼루스로서 등으로 제시될 수 있다.
- [0175] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분을 사용한 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 표면-활성 또는 분산제와 혼합된 자유 유동 형태, 예를 들어, 분말 또는 과립의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 비활성 액체 희석제로 적셔진 분말형 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩시킴으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로, 코팅되거나 스코어링(scoring)될 수 있으며, 그 안의 활성 성분의 서방 또는 조절 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0176] 약제학적 활성 성분의 그러한 서방형 또는 조절 방출형 조성물의 제형화 방법은 당업계에 알려져 있으며, 일부가 개시내용의 전문이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제3,870,790호; 제4,226,859호; 제4,369,172호; 제4,842,866호 및 제5,705,190호를 포함하나 이들에 한정되지 않는 몇몇 교부된 미국 특허에 기재되어 있다. 코팅은 장으로의 화합물의 전달을 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,638,534호, 제5,541,171호, 제5,217,720호 및 제6,569,457호 및 거기에 인용된 참고문헌 참조).
- [0177] 또한, 활성 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉 검(chewing gum) 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서 수크로스 또는 프룩토스, 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.
- [0178] 안구, 비경구, 피내, 피하 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기의 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어, 주사용 물, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 항박테리아제, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 산화방지제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 소듐 비설피트; 킬레이트제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장성 조절제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스.
- [0179] 일 실시형태에 있어서, 활성 화합물은 이식물 및 마이크로캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 조절 방출형 제형과 같이, 신체로부터의 신속한 제거에 대하여 화합물을 보호할 담체와 함께 제조된다. 생분해성 생체적합성 폴리머, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴라겐, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 및 폴리락틱-코-글리콜산(PLGA)이 사용될 수 있다. 그러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.
- [0180] 당업자는 정제에 더하여, 다른 투여형이 서방형 또는 조절 방출형의 활성 성분을 제공하도록 제형화될 수 있음

을 인식할 것이다. 그러한 투여형은 캡슐제, 과립 및 겔-캡(gel-cap)을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

- [0181] 또한, 리포솜 현탁액은 약제학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 이들은 당업자에게 알려져 있는 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 적절한 지질(들)을 무기 용매 중에 용해시키고, 기화되면, 용기 표면에 건조된 지질의 박막이 남게 되어 제조될 수 있다. 그 다음, 활성 화합물의 수용액을 용기 내로 도입한다. 그 다음 용기를 용기 벽에 지질 물질이 없도록 그리고 지질 응집체를 분산시키기 위하여 수동으로 와류시켜, 리포솜 현탁액을 형성한다. 당업자에게 잘 알려져 있는 다른 제조 방법도 본 발명의 이러한 양태에서 사용될 수 있다.
- [0182] 제형은 편리하게 단위 투여형으로 제시되고 통상의 약제 기술에 의해 제조될 수 있다. 그러한 기술은 활성 성분 및 약제학적 담체(들) 또는 부형제(들)가 회합되게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하게 그리고 친밀하게 회합되게 한 다음, 필요에 따라, 산물을 성형하여 제조된다.
- [0183] 입으로의 국소 투여에 적합한 제형 및 조성물은 향미 베이스, 통상적으로, 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔트 중에 성분을 포함하는 로젠지(lozenge); 비활성 베이스, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 향정(pastille); 및 적합한 액체 담체 중에 투여될 성분을 포함하는 구강 세척제를 포함한다.
- [0184] 피부로의 국소 투여에 적합한 제형은 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 투여될 성분을 포함하는 연고, 크림, 겔 및 페이스트로서 제시될 수 있다. 바람직한 국소 전달 시스템은 투여될 성분을 함유하는 경피 패치이다.
- [0185] 직장 투여용 제형은 예를 들어, 코코아 버터 또는 살리실레이트를 포함하는 적합한 베이스를 사용하여 좌제로 제시될 수 있다.
- [0186] 담체가 고체인 비강 투여에 적합한 제형은 코담배(snuff)가 투여되는 방식, 즉, 코에 근접하게 유지된 분말의 용기로부터 비강 경로를 통한 빠른 흡입으로 투여되는 예컨대, 20 내지 500 마이크로 범위의 입자 크기를 갖는 조분(coarse powder)을 포함한다. 비강 스프레이 또는 비강 점적액으로의 투여를 위한, 담체가 액체인 적합한 제형은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다.
- [0187] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분에 더하여 당업계에 적절한 것으로 알려져 있는 그러한 담체를 함유하는 페서리(pessary), 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼(foam) 또는 스프레이 제형으로 제시될 수 있다.
- [0188] 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플(ampoule), 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 봉입될 수 있다. 정맥내 투여된다면, 바람직한 담체는 예를 들어, 생리 식염수 또는 인산염 완충 염수(PBS)를 포함한다.
- [0189] 비경구 투여를 위하여, 담체는 분산을 보조하는 것들을 포함하는 다른 성분이 포함될 수 있지만, 통상 멸균수 또는 염화나트륨 수용액을 포함할 것이다. 물론, 멸균수가 사용되고 멸균으로 유지되는 경우, 조성물 및 담체는 또한 멸균될 것이다. 또한, 주사가능한 현탁액이 제조될 수 있으며, 이 경우 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다.
- [0190] 비경구 투여에 적합한 제형은 산화방지제, 완충제, 세균발육저지제(bacteriostat) 및 제형이 의도되는 수여자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제 및 농후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있으며, 냉동-건조(동결건조) 조건에 보관될 수 있으며, 이는 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용 물의 첨가만을 필요로 한다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.
- [0191] 활성 화합물의 투여는 연속적으로(정맥내 점적)부터 1일 수회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)까지의 범위일 수 있으며, 눈 또는 안구 경로를 통한 것을 포함하여, 다른 투여 경로 중에, 경구, 국소, 눈 또는 안구, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(투과 증진제를 포함할 수 있음), 협측 및 좌제 투여를 포함할 수 있다.
- [0192] 대상 치료제의 적용은 관심 부위에 투여되도록 국소일 수 있다. 주사, 카테터, 투관침, 프로젝틸, 플루톤 겔, 스텐트, 지연 약물 방출 폴리머 또는 내부 접근을 제공하는 다른 장치와 같은 다양한 기술이 관심 부위에 조성물을 대상체에게 제공하는데 사용될 수 있다. 환자로부터 제거됨으로 인해 기관 또는 조직이 접근가능한 경우, 그러한 기관 또는 조직을 대상 조성물을 함유하는 매질 중에 담그거나, 대상 조성물을 기관에 칠하거나 또는 임

의의 편리한 방법으로 적용할 수 있다.

- [0193] 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 요망되는 국소 또는 전신 생리학적 또는 약리학적 효과를 얻는데 효과적인 조성물의 조절 및 지속 방출에 적합한 장치를 통해 투여할 수 있다. 상기 방법은 지속 방출형 약물 전달 시스템을 작용제의 방출이 요망되는 영역에 배치하고, 작용제가 장치를 통과하여 요망되는 치료 영역으로 이동하게 하는 것을 포함한다.
- [0194] 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 적어도 하나의 알려져 있는 다른 치료제 또는 상기 작용제의 약제학적으로 허용가능한 염과 병용하여 사용될 수 있다. 병용 요법에 사용될 수 있는 알려져 있는 치료제의 예는 코르티코스테로이드(예를 들어, 코르티손, 프레드니손, 텍사메타손), 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID)(예를 들어, 이부프로펜, 셀레콕싯, 아스피린, 인도메티신, 나프록센), 알킬화제, 예를 들어, 부셀판, 시스-플라틴, 미토마이신 C, 및 카보플라틴; 항유사분열제(antimitotic agent), 예를 들어, 콜히친, 빈블라스틴, 파클리탁셀 및 도세탁셀; 토포 I 억제제, 예를 들어, 캄토테신 및 토포테칸; 토포 II 억제제, 예를 들어, 독소루비신 및 에토포시드; 및/또는 RNA/DNA 항대사물질, 예를 들어, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실 및 메토포렉세이트; DNA 항대사물질, 예를 들어, 5-플루오로-2'-데옥시-우리딘, ara-C, 하이드록시우레아 및 티오구아닌; 항체, 예를 들어, 헤르셉틴(Herceptin)® 및 리투산(Rituxan)®을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0195] 상기에 특별히 언급된 성분에 더하여, 본 발명의 제형이 당해 제형 유형을 고려하여 당업계에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것들이 향미제를 포함할 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0196] 특정 약제학적 투여형에서, 화합물의 전구약물 형태가 바람직할 수 있다. 당업자는 본 발명의 화합물을 전구약물 형태로 용이하게 변형시켜, 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적화된 부위로의 활성 화합물의 전달을 용이하게 하는 방법을 인식할 것이다. 또한, 통상의 전문가가 적용가능한 경우, 숙주 유기체 또는 환자 내의 표적화된 부위로의 본 발명의 화합물의 전달에서, 전구약물 형태의 바람직한 약동학적 파라미터를 이용하여, 화합물의 의도된 효과를 최대화시킬 것이다.
- [0197] 바람직한 전구약물은 수 용해도 또는 장막을 통한 능동 수송을 증진시키는 기가 본원에 기재된 화학식의 구조에 부착되는 유도체를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Alexander, J. et al. Journal of Medicinal Chemistry 1988, 31, 318-322]; 문헌[Bundgaard, H. Design of Prodrugs; Elsevier: Amsterdam, 1985; pp 1-92]; 문헌[Bundgaard, H.; Nielsen, N. M. Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30, 451-454]; 문헌[Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; Harwood Academic Publ.: Switzerland, 1991; pp 113-191]; 문헌[Digenis, G. A. et al. Handbook of Experimental Pharmacology 1975, 28, 86-112]; 문헌[Friis, G. J.; Bundgaard, H. A Textbook of Drug Design and Development; 2 ed.; Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385]; 문헌[Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214]을 참조한다. 전구약물 형태는 그들 자체가 활성이거나, 또는 투여 후에 대사되는 경우 생체내에서 활성 치료제를 제공하도록 하는 것들일 수 있다.
- [0198] 약제학적 활성 염 형태는 본 발명에 따른 약제학적 조성물 중의 포함을 위한 바람직한 본 발명에 따른 화합물의 화학적 형태일 수 있다.
- [0199] 이들 작용제의 전구약물 형태를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그들의 유도체는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 제공될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 복합체라는 용어는 모체 화합물의 요망되는 생물학적 활성을 유지하고, 정상 세포에 대하여 제한된 독성 효과를 나타내는 본 발명에 따른 활성 화합물의 적절한 염 또는 복합체를 말한다. 그러한 염의 비제한적인 예에는 (a) 무기산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등)으로 형성된 산 부가염 및 유기산, 예를 들어, 다른 것들 중 특히, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 석신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산 및 폴리글루탐산으로 형성된 염; (b) 금속 양이온, 예를 들어, 다른 수많은 것들 중 특히 아연, 칼슘, 나트륨, 칼륨 등으로 형성된 염기 부가염이 있다.
- [0200] 본원에서 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 합성될 수 있다. 당업자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 본원의 화학식의 화합물의 추가의 합성 방법이 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 다양한 합성 단계는 교대 순서 또는 순으로 수행되어, 요망되는 화합물을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 화합물의 합성에 유용한 합성 화학 변환 및 보호기 방법(보호 및 탈보호)이 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd. Ed., Wiley-VCH Publishers (1999)]; 문헌[T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., John Wiley and Sons (1999)]; 문헌[L. Fieser and M.

Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1999)]; 및 문헌[L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)] 및 그의 이후의 판에 기재된 것과 같은 것들을 포함한다.

- [0201] 본 발명의 중앙 특이적 신생-항원 펩티드와 함께 포함될 수 있는 추가의 작용제는 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있으므로 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성체, 개별 부분입체이성체 및 부분입체이성체 혼합물로서 존재할 수 있다. 이들 화합물의 모든 그러한 이성체 형태는 본 발명에 명시적으로 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한, 다수의 호변체 형태로 제시될 수 있으며, 그러한 예에서, 본 발명이 본원에 기재된 화합물의 모든 호변체 형태를 명시적으로 포함한다(예를 들면, 고리 시스템의 알킬화는 다중의 위치에서 알킬화를 야기할 수 있고, 본 발명은 모든 그러한 반응 산물을 명시적으로 포함한다). 그러한 화합물의 모든 그러한 이성체 형태가 본 발명에 명시적으로 포함된다. 본원에 기재된 화합물의 모든 결정 형태는 본 발명에 명시적으로 포함된다.
- [0202] 바람직한 단위 용량 제형은 본원에 상기 언급된 바와 같이 1일 용량 또는 단위, 1일 하위-용량 또는 그의 적절한 분율의 투여되는 성분을 함유하는 것들이다.
- [0203] 본 발명의 중앙 특이적 신생-항원 펩티드 및/또는 본 발명의 조성물을 사용한 장애 또는 질병의 치료를 위한 투여 섭생법은 질병의 유형, 환자의 연령, 체중, 성별, 의학적 조건, 질환의 중증도, 투여 경로 및 사용되는 특정 화합물을 포함하는 다수의 요인에 기초한다. 이에 따라, 투여 섭생법은 광범위하게 달라질 수 있으나, 표준 방법을 사용하여 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0204] 대상체에게 투여되는 양 및 투여 요법은 다수의 요인, 예를 들어, 투여 방식, 치료되는 질환의 성질, 치료되는 대상체의 체중 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0205] 본 발명에 따른 치료적 활성 제형에 포함되는 화합물의 양은 질병 또는 질환을 치료하기 위한 유효량이다. 일반적으로, 투여형 중의 본 발명의 바람직한 화합물의 치료적 유효량은 사용되는 화합물, 치료되는 질환 또는 감염 및 투여 경로에 따라, 약 0.025 mg/kg/일 보다 약간 적은 양 내지 약 2.5 g/kg/일, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일의 환자 또는 그보다 상당히 더 많은 양의 범위이지만, 이러한 용량 범위에 대한 예외가 본 발명에 의해 고려될 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 그의 가장 바람직한 형태에서, 약 1 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일의 범위의 양으로 투여된다. 화합물의 용량은 치료되는 질환, 특정 화합물 및 기타 임상적 요인, 예를 들어, 환자의 체중 및 질환 및 화합물의 투여 경로에 좌우될 것이다. 본 발명이 인간 및 수의학적으로 용도 둘 모두를 위한 응용을 갖는 것이 이해되어야 한다.
- [0206] 인간으로의 경구 투여를 위하여, 대략 0.1 내지 100 mg/kg/일, 바람직하게는 대략 1 내지 100 mg/kg/일의 용량이 일반적으로 충분하다.
- [0207] 약물 전달이 국소라기보다는 전신인 경우, 이러한 용량 범위는 일반적으로 약 0.04 미만 내지 약 400 µg/cc(환자의 혈액) 이상 범위의 활성 화합물의 효율적인 혈중 수준 농도를 생성한다.
- [0208] 화합물은 단위 투여형당 0.001 내지 3000 mg, 바람직하게는 0.05 내지 500 mg의 활성 성분을 함유하는 것을 포함하나 이들에 한정되지 않는 임의의 적합한 단위 투여형으로 편리하게 투여된다. 10 내지 250 mg의 경구 용량이 보통 편리하다.
- [0209] 약물 조성물 중 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화 및 배출 속도 및 당업자에게 알려져 있는 기타 요인에 좌우될 것이다. 또한, 용량 값이 완화될 질환의 중증도에 따라 달라질 것임을 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체에 있어서, 특정 용량 섭생법을 개체 요구 및 조성물을 투여하고 조성물의 투여를 감독하는 개인의 전문적인 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정해야 하며, 본원에 기재된 농도 범위가 단지 예시적인 것이고, 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하려는 의도가 아님이 또한 이해되어야 한다. 활성 성분을 한꺼번에 투여하거나, 수많은 보다 작은 용량으로 분할하여, 다양한 시간 간격으로 투여할 수 있다.
- [0210] 특정 실시형태에 있어서, 화합물을 1일 1회 투여하거나; 다른 실시형태에 있어서, 화합물을 1일 2회 투여하거나; 또 다른 실시형태에 있어서, 화합물을 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 6일마다 1회, 7일마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 2개월마다 1회, 6개월마다 1회 또는 1년에 1회 투여한다. 투여 간격을 개별 환자의 요구에 따라 조정할 수 있다. 보다 긴 투여 간격을 위하여, 연장 방출형 또는 데포(depot) 제형을 사용할 수 있다.
- [0211] 본 발명의 화합물을 급성인 질병 및 질병 증상을 치료하기 위해 사용할 수 있으며, 또한 만성 질환의 치료를 위

해 사용할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물을 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년, 10년 또는 15년을 초과하는 기간; 또는 예를 들어, 범위의 하한이 14일 내지 15년의 임의의 기간이며, 범위의 상한이 15일 내지 20년(예를 들어, 4주 내지 15년, 6개월 내지 20년)인 임의의 기간인 수일, 수개월 또는 수년의 임의의 기간 범위 동안 투여한다. 일부 경우에, 본 발명의 화합물을 환자의 나머지 생 동안 투여하는 것이 유리할 수 있다. 바람직한 실시형태에 있어서, 환자를 질병 또는 장애의 진행을 점검하기 위해 모니터링하며, 이에 따라 용량을 조정한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명에 따른 치료는 적어도 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년 또는 5년, 10년, 15년, 20년 동안 또는 대상체의 나머지 생 동안 효율적이다.

- [0212] 본 발명은 본원에 기재된 적어도 하나의 중앙 특이적 신생-항원을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 실시형태들에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 함유하며, 이는 그 자체가 조성물을 제공받은 대상체에게 유해한 면역 반응의 생성을 유도하지 않는 임의의 약제를 포함하고, 과도한 독성 없이 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한"이라는 용어는 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되고, 척추동물 및 더욱 구체적으로 포유동물, 더욱 특별히는 인간에 사용하기 위한 것으로 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인식된 약전에 나열된 것을 의미한다. 이런 조성물은 바이러스 감염 및/또는 자가면역 질병을 치료 및/또는 예방하는데 유용할 수 있다.
- [0213] 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 기타 부형제의 전체적인 논의는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (17th ed., Mack Publishing Company)] 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Lippincott Williams & Wilkins)]에 제시되어 있다. 약제학적 조성물의 제형은 투여 방식에 적합해야 한다. 실시형태들에 있어서, 약제학적 조성물은 인간으로의 투여에 적합하며, 멸균, 비-미립자 및/또는 비-발열성일 수 있다.
- [0214] 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제는 염수, 완충 염수, 텍스트로스, 물, 글리세롤, 에탄올, 멸균 등장 수성 완충제 및 그들의 조합을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0215] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 및 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 산화방지제도 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0216] 약제학적으로 허용가능한 산화방지제의 예는 다음을 포함하나 이들에 한정되지 않는다: (1) 수용성 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 비설페이트, 소듐 메타비설페이트, 소듐 설페이트 등; (2) 유용성 산화방지제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.
- [0217] 실시형태들에 있어서, 약제학적 조성물은 고체 형태, 예를 들어, 재구성에 적합한 동결건조 분말, 액체 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 캡슐제, 지속 방출형 제형 또는 분말로 제공된다.
- [0218] 실시형태들에 있어서, 약제학적 조성물은 예를 들어, 약제학적 조성물 중의 활성 성분의 양과 농도를 표기하는 밀봉 용기에 액체 형태로 공급된다. 관련 실시형태에서, 액체 형태의 약제학적 조성물은 기밀 밀봉 용기에 공급된다.
- [0219] 본 발명의 약제학적 조성물의 제형화 방법은 통상적이며, 당업계에 널리 알려져 있다(문헌[Remington and Remington's] 참조). 당업자는 요망되는 특징(예를 들어, 투여 경로, 생체안전성 및 방출 프로파일)을 갖는 약제학적 조성물을 용이하게 제형화할 수 있다.
- [0220] 약제학적 조성물의 제조 방법은 활성 성분이 약제학적으로 허용가능한 담체 및 임의로 하나 이상의 보조 성분과 회합되게 하는 단계를 포함한다. 약제학적 조성물은 활성 성분이 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합되게 한 다음, 필요에 따라, 산물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 다층 투여형의 제조를 포함하는 약제학적 조성물의 추가의 제조 방법은 본원에 참조로 포함되는 문헌[Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (9th ed., Lippincott Williams & Wilkins)]에 기재되어 있다.
- [0221] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 캡슐제, 카세제, 환제, 정제, 로젠지(향미 베이스, 통상적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔트 사용), 분말, 과립 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 향정(비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 사용)으로서, 및/또는 구강 세척제 등으로서 존재할 수 있으며, 이들 각각은 활성 성분(들)으로서 소정량의 본원에 기재된 화합물(들), 그의 유도체 또는 그의 약제학

적으로 허용가능한 염 또는 전구약물을 함유한다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

- [0222] 경구 투여를 위한 고체 투여형(예를 들어, 캡슐제, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제(humectant), 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 과라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대 아세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카울린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 그의 혼합물; (10) 착색제. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 약제학적 조성물은 완충제도 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한, 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐제에서 충전제, 및 락토스 또는 유당과 같은 부형제, 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 제조될 수도 있다.
- [0223] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 전분글리콜산나트륨 또는 교차-결합된 소듐 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성 및/또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 비활성 액체 희석제로 적셔진 분말 활성 성분의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0224] 정제 및 기타 고체 투여형, 예를 들어, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립은 임의로, 스코어링되거나 코팅 및 셀, 예를 들어, 장용 코팅 및 당업계에 잘 알려져 있는 기타 코팅과 함께 제조될 수 있다.
- [0225] 일부 실시형태에 있어서, 활성 성분의 효과를 연장시키기 위하여, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 수 용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 활성 성분의 흡수율은 그의 용해율에 따라 달라지며, 용해율은 차례로 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구-투여된 활성 성분의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해시키거나 현탁화시킴으로써 달성된다. 또한, 주사가 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 야기될 수 있다.
- [0226] 조절 방출형 비경구 조성물은 수성 현탁액, 미소구체, 마이크로캡슐, 자성 미소구체, 오일 용액, 오일 현탁액, 에멀전의 형태일 수 있거나, 활성 성분은 생체적합성 담체(들), 리포솜, 나노입자, 이식물 또는 주입 장치에 혼합될 수 있다.
- [0227] 미소구체 및/또는 마이크로캡슐의 제조에 사용하기 위한 물질은 생분해성/생침식성 폴리머, 예를 들어, 폴리글락타인, 폴리-(아이소부틸 시아노아크릴레이트), 폴리(2-하이드록시에틸-L-글루타민) 및 폴리(락트산)을 포함한다.
- [0228] 조절 방출형 비경구 제형을 제형화하는 경우 사용될 수 있는 생체적합성 담체는 탄수화물, 예를 들어, 텍스트란, 단백질, 예를 들어, 알부민, 리포단백질 또는 항체를 포함한다.
- [0229] 이식물에 사용하기 위한 물질은 비-생분해성, 예를 들어, 폴리디메틸실록산 또는 생분해성, 예를 들어, 폴리(카프로락톤), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산) 또는 폴리(오르토 에스테르)일 수 있다.
- [0230] 실시형태들에 있어서, 활성 성분(들)은 에어로졸에 의해 투여된다. 이는 화합물을 함유하는 수성 에어로졸, 리포솜 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성된다. 비수성(예를 들어, 플루오로카본 추진제) 현탁액이 사용될 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 초음파 및 네블라이저를 사용하여 투여될 수 있으며, 이는 화합물의 분해를 야기할 수 있는 전단으로의 작용제의 노출을 최소화시킬 것이다.
- [0231] 대개는, 수성 에어로졸은 통상의 약제학적으로 허용가능한 담체 및 안정화제와 함께 활성 성분(들)의 수용액 또는 현탁액을 제형화시킴으로써 제조된다. 담체 및 안정화제는 특정 화합물의 요건에 따라 달라지나, 전형적으로, 비이온성 계면활성제(Tween, Pluronic 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산, 예를 들어, 글리신, 완충제, 염, 당 또는 당 알콜을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장성 용액으로부터 제조된다.
- [0232] 활성 성분(들)의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤,

용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분(들)은 멸균 조건하에 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 적절한 경우 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

- [0233] 본 발명에 사용하기에 적합한 경피 패치는 본원에 참조로 포함되는 문헌[Transdermal Drug Delivery: Developmental Issues and Research Initiatives (Marcel Dekker Inc., 1989)] 및 미국 특허 제4,743,249호, 제4,906,169호, 제5,198,223호, 제4,816,540호, 제5,422,119호, 제5,023,084호에 개시되어 있다. 또한, 경피 패치는 경음낭 패치를 포함하는 당업계에 널리 알려져 있는 임의의 경피 패치일 수 있다. 그러한 경피 패치 내의 약제학적 조성물은 당업계에 잘 알려져 있는 하나 이상의 흡수 증진제 또는 피부 투과 증진제를 함유할 수 있다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제4,379,454호 및 제4,973,468호 참조). 본 발명에 사용하기 위한 경피 치료 시스템은 이온도입법(iontophoresis), 확산 또는 이들 2개 효과의 병용에 기초할 수 있다.
- [0234] 경피 패치는 신체로의 활성 성분(들)의 조절된 전달을 제공하는 이점이 부가된다. 그러한 투여형은 활성 성분(들)을 적절한 매질에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 또한, 흡수 증진제를 사용하여, 피부를 가로지르는 활성 성분의 유동을 증가시킬 수 있다. 그러한 유동 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 활성 성분(들)을 폴리머 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.
- [0235] 그러한 약제학적 조성물은 크림, 연고, 로션, 도포제, 겔, 하이드로겔, 용액, 현탁액, 스틱(stick), 스프레이, 페이스트, 플라스터(plaster) 및 기타 종류의 경피 약물 전달 시스템의 형태일 수 있다. 또한, 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 예를 들어, 유화제, 산화방지제, 완충제, 보존제, 보습제, 투과 증진제, 킬레이트화제, 겔-형성제, 연고 베이스, 향료 및 피부 보호제를 포함할 수 있다.
- [0236] 유화제의 예는 천연 발생 검(gum), 예를 들어, 아카시아 검 또는 트래거캔트 검, 천연 발생 포스파티드, 예를 들어, 대두 레시틴 및 소르비탄 모노올레에이트 유도체를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0237] 산화방지제의 예는 부틸화 하이드록시 아니솔(BHA), 아스코르브산 및 그의 유도체, 토코페롤 및 그의 유도체 및 시스테인을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0238] 보존제의 예는 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0239] 보습제의 예는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 우레아를 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0240] 투과 증진제의 예는 프로필렌 글리콜, DMSO, 트리에탄올아민, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 2-피롤리돈 및 그들의 유도체, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 또는 메틸 라우레이트를 갖는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 또는 모노메틸 에테르, 유칼립톨, 레시틴, 트란스쿠톨(Transcutol)[®] 및 아존(Azone)[®]을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0241] 킬레이트화제의 예는 나트륨 EDTA, 시트르산 및 인산을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0242] 겔 형성제의 예는 카보폴(Carbopol), 셀룰로스 유도체, 벤토나이트, 알기네이트, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.
- [0243] 활성 성분(들)에 더하여, 본 발명의 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 부형제, 예를 들어, 동물 및 식물 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 진분, 트래거캔트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 그들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0244] 분말 및 스프레이는 부형제, 예를 들어, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 추가로 관례적 추진제, 예를 들어, 클로로플루오로하이드로카본 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예를 들어, 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0245] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 폴리머, 예를 들어, 폴리락티드-폴리글리콜리드 중 본 발명의 화합물(들)의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 폴리머의 비, 및 사용되는 특정 폴리머의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 또한, 주사가능한 데포 제형은 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0246] 피하 이식물은 당업계에 널리 알려져 있으며, 본 발명에 사용하기에 적합하다. 피하 이식 방법은 바람직하게는 비-자극성이며 기계적으로 탄성이다. 이식물은 매트릭스 유형, 저장소 유형 또는 그의 혼성물일 수 있다. 매트릭스 유형 장치에서, 담체 물질은 다공성 또는 비다공성, 고체 또는 반고체일 수 있으며, 활성 화합물 또는 화

합물들에 대하여 투과가능하거나 투과불가능하다. 담체 물질은 생분해성일 수 있거나, 투여 후에 천천히 침식할 수 있다. 일부 예에서, 매트릭스는 비-분해성이나, 대신에, 담체 물질이 분해되기 위하여, 매트릭스를 통한 활성 화합물의 확산에 의존한다. 대안적인 피하 이식 방법은 저장소 장치를 사용하며, 여기서, 활성 화합물 또는 화합물들은 속도 조절 막, 예를 들어, 성분 농도와 독립적인(0차 동역학을 갖는) 막으로 둘러싸인다. 또한, 속도 조절 막으로 둘러싸인 매트릭스로 이루어진 장치도 사용하기에 적합하다.

[0247] 저장소 및 매트릭스 유형 장치 둘 모두는 폴리디메틸실록산, 예를 들어, 실라스틱(Silastic)TM 또는 기타 실리콘 고무와 같은 물질을 함유할 수 있다. 매트릭스 물질은 불용성 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리비닐 클로라이드, 에틸비닐 아세테이트, 폴리스티렌 및 폴리메타크릴레이트, 및 글리세롤 팔미토스테아레이트, 글리세롤 스테아레이트 및 글리세롤 베헤네이트 유형의 글리세롤 에스테르일 수 있다. 물질은 소수성 또는 친수성 폴리머일 수 있으며, 임의로, 가용화제를 함유한다.

[0248] 피하 이식 장치는 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제5,035,891호 및 제4,210,644호에 기재된 바와 같이 임의의 적합한 폴리머로 제조된 서방형 캡슐일 수 있다.

[0249] 일반적으로, 약물 화합물의 방출 및 경피 투과에 대한 속도 조절을 제공하기 위하여 적어도 4개의 상이한 접근법이 적용가능하다. 이들 접근법은 막-조절 시스템(membrane-moderated system), 점착 분산-조절 시스템(adhesive diffusion-controlled system), 매트릭스 분산형 시스템 및 마이크로저장소 시스템이다. 조절 방출형 경피 및/또는 국소 조성물이 이들 접근법의 적합한 혼합을 사용하여 수득될 수 있는 것이 인식된다.

[0250] 막-조절 시스템에서, 활성 성분은 금속 플라스틱 라미네이트와 같은 약물 비투과성 라미네이트 및 마이크로다공성 또는 비다공성 폴리머 막, 예를 들면, 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머와 같은 속도-조절 폴리머 막으로부터 몰딩된 얇은 구획 내에서 전체가 캡슐화되어 있는 저장소 안에 존재한다. 활성 성분은 속도-조절 폴리머 막을 통과하여 방출된다. 약물 저장소에서, 활성 성분은 고체 폴리머 매트릭스에 분산되거나 또는 실리콘 유체와 같은 여과불가능한 점성 액체 매질 내에 현탁화될 수도 있다. 폴리머 막의 외부 표면에서, 경피 시스템과 피부 표면의 친밀한 접촉을 달성하기 위해 점착성 폴리머의 박막이 적용된다. 점착성 폴리머는 바람직하게는 활성 약물 물질과 혼화성인 저알리지성 폴리머이다.

[0251] 점착성 분산-조절 시스템에서, 활성 성분의 저장소는 활성 성분을 점착성 폴리머 내에 직접 분산시킨 후, 예를 들어, 용매 캐스팅에 의해, 활성 성분을 포함하는 점착제를 실질적으로 약물-비투과성 금속 플라스틱 백킹(backing)의 평평한 시트에 도포하여 얇은 약물 저장소 층을 형성함으로써 형성된다.

[0252] 매트릭스 분산형 시스템은 활성 성분의 저장소가 친수성 또는 친유성 폴리머 매트릭스 내에 활성 성분을 실질적으로 균질하게 분산시킴으로써 형성되는 것을 특징으로 한다. 그 다음, 약물-함유 폴리머를 실질적으로 잘 정의된 표면적 및 조절된 두께를 갖는 디스크에 몰딩한다. 점착성 폴리머를 주변을 따라 도포하여, 디스크 주위의 점착제 스트립(strip)을 형성한다.

[0253] 마이크로저장소 시스템은 저장소 및 매트릭스 분산형 시스템의 조합으로 여겨질 수 있다. 이러한 경우에, 활성 물질의 저장소는 먼저 약물 고체를 수용성 폴리머의 수용액에 현탁화시킨 다음, 약물 현탁액을 친유성 폴리머에 분산시켜 약물 저장소의 다수의 여과불가능한 미세한 미소구체를 형성함으로써 형성된다.

[0254] 상기 기재된 조절 방출형, 연장 방출형 및 지속 방출형 조성물 중 임의의 것을 제형화하여, 약 30분 내지 약 1주 내에, 약 30분 내지 약 72시간 내에, 약 30분 내지 24시간 내에, 약 30분 내지 12시간 내에, 약 30분 내지 6시간 내에, 약 30분 내지 4시간 내에 그리고 약 3시간 내지 10시간 내에 활성 성분을 방출시킬 수 있다. 실시형태들에 있어서, 유효 농도의 활성 성분(들)은 대상체로의 약제학적 조성물의 투여 후에 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 16시간, 24시간, 48시간, 72시간 이상 동안 대상체에서 유지된다.

[0255] **투여량**

[0256] 본원에 기재된 작용제가 약제로서 인간 또는 동물에게 투여되는 경우, 그들은 그 자체로 또는 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 병용되는 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물로서 제공될 수 있다.

[0257] 본 발명의 약제학적 조성물 중 활성 성분의 실제 투여 수준 및 투여의 시간 경과에 환자에게 독성 없이, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 요망되는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위하여 달라질 수 있다. 일반적으로 본 발명의 작용제 또는 약제학적 조성물은 바이러스 감염 및/또는 자가면역 질병과 관련된 증상을 감소시키거나 제거하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0258] 예시적인 용량 범위는 0.01 mg 내지 250 mg/일, 0.01 mg 내지 100 mg/일, 1 mg 내지 100 mg/일, 10 mg 내지

100 mg/일, 1 mg 내지 10 mg/일 및 0.01 mg 내지 10 mg/일을 포함한다. 작용제의 바람직한 용량은 환자가 용인할 수 있고, 심각한 또는 허용불가능한 부작용을 발생하지 않는 최대치이다. 실시형태들에 있어서, 작용제는 약 10 µg 내지 약 100 mg/kg(체중)/일, 약 0.1 내지 약 10 mg/kg/일 또는 약 1.0 mg 내지 약 10 mg/kg(체중)/일의 농도로 투여된다.

[0259] 실시형태들에 있어서, 약제학적 조성물은 1 내지 10 mg, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg 범위의 양의 작용제를 포함한다.

[0260] 실시형태들에 있어서, 치료적 유효 용량은 약 0.1 ng/ml 내지 약 50 내지 100 µg/ml의 작용제의 혈청 농도를 생성한다. 약제학적 조성물은 전형적으로 약 0.001 mg 내지 약 2000 mg의 화합물/kg(체중)/일의 투여량을 제공해야 한다. 예를 들어, 인간 환자로의 전신 투여를 위한 투여량은 1 내지 10 µg/kg, 20 내지 80 µg/kg, 5 내지 50 µg/kg, 75 내지 150 µg/kg, 100 내지 500 µg/kg, 250 내지 750 µg/kg, 500 내지 1000 µg/kg, 1 내지 10 mg/kg, 5 내지 50 mg/kg, 25 내지 75 mg/kg, 50 내지 100 mg/kg, 100 내지 250 mg/kg, 50 내지 100 mg/kg, 250 내지 500 mg/kg, 500 내지 750 mg/kg, 750 내지 1000 mg/kg, 1000 내지 1500 mg/kg, 1500 내지 2000 mg/kg, 5 mg/kg, 20 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg, 1500 mg/kg 또는 2000 mg/kg의 범위일 수 있다. 약제학적 단위 투여형은 단위 투여형당 약 1 mg 내지 약 5000 mg, 예를 들어, 약 100 내지 약 2500 mg의 화합물 또는 또는 필수 성분의 조합을 제공하도록 제조된다.

[0261] 실시형태들에 있어서, 약 50 nM 내지 약 1 µM의 작용제가 대상체에게 투여된다. 관련 실시형태들에 있어서, 약 50 내지 100 nM, 50 내지 250 nM, 100 내지 500 nM, 250 내지 500 nM, 250 내지 750 nM, 500 내지 750 nM, 500 nM 내지 1 µM 또는 750 nM 내지 1 µM의 작용제가 대상체에게 투여된다.

[0262] 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용의 견지에서 충분히 당업자의 능력 내에 있다. 일반적으로, 작용제의 효과적인 또는 유효한 양은 먼저 낮은 용량의 작용제(들)를 투여한 다음, 요망되는 효과(예를 들어, 바이러스 감염 또는 자가면역 질병과 관련된 증상의 감소 또는 제거)가 최소의 또는 허용가능한 독성 부작용과 함께, 치료되는 대상체에서 관찰될 때까지 투여된 용량 또는 투여량을 증분식으로 증가시킴으로써 결정된다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여에 적절한 용량 및 투여 스케줄을 결정하기 위해 적용가능한 방법은 예를 들어, 각각이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Goodman et al., eds., 11th Edition, McGraw-Hill 2005] 및 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th and 21st Editions, Gennaro and University of the Sciences in Philadelphia, Eds., Lippencott Williams & Wilkins (2003 and 2005)]에 기재되어 있다.

[0263] **병용 요법**

[0264] 본원에 기재된 종양 특이적 신생-항원 펩티드 및 약제학적 조성물은 다른 치료 분자와 병용하여 투여될 수도 있다. 치료 분자는 신생물 또는 그의 증상을 완화시키는데 사용되는 임의의 화합물일 수 있다. 그러한 화합물은 예는 화학치료제, 항-혈관신생제, 체크포인트 차단 항체 또는 면역-억제를 감소시키는 기타 분자 등을 포함하나 이들에 한정되지 않는다.

[0265] 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 추가의 치료제의 투여 이전, 그 동안 또는 그 이후에 투여될 수 있다. 실시형태들에 있어서, 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 추가의 치료제의 처음의 투여 이전에 투여된다. 실시형태들에 있어서, 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 추가의 치료제의 처음의 투여 이후(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일 이상)에 투여된다. 실시형태들에 있어서, 종양 특이적 신생-항원 펩티드는 추가의 치료제의 처음의 투여와 동시에 투여된다.

[0266] **백신**

[0267] 예시적인 실시형태에 있어서, 본 발명은 특정 T-세포 반응을 야기할 수 있는 면역원성 조성물, 예를 들어, 백신 조성물에 관한 것이다. 백신 조성물은 본원에 기재된 방법에 의해 확인된 종양 특이적 신생-항원에 상응하는 돌연변이 신생-항원 펩티드 및 돌연변이 신생-항원 폴리펩티드를 포함한다.

[0268] 적합한 백신은 바람직하게는 복수의 종양 특이적 신생-항원 펩티드를 함유할 것이다. 일 실시형태에 있어서, 백신은 1 내지 100개 세트의 펩티드, 더욱 바람직하게는 10 내지 50개의 그러한 펩티드, 더더욱 바람직하게는 10 내지 30개 세트의 펩티드, 더더욱 바람직하게는 15 내지 25개의 펩티드를 포함할 것이다. 다른 바람직한 실시형태에 따르면, 백신은 대략 20개 펩티드, 더욱 바람직하게는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 상이한 펩티드, 더욱 바람직하게는 6, 7, 8, 9, 10 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 상이한 펩티드, 가장 바람직하게는

18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 상이한 펩티드를 포함할 것이다.

- [0269] 본 발명의 일 실시형태에서, 상이한 종양 특이적 신생-항원 펩티드 및/또는 폴리펩티드는 신생물 백신에 사용하여, 환자의 신생물/종양에 대한 면역 공격을 생성할 우도를 최대화시키도록 선택된다. 이론에 의해 결부되지 않고, 종양 특이적 신생-항원 펩티드의 다양성의 포함은 신생물/종양에 대한 넓은 범위의 면역 공격을 생성할 것으로 여겨진다. 일 실시형태에 있어서, 선택된 종양 특이적 신생-항원 펩티드/폴리펩티드는 미스센스 돌연변이에 의해 인코딩된다. 제2 실시형태에 있어서, 선택된 종양 특이적 신생-항원 펩티드/폴리펩티드는 미스센스 돌연변이 및 neoORF 돌연변이의 조합에 의해 인코딩된다. 제3 실시형태에 있어서, 선택된 종양 특이적 신생-항원 펩티드/폴리펩티드는 neoORF 돌연변이에 의해 인코딩된다.
- [0270] 선택된 종양 특이적 신생-항원 펩티드/폴리펩티드가 미스센스 돌연변이에 의해 인코딩되는 일 실시형태에 있어서, 펩티드 및/또는 폴리펩티드는 환자의 특정 MHC 분자와 회합하는 그들의 능력에 기초하여 선택된다. 또한, neoORF 돌연변이로부터 유래된 펩티드/폴리펩티드는 환자의 특정 MHC 분자와 회합하는 그들의 능력에 기초하여 선택될 수 있을 뿐 아니라, 환자의 특정 MHC 분자와 회합하는 것으로 예측되지 않더라도 선택될 수도 있다.
- [0271] 백신 조성물은 특이적인 세포독성 T 세포 반응 및/또는 특이적인 헬퍼 T 세포 반응을 야기할 수 있다.
- [0272] 백신 조성물은 애주번트 및/또는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 유용한 애주번트 및 담체의 예는 본원에서 하기에 제공되어 있다. 조성물 중의 펩티드 및/또는 폴리펩티드는 담체, 예컨대, 단백질 또는 항원 제시 세포, 예컨대, 펩티드를 T-세포에 제시할 수 있는 수지상 세포(DC)와 회합될 수 있다.
- [0273] 애주번트는 백신 조성물 내로 혼합되어 돌연변이 펩티드에 대한 면역 반응을 증가시키거나 달리 변형시키는 임의의 물질이다. 담체는 신생항원 펩티드와 회합될 수 있는 스카폴드 구조체, 예를 들면, 폴리펩티드 또는 다당류이다. 임의로, 애주번트는 본 발명의 펩티드 또는 폴리펩티드에 공유적으로 또는 비공유적으로 컨쥬게이트된다.
- [0274] 항원에 대한 면역 반응을 증가시키는 애주번트의 능력은 전형적으로 면역 매개 반응의 유의한 증가 또는 질병 증상의 감소에 의해 표시된다. 예를 들면, 체액성 면역의 증가는 전형적으로 항원에 대해 유도된 항체의 역가의 유의한 증가에 의해 표시되고, T-세포 활성의 증가는 전형적으로 증가된 세포 증식, 세포 독성 또는 사이토카인 분비에 의해 표시된다. 애주번트는 예를 들면, 일차 체액성 또는 Th2 반응을 일차 세포성 또는 Th1 반응으로 변화시킴으로써 면역 반응을 변경시킬 수도 있다.
- [0275] 적합한 애주번트는 1018 ISS, 알루미늄 염, 암폴리박스, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, GM-CSF, IC30, IC31, 이미퀴모드, ImuFact IMP321, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, JuvImmune, LipoVac, MF59, 모노포스포릴 지질 A, 몬타나이드 IMS 1312, 몬타나이드 ISA 206, 몬타나이드 ISA 50V, 몬타나이드 ISA-51, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, PepTel.RTM. 벡터 시스템, PLG 마이크로입자, 레시퀴모드, SRL172, 비로솜 및 기타 바이러스-유사 입자, YF-17D, VEGF 트랩, R848, 베타-글루칸, Pam3Cys, 사포닌, 마이코박테리아 추출물 및 합성 박테리아 세포벽 모방체로부터 유래된 아퀼라스 QS21 스티물론(아퀼라 바이오텍(Aquila Biotech)(Worcester, Mass., USA)) 및 다른 전매특허 애주번트, 예컨대, 리비스 데톡스(Ribi's Detox), 퀴(Quil) 또는 슈퍼포스(Superfos)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 수지상 세포 및 그들의 제체에 특이적인 몇몇의 면역학적 애주번트(예를 들면, MF59)가 종래에 기재되어 있다(문헌[Dupuis M, et al., Cell Immunol. 1998; 186(1): 18-27]; 문헌[Allison A C; Dev Biol Stand. 1998; 92:3-11]). 사이토카인도 사용될 수 있다. 몇몇의 사이토카인이 림프 조직으로의 수지상 세포 이동에 대한 영향(예를 들면, TNF- α), T 림프구를 위한 효율적인 항원 제시 세포로의 수지상 세포의 성숙의 가속화(예를 들면, GM-CSF, IL-1 및 IL-4)(전문이 본원에 참고로 구체적으로 포함되는 미국 특허 제5,849,589호) 및 면역애주번트로서의 작용(예를 들면, IL-12)(문헌[Gabrilovich DI, et al., J Immunother Emphasis Tumor Immunol. 1996 (6):414-418])과 직접적으로 연관되어 있다.
- [0276] 톨 유사 수용체(TLR)도 애주번트로 사용될 수 있으며, "병원체-관련 분자 패턴"(PAMPS)으로 지칭되는 많은 미세 유기체에 의해 공유되는 보존된 모티프를 인식하는 패턴 인식 수용체(PRR)의 과의 중요한 구성원이다. 이들 "위험 신호"의 인식은 선천성 및 후천성 면역계의 다중의 요소를 활성화시킨다. TLR은 선천성 및 후천성 면역계의 세포, 예를 들어, 수지상 세포(DC), 대식구, T 및 B 세포, 비만 세포 및 과립구에 의해 발현되며, 상이한 세포 구획, 예를 들어, 원형질막, 리소솜, 엔도솜 및 엔도리소솜에 국소화된다. 상이한 TLR은 별개의 PAMPS를 인식한다. 예를 들어, TLR4는 박테리아 세포벽에 함유된 LPS에 의해 활성화되며, TLR9는 비메틸화 박테리아 또는 바이러스 CpG DNA에 의해 활성화되고, TLR3은 이중 가닥 RNA에 의해 활성화된다. TLR 리간드 결합은 하나 이상의 세

포내 신호전달 경로의 활성화를 야기하여, 궁극적으로 염증 및 면역성과 관련된 많은 주요 분자(특히, 전사 인자 NF- κ B 및 I형 인터페론)의 생성을 야기한다. TLR 매개의 DC 활성화는 증진된 DC 활성화, 식세포작용, 활성화 및 동시-자극 마커, 예를 들어, CD80, CD83 및 CD86의 상호조절, DC가 배출 림프절로 이동하게 하고, T 세포로의 항원 제시를 용이하게 하는 CCR7의 발현 및 사이토카인, 예를 들어, I형 인터페론, IL-12 및 IL-6의 증가된 분비를 야기한다. 이들 다운스트림 사건의 전부는 후천성 면역 반응의 유도에 결정적이다.

[0277] 현재 임상 개발 중인 가장 유망한 암 백신 애뉴먼트 중 하나는 TLR9 효능제 CpG 및 합성 이중 가닥 RNA(dsRNA) TLR3 리간드 폴리-ICLC이다. 예비임상 연구에서, 폴리-ICLC는 그의 염증유발성 사이토카인의 유도 및 IL-10의 자극의 결여 및, DC에서의 높은 수준의 동시-자극 분자의 유지로 인하여, LPS 및 CpG와 비교하여 가장 강력한 TLR 애뉴먼트인 것으로 보인다. 추가로, 폴리-ICLC는 최근에, 인간 파필로마바이러스(HPV)16 캡소머로 이루어진 단백질 백신을 위한 애뉴먼트로서 비-인간 영장류(레서스 원숭이)에서 CpG와 직접 비교되었다(문헌[Stahl-Hennig C, Eisenblatter M, Jasny E, et al. Synthetic double-stranded RNAs are adjuvants for the induction of T helper 1 and humoral immune responses to human papillomavirus in rhesus macaques. PLoS pathogens. Apr 2009;5(4)]).

[0278] CpG 면역 자극 올리고뉴클레오티드도 또한 백신 환경에서 애뉴먼트의 효과를 증진시키는 것으로 나타났다. 이론에 결부되지 않고, CpG 올리고뉴클레오티드는 톨-유사 수용체(TLR), 주로 TLR9를 통해 선천성(비-적응) 면역계를 활성화시킴으로써 작용한다. CpG 촉발된 TLR9 활성화는 펩티드 또는 단백질 항원, 생 또는 사멸 바이러스, 수지상 세포 백신, 자가 세포 백신 및 예방적 및 치료적 백신 둘 모두의 다당류 컨주게이트를 포함한 매우 다양한 항원에 대한 항원-특이적 체액성 및 세포성 반응을 향상시킨다. 더 중요하게 이는 수지상 세포 성숙 및 분화를 향상시켜, Th1 세포의 활성화를 향상시키며 강한 세포독성 T-림프구(CTL) 생성을 CD4 T 세포의 도움의 부재 하에서도 향상시킨다. TLR9 자극에 의해 유도된 Th1 편향은 보통 Th2 편향을 촉진시키는 알루미늄(alum) 또는 불완전 프레온트 애뉴먼트(IFA)와 같은 백신 애뉴먼트의 존재하에서도 유지된다. CpG 올리고뉴클레오티드는 다른 애뉴먼트와 제형화되거나 동시-투여되는 경우 또는 특히 항원이 상대적으로 약한 경우 강한 반응을 유도하는데 필요한 제형, 예를 들어, 마이크로입자, 나노입자, 지질 에멀전 또는 유사한 제형에서 훨씬 더 큰 애뉴먼트 활성을 보인다. 그들은 또한 면역 반응을 가속화시키고, 몇몇의 연구에서 항원 용량이 대략 수십 배 감소되게 하여, CpG가 없는 전체-용량 백신에 대한 유사한 항체 반응을 갖게 할 수 있다(문헌[Arthur M. Krieg, Nature Reviews, Drug Discovery, 5, Jun. 2006, 471-484]). 미국 특허 제6,406,705 B1호는 항원-특이적 면역 반응을 유도하기 위한, CpG 올리고뉴클레오티드, 비-핵산 애뉴먼트 및 항원의 병용을 기재한다. 상업적으로 입수가능한 CpG TLR9 길항제는 몰로젠(Mologen)(Berlin, GERMANY)에 의한 dSLIM(double Stem Loop Immunomodulator)이며 이는 본 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 성분이다. RNA 결합 TLR 7, TLR 8 및/또는 TLR 9와 같은 다른 TLR 결합 분자도 또한 이용될 수 있다.

[0279] 잔테논 유도체, 예를 들어, 바디메잔(Vadimezan) 또는 AsA404(5,6-디메틸아잔테논-4-아세트산(DMXAA)으로도 알려져 있음)는 또한 본 발명의 실시형태에 따른 애뉴먼트로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 그러한 유도체는 또한 예를 들어, 전신 또는 중앙내 전달을 통해 본 발명의 백신과 동시에 투여되어, 중앙 부위에서 면역성을 자극할 수 있다. 이론에 결부되지 않고, 그러한 잔테논 유도체는 IFN(유전자 ISTING) 수용체의 자극제를 통해 인터페론(IFN) 생성을 자극함으로써 작용하는 것으로 여겨진다(예를 들어, 문헌[Conlon et al. (2013) Mouse, but not Human STING, Binds and Signals in Response to the Vascular Disrupting Agent 5,6-Dimethylxanthenone-4-Acetic Acid, Journal of Immunology, 190:5216-25] 및 문헌[Kim et al. (2013) Anticancer Flavonoids are Mouse-Selective STING Agonists, 8:1396-1401] 참조).

[0280] 유용한 애뉴먼트의 다른 예는 화학적으로 변형된 CpG(예를 들어, CpR, Idera), 폴리(I:C)(예를 들어, 폴리:CI2U), 비-CpG 박테리아 DNA 또는 RNA, 및 면역활성 소분자 및 항체, 예를 들어, 사이클로포스파미드, 수니티닙(sunitinib), 베바시주맙(bevacizumab), 셀레브렉스(celebrex), NCX-4016, 실테나필(sildenafil), 타달라필(tadalafil), 바르데나필(vardenafil), 소라피닙(sorafenib), XL-999, CP-547632, 파조파닙(pazopanib), ZD2171, AZD2171, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab) 및 SC58175를 포함하나 이들에 한정되지 않으며, 이는 치료적으로 및/또는 애뉴먼트로서 작용할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 유용한 애뉴먼트 및 첨가제의 양 및 농도는 과도한 실험 없이 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 추가의 애뉴먼트는 콜로니-자극 인자, 예를 들어, 과립구 대식구 콜로니 자극 인자(GM-CSF, 사그라모스팀(sargramostim))를 포함한다.

[0281] 폴리-ICLC는 약 5000개 뉴클레오티드의 평균 길이의 폴리I 및 폴리C 가닥으로 이루어진 합성에 의해 제조된 이중-가닥 RNA이며, 이는 폴리라이신 및 카복시메틸셀룰로스의 첨가에 의해 열 변성 및 혈청 뉴클레아제에 의한 가수분해에 안정화된다. 화합물은 TLR3 및 MDA5의 RNA 헬리카제-도메인(둘 모두 PAMP 과의 구성원임)을 활성화

시켜, DC 및 자연 살해(NK) 세포 활성화 및 I형 인터페론, 사이토카인 및 케모카인의 "천연 믹스(mix)"의 생성을 야기한다. 추가로, 폴리-ICLC는 2개의 IFN-유도성 핵 효소 시스템, 2'5'-OAS 및 PKR(4-6)로도 알려져 있는 P1/eIF2a 키나제, 및 RIG-I 헬리카제 및 MDA5에 의해 매개되는 더욱 직접적이고 광범위한 숙주-표적화된 항-감염성 및 아마도 항종양 효과를 가한다.

[0282] 설치류 및 비-인간 영장류에서, 폴리-ICLC는 바이러스 항원에 대한 T 세포 반응, 교차-프라이밍, 및 종양-, 바이러스- 및 자가항원-특이적 CD8⁺ T-세포의 유도를 증진시키는 것으로 보였다. 비-인간 영장류에서의 최근의 연구에서, 폴리-ICLC는 DC 표적화된 또는 비-표적화된 HIV Gag p24 단백질에 대한 항원 반응 및 T-세포 면역성의 생성에 필수적인 것으로 관찰되어, 백신 애주번트로서의 그의 유효성을 강조한다.

[0283] 인간 대상체에서, 연속 전혈 시료의 전사 분석에 의해, 1회의 단일의 폴리-ICLC의 피하 투여를 제공받은 8명의 건강한 인간 공여자 간에 유사한 유전자 발현 프로파일, 및 이들 8명의 대상체 대 위약을 제공받은 4명의 대상체 간에 최대 212개의 유전자의 차별적인 발현이 드러났다. 현저하게, 매우 효율적인 항원 백신 YF17D로 면역화된 자원자로부터의 이전의 데이터에 대한 폴리-ICLC 유전자 발현 데이터의 비교에 의해, 선천성 면역계의 경로를 포함하는 다수의 전사 및 신호 전달 정규 경로가 피크 시점에서 유사하게 상향조절되었음이 나타났다.

[0284] 더욱 최근에, 단독의 고환암 항원 NY-ESO-1 유래의 긴 합성 중첩 펩티드(OLP), 또는 몬타나이드-ISA-51, 또는 1.4 mg의 폴리-ICLC 및 몬타나이드를 사용한 피하 백신접종의 단계 1 연구로 처치된, 제2 또는 제3 완전 임상 관해의 난소, 나팔관 및 원발성 복막암이 있는 환자에 대하여 면역학적 분석이 보고되었다. NY-ESO-1-특이적 CD4⁺ 및 CD8⁺ T-세포 및 항체 반응의 생성은 단독의 OLP 또는 OLP 및 몬타나이드에 비하여, 폴리-ICLC 및 몬타나이드의 첨가로 현저하게 향상되었다.

[0285] 본 발명에 따른 백신 조성물은 1가지 초과와 상이한 애주번트를 포함할 수 있다. 추가로, 본 발명은 상기의 것 중 임의의 것 또는 그의 조합을 포함하는 임의의 애주번트 물질을 포함하는 치료적 조성물을 포함한다. 또한, 펩티드 또는 폴리펩티드, 및 애주번트가 임의의 적절한 순서로 따로 투여될 수 있는 것이 고려된다.

[0286] 담체는 애주번트와 독립적으로 존재할 수 있다. 담체의 기능은 예를 들어, 안정성을 부여하거나, 생물학적 활성을 증가시키거나, 혈청 반감기를 증가시키는 것일 수 있다. 추가로, 담체는 T-세포로의 펩티드의 제시를 보조할 수 있다. 담체는 당업자에게 알려져 있는 임의의 적합한 담체, 예를 들어, 단백질 또는 항원 제시 세포일 수 있다. 담체 단백질은 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin), 혈청 단백질, 예를 들어, 트랜스페린, 소 혈청 알부민, 인간 혈청 알부민, 티로글로불린 또는 오브알부민, 면역글로불린 또는 호르몬, 예를 들어, 인슐린 또는 팔미트산일 수 있으나 이들에 한정되지 않는다. 인간의 면역화를 위하여, 담체는 인간에게 허용가능하고 안전한, 생리학적으로 허용가능한 담체일 수 있다. 그러나, 과산화물 특소이드 및/또는 디프테리아 특소이드는 본 발명의 일 실시형태에서 적합한 담체이다. 대안적으로, 담체는 텍스트란, 예를 들어, 세파로스일 수 있다.

[0287] 세포독성 T-세포(CTL)는 무손상 외래 항원 그 자체보다는 MHC 분자에 결합된 펩티드의 형태의 항원을 인식한다. MHC 분자 그 자체는 항원 제시 세포의 세포 표면에 위치한다. 따라서, CTL의 활성화는 오직 펩티드 항원, MHC 분자 및 APC의 삼량체 복합체가 존재하는 경우에만 가능하다. 상응하여, 그것은 펩티드가 CTL의 활성화를 위해 사용되는 경우뿐 아니라, 추가적으로 각각의 MHC 분자를 갖는 APC가 첨가되는 경우에 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에 있어서, 본 발명에 따른 백신 조성물은 추가로 적어도 하나의 항원 제시 세포를 함유한다.

[0288] 항원-제시 세포(또는 자극인자 세포)는 전형적으로 그의 표면 상에 MHC 클래스 I 또는 II 분자를 가지며, 일 실시형태에 있어서, 실질적으로 그 자체가 MHC 클래스 I 또는 II 분자에 선택된 항원을 로딩할 수 없다. 하기에 더욱 상세히 기재되어 있는 바와 같이, MHC 클래스 I 또는 II 분자에는 시험관내에서 선택된 항원이 용이하게 로딩될 수 있다.

[0289] 바람직하게는, 항원 제시 세포는 수지상 세포이다. 적합하게는, 수지상 세포는 신생-항원 펩티드가 펠싱된 자가 수지상 세포이다. 펩티드는 적절한 T-세포 반응을 야기하는 임의의 적합한 펩티드일 수 있다. 종양 관련 항원 유래의 펩티드로 펠싱된 자가 수지상 세포를 사용한 T-세포 치료법은 문헌[Murphy et al. (1996) The Prostate 29, 371-380] 및 문헌[Tjua et al. (1997) The Prostate 32, 272-278]에 개시되어 있다.

[0290] 따라서, 본 발명의 일 실시형태에 있어서, 적어도 하나의 항원 제시 세포를 함유하는 백신 조성물에는 본 발명의 하나 이상의 펩티드가 펠싱되거나 로딩된다. 대안적으로, 환자로부터 단리된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)에는 생체외에서 펩티드가 로딩되고, 환자로 다시 주사될 수 있다. 대안적으로, 항원 제시 세포는 본 발명의 펩티드

를 인코딩하는 발현 작제물을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는 임의의 적합한 폴리뉴클레오티드일 수 있으며, 그것이 수지상 세포를 형질도입시켜, 펩티드의 제시 및 면역성의 유도를 야기할 수 있는 것이 바람직하다.

[0291] **치료 방법**

[0292] 본 발명은 추가로 본 발명의 신생-항원 펩티드 또는 백신 조성물을 대상체에게 투여함에 의한 대상체에서의 신 생물/종양 특이적 면역 반응의 유도, 신생물/종양에 대한 백신접종, 대상체에서의 암의 증상의 치료 및/또는 완화 방법을 제공한다.

[0293] 본 발명에 따르면, 상기 기재된 암 백신은 암을 갖는 것으로 진단되거나 암이 발생할 위험이 있는 환자를 위해 사용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 환자는 고형 종양, 예를 들어, 유방, 난소, 전립선, 폐, 신장, 위, 결장, 정소, 두경부, 췌장, 뇌, 흑색종 및 다른 조직 기관의 종양 및 조혈 종양, 예를 들어, 림프종 및 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, T 세포 림프구성 백혈병을 포함하는 백혈병 및 B 세포 림프종을 가질 수 있다.

[0294] 본 발명의 펩티드 또는 조성물은 CTL 반응을 유도하기에 충분한 양으로 투여된다.

[0295] 본 발명의 신생-항원 펩티드, 폴리펩티드 또는 백신 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 치료제는 예를 들어, 화학치료 또는 생물치료제, 방사선 또는 면역요법이다. 특정 암에 대한 임의의 적합한 치료적 처치가 시행될 수 있다. 화학치료 및 생물치료제의 예는 알데스류킨(aldesleukin), 알트레타민(altretamine), 아미포스틴(amifostine), 아스파라기나제(asparaginase), 블레오마이신(bleomycin), 카페시타빈(capecitabine), 카보플라틴(carboplatin), 카르무스틴(carmustine), 클라드리빈(cladribine), 시사프리드(cisapride), 시스플라틴(cisplatin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 시타라빈(cytarabine), 다카르바진(dacarbazine)(DTIC), 다크티노마이신(dactinomycin), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin), 드로나비놀(dronabinol), 에포에틴(epoetin) 알파, 에토포시드(etoposide), 필그라스티움(filgrastim), 플루다라빈(fludarabine), 플루우로우라실, 겐시타빈(gemcitabine), 그라니세트론(granisetron), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifosfamide), 인터페론 알파, 이리노테칸(irinotecan), 란소프라졸(lansoprazole), 레바미솔(levamisole), 류코보린(leucovorin), 메게스트롤(megestrol), 메스나(mesna), 메토크세이트(methotrexate), 메토클로프라미드(metoclopramide), 미토마이신(mitomycin), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 오메프라졸(omeprazole), 온단세트론(ondansetron), 파클리탁셀(탁솔(Taxol)®), 필로카르핀(pilocarpine), 프로클로페라진(prochloroperazine), 리투시맙(rituximab), 타목시펜(tamoxifen), 탁솔(taxol), 토포테칸 하이드로클로라이드(topotecan hydrochloride), 트라스투주맙(trastuzumab), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine) 및 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate)를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 전립선암 치료를 위하여, 항-CTLA-4가 병용될 수 있는 바람직한 화학치료제는 파클리탁셀(탁솔®)이다.

[0296] 또한, 대상체에는 추가로 항-면역억제 또는 면역차극제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체에는 항-CTLA 항체 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1이 추가로 투여된다. 항체에 의한 CTLA-4 또는 PD-1/PD-L1의 차단이 환자에서 암 세포에 대한 면역 반응을 증진시킬 수 있다. 특히, CTLA-4 차단은 백신접종 프로토콜을 따르는 경우, 효과적인 것으로 나타났다(문헌[Hodi et al 2005]).

[0297] 백신 조성물 및 최적의 투여 섭생에 포함될 각 펩티드의 최적의 양은 과도한 실험 없이, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 펩티드 또는 그의 변이체는 정맥내(i.v.) 주사, 피하(s.c.) 주사, 피내(i.d.) 주사, 복강내(i.p.) 주사, 근육내(i.m.) 주사용으로 제조될 수 있다. 바람직한 펩티드 주사 방법은 피하, 피내, 복강내, 근육내 및 정맥내를 포함한다. 바람직한 DNA 주사 방법은 피내, 근육내, 피하, 복강내 및 정맥내를 포함한다. 예를 들어, 1 내지 500 mg, 50 µg 내지 1.5 mg, 바람직하게는 10 µg 내지 500 µg의 용량의 펩티드 또는 DNA가 제공될 수 있으며, 각각의 펩티드 또는 DNA에 좌우될 것이다. 이러한 범위의 용량은 이전의 시험에서 성공적으로 사용되었다(문헌[Brunsvig P F, et al., Cancer Immunol Immunother. 2006; 55(12): 1553-1564]; 문헌[M. Staehler, et al., ASCO meeting 2007; Abstract No 3017]). 백신 조성물의 다른 투여 방법이 당업자에게 알려져 있다.

[0298] 본 발명의 약제학적 조성물은 조성물에 존재하는 펩티드의 선택, 수 및/또는 양이 조직, 암 및/또는 환자-특이적이도록 컴파일링(compiled)된다. 예를 들어, 펩티드의 정확한 선택은 주어진 조직에서의 모체 단백질의 발현 패턴에 의해 안내되어, 부작용을 피할 수 있다. 선택은 특정 유형의 암, 질병의 상태, 보다 조기의 치료 섭생, 환자의 면역 상태 및 물론 환자의 HLA-단상형에 좌우될 수 있다. 추가로, 본 발명에 따른 백신은 특정 환자의

개인적 요구에 따라, 개별화된 성분을 함유할 수 있다. 예는 특정 환자에서의 관련 신생항원의 발현에 따른 펩티드의 양의 변화, 개인적 알러지 또는 다른 처치로 인한 원치않는 부작용, 및 치료 계획 또는 제1차 치료 후의 제2 치료에 대한 조정을 포함한다.

[0299] 본 발명의 펩티드를 포함하는 약제학적 조성물은 이미 암을 앓고 있는 개체에게 투여될 수 있다. 치료적 응용에서, 조성물은 중앙 항원에 대하여 유효한 CTL 반응을 유도하고, 증상 및/또는 합병증을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 환자에게 투여된다. 이를 달성하기에 적당한 양은 "치료적 유효 용량"으로 정의된다. 이러한 이용에 유효한 양은 펩티드 조성, 투여 방식, 치료 중인 질병의 병기 및 중증도, 환자의 체중 및 일반적 건강 상태 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이나, 일반적으로, 초기 면역화(치료적 또는 예방적 투여를 위함)를 위해서 70 kg 환자에 대하여 약 1.0 μg 내지 약 50,000 μg 의 펩티드 범위이며, 부스팅 용량, 또는 아마도 환자의 혈액 중 특이적 CTL 활성을 측정함으로써 그리고 환자의 반응 및 질환에 따라 수주 내지 수개월에 걸친 부스팅 섭생에 따른 약 1.0 μg 내지 약 10,000 μg 의 펩티드 범위이다. 본 발명의 펩티드 및 조성물은 일반적으로 특히 암이 전이되는 경우에, 생명을 위협하거나 잠재적으로 생명을 위협하는 상황인 중증의 질병 상태에 사용될 수 있음을 유념해야 한다. 치료적 이용을 위하여, 투여는 중앙의 검출 또는 수술적 제거 후 가능한 빨리 시작해야 한다. 이는 적어도 증상이 실질적으로 약화될 때까지 그리고 그 후 소정의 기간 동안 부스팅 용량으로 이어진다.

[0300] 치료적 처치를 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 백신 조성물)은 비경구, 국소, 비강, 경구 또는 국소 투여용으로 의도된다. 바람직하게는 약제학적 조성물은 비경구, 예를 들어, 정맥내, 피하, 피내 또는 근육내 투여된다. 조성물은 수술 절제 부위에 투여되어, 중앙에 대한 국소 면역 반응을 유도할 수 있다. 본 발명은 펩티드의 용액을 포함하는 비경구 투여를 위한 조성물을 제공하며, 백신 조성물은 허용가능한 담체, 바람직하게는 수성 담체 중에 용해되거나 현탁화된다. 다양한 수성 담체, 예를 들어, 물, 완충수, 0.9% 염수, 0.3% 글리신, 히알루론산 등이 사용될 수 있다. 이들 조성물은 통상의 잘 알려져 있는 멸균 기술에 의해 멸균되거나 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액을 그대로의 사용을 위해 포장하거나, 동결건조시킬 수 있으며, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 용액과 배합된다. 조성물은 생리학적 조건에 근접되기 위해 필요한 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 보조 물질, 예를 들어, pH 조절제 및 완충제, 장성 조절제, 습윤제 등, 예를 들어, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 등을 함유할 수 있다.

[0301] 약제학적 제형 중 본 발명의 펩티드의 농도는 광범위하게, 즉, 통상 중량 기준으로 약 0.1% 미만 내지 적어도 약 2%에서 20% 내지 50% 이상까지 달라질 수 있으며, 선택되는 특정 투여 방식에 따라 주로 유체 부피, 점도에 의해 선택될 것이다.

[0302] 펩티드를 함유하는 리포솜 현탁액은 특히, 투여 방식, 전달되는 펩티드 및 치료되는 질병의 병기에 따라 달라지는 용량으로, 정맥내, 국소, 국부 등으로 투여될 수 있다. 면역 세포로의 표적화를 위하여, 리간드, 예를 들어, 요망되는 면역계 세포의 세포 표면 결정기에 특이적인 항체 또는 그의 단편이 리포솜에 혼입될 수 있다.

[0303] 고체 조성물에 있어서, 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 사카린나트륨, 활석, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 등을 포함하는 종래의 또는 나노입자 비독성 고체 담체가 사용될 수 있다. 경구 투여를 위하여, 약제학적으로 허용가능한 비독성 조성물은 통상적으로 사용되는 부형제 중 임의의 것, 예를 들어, 이전에 열거된 담체 및 일반적으로, 본 발명의 하나 이상의 펩티드인, 10 내지 95%, 더욱 바람직하게는 25% 내지 75%의 농도의 활성 성분을 혼입시킴으로써 형성된다.

[0304] 에어로졸 투여를 위하여, 면역원성 펩티드는 바람직하게는 계면활성제 및 추진제와 함께 미분된 형태로 공급된다. 펩티드의 전형적인 백분율은 중량 기준으로, 0.01% 내지 20%, 바람직하게는 1% 내지 10%이다. 계면활성제는 물론 비독성이며, 바람직하게는 추진제 중에 용해성일 것이다. 그러한 작용제를 대표하는 것은 6 내지 22개의 탄소 원자를 함유하는 지방산의 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 지방족 다가 알콜 또는 그의 환형 무수물을 갖는 카프로산, 옥탄산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레스테르산 및 올레산이다. 혼합된 에스테르, 예컨대 혼합 또는 천연 글리세리드가 사용될 수 있다. 계면활성제는 조성물의 0.1 중량% 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.25 중량% 내지 5 중량%를 구성할 수 있다. 조성의 평형은 일반적인 추진제이다. 담체, 예를 들어, 비강내 전달용 레시틴도 또한 필요에 따라 포함될 수 있다.

[0305] 본 발명의 펩티드 및 폴리펩티드는 오염 박테리아 또는 동물 물질이 없는 시약을 사용하여 화학적으로 용이하게 합성될 수 있다(문헌[Merrifield RB: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54, 1963]).

- [0306] 치료 목적 또는 면역화 목적을 위하여, 본 발명의 펩티드를 인코딩하는 핵산 및 본원에 기재된 펩티드 중 하나 이상도 또한 환자에게 투여될 수 있다. 수많은 방법이 핵산을 환자에 전달하기 위해 알맞게 사용된다. 예를 들어, 핵산은 "네이키드 DNA"로서 직접 전달될 수 있다. 이러한 접근법은 예를 들어, 문헌[Wolff et al., Science 247: 1465-1468 (1990)], 미국 특허 제5,580,859호 및 제5,589,466호에 기재되어 있다. 또한, 핵산은 예를 들어, 미국 특허 제5,204,253호에 기재된 바와 같이 볼리스틱(ballistic) 전달을 사용하여 투여될 수 있다. 단지 DNA만으로 이루어진 입자가 투여될 수 있다. 대안적으로, DNA는 입자, 예를 들어, 금 입자에 부착될 수 있다.
- [0307] 또한, 핵산은 양이온 화합물, 예를 들어, 양이온 지질로 복합체화되어 전달될 수 있다. 지질-매개의 유전자 전달 방법은 예를 들어, WO1996/18372호; WO 1993/24640호; 문헌[Mannino & Gould-Fogerite, BioTechniques 6(7): 682-691 (1988)]; 미국 특허 제5,279,833호; WO 1991/06309호; 및 문헌[Feigner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 7413-7414 (1987)]에 기재되어 있다.
- [0308] 관심 펩티드를 인코딩하는 RNA도 또한 전달을 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kiken et al, 2011; Su et al, 2011] 참조).
- [0309] 본 발명의 펩티드 및 폴리펩티드는 또한 약독화된 바이러스 숙주, 예를 들어, 우두 또는 계두에 의해 발현될 수 있다. 이러한 접근법은 본 발명의 펩티드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 발현하기 위한 벡터로서 우두 바이러스를 사용하는 것을 포함한다. 급성 또는 만성 감염된 숙주로의 또는 비감염된 숙주로의 도입시에, 재조합 우두 바이러스는 면역원성 펩티드를 발현하며, 이에 의해, 숙주 CTL 반응을 유도한다. 면역화 프로토콜에 유용한 우두 벡터 및 방법은 예를 들어, 미국 특허 제4,722,848호에 기재되어 있다. 다른 벡터는 BCG(Bacille Calmette Guerin)이다. BCG 벡터는 문헌[Stover et al. (Nature 351:456-460 (1991))]에 기재되어 있다. 본 발명의 펩티드의 치료적 투여 또는 면역화에 유용한 매우 다양한 다른 벡터, 예를 들어, 살모넬라 타이피(Salmonella typhi) 벡터 등이 본원의 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.
- [0310] 본 발명의 펩티드를 인코딩하는 핵산의 바람직한 투여 방식은 다수의 에피토프를 인코딩하는 미니유전자 작제물을 사용한다. 인간 세포에서의 발현을 위하여, 선택된 CTL 에피토프를 인코딩하는 DNA 서열(미니유전자)을 생성하기 위하여, 에피토프의 아미노산 서열은 역 번역된다. 인간 코돈 사용 표를 사용하여 각 아미노산에 대한 코돈 선택을 안내한다. 이들 에피토프-인코딩 DNA 서열은 직접 연결되어, 연속 폴리펩티드 서열을 생성한다. 발현 및/또는 면역원성을 최적화시키기 위하여, 추가의 요소가 미니유전자 설계에 혼입될 수 있다. 역 번역될 수 있으며, 미니유전자 서열에 포함될 수 있는 아미노산 서열의 예에는 헬퍼 T 림프구, 에피토프, 리더(신호) 서열 및 소포체 잔류 신호가 포함된다. 또한, CTL 에피토프의 MHC 제시는 합성(예를 들어, 폴리-알라닌) 또는 천연 발생 플랭킹 서열을 CTL 에피토프에 인접하게 포함함으로써 향상될 수 있다.
- [0311] 미니유전자 서열은 미니유전자의 플러스 및 마이너스 가닥을 인코딩하는 올리고뉴클레오티드를 조립함으로써 DNA로 전환된다. 중첩 올리고뉴클레오티드(30 내지 100개 염기 길이)는 잘 알려져 있는 기술을 사용하여 적절한 조건하에 합성, 인산화, 정제 및 어닐링된다. 올리고뉴클레오티드의 말단은 T4 DNA 리가제(ligase)를 사용하여 연결된다. 그 다음, CTL 에피토프 폴리펩티드를 인코딩하는 이러한 합성 미니유전자는 요망되는 발현 벡터로 클로닝될 수 있다.
- [0312] 당업자에게 널리 알려져 있는 표준 조절 서열을 벡터에 포함시켜, 표적 세포에서의 발현을 보장한다. 몇몇 벡터 요소가 필요하다: 미니유전자 삽입을 위한 다운스트림 클로닝 부위가 있는 프로모터; 효율적인 전사 종결을 위한 폴리아데닐화 신호; 에스케리키아 콜라이 복제 원점; 및 에스케리키아 콜라이 선택 마커(예를 들어, 암피실린 또는 카나마이신 내성). 많은 프로모터, 예를 들어, 인간 거대세포바이러스(hCMV) 프로모터가 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 다른 적합한 프로모터 서열에 대하여 미국 특허 제5,580,859호 및 제5,589,466호를 참조한다.
- [0313] 미니유전자 발현 및 면역원성을 최적화하기 위하여, 추가의 벡터 변형이 요망될 수 있다. 일부 경우에, 효율적인 유전자 발현을 위해 인트론이 필요하며, 하나 이상의 합성 또는 천연-발생 인트론이 전사되는 미니유전자의 영역 내로 혼입될 수 있다. 또한, mRNA 안정화 서열의 포함은 미니유전자 발현을 증가시키는 것으로 여겨질 수 있다. 면역 자극 서열(ISS 또는 CpG)이 DNA 백신의 면역원성에서 역할을 수행하는 것이 최근에 제안되었다. 이들 서열은 면역원성을 증진시키는 것으로 관찰된다면, 미니유전자 코딩 서열 외측에 벡터 내에 포함될 수 있다.
- [0314] 일부 실시형태에서, 미니유전자-인코딩된 에피토프, 및 면역원성을 증가시키거나 감소시키기 위해 포함되는 제2 단백질의 생성을 가능하게 하기 위하여, 비시스트론(bicistronic) 발현 벡터가 사용될 수 있다. 동시-발현되는 경우 면역 반응을 유리하게 증가시킬 수 있는 단백질 또는 폴리펩티드의 예는 사이토카인(예를 들어, IL2,

IL12, GM-CSF), 사이토카인-유도 분자(예를 들어, LeIF) 또는 동시자극 분자를 포함한다. 헬퍼(HTL) 에피토프는 세포내 표적화 신호에 연결될 수 있으며, CTL 에피토프와 따로 발현될 수 있다. 이는 CTL 에피토프와 상이한 세포 구획으로의 HTL 에피토프의 지향을 가능하게 할 것이다. 필요에 따라, 이는 MHC 클래스 II 경로로의 HTL 에피토프의 더욱 효율적인 유입을 용이하게 하여, CTL 유도를 향상시킬 수 있다. CTL 유도와 대조적으로, 면역억제 분자(예를 들어, TGF-β)의 동시-발현에 의해 면역 반응을 특이적으로 감소시키는 것은 특정 질병에서 유리할 수 있다.

[0315] 일단 발현 벡터를 선택하면, 미니유전자를 프로모터의 다운스트림 폴리링커 영역으로 클로닝한다. 이러한 플라스미드를 적절한 에스케리키아 콜라이 균주로 형질전환시키고, DNA를 표준 기술을 사용하여 제조한다. 벡터에 포함되는 미니유전자, 및 모든 다른 요소의 배향 및 DNA 서열을 제한 맵핑 및 DNA 서열 분석을 사용하여 확인한다. 올바른 플라스미드를 지니는 박테리아 세포를 마스터(master) 세포 은행 및 작업용 세포 은행으로 보관할 수 있다.

[0316] 정제된 플라스미드 DNA를 다양한 제형을 사용한 주사용으로 제조할 수 있다. 이들 중 가장 간단한 것은 멸균 인산염-완충 염수(PBS) 중 동결건조된 DNA의 재구성이다. 다양한 방법이 설명되어 있으며, 신규 기술이 이용가능하게 될 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 핵산을 양이온 지질과 편리하게 제형화시킨다. 또한, 보호성, 상호작용성, 비-축합성(PINC)으로서 총칭되는, 당지질, 융합유도성 리포솜, 펩티드 및 화합물이 또한 정제된 플라스미드 DNA로 복합체화되어, 안정성, 근육내 분산, 또는 특정 기관 또는 세포 유형으로의 트래픽킹(trafficking)과 같은 변수에 영향을 미칠 수 있다.

[0317] 미니유전자-인코딩된 CTL 에피토프의 발현 및 MHC 클래스 I 제시에 대한 기능적 검정으로서 표적 세포 감작화를 사용할 수 있다. 플라스미드 DNA를, 표준 CTL 크로뮴 방출 분석법에 대한 표적으로서 적합한 포유류 세포주 내로 도입한다. 사용된 트랜스펙션 방법은 최종 제형에 좌우될 것이다. "네이키드" DNA에 대해서는 전기천공법이 사용될 수 있는 반면, 양이온 지질은 직접적인 시험관내 트랜스펙션을 가능하게 한다. 녹색 형광 단백질(GFP)을 발현하는 플라스미드를 동시-트랜스펙션시켜, 형광 활성화된 세포 분류(FACS)를 이용하여 트랜스펙션된 세포를 농축시킬 수 있다. 이어서, 이들 세포를 크로뮴-51 표지시키고, 이를 에피토프-특이적 CTL 주에 대한 표적 세포로서 사용한다. 51Cr 방출에 의해 검출된 세포용해는 미니유전자-인코딩된 CTL 에피토프의 MHC 제시의 생성을 나타낸다.

[0318] 생체내 면역원성은 미니유전자 DNA 제형을 기능적으로 시험하기 위한 제2의 접근법이다. 적절한 인간 MHC 분자를 발현하는 트랜스제닉(transgenic) 마우스를 DNA 산물로 면역화시킨다. 용량 및 투여 경로는 제형 의존적이다(예를 들면, PBS 중의 DNA의 경우에는 근육내이고, 지질-복합체화된 DNA의 경우에는 복강내이다). 면역화 21일 후, 비장 세포를 수집하고, 시험되는 각각의 에피토프를 인코딩하는 펩티드의 존재하에 1주 동안 재자극시킨다. 이들 이펙터 세포(CTL)를 표준 기술을 사용하여, 펩티드-로딩되고 크로뮴-51 표지된 표적 세포의 세포용해에 대해 분석한다. 미니유전자-인코딩된 에피토프에 상응하는 펩티드의 MHC 로딩에 의해 감작화된 표적 세포의 용해는 생체내 CTL 유도를 위한 DNA 백신 기능을 입증해준다.

[0319] 펩티드를 사용하여, 또한 생체외에서 CTL을 유도할 수 있다. 생성된 CTL을 사용하여, 기타 종래의 형태의 치료법에 반응하지 않거나 또는 펩티드 백신 치료 접근법에 반응하지 않을 환자에서 만성 종양을 치료할 수 있다. 특정 종양 항원에 대한 생체의 CTL 반응은, 환자의 CTL 전구체 세포(CTLp)를 항원-제시 세포(APC)의 공급원 및 적절한 펩티드와 함께 조직 배양에서 인큐베이션시킴으로써 유도된다. CTLp를 활성화시키고, 이를 성숙시키고, 이펙터 CTL로 증량시키는 적절한 인큐베이션 시간(전형적으로, 1 내지 4주) 후에, 세포를 환자에게 다시 주입하고, 여기서, 그들은 그들의 특이적 표적 세포(즉, 종양 세포)를 파괴시킬 것이다. 특이적 세포독성 T 세포의 생성을 위한 시험관내 조건을 최적화시키기 위하여, 자극인자 세포의 배양을 적절한 무혈청 배지에서 유지한다.

[0320] 활성화될 세포, 예를 들어, 전구체 CD8+ 세포와 자극인자 세포의 인큐베이션 전에, 자극인자 세포의 표면상에서 발현될 인간 클래스 I 분자에 로딩되기에 충분한 양의 항원 펩티드의 양을 자극인자 세포 배양에 첨가한다. 본 발명에서, 펩티드의 충분한 양은 약 200개, 바람직하게는 200개 이상의, 펩티드가 로딩된 인간 클래스 I MHC 분자가 각각의 자극인자 세포의 표면상에 발현되게 할 양이다. 바람직하게는, 자극인자 세포를 2 μg/ml 초과인 펩티드와 함께 인큐베이션시킨다. 예를 들어, 자극인자 세포를 3, 4, 5, 10, 15 μg/ml 이상의 펩티드와 인큐베이션시킨다.

[0321] 이어서, 휴지 또는 전구체 CD8+ 세포를, CD8+ 세포를 활성화시키기에 충분한 기간 동안 적절한 자극인자 세포와 함께 배양에서 인큐베이션시킨다. 바람직하게는, CD8+ 세포를 항원-특이적 방식으로 활성화시킨다. 휴지 또는 전구체 CD8+(이펙터) 세포 대 자극인자 세포의 비는 개체마다 달라질 수 있고, 이는 추가로, 배양 조건에 대한

개체의 림프구의 순응(amenability), 및 기존의 치료 양상이 이용되는 질병 증상 또는 기타 증상의 성질 및 중증도와 같은 변수에 좌우될 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 림프구:자극인자 세포 비는 약 30:1 내지 300:1의 범위이다. 이펙터/자극인자 배양은, 치료학적으로 이용가능하거나 유효한 수의 CD8+ 세포를 자극하는데 필요한 만큼 장시간 동안 유지시킬 수 있다.

[0322] CTL을 시험관내에서 유도하기 위해서는, APC 상의 대립형질 특이적 MHC 클래스 I 분자와 결합되는 펩티드를 특이적으로 인식해야 한다. APC당 특이적 MHC/펩티드 복합체의 수는 CTL을 자극하는데, 특히 1차 면역 반응에 있어 결정적이다. 세포당 소량의 펩티드/MHC 복합체는, 세포가 CTL에 의한 용해에 감수성이게 하거나 2차 CTL 반응을 자극하는데 충분하지만, 1차 반응 동안에 CTL 전구체(pCTL)를 성공적으로 활성화시키기 위해서는, 상당히 더 많은 수의 MHC/펩티드 복합체가 필요하다. 세포 상에 빈(empty) 주 조직적합성 복합체 분자의 펩티드 로딩은 1차 세포독성 T 림프구 반응의 유도를 가능하게 한다.

[0323] 돌연변이 세포주가 모든 인간 MHC 대립형질에 대하여 존재하지 않기 때문에, APC 표면으로부터 내인성 MHC-회합된 펩티드를 제거하는 기술을 사용한 다음, 생성된 빈 MHC 분자에 관심 면역원성 펩티드를 로딩하는 것이 유리하다. APC로서의, 환자의 비-형질전환되고(비-종양형성), 비-감염된 세포, 바람직하게는 자가 세포의 이용이, 생체의 CTL 치료법 개발에 지향된 CTL 유도 프로토콜의 설계에 바람직하다. 본 출원에는 APC의 표면으로부터 내인성 MHC-회합된 펩티드를 스트리핑(striping)한 다음, 요망되는 펩티드를 로딩하는 방법이 개시되어 있다.

[0324] 안정한 MHC 클래스 I 분자는 다음 요소로 형성된 삼량체 복합체이다: 1) 통상 8 내지 10개 잔기의 펩티드, 2) 그의 $\alpha 1$ 및 $\alpha 2$ 도메인 내에 펩티드-결합 부위를 보유하고 있는 막횡단 다형성 단백질 중쇄, 및 3) 비-공유적으로 회합된 비-다형성 경쇄, p2마이크로글로불린. 결합된 펩티드를 제거하고/하거나 복합체로부터 p2마이크로글로불린을 해리시켜, MHC 클래스 I 분자를 비기능성이고 불안정하게 만들어, 신속한 분해를 야기한다. PBMC로부터 단리된 모든 MHC 클래스 I 분자는 그들에 결합된 내인성 펩티드를 갖는다. 따라서, 제1 단계는 그들의 분해를 야기하지 않고, APC 상의 MHC 클래스 I 분자에 결합된 모든 내인성 펩티드를 제거한 후, 외인성 펩티드를 그들에 첨가하는 것이다.

[0325] MHC 클래스 I 분자에 결합된 펩티드가 없게 하기 위한 가능한 2가지 방법에는, 배양 온도를 밤새 37°C에서 26°C로 낮추어 p2마이크로글로불린을 불안정화시키는 방법, 및 온건한 산 처리를 이용하여 세포로부터 내인성 펩티드를 스트리핑하는 방법이 포함된다. 상기 방법은 이전에 결합된 펩티드를 세포의 환경으로 방출시켜, 신규한 외인성 펩티드가 빈 클래스 I 분자에 결합하도록 한다. 냉온 인큐베이션 방법은 외인성 펩티드가 MHC 복합체에 효율적으로 결합되게 할 수 있으나, 26°C에서의 밤샘 인큐베이션을 필요로 하는데, 이는 세포의 대사 속도를 늦출 수 있다. 또한, MHC 분자를 활발히 합성하지 않는 세포(예를 들어, 휴지 PBMC)는 아마도 냉온 과정에 의해 다량의 빈 표면 MHC 분자를 생성하지 않을 것이다.

[0326] 가혹한 산 스트리핑은 트리플루오로아세트산, pH 2를 사용한 단백질의 추출 또는 면역친화성 정제된 클래스 I-펩티드 복합체의 산 변성을 포함한다. 이들 방법으로는 CTL을 유도할 수 없는데, 이는 항원 제시에 있어 결정적인 최적의 대사 상태와 APC 생존력을 보존하면서 내인성 펩티드를 제거하는 것이 중요하기 때문이다. pH 3의 온건한 산 용액, 예를 들면, 글리신 또는 시트르산염-인산염 완충액을 사용하여 내인성 펩티드를 확인하고 종양 관련 T 세포 에피토프를 확인하였다. 상기 처리는, MHC 클래스 II 분자를 포함한 다른 표면 항원은 무손상으로 유지되는 반면, MHC 클래스 I 분자만이 불안정화(및 회합 펩티드 방출)된다는 점에서 특히 유효하다. 가장 중요하게는, 세포를 온건한 산 용액으로 처리하는 것은 세포 생존력 또는 대사 상태에 영향을 미치지 않는다. 온건한 산 처리는 신속한데, 이는 내인성 펩티드의 스트리핑이 4°C에서 2분 내에 일어나고, 적당한 펩티드가 로딩된 후에 APC가 그의 기능을 수행할 준비가 되기 때문이다. 상기 기술을 본원에 활용하여, 1차 항원-특이적 CTL의 생성을 위해 펩티드-특이적 APC를 제조한다. 생성된 APC는 펩티드-특이적 CD8+ CTL을 유도하는데 효율적이다.

[0327] 활성화된 CD8+ 세포는, 공지된 각종 방법 중의 한 방법을 사용하여 자극인자 세포로부터 효과적으로 분리될 수 있다. 예를 들면, 자극인자 세포, 자극인자 세포에 로딩된 펩티드 또는 CD8+ 세포(또는 그의 세그먼트)에 특이적인 모노클로날 항체를 이용하여, 그들의 적절한 상보적 리간드를 결합시킬 수 있다. 이어서, 항체-태그된 분자를, 적절한 수단, 예를 들면, 널리 알려져 있는 면역침전법 또는 면역분석법을 통하여 자극인자-이펙터 세포 혼합물로부터 추출할 수 있다.

[0328] 활성화된 CD8+ 세포의 유효한 세포독성 양은 시험관내 용도 및 생체내 용도 간에 달라질 수 있을 뿐만 아니라 이들 킬러 세포의 궁극적인 표적인 세포의 유형과 양에 따라 달라질 수 있다. 상기 양은 또한, 환자의 상태에 따라서 달라질 것이며, 이는 전문의가 모든 적절한 요인들을 고려하여 결정해야 한다. 그러나, 마우스에서 약 5×10^6 내지 약 5×10^7 개 세포를 사용하는 것에 비해, 성인 인간의 경우, 바람직하게는 약 1×10^6 내지 약 1

$\times 10^{12}$ 개, 보다 바람직하게는 약 1×10^8 내지 약 1×10^{11} 개, 더더욱 바람직하게는 약 1×10^9 내지 약 1×10^{10} 개의 활성화된 CD8+ 세포를 사용한다.

[0329] 바람직하게는, 앞서 논의된 바와 같이, 활성화된 CD8+ 세포를 세포 배양으로부터 수집한 후에, CD8+ 세포를 치료될 개체에게 투여한다. 그러나 다른 존재하는 및 제안된 치료 양상과는 달리, 본 발명의 방법이 종양형성성이 아닌 세포 배양 시스템을 이용하는 것을 주목하는 것이 중요하다. 따라서, 자극인자 세포와 활성화된 CD8+ 세포의 완전한 분리가 달성되지 않는 경우, 소수의 자극인자 세포 투여와 연관되는 것으로 공지된 내재 위험이 없는 반면, 포유동물 종양-증진성 세포의 투여가 극도로 위험할 수 있다.

[0330] 세포 성분을 재도입하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있고, 이에는 미국 특허 제4,844,893호(Honsik et al.) 및 미국 특허 제4,690,915호(Rosenberg)에 예시된 바와 같은 과정이 포함된다. 예를 들면, 활성화된 CD8+ 세포를 정맥내 주입을 통하여 투여하는 것이 적절하다.

[0331] CD8+ 세포 활성화는 CD4+ 세포의 사용을 통해 증강될 수 있다. 종양 항원에 대한 CD4 T+ 세포 에피토프의 확인은 관심이 고취되는데, 그 이유는 암에 대한 많은 면역 기반의 치료법이 CD8+ 및 CD4+ T 림프구 둘 모두가 환자의 종양을 표적화하기 위해 사용된다면 더욱 효율적일 수 있기 때문이다. CD4+ 세포는 CD8 T 세포 반응을 증진시킬 수 있다. 동물 모델에서의 많은 연구에 의해, CD4+ 및 CD8+ T 세포 둘 모두가 항-종양 반응에 참여하는 경우 보다 나은 결과가 명백하게 입증되었다(예를 들어, 문헌[Nishimura et al. (1999) Distinct role of antigen-specific T helper type 1 (TH1) and Th2 cells in tumor eradication in vivo. J Ex Med 190:617-27] 참조). 상이한 유형의 암에 대한 치료법의 개발에 적용가능한 보편적 CD4+ T 세포 에피토프가 확인되었다(예를 들어, 문헌[Kobayashi et al. (2008) Current Opinion in Immunology 20:221-27] 참조). 예를 들어, 과상풍 특소이드 유래의 HLA-DR 제한 펩티드를 흑색종 백신에 사용하여, CD4+ T 세포를 비특이적으로 활성화시켰다(예를 들어, 문헌[Slingluff et al. (2007) Immunologic and Clinical Outcomes of a Randomized Phase II Trial of Two Multi-peptide Vaccines for Melanoma in the Adjuvant Setting, Clinical Cancer Research 13(21):6386-95] 참조). 그러한 CD4+ 세포가 그들의 종양 특이성을 달라지게 하는 3가지 수준으로 적용가능할 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다: 1) 보편적 CD4+ 에피토프(예를 들어, 과상풍 특소이드)를 사용하여 CD8+ 세포를 보강할 수 있는 광범위한 수준; 2) 종양-관련 고유 CD4+ 에피토프를 사용하여 CD8+ 세포를 보강할 수 있는 중간 수준; 및 3) 신생항원 CD4+ 에피토프를 사용하여 환자 특이적 방식으로 CD8+ 세포를 보강할 수 있는 환자 특이적 수준.

[0332] 또한, CD8+ 세포 면역성은 신생-항원 로딩된 수지상 세포(DC) 백신으로 생성될 수 있다. DC는 T 세포 면역성을 개시하는 강력한 항원-제시 세포이며, 예를 들어, 직접 펩티드 주사에 의해 하나 이상의 관심 펩티드가 로딩되는 경우, 암 백신으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 전이성 흑색종으로 새로이 진단된 환자는 IL-12p70-생성 환자 DC 백신을 통하여 자가 펩티드 펄싱된 CD40L/IFN- γ -활성화 성숙 DC와 함께 3개의 HLA-A*0201-제한 gp100 흑색종 항원-유래 펩티드에 대하여 면역화된 것으로 나타났다(예를 들어, 문헌[Carreno et al (2013) L-12p70-producing patient DC vaccine elicits Tc1-polarized immunity, Journal of Clinical Investigation, 123(8):3383-94] 및 문헌[Ali et al. (2009) In situ regulation of DC subsets and T cells mediates tumor regression in mice, Cancer Immunotherapy, 1(8):1-10] 참조). 신생-항원 로딩된 DC가 합성 TLR 3 효능제 폴리노신-폴리시티딜산-폴리-L-라이신 카복시메틸셀룰로스(폴리-ICLC)를 사용하여 DC를 자극하여 제조될 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 폴리-ICLC는 CD83 및 CD86의 상향조절, 인터류킨-12(IL-12), 종양 괴사 인자(TNF), 인터페론 감마-유도 단백질 10(IP-10), 인터류킨 1(IL-1) 및 I형 인터페론(IFN)의 유도 및 최소 인터류킨 10(IL-10) 생성에 의해 평가시, 인간 DC에 대한 강력한 개별 성숙 자극제이다. DC를 백혈구분리 반출술에 의해 수득되는 동결된 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 분화시킬 수 있는 한편, PBMC를 피콜(Ficoll) 기울기 원심분리에 의해 분리하고, 분취물로 동결시킬 수 있다.

[0333] 예시적으로, 하기의 7일 활성화 프로토콜을 사용할 수 있다. 1일 - PBMC를 해동시키고, 조직 배양 플라스크에 플레이팅하여, 조직 배양 인큐베이터에서 37°C에서 1 내지 2시간 인큐베이션시킨 후에 플라스틱 표면에 부착된 단핵구를 선택한다. 인큐베이션 후에, 림프구를 세척해내고, 부착 단핵구를 인터류킨-4(IL-4) 및 과립구 대식구-콜로니 자극 인자(GM-CSF)의 존재하에 5일 동안 배양하여, 미성숙 DC로 분화시킨다. 6일에, 미성숙 DC를 백신의 품질에 대한 조절의 역할을 하는 키홀 림프 헤모시아닌(KLH) 단백질로 펄싱시키고, 백신의 면역원성을 부스팅시킬 수 있다. DC를 자극하여 성숙시키고, 펩티드 항원을 로딩하고, 하룻밤 인큐베이션시킨다. 7일에, 세포를 세척하고, 속도 조절 동결기를 사용하여 4 내지 20 \times 10(6)개 세포를 함유하는 1 ml 분취액에서 동결시켰다. DC의 뱃치에 대한 출하 승인(Lot release) 시험을 수행하여, DC를 환자에게 주사하기 전에 최소 사양을 만족시

킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Sabado et al. (2013) Preparation of tumor antigen-loaded mature dendritic cells for immunotherapy, J. Vis Exp. Aug 1;(78). doi: 10.3791/50085] 참조).

[0334] DC 백신은 환자로의 전달을 용이하게 하기 위해 스캐폴드 시스템으로 혼입될 수 있다. DC 백신을 사용한 신생물 환자의 치료적 처치는 숙주 수지상 세포를 동원하는 인자를 장치에 방출시키고, 항원을 방출하면서 애주번트(예를 들어, 위험 신호)를 국소 제시함으로써 잔류 미성숙 DC를 분화시키며, DC가 T 세포와 상호작용하여 암 신생-항원에 대한 강력한 세포독성 T 림프구 반응을 생성할 수 있는 림프절(또는 요망되는 작용 부위)로의 활성화된, 항원 로딩된 DC의 방출을 촉진시키는 생체물질 시스템을 사용할 수 있다. 이식가능한 생체물질을 사용하여 환자 특이적 방식으로 신생물에 대한 강력한 세포독성 T 림프구 반응을 생성할 수 있다. 그 다음, 생체물질로부터의 항원의 방출과 협력하여 감염을 모방하는 위험 신호에 그들을 노출시킴으로써 생체물질-잔류 수지상 세포를 활성화시킬 수 있다. 그 다음, 활성화된 수지상 세포를 생체물질로부터 림프절로 이동시켜, 세포독성 T 이펙터 반응을 유도한다. 이러한 접근법은 종양 생검으로부터 제조된 용해물을 사용한 예비임상 연구에서, 확립된 흑색종의 퇴행을 야기하는 것으로 이전에 입증되어 있으며(예를 들어, 문헌[Ali et al. (2209) In situ regulation of DC subsets and T cells mediates tumor regression in mice, Cancer Immunotherapy 1(8):1-10]; 문헌[Ali et al. (2009) Infection-mimicking materials to program dendritic cells in situ. Nat Mater 8:151-8] 참조), 그러한 백신은 현재 대나-파버 암연구소(Dana-Farber Cancer Institute)에서 최근에 개시된 단계 I 임상 시험에서 시험 중이다. 또한, 이러한 접근법은 현 제안에서, C6 랫트 신경교종 모델을 사용하여 교모세포종의 퇴행, 및 강력한 기억 반응의 유도를 야기하여, 재발을 방지하는 것으로 나타났다.24 종양 특이적 수지상 세포 활성화를 증폭시키고 유지하기 위한 그러한 이식가능한 바이오매트릭스 백신 전달 스캐폴드의 능력은 종래의 피하 또는 림프절 내 백신 투여에 의해 달성될 수 있는 것보다 더욱 강력한 항-종양 면역감작을 야기할 수 있다.

[0335] 본 발명의 실시는 다르게 나타내지 않는 한, 충분히 당업자의 이해 범위 내에 있는 분자 생물학(제조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 통상의 기술을 사용한다. 그러한 기술은 문헌, 예를 들어, 문헌["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989)]; 문헌["Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984)]; 문헌["Animal Cell Culture" (Freshney, 1987)]; 문헌["Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Wei, 1996)]; 문헌["Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (Miller and Calos, 1987)]; 문헌["Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987)]; 문헌["PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994)]; 문헌["Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991)]에 완전히 설명되어 있다. 이들 기술은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 생성에 적용가능하며, 그와 같이, 본 발명의 제조 및 실시에서 고려될 수 있다. 특정 실시형태에 특히 유용한 기술이 하기의 섹션에 논의될 것이다.

[0336] **실시예**

[0337] 하기의 실시예는 본 발명의 분석법, 스크리닝 및 치료 방법을 이루고 사용하는 방법의 완전한 개시내용 및 설명을 당업자에게 제공하기 위하여 기재되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범주를 제한하고자 하지 않는다.

[0338] **실시예 1: 암 백신 시험 프로토콜**

[0339] 상기 기재된 조성물 및 방법을 도 2에 나타낸 일반적 흐름도에 따라 고위험 흑색종(완전 절제된 병기 IIIB, IIIC 및 IVM1a,b)이 있는 15명의 환자에서 시험할 수 있다. 환자는 4주 기간에 걸친 개인맞춤화 종양-특이적 펩티드 및 폴리-ICLC의 혼합물을 사용한 일련의 프라이밍 백신접종에 이어서, 유지 단계 동안 2회의 부스트를 제공받을 수 있다. 모든 백신접종은 피하 전달될 것이다. 백신은 환자에서 안전성, 용인성, 면역 반응 및 임상 효과에 대하여, 그리고 백신 생성의 실행가능성 및 적절한 시간 내의 성공적인 백신접종의 개시에 대하여 평가될 것이다. 제1 코호트는 5명의 환자로 이루어질 것이며, 안전성이 적당하게 입증된 후에, 추가의 10명의 환자의 코호트가 등록될 수 있다(예를 들어, 초기 집단 연구에 대한 접근법을 도시하는 도 3 참조). 말초 혈액을 펩티드-특이적 T-세포 반응에 대하여 광범위하게 모니터링할 것이며, 환자는 질병 재발을 평가하기 위하여 최대 2년 동안 추적될 것이다.

[0340] 상기 기재된 바와 같이, 동물 및 인간 둘 모두에서, 돌연변이된 에피토프가 면역 반응의 유도에 효율적이며, 자발적 종양 퇴행 또는 장기간 생존의 경우가 돌연변이된 에피토프에 대한 CD8⁺ T-세포 반응과 상호관련이 있으며(문헌[Buckwalter and Srivastava PK. "It is the antigen(s), stupid" and other lessons from over a decade of vaccitherapy of human cancer. Seminars in immunology 20:296-300 (2008)]; 문헌[Karanikas et al, High frequency of cytolytic T lymphocytes directed against a tumor-specific mutated antigen

detectable with HLA tetramers in the blood of a lung carcinoma patient with long survival. *Cancer Res.* 61:3718-3724 (2001)]; 문헌[Lennerz et al, The response of autologous T cells to a human melanoma is dominated by mutated neo-antigens. *Proc Natl Acad Sci U S A.*102:16013 (2005)], "면역교정"이 마우스 및 인간에서 돌연변이된 우성 항원의 발현의 변경까지 추적될 수 있다는 대규모의 증거가 있다(문헌[Matsushita et al, Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting *Nature* 482:400 (2012)]; 문헌[DuPage et al, Expression of tumor-specific antigens underlies cancer immunoediting *Nature* 482:405 (2012)]; 및 문헌[Sampson et al, Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma *J Clin Oncol.* 28:4722-4729 (2010)]).

[0341] 차세대 시퀀싱에 의해, 이제 별개의 돌연변이, 예를 들어, 개별 종양 내의 코딩 돌연변이, 가장 흔하게 단일의 아미노산 변화(예를 들어, 미스센스 돌연변이; 도 4a) 및 덜 빈번하게 프레임-쉬프트 삽입/결실/유전자 융합, 정지 코돈 내의 리드-쓰루 돌연변이 및 부적절하게 스플라이싱된 인트론의 번역에 의해 생성되는 신규한 스트레치의 아미노산(예를 들어, neoORF; 도 4b)의 존재를 신속하게 나타낼 수 있다. NeoORF는 그들의 서열의 전체가 면역계에 대하여 완전히 신규하고, 바이러스 또는 박테리아 외래 항원과 유사하기 때문에, 특히 면역원으로서 가치가 있다. 따라서, neoORF는 (1) 종양에 매우 특이적이며(즉, 임의의 정상 세포에서 발현이 존재하지 않음); (2) 중심 관용을 우회하여, 그에 의해, 신생항원-특이적 CTL의 전구체 빈도를 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 치료적 항암 백신에서 유사한 외래 서열을 사용하는 능력은 인간 파필로마 바이러스(HPV)로부터 유래된 펩티드를 사용하여 최근에 입증되었다. 바이러스 암유전자 E6 및 E7로부터 유래된 HPV 펩티드의 믹스의 3 내지 4회의 백신접종을 제공받은 예비-신생물, 바이러스-유도 질병이 있는 19명의 환자의 약 50%는 24개월 이상 동안 완전한 반응을 유지하였다(문헌[Kenter et al, Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia *NEJM* 361:1838 (2009)]).

[0342] 시퀀싱 기술에 의해, 각 종양이 유전자의 단백질 코딩 내용을 변경시키는 다중의 환자-특이적인 돌연변이를 함유하는 것으로 드러났다. 그러한 돌연변이는 변경된 단백질을 생성하며, 이는 단일의 아미노산 변화(미스센스 돌연변이에 의해 야기)에서, 프레임 쉬프트, 종결 코돈의 리드-쓰루 또는 인트론 영역의 번역(신규한 오픈 리딩 프레임 돌연변이; neoORF)으로 인한 긴 영역의 신규한 아미노산 서열의 부가까지의 범위이다. 이들 돌연변이된 단백질은 고유 단백질과 달리, 그들이 자기-관용의 면역-약화 영향을 겪지 않기 때문에, 종양에 대한 숙주의 면역 반응에 대한 가치있는 표적이다. 따라서, 돌연변이된 단백질은 면역원성일 확률이 더 크며, 또한, 환자의 정상 세포에 비하여 종양 세포에 대하여 더욱 특이적이다.

[0343] 어떤 미스센스 돌연변이가 환자의 동족 MHC 분자에 대하여 강력한 결합 펩티드를 생성하는지 예측하기 위하여 최근에 개선된 알고리즘을 사용하여, 각 환자에 대한 최적으로 돌연변이된 에피토프(neoORF 및 미스센스 둘 모두)의 대표적인 펩티드의 세트를 확인하고 우선순위를 정할 것이며, 최대 20개 이상의 펩티드를 면역화를 위해 제조할 것이다(문헌[Zhang et al, Machine learning competition in immunology - Prediction of HLA class I binding peptides *J Immunol Methods* 374:1 (2011)]; 문헌[Lundegaard et al Prediction of epitopes using neural network based methods *J Immunol Methods* 374:26 (2011)]). 길이가 약 20 내지 35개 아미노산인 펩티드는 그러한 "긴" 펩티드가 효율적인 내재화, 처리 및 전문 항원-제시 세포, 예를 들어, 수지상 세포에서 교차-제시를 겪고, 인간에서 CTL을 유도하는 것으로 보이기 때문에, 합성할 것이다(문헌[Melief and van der Burg, Immunotherapy of established (pre) malignant disease by synthetic long peptide vaccines *Nature Rev Cancer* 8:351 (2008)]).

[0344] 강력하고 특이적인 면역원에 더하여, 효율적인 면역 반응은 면역계를 활성화시키기 위한 강력한 애드ju번트를 필요로 한다(문헌[Speiser and Romero, Molecularly defined vaccines for cancer immunotherapy, and protective T cell immunity *Seminars in Immunol* 22:144 (2010)]). 예를 들어, 톨-유사 수용체(TLR)는 선천성 면역계와 차례로 후천성 면역계를 효율적으로 유도하는 미생물 및 바이러스 병원체 "위험 신호"의 강력한 센서로 드러났다(문헌[Bhardwaj and Gnjatich, TLR AGONISTS: Are They Good Adjuvants? *Cancer J.* 16:382-391 (2010)]). TLR 효능제 중에, 폴리-ICLC(합성 이중-가닥 RNA 모방체)는 골수-유래 수지상 세포의 가장 강력한 활성화제 중 하나이다. 인간 자원자 연구에서, 폴리-ICLC는 안전하며, 가장 강력한 약독화된 생 바이러스 백신 중 하나, 황열 백신 YF-17D에 의해 유도되는 것과 유사한, 말초 혈액 세포 내의 유전자 발현 프로파일을 유도하는 것으로 나타났다(문헌[Caskey et al, Synthetic double-stranded RNA induces innate immune responses similar to a live viral vaccine in humans *J Exp Med* 208:2357 (2011)]). 힐토놀(Hiltonol)®, 온코비르, 인코포레이티드(Oncovir, Inc)에 의해 제조되는 폴리-ICLC의 GMP 제제가 애드ju번트로 이용될 것이다.

[0345] **실시예 2: 표적 환자 집단**

[0346] 병기 IIIB, IIIC 및 IVM1a,b, 흑색종이 있는 환자는 심지어 질병의 완전한 수술적 절제에도, 상당한 질병 재발 및 사망의 위험을 갖는다(문헌[Balch et al, Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification J Clin Oncol 27:6199 - 6206 (2009)]). 이러한 환자 집단에 대한 이용가능한 전신 애주번트 요법은 인터페론- α (IFN α)이며, 이는 측정가능하나 미미한 이익을 제공하며, 상당한, 빈번하게 용량을 제한하는 독성과 관련이 있다(문헌[Kirkwood et al, Interferon alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684 J Clin Oncol 14:7-17 (1996)]; 문헌[Kirkwood et al, High- and Low-dose Interferon Alpha-2b in High-Risk Melanoma: First Analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190 J Clin Oncol 18:2444 - 2458 (2000)]). 이들 환자는 이전의 암-지향 치료법에 의해 또는 활성 암에 의해 면역-약화되지 않으며, 이에 따라, 백신의 안전성 및 면역학적 영향을 평가하기 위한 뛰어난 환자 집단을 나타낸다. 마지막으로, 이들 환자에 대한 현재의 표준의 치유는 수술 후에 어떠한 치료도 지시하지 않아서, 백신 제제에 대한 8 내지 10주 창을 가능하게 한다.

[0347] 표적 집단은 임상적으로 검출가능한, 조직학적으로 확인된 림프절(국소 또는 원위)이 있거나, 또는 완전히 절제되고 질병이 없는 전이 중인 피부 흑색종 환자일 것이다(병기 IIIB의 대부분(시퀀싱 및 세포주 발생에 적당한 종양 조직을 가져야 하기 때문에, 궤양형 원발성 종양과 미세전이 림프절(T1-4b, N1a 또는 N2a)이 있는 환자는 배제될 것임), 모든 병기 IIIC 및 병기 IVM1a, b). 이들은 처음의 진단시의 또는 보다 조기의 단계의 흑색종이 이전에 진단된 후의 질병 재발시의 환자일 수 있다.

[0348] 종양 수집: 환자는 그들에 흑색종이 없게 하려는 의도로, 그들의 원발성 흑색종(이미 제거되지 않았다면) 및 모든 영역 전이 질병의 완전한 절제를 겪을 것이다. 병리학적 평가를 위해 적당한 종양을 수집한 후에, 잔류 종양 조직을 멸균 용기에서 멸균 매질에 두고, 분해를 위해 준비한다. 종양 조직의 부분을 전체-엑솜 및 전사체 시퀀싱 및 세포주 생성을 위해 사용할 것이며, 임의의 잔여 종양을 동결시킬 것이다.

[0349] 정상 조직 수집: 정상 조직 시료(혈액 또는 객담 시료)를 전체 엑솜 시퀀싱을 위해 취할 것이다.

[0350] 임상적으로 분명한 국소영역 전이 질병 또는 완전히 절제가능한 원위의 림프절, 피부 또는 폐 전이 질병이 있는 환자(절제가능하지 않은 원위 또는 내장 전이 질병의 부재)를 확인하고 연구에 참가시킬 것이다. 수술 전의 환자의 유입은 흑색종 세포주 개발을 위하여 신선한 종양 조직을 획득하는데 필요하다(면역 모니터링 계획의 부분으로서의 시험관내 세포독성 분석법을 위해 표적 세포를 생성하기 위함).

[0351] **실시예 3: 용량 및 스케줄**

[0352] 예비-치료 기준을 만족하는 환자에 있어서, 백신 투여를 가능한 연구 약물이 도착하고, 인커밍(incoming) 사양이 만족된 후에 가능한 빨리 시작할 것이다. 각 환자에 있어서, 4개의 개별 연구 약물이 존재할 것이며, 각각은 20개의 환자-특이적 펩티드 중 5개를 함유한다. 면역화는 일반적으로 도 5에 나타난 스케줄에 따라 처리될 수 있다.

[0353] 환자는 외래 진료에서 처치될 것이다. 각 처치일의 면역화는 각각이 개별 사지로의 4회의 1 ml 피하 주사로 이루어져, 상이한 영역의 림프계를 표적화하여, 항원 경쟁을 줄일 것이다. 환자가 완전한 액와 또는 서혜부 림프절 절제를 겪는다면, 백신은 대안으로서 우측 또는 좌측 횡격막으로 투여될 것이다. 각각의 주사는 그 환자에 대한 4개의 연구 약물 중 1개로 이루어질 것이며, 동일한 연구 약물이 각 사이클 동안 동일한 사지로 주사될 것이다. 각각 1 ml 주사의 조성은

[0354] 5개의 환자-특이적 펩티드 각각 300 μ g를 함유하는 0.75 ml 연구 약물

[0355] 2 mg/ml의 폴리-ICLC(힐토놀®) 0.25 ml(0.5 mg).

[0356] 유도/프라이밍 단계 동안, 환자는 1, 4, 8, 15 및 22일에 면역화될 것이다. 유지 단계에서, 환자는 12 및 24주에 부스터 용량을 제공받을 것이다.

[0357] 혈액 시료는 다수의 시점: 예비-(기준선; 상이한 날에 2개의 시료); 프라이밍 백신접종 동안 15일; 유도/프라이밍 백신접종 후 4주(8주); 예비-제1 부스트(12주) 및 제1 부스트 이후(16주); 예비-제2 부스트(24주) 및 제2 부스트 이후(28주)에 취득될 수 있으며, 50 내지 150 ml 혈액을 각 시료에 대하여 수집할 것이다(16주 제외). 1차 면역학적 종점은 16주일 것이며, 이에 따라, 환자는 백혈구분리만출술을 겪을 것이다(다르게 나타내지 않는 한, 환자 및 의사 평가에 기초함).

[0358] **실시예 4: 면역 모니터링**

[0359] 면역화 전략은 일련의 초기의 근접 배치된 면역화를 수반하여, 면역 반응을 유도하며, 휴지 기간으로 이어져, 기억 T-세포가 확립되게 하는 "프라임-부스트" 접근법이다. 이것은 부스터 면역화로 이어질 것이며, 이러한 부스트 4주 후의 T-세포 반응은 강력한 반응을 생성하는 것으로 예상되며, 1차 면역학적 중점일 것이다. 전반적 면역학적 반응을 먼저, 모든 면역화 에피토프를 포함하는 중첩 15mer 펩티드(11개 아미노산 중첩)의 풀로 자극 하는 생체의 ELISPOT 분석법에서 18시간 내의 이러한 시점으로부터의 말초 혈액 단핵 세포를 사용하여 모니터링 할 것이다. 예비-백신접종 시료를 평가하여, 이러한 펩티드 풀에 대한 기준선 반응을 확립할 것이다. 보장된 바와 같이, 추가의 PBMC 시료를 평가하여, 전체 펩티드 믹스에 대한 면역 반응의 동역학을 시험할 것이다. 기준선을 상당히 초과하는 반응을 나타내는 환자에 있어서, 모든 15mer의 풀을 디콘볼루션시켜 특정 면역화 펩티드(들)가 면역원성이었는지를 결정할 것이다. 또한, 다수의 추가의 분석법을 적절한 시료를 위해 개별적으로 행할 것이다:

[0360] ● 전체 15mer 풀 또는 하위-풀을 세포내 사이토카인 염색 분석법을 위한 자극 펩티드로서 사용하여, 항원-특이적 CD4+, CD8+, 중심 기억 및 이펙터 기억 집단을 확인하고 정량화할 것이다.

[0361] ● 유사하게, 이들 풀을 사용하여, 이들 세포에 의해 분비되는 사이토카인의 패턴을 평가하여, T_H1 대 T_H2 표현형을 결정할 것이다.

[0362] ● 세포외 사이토카인 염색 및 비자극 세포의 유세포계수를 사용하여 Treg 및 골수-유래의 억제자 세포(MDSC)를 정량화시킬 것이다.

[0363] ● 흑색종 세포주가 반응하는 환자로부터 성공적으로 확립되고, 활성화 에피토프가 확인될 수 있다면, 돌연변이 및 상응하는 야생형 펩티드를 사용하여 T-세포 독성 분석법을 행할 것이다.

[0364] ● 1차 면역학적 중점으로부터의 PBMC를 도 6에 나타낸 바와 같이, 자극제로서 알려져 있는 흑색종 종양 관련 항원을 사용함으로써 그리고 면역원 중 하나인 것으로 선택되지 않았던 몇몇의 추가의 확인된 돌연변이 에피토프를 사용함으로써 "에피토프 스프레딩"에 대하여 평가할 것이다.

[0365] 종양 시료의 면역-조직화학을 행하여, CD4+, CD8+, MDSC 및 Treg 침윤 집단을 정량화할 것이다.

[0366] **실시예 5: 전이 질병이 있는 환자에서의 임상 효능**

[0367] 전이 질병이 있는 환자의 백신 처치는 활성 암에 효율적인 치료법에 대한 그들의 요구 및 이후의 백신 체제에 대한 처치의 시간차의 부재에 의해 복잡해진다. 추가로, 이들 암 처치는 환자의 면역계를 위태롭게 할 수 있으며, 아마도 면역 반응의 유도를 지연시킨다. 이들 고려사항을 명심하여, 백신 체제의 시기가 일시적으로 특정 환자 집단에 대한 다른 표준 치유 접근법과 일치하고/거나 그러한 표준 치유가 명백히 면역치료 접근법과 양립될 수 있는 환경이 선택될 수 있다. 추구될 수 있는 2가지 유형의 환경이 존재한다.

[0368] 1. 체크포인트 차단과의 병용: 체크포인트 차단 항체는 전이 흑색종에 대한 효율적인 면역치료법으로 부상하였으며(문헌[Hodi et al, Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma NEJM 363:711 - 723 (2010)]), 비소세포 폐암(NSCLC) 및 신세포 암종을 포함하는 다른 질병 환경에서 활발히 추구하고 있다(문헌[Topalian et al, Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer NEJM 366:2443-2454 (2012)]; 문헌[Brahmer et al, Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer NEJM 366:2455-2465(2012)]). 작용 메커니즘이 입증되어 있지 않지만, 면역 반응의 증진 및 국소 면역억제로부터의 경감의 역전 둘 모두가 가능한 설명이다. 강력한 백신을 통합시켜, 체크포인트 차단 항체를 사용하여 면역 반응을 개시하는 것은 다수의 동물 연구에서 관찰되는 바와 같이 상승작용을 제공할 수 있다(문헌[van Elsas et al Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation J Exp Med 190:35-366 (1999)]; 문헌[Li et al, Anti-programmed death-1 synergizes with granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting tumor cell immunotherapy providing therapeutic benefit to mice with established tumors Clin Cancer Res 15:1623 - 1634 (2009)]; 문헌[Pardoll, D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy Nature Reviews Cancer 12:252 - 264 (2012)]; 문헌[Curran et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. Proc Natl Acad Sci U S A.

2010 Mar 2;107(9):4275-80]; 문헌[Curran et al. Tumor vaccines expressing flt3 ligand synergize with ctla-4 blockade to reject preimplanted tumors. *Cancer Res.* 2009 Oct 1;69(19):7747-55]). 환자는 도 7에 예시된 바와 같이, 체크포인트 차단 치료법에서 즉시 시작할 수 있는 한편, 백신을 제조하고, 일단 제조되면, 백신 투여를 항체 치료법과 통합할 수 있다; 그리고

[0369] 2. 유리한 면역 특성을 나타내는 표준 치료 섭생과의 병용

[0370] a) 전이 질병이 존재하는 신세포 암종(RCC) 환자는 전형적으로 수술적 감축(de-bulking)에 이어서, 통상 승인된 티로신 키나제 억제제(TKI) 중 하나, 예를 들어, 수니티닙(sunitinib), 파조파닙(pazopanib) 및 소라페닙(sorafenib)을 사용한 전신 처치를 겪는다. 승인된 TKI 중에, 수니티닙은 T_H1 반응성을 증가시키고, Treg 및 골수-유래 억제자 세포를 감소시키는 것으로 나타났다(문헌[Finke et al, Sunitinib reverses Type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients *Clin Can Res* 14:6674 - 6682 (2008)]; 문헌[Terme et al, VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T cell proliferation in colorectal cancer (Cancer Research Author Manuscript published Online (2102))]). 환자를 면역계를 약화시키지 않는 승인된 치료법으로 즉시 처치하는 능력은 백신을 제조하기 위한 필요한 창을 제공하며, 백신 치료법과 함께 상승작용을 제공할 수 있다. 또한, 사이클로포스파미드(CTX)는 다수의 동물 및 인간 연구에서, Treg 세포에 대한 억제 효과를 갖는 것으로 암시되었으며, 최근에, 백신 이전의 단일 용량의 CTX가 백신에 반응하는 RCC 환자에서 생존을 향상시키는 것으로 나타났다(문헌[Walter et al, Multi-peptide immune response to a cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival *Nature Medicine* 18:1254-1260 (2012)]). 이들 면역-상승적 접근법 둘 모두는 RCC의 고유 펩티드 백신의 최근 완료된 단계 3 연구에서 사용된다(문헌[ClinicalTrials.gov, NCT01265901 IMA901 in Patients Receiving Sunitinib for Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma]);

[0371] b) 대안적으로, 교모세포종(GBM)의 표준 처치는 수술, 회복 및 후속 방사선 및 저용량 테모졸로미드(TMZ) 이후에, 표준 용량 TMZ를 개시하기 전 4주의 휴지 기간으로 이어진다. 이러한 표준 처치는 백신 제조 이후에 표준 용량 TMZ를 시작하기 전 백신접종의 개시에 대한 창을 제공한다. 흥미롭게도, 전이 흑색종의 연구에서, 표준 용량 TMZ 처치 동안의 펩티드 백신접종은 단독의 백신접종에 비하여 측정된 면역 반응성을 증가시켰으며, 이는 추가의 상승적 이익을 시사한다(문헌[Kyte et al, Telomerase peptide vaccination combined with temozolomide: a clinical trial in stage IV melanoma patients *Clin Cancer Res* 17:4568 (2011)]).

[0372] **실시예 6: 백신 제제**

[0373] 환자 종양 조직을 수술에 의해 절제할 것이며, 종양 조직을 분해할 것이며, 개별 부분을 DNA 및 RNA 추출을 위해, 그리고 환자-특이적 흑색종 세포주 발생을 위해 사용할 것이다. 종양 조직으로부터 추출된 DNA 및/또는 RNA를 전체-엑스 시퀀싱(예를 들어, Illumina HiSeq 플랫폼의 사용에 의함)을 위해 그리고 HLA 타이핑 정보를 결정하기 위해 사용할 것이다. 미스센스 또는 neoORF 신생-항원 펩티드가 단백질-기반의 기술(예를 들어, 질량 분광법)에 의해 직접 확인될 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다.

[0374] 생물정보학 분석을 다음과 같이 행할 것이다. 엑스 및 RNA의 서열 분석 - SEQ 패스트(fast) Q 파일은 대규모 프로젝트, 예를 들어, 많은 환자 시료에 대한 TCGA에서 광범위하게 사용되고 입증된 기존의 생물정보학 파이프라인을 활용할 것이다(예를 들어, 문헌[Chapman et al, 2011, Stransky et al, 2011, Berger et al, 2012]). 2개의 순차적인 카테고리의 분석이 존재한다: 데이터 처리 및 암 게놈 분석.

[0375] 데이터 처리 파이프라인: 피카드(Picard) 데이터 처리 파이프라인(picard.sourceforge.net/)을 시퀀싱 플랫폼에 의해 개발하였다. 각각의 종양 및 정상 시료에 대한 (예를 들어, 일루미나(Illumina)) 시퀀서(sequencer)로부터 추출된 미가공 데이터를 피카드 파이프라인에서 다양한 모듈을 사용하여 하기의 과정으로 처리한다:

[0376] (i) 품질 재보정: 일루미나 파이프라인에 의해 보고된 원래의 염기 품질 점수를 판독-사이클, 레인(lane), 유세포 타일(tile), 의문 염기 및 이전의 염기에 기초하여 재보정할 것이다.

[0377] (ii) 정렬: BWA(문헌[Li and Durbin, 2009])를 사용하여 판독물 쌍을 인간 게놈(hg19)에 대하여 정렬할 것이다.

[0378] (iii) 중복 표시: PCR 및 광학적 중복을 판독물 쌍 맵핑 위치에 기초하여 확인하고 최종 bam 파일에 표시할 것이다.

[0379] 피카드의 출력물은 주어진 시료에 대한 염기 서열, 품질 점수 및 모든 판독물의 정렬 상세사항을 저장하는 bam

파일(문헌[Li et al, 2009] (samtools.sourceforge.net/SAM1.pdf))이다.

[0380] 암 돌연변이 검출 파이프라인: 피카드 파이프라인 유래의 종양 및 매치되는 정상 bam 파일을 하기에 기재된 바와 같이 분석할 것이다:

[0381] 1. 품질 조절

[0382] (i) 수십 개의 부위에서 시료에 대해 행해진 초기 SNP 핑거프린팅을 그들 부위에서의 엑스 시퀀싱 파일업(pileup)과 비교함으로써 시퀀싱 동안 시료 믹스-업(mix-up)을 행할 것이다.

[0383] (ii) 시료내 종양/정상 믹스업을 먼저, 둘 모두의 종양 및 정상 시료에 대한 동일한 라이브러리에 상응하는 레인의 삽입물 크기 분포를 비교하고, 상이한 분포를 갖는 레인을 폐기함으로써 점검할 것이다. 생물정보학 분석을 종양 및 일치되는 정상 엑스 시료에 적용하여, DNA 카피수 프로파일을 얻을 것이다. 또한, 종양 시료는 상응하는 정상 카피수보다 더 큰 카피수 변이를 가져야 한다. 동일한 종양 시료로부터의 다른 레인과 일치하는 프로파일을 갖지 않는 종양 레인을 폐기할 것이기 때문에, 평평한 프로파일을 갖지 않는 정상 시료에 상응하는 레인을 폐기할 것이다.

[0384] (iii) 종양 순도 및 배수성을 생물정보학-생성 카피수 프로파일에 기초하여 추정할 것이다.

[0385] (iv) ContEst(문헌[Cibulskis et al, 2011])를 사용하여 시료 중 교차-시료 오염의 수준을 결정할 것이다.

[0386] 2. 추정의 indel 주위의 국소 재정렬

[0387] 참조 게놈에 비한 실제 체세포 및 생식계의 작은 indel은 종종 미스센스 돌연변이 및 indel의 오정렬 및 미스콜(miscall)을 야기한다. 이것은 GATK IndelRealigner 모듈(월드와이드 웹에서 (www)broadinstitute.org/gatk)(McKenna et al, 2010, Depristo et al, 2011)을 사용하여 추정의 indel의 부근에 맵핑되는 모든 판독물의 국소 재정렬을 행하고, 그들을 완전히 평가하여, indel 호출(call)의 일관성 및 정확성을 보장함으로써 교정될 것이다.

[0388] 3. 체세포 단일 뉴클레오티드 변이(SSNV)의 확인

[0389] 체세포 염기 쌍 치환은 뮤텍트(muTect)(문헌[Cibulskis et al, 2013])로 지칭되는 베이지안(Bayesian) 통계 프레임워크를 사용하여 환자로부터의 종양 및 일치되는 정상 시료를 분석함으로써 확인될 것이다. 예비처리 단계에서, 우세한 저 품질 염기 또는 게놈에 대한 미스매치가 있는 판독물을 필터링한다. 이어서, 뮤텍트는 2개의 로그-오즈(LOD) 점수를 산출하며, 이는 각각 종양 및 정상 시료에서의 변이체의 존재 및 부재하의 신뢰성을 표현한다. 처리후 단계에서, 후보 돌연변이를 포획 아티팩트(artifact), 시퀀싱 및 정렬을 고려하여 다양한 기준에 의해 실험적으로 필터링한다. 그러한 필터 중 하나는, 예를 들어, 돌연변이를 지니는 판독물의 배향의 분포와 유전자좌에 맵핑되는 판독물의 전체 배향 분포 간의 일관성에 대하여 시험하여, 가닥 편향이 존재하지 않음을 보장한다. 이어서, 최종 돌연변이 세트에 게놈 영역, 코돈, cDNA 및 단백질 변화를 포함하는 몇몇 필드에 의해 온코테이터(Oncotator) 툴을 사용하여 주석을 달 것이다.

[0390] 4. 체세포 작은 삽입 및 결실의 확인

[0391] 섹션 2.2로부터의 국소 재정렬 출력물을 사용하여, 종양에서 배타적으로 또는 각각 종양 및 정상 bam 둘 모두에서 변이체를 뒷받침하는 판독물의 평가에 기초하여 후보 체세포 및 생식계 indel을 예측할 것이다. 미스매치의 개수 및 분포, 및 염기 품질 점수에 기초한 추가의 필터링을 행할 것이다(문헌[McKenna et al, 2010], 문헌[DePristo et al, 2011]). 모든 indel을 인테그레이티드 게노믹스 뷰어(Integrated Genomics Viewer)(문헌[Robinson et al, 2011])(월드와이드 웹에서 (www)broadinstitute.org/igv)를 사용하여 수동으로 조사하여, 고충실도 호출을 보장할 것이다.

[0392] 5. 유전자 융합 검출

[0393] 유전자 융합 검출 파이프라인에서의 제1 단계는 종양 RNA-Seq 판독물을 유전자 서열이 알려져 있는 라이브러리에 대하여 정렬한 다음, 게놈 좌표에 대하여 이러한 정렬의 맵핑을 행하는 것이다. 게놈 맵핑은 공통의 게놈 위치에 엑손을 공유하는 상이한 전사물 변이체로 맵핑되는 다수의 판독물 쌍의 붕괴에 도움을 준다. DNA 정렬된 bam 파일을 2개의 짝이 상이한 염색체 상의 또는 동일한 염색체 상이라면 적어도 1 MB 떨어져 있는 2개의 상이한 코딩 영역에 대해 맵핑되는 판독물 쌍에 대하여 질의할 것이다. 또한, 그들 각각의 유전자에서 정렬된 쌍 말단이 (추정의) 융합 mRNA 전사물의 코딩-->코딩 5'-> 3' 방향과 일치하는 방향으로 존재하는 것이 필요할 것이다. 적어도 2개의 그러한 '키메라' 판독물 쌍이 존재하는 유전자 쌍의 목록은 추가의 정제로 처리되는 초기 추

정 사건 목록으로 열거될 것이다. 다음으로, 모든 정렬되지 않은 판독물을 원래 bam 파일로부터 추출할 것인데, 그들의 짝이 원래 정렬되고, 상기 기재된 바와 같이 수득된 유전자 쌍 내의 유전자 중 하나로 맵핑되는 추가의 제한이 있다. 그 다음, 모든 그러한 원래 정렬되지 않은 판독물을 발견된 유전자 쌍 간의 모든 가능한 엑손-엑손 접합부(전장, 경계-대-경계, 코딩 5'→3' 방향)의 맞춤 "참조" 빌트에 정렬하기 위한 시도가 이루어질 것이다. 그러한 하나의 원래 정렬되지 않은 판독물이 유전자 X의 엑손 및 유전자 Y의 엑손 간의 접합부로 (독특하게) 맵핑되고, 그의 짝이 실제로 유전자 X 또는 Y 중 하나로 맵핑된다면, 그러한 판독물은 "융합" 판독물로 표시될 것이다. 유전자 융합 사건은 엑손:엑손 접합부 주위의 과도한 수의 미스매치 없이, 그리고 어느 하나의 유전자에서 적어도 10 bp의 커버리지(coverage)와 함께, 그의 짝에 대한 올바른 상대적 배향으로 적어도 하나의 융합 판독물이 존재하는 경우에, 호출될 것이다. 매우 상동성인 유전자(예를 들어, HLA 과) 간의 유전자 융합은 아마도 허위이며, 필터링될 것이다.

[0394] 6. 클론성의 추정

[0395] 생물정보 분석을 사용하여 돌연변이의 클론성을 추정할 수 있다. 예를 들어, ABSOLUTE 알고리즘(문헌[Carter et al, 2012], 문헌[Landau et al, 2013])을 사용하여 종양 순도, 배수성, 절대 카피수 및 돌연변이의 클론성을 추정할 수 있다. 각각의 돌연변이의 대립형질 분획의 밀도 분포 확률을 생성한 다음 돌연변이의 암 세포 분율(CCF)로의 전환이 행해질 것이다. 돌연변이는 그들의 CCF의 사후 확률이 각각 0.95 이상인지 0.5 미만인지에 기초하여, 클론 또는 서브클론으로 분류될 것이다.

[0396] 7. 발현의 정량화

[0397] TopHat 모음(문헌[Langmead et al, 2009])을 사용하여 종양에 대한 RNA-Seq 판독물 및 일치되는 정상 bam을 hg19 게놈에 대해 정렬할 것이다. RNA-Seq 데이터의 품질을 RNA-SeQC(문헌[DeLuca et al, 2012]) 패키지에 의해 평가할 것이다. 그 다음, RSEM 툴(문헌[Li et al, 2011])을 사용하여 유전자 및 아이소폼 발현 수준을 추정할 것이다. 백만당 킬로베이스당 생성된 판독물 및 tau 추정을 사용하여 다른 곳에 기재된 바와 같이 각 환자에서 확인된 신생-항원을 개인맞춤화시킬 것이다.

[0398] 8. RNA-Seq에서의 돌연변이의 확인

[0399] 전체 엑솔 데이터(섹션 2.3)의 분석에 의해 확인될 돌연변이를 환자의 상응하는 RNA-Seq 종양 bam 파일에서의 존재에 대하여 평가할 것이다. 각 변이체 유전자좌에 있어서, 베타-이항 분포에 기초한 능력 계산을 수행하여, RNA-Seq 데이터에서 그것을 검출하기 위한 적어도 80% 능력이 존재하는 것을 보장할 것이다. 포획으로 확인된 돌연변이는, 적당한 능력의 부위에 대한 돌연변이를 지니는 적어도 2개의 판독물이 존재한다면 입증되는 것으로 여겨질 것이다.

[0400] 종양-특이적 돌연변이-함유 에피토프의 선택: 모든 미스센스 돌연변이 및 neoORF를 네덜란드 소재의 덴마크 기술 대학, 생물 서열 분석 센터에 의해 제공되고 유지되는 신경망 기반의 알고리즘 netMHC를 사용하여 돌연변이-함유 에피토프의 존재에 대하여 분석할 것이다. 이러한 과의 알고리즘을 일련의 관련 접근법(ref) 중에 최근에 완료된 경쟁에 기초하여 상위 에피토프 예측 알고리즘의 순위를 정하였다. 알고리즘을 100,000개 초과로 측정된 결합 및 비-결합 상호작용을 사용하여 다수의 상이한 인간 HLA A 및 B 대립형질에서 인공의 신경망 기반의 접근법을 사용하여 트레이닝하였다.

[0401] HLA 알로타입이 알려져 있는 CLL 환자에서 관찰되는 돌연변이로부터 예측을 행함으로써 알고리즘의 정확성을 평가하였다. 포함된 알로타입은 A0101, A0201, A0310, A1101, A2402, A6801, B0702, B0801, B1501이었다. mid-2011에서 netMHCpan을 사용하여 각 돌연변이에 걸쳐 있는 모든 9mer 및 10 mer 펩티드에 대하여 예측이 이루어졌다. 이들 예측에 기초하여, 예측된 친화성의 대부분이 500 nM 미만인 칠십사(74)개의 9mer 펩티드 및 육십삼(63)개의 10mer 펩티드를 합성하고, 결합 친화성을 경쟁적 결합 분석법(Sette)을 사용하여 측정하였다.

[0402] 이들 펩티드에 대한 예측을 가장 최신의 버전의 각각의 MHC 서버(netMHCpan, netMHC 및 netMHCcons)를 사용하여 2013년 3월에 반복하였다. 이들 3개의 알고리즘은 2012년(Zhang 등)에 경쟁에 사용되는 20개의 그룹 중 상위 평가된 알고리즘이었다. 그 다음, 신규한 예측의 각각에 대하여 관찰된 결합 친화성을 평가하였다. 예측된 및 관찰된 각 세트의 값에 대하여, 각 범위에 대한 올바른 예측의 % 및 시료의 개수가 제공되어 있다. 각 범위에 대한 정의는 하기와 같다:

[0403] 0~150: 150 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 예측되고 150 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 측정.

[0404] 0~150*: 150 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 예측되고 500 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 측정.

[0405] 151~500 nM: 150 nM 초과이나 500 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 예측되고, 500 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 추정.

[0406] FN(>500 nM): 위음성 - 500 nM 초과와 친화성을 갖는 것으로 예측되거나 500 nM 이하의 친화성을 갖는 것으로 추정.

[0407] 9mer 펩티드(표 1)에 있어서, 알고리즘 간에 차이가 거의 없었으며, netMHC cons에 대한 151~500 nM 범위에 대한 약간 더 큰 값은 적은 개수의 시료로 인해 유의미한 것으로 판단되지 않는다.

[0408] [표 1]

범위 (nM)	9mer PAN	9mer netMHC	9mer CONS
0~150	76% (33)	78% (37)	76% (34)
0~150*	91% (33)	89% (37)	88% (34)
151~500	50% (28)	50% (14)	62% (13)
FN (>500)	38% (13)	39% (23)	41% (27)

[0409]

[0410] 10mer 펩티드(표 2)에 대하여, 다시 netMHCpan 또는 netMMHCcons보다 상당히 더 위양성을 생성한 netMHC를 제외하고, 알고리즘 간에 차이가 거의 존재하지 않았다. 그러나, 10mer 예측의 정확성은 9mer에 비하여, 0~150 nM 및 0~150* nM 범위에서 약간 더 낮고, 151~500 nM 범위에서 상당히 더 낮다.

[0411] [표 2]

범위 (nM)	10mer PAN	10mer netMHC	10mer CONS
0~150	53% (19)	50% (16)	59% (17)
0~150*	68% (19)	69% (16)	76% (17)
151~500	35% (26)	42% (12)	35% (23)
FN (>500)	11% (18)	23% (35)	13% (23)

[0412]

[0413] 10mer에 있어서, 151~500 nM 범위에서 결합제에 대한 50% 미만의 예측으로 인하여, 0~150 nM 범위에서의 예측만을 사용할 것이다.

[0414] 임의의 개별 HLA 대립형질에 대한 시료의 개수는 상이한 대립형질에 대한 예측 알고리즘의 정확성에 관한 어떠한 결론을 도출하기에 너무 적었다. 가장 큰 이용가능한 서브셋(0~150* nM; 9mer) 유래의 데이터는 일 예로서 표 3에 나타나 있다.

[0415] [표 3]

대립형질	정확한 비율
A0101	2/2
A0201	9/11
A0301	5/5
A1101	4/4
A2402	0/0
A6801	3/4
B0702	4/4
B0801	1/2
B1501	2/2

[0416]

[0417] HLA C 대립형질에 대한 예측의 정확성을 판단하기 위하여 이용가능한 데이터가 거의 없기 때문에, HLA A 및 B 대립형질에 대한 예측만을 사용할 것이다(Zhang 등).

[0418] 흑색종 서열 정보 및 펩티드 결합 예측의 평가를 TCGA 데이터베이스로부터의 정보를 사용하여 행하였다. 상이한 환자 유래의 220개 흑색종으로부터의 정보에 의해, 환자마다 평균하여 대략 450개의 미스센스 및 5개의 neoORF가 존재하였음이 드러났다. 20명의 환자를 무작위로 선택하고, netMHC를 사용하여 예측된 결합 친화성을 모든 미스센스 돌연변이에 대하여 계산하였다(문헌[Lundegaard et al Prediction of epitopes using neural network based methods J Immunol Methods 374:26 (2011)]). HLA 알로타입이 이들 환자에 대하여 알려져 있지 않지만, 알로타입마다 예측된 결합 펩티드의 개수를 알로타입의 빈도에 기초하여 조정하여(지리적 영역[흑색종에 대한 백인(Caucasian)]에서의 예측된 발병 우성 집단에 대한 골수 등록 데이터세트), 환자마다 예측된 개수의 실행 가능한 돌연변이 에피토프를 생성하였다. 각각의 이들 돌연변이 에피토프(MUT)에 대하여, 또한 상응하는 고유(야생형) 에피토프 결합을 예측하였다. 각각의 neoORF의 전장에 걸쳐 있는 중첩 펩티드 및 500 nM 이하의 Kd 및 5 배 초과야생형/돌연변이 Kd 비를 갖는 예측된 미스센스 결합제에 대한 단일 펩티드를 사용하여, 환자의 80%(20명 중 16명)가 백신접종에 적절한 적어도 20개의 펩티드를 갖는 것으로 예측되었다. 환자의 1/4에 있어서, neoORF 펩티드는 20개 펩티드 모두에 대해 거의 절반을 구성할 수 있었다. 따라서, 높은 비율의 환자가 적당한 개수의 면역원성 펩티드를 생성하는 것으로 예상하기에 적당한 돌연변이 로드 흑색종에 존재한다.

[0419] **실시예 7: 면역화 펩티드의 우선순위결정**

[0420] 면역화를 위한 펩티드는 다수의 기준에 기초하여 우선순위결정될 수 있다: neoORF 대 미스센스, 돌연변이된 펩티드에 대한 예측된 Kd, 돌연변이된 펩티드에 비한 고유 펩티드에 대한 예측된 친화성의 비교가능성, 돌연변이가 발암 드라이버 유전자 또는 관련 경로에 존재하는지 여부 및 RNA-Seq 관독물의 개수(예를 들어, 도 8 참조).

[0421] 도 8에 나타난 바와 같이, 결합하는 것으로 예측된(500 nM 미만의 Kd) neoORF 돌연변이의 세그먼트로부터 유래된 펩티드에는 이들 전체적으로 신규한 서열에 대한 관용의 부재 및 그들의 강력한 중앙-특이성에 기초하여 가장 높은 우선순위가 제공될 수 있다.

[0422] 고유 펩티드가 결합하는 것으로 예측되지 않고(1000 nM 초과 Kd), 돌연변이된 펩티드가 강력한/중등의 친화성(150 nM 미만의 Kd)으로 결합하는 것으로 예측된 유사한 미스센스 돌연변이의 부류에는 다음으로 가장 높은 우선순위가 제공될 수 있다. 이러한 부류(상기 논의된 그룹 I)는 천연에서 관찰되는 T-세포 반응의 대략 20%를 나타낸다.

[0423] 세 번째로 가장 높은 우선순위는 상기 논의된 그룹 II 부류의 더욱 단단히 결합하는(150 nM 미만) 서브셋에 제공될 수 있다. 이러한 부류는 천연에서 관찰되는 T-세포 반응의 대략 거의 2/3의 원인이 된다.

[0424] neoORF 돌연변이로부터 유래된 모든 잔여 펩티드에 네 번째 우선순위가 제공될 수 있다. 결합하는 것으로 예측되지 않음에도 불구하고, 이들은 알려져 있는 위 음성 비율, HLA-C로의 결합 가능성, 클래스 II 에피토프의 존재 가능성 및 가치가 높은 완전히 외래인 항원의 사용에 기초하여 포함된다.

[0425] 다섯 번째 우선순위는 예측된 결합 친화성이 보다 낮은(150-500 nM) 그룹 II의 서브셋에 제공될 수 있다. 이러

한 부류는 천연에서 관찰되는 T-세포 반응의 대략 10%의 원인이 된다.

[0426] 예측된 친화성이 감소함에 따라, 보다 높은 엄격성이 발현 수준에 적용될 수 있다. 각각의 그루핑 내에서, 펩티드는 결합 친화성(예를 들어, 가장 낮은 Kd는 가장 높은 우선순위를 가질 수 있음)에 기초하여 순위가 정해질 수 있다. 주어진 미스센스 돌연변이 그루핑 내에서, 발암 드라이버 돌연변이에 보다 높은 우선순위가 제공될 수 있다. 모든 알려져 있는 인간 단백질 서열(HG19)로부터 조직되는(curated) 약 1260만 개의 독특한 9 및 10mer의 정상 인간 펩티덤 라이브러리를 생성하였다. 최종 선택 전에, 미스센스 돌연변이 및 모든 neoORF 영역으로부터 유래된 임의의 가능한 예측된 에피토프를 이러한 라이브러리에 대하여 스크리닝할 수 있으며, 완벽한 매치는 배제될 것이다. 하기 논의된 바와 같이, 유해한 생화학적 특성을 갖는 것으로 예측된 특정 펩티드를 제거하거나 변형시킬 수 있다.

[0427] 본원의 기술에 따라, RNA 수준을 분석하여, 신생항원 발현을 평가할 수 있다. 예를 들어, RNA-Seq 관독물-계수는 신생항원 발현을 추정하기 위한 대용물로 사용될 수 있다. 그러나 세포용해를 개시하는데 필요한 종양 세포에 요구되는 최소 RNA 발현 수준을 평가하기 위하여 현재 이용가능한 정보가 없다. 심지어 년센스 매개의 파괴가 될 메시지의 "파이오니어(pioneer)" 번역으로부터의 발현의 수준도 표적 생성에 충분할 수 있다. 따라서, 본원의 기술은 먼저 우선순위 군에 의해 역으로 달라질 수 있는 RNA 수준에 대한 광범위한 허용 한계를 설정한다. 예측된 친화성이 감소함에 따라, 보다 높은 엄격성이 발현 수준에 적용될 수 있다. 당업자는 추가의 정보가 이용가능하게 됨에 따라, 그러한 제한이 조정될 수 있음을 인식할 것이다.

[0428] 그들의 신규성 및 강력한 종양 특이성으로 인하여, 표적으로서 가치가 높은 neoORF 때문에, RNA-Seq에 의해 검출가능한 mRNA 분자가 존재하지 않음에도 불구하고, 예측된 결합 에피토프(500 nM 이하의 Kd)를 갖는 neoORF를 사용할 수 있다(순위 1). 몇몇 수준의 RNA 발현이 검출되는 경우에만, 예측된 결합 에피토프가 없는(500 nM 초과) neoORF의 영역이 일반적으로 사용될 수 있다(순위 4). RNA-Seq 관독물이 존재하지 않는 경우를 제외하고, 강력한 내지 중간의 예측된 MHC 결합 친화성(150 nM 이하)이 있는 모든 미스센스 돌연변이가 일반적으로 사용될 수 있다(순위 2 및 3). 보다 낮은 예측된 결합 친화성(150 내지 500 nM 이하)이 있는 미스센스 돌연변이에 대하여, 이들은 아마도 약간 더 높은 수준의 RNA 발현이 검출되는 경우에만 사용될 것이다(순위 5).

[0429] 발암 드라이버는 높은 우선순위 그룹을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 주어진 미스센스 돌연변이의 그루핑에서, 발암 드라이버 돌연변이는 우선순위가 보다 높은 것일 수 있다. 이러한 접근법은 면역 압력(예를 들어, 면역교정)에 의해 표적화되는 유전자의 관찰된 하향-조절에 기초한다. 하향-조절이 암 세포 성장에 유해한 효과를 갖지 않을 수 있는 다른 면역 표적과 대조적으로, 발암 드라이버 유전자의 계속된 발현은 면역 회피의 경로를 차단하여 암 세포 생존에 결정적일 수 있다. 예시적인 발암 드라이버는 표 3-1에 열거되어 있다(예를 들어, 월드와이드 웹 (www.geneontology.org)에서의 Vogelstein et al; GOTERM_BP Assignment of genes to Gene Ontology Term - Biological Function; 월드와이드 웹 (www.biocarta.com)에서의 BIOCARTA Assignment of genes to signaling pathways; 월드와이드 웹 (www.genome.jp/kegg/pathway.html)에서의 KEGG Assignment of genes to pathways according to KEGG pathway database; 월드와이드 웹 (www.reactome.org)에서의 REACTOME Assignment of genes to pathways according to REACTOME pathways and gene interactions 참조).

[0430] [표 3-1]

예시적인 발암 드라이버 유전자

유전자 기호	유전자 명칭	돌연변이된 중앙 시료 개수**	암유전자 점수*	중양 억제 유전자 점수*	분류*	중심 경로	과정
ABL1	c-abl 암유전자 1, 수용체 티로신 키나제	851	93%	0%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
AKT1	v-akt 췌장 종양 바이러스 암유전자 상동체 1	155	93%	1%	암유전자	PI3K	세포 생존
ALK	약성 림프종 수용체 티로신 키나제	189	72%	1%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
AR	안드로겐 수용체	23	54%	0%	암유전자	전사 조절	세포 운명
BCL2	B-세포 CLL/림프종 2	45	27%	1%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
BRAF	v-raf 췌장 종양 바이러스 암유전자 상동체 B1	24288	100%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
CARD11	카스파제(caspase) 동원 도메인 과, 구성원 11	74	30%	1%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
CBL	Cas-Br-M(췌장) 동종지향성 레트로바이러스 전환 시열	168	57%	9%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
CRLF2	사이토카인 수용체- 유사 인자 2	10	100%	0%	암유전자	STAT	세포 생존
CSF1R	콜로니 자극 인자 1 수용체	48	50%	15%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
CTNNB1	카테닌(카드헤린-관련 단백질), 베타 1, 88kDa	3262	92%	1%	암유전자	APC	세포 운명
DNMT1	DNA(시토신-5)- 메틸트랜스피라제 1	22	36%	5%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
DNMT3A	DNA(시토신-5)- 메틸트랜스피라제 3 알파	788	74%	12%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
EGFR	상피 성장 인자 수용체(적혈모구 백혈병 바이러스(v- erb-b) 암유전자 상동체, 조류)	10628	97%	0%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
ERBB2	v-erb-b2 적혈모구 백혈병 바이러스 암유전자 상동체 2, 신경/교모세포종 유래 암유전자 상동체(조류)	164	67%	3%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
EZH2	zeste의 증진제 상동체 2(드로소필라(Drosoph ila))	276	67%	12%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
FGFR2	섬유아세포 성장 인자 수용체 2	121	49%	6%	암유전자	PI3K; RAS ; STAT	세포 생존
FGFR3	섬유아세포 성장 인자 수용체 3	2948	99%	0%	암유전자	PI3K; RAS ; STAT	세포 생존

[0431]

유전자 기호	유전자 명칭	돌연변이된 중앙 시료 개수**	암유전자 접수*	중앙 억제 유전자 접수*	분류*	중심 경로	과정
FLT3	fms-관련 티로신 키나제 3	11520	98%	0%	암유전자	RAS; PI3K; STAT	세포 생존
FOXO2	포크헤드 박스(forkhead box) L2	330	100%	0%	암유전자	TGF-β	세포 운명
GATA2	GATA 결합 단백질 2	45	53%	4%	암유전자	NOTCH, TGF-β	세포 운명
GNAI1	구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G 단백질), 알파 11(Gq 클래스)	110	92%	1%	암유전자	PI3K; RAS; MAPK	세포 생존
GNAQ	구아닌 뉴클레오티드 결합 단백질(G 단백질), q 폴리펩티드	245	95%	1%	암유전자	PI3K;RAS; MAPK	세포 생존
GNAS	GNAS 복합체 유전자좌	422	93%	2%	암유전자	APC; PI3K; TGF-β, RAS	세포 생존/ 세포 운명
H3F3A	H3 히스톤, 3B 과(H3.3B); H3 히스톤, 3A 과 위유전자; H3 히스톤, 3A 과; H3 히스톤과 유사, 3B 과; 히스톤 H3.3B와 유사	122	93%	0%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
HIST1H 3B	히스톤 클러스터 1, H3j; 히스톤 클러스터 1, H3i; 히스톤 클러스터 1, H3h; 히스톤 클러스터 1, H3g; 히스톤 클러스터 1, H3f; 히스톤 클러스터 1, H3e; 히스톤 클러스터 1, H3d; 히스톤 클러스터 1, H3c; 히스톤 클러스터 1, H3b; 히스톤 클러스터 1, H3a; 히스톤 클러스터 1, H2ad; 히스톤 클러스터 2, H3a; 히스톤 클러스터 2, H3c; 히스톤 클러스터 2, H3d	25	60%	0%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
HRAS	v-Ha-ras 하비(Harvey) 랫트 육종 바이러스 암유전자 상동체	812	96%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
IDH1	이소시트레이트 탈수소효소 1(NADP+), 용해성	4509	100%	0%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
IDH2	이소시트레이트 탈수소효소 2 (NADP+), 미토콘드리아	1029	99%	0%	암유전자	염색질 변형	세포 운명
JAK1	야누스(Janus) 키나제 1	61	26%	18%	암유전자	STAT	세포 생존
JAK2	야누스 키나제 2	32692	100%	0%	암유전자	STAT	세포 생존
JAK3	야누스 키나제 3	89	60%	6%	암유전자	STAT	세포 생존

[0432]

유전자 기호	유전자 명칭	돌연변이된 중양 시료 개수**	암유전자 점수*	중양 억제 유전자 점수*	분류*	중심 경로	과정
KIT	비만/줄기 세포 성장 인자 수용체 전구체(SCFR) 유사(원암유전자 티로신-단백질 키나제 키트)(c-키트)(CD117 항원); v-키트 하디- 주케르만(Zuckerman) 4 고양이 육종 바이러스 암유전자 상동체	4720	90%	0%	암유전자	PI3K; RAS; STAT	세포 생존
KLF4	크루펠(Kruppel)-유사 인자 4	61	80%	4%	암유전자	전사 조절; WNT	세포 운명
KRAS	v-Ki-ras2 크리스텐(Kirsten) 랫트 육종 바이러스 암유전자 상동체	23261	100%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
MAP2K1	미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 1	13	67%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
MED12	매개자 복합체 서브유닛 12	337	84%	0%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스; TGF-β	세포 생존
MET	met 원암유전자(간세포 성장 인자 수용체)	159	61%	4%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
MPL	골수중식성 백혈병 바이러스 암유전자	531	96%	0%	암유전자	STAT	세포 생존
MYD88	골수 분화 일차 반응 유전자 (88)	134	92%	1%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
NFE2L2	핵 인자(적혈구-유래 2)-유사 2	102	74%	1%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
NRAS	신경모세포종 RAS 바이러스(v-ras) 암유전자 상동체	2738	99%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
PDGFRA	헬스판-유래 성장 인자 수용체, 알파 폴리펩티드	653	84%	1%	암유전자	PI3K; RAS	세포 생존
PIK3CA	포스포이노시티드-3- 키나제, 촉매적, 알파 폴리펩티드	4560	95%	1%	암유전자	PI3K	세포 생존
PPP2R1 A	단백질 포스파타제 2(이진에는 2A), 조절 서브유닛 A, 알파 아이소폼	86	85%	2%	암유전자	세포 사이클/아 포토시스	세포 생존
PTPN11	단백질 티로신 포스파타제, 비- 수용체 11형; 단백질 티로신 포스파타제와 유사, 비수용체 11형	410	90%	0%	암유전자	RAS	세포 생존
RET	ret 원암유전자	500	86%	1%	암유전자	RAS; PI3K	세포 생존
SETBP1	SET 결합 단백질 1	95	25%	4%	암유전자	염색질 변형; 복제	세포 운명
SF3B1	스플라이싱 인자 3b, 서브유닛 1, 155kDa	516	91%	0%	암유전자	전사 조절	세포 운명
SMO	평활화 상동체(드로소필라)	34	51%	3%	암유전자	HH	세포 운명

[0433]

유전자 기호	유전자 명칭	돌연변이된 중양 시료 개수**	암유전자 점수*	중양 억제 유전자 점수*	분류*	중심 경로	과정
SPOP	스페클-POZ형 단백질	35	66%	3%	암유전자	염색질 변형; HH	세포 운명
SRSF2	SRSF2 세린/아르기닌- 풍부 스플라이싱 인자 2	273	95%	2%	암유전자	전사 조절	세포 운명
TSHR	갑상선 자극 호르몬 수용체	301	86%	0%	암유전자	PI3K; MAPK	세포 생존
U2AF1	U2 소 핵 RNA 보조 인자 1	96	92%	1%	암유전자	전사 조절	세포 운명

[0434]

[0435]

[0436]

실시예 8: 펩티드 생성 및 제형

번역화를 위한 GMP 신생-항원 펩티드를 FDA 규정에 따라 화학적 합성(문헌[Merrifield RB: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54, 1963])에 의해 제조할 것이다. 각각 20개의 약 20 내지 30mer 펩티드로 3회의 개발 시행을 행하였다. 각 시행을 동일한 시설에서

행하고, 드래프트(draft) GMP 배치 기록을 사용하여 GMP 시행에 사용될 것과 동일한 장비를 사용하였다. 각 시행에 의해, 각각 50 mg 초과인 펩티드가 성공적으로 생성되었으며, 이는 모든 현재 계획된 방출 시험(예를 들어, 외양, MS에 의한 아이덴티티, RP-HPLC의한 순도, 질소 원소에 의한 함량 및 RP-HPLC에 의한 TFA 함량)에 의해 시험되고, 적절한 경우 표적화된 사양을 충족시킨다. 또한, 산물을 이러한 과정의 부분에 대하여 예상되는 기간(대략 4주) 내에 생성하였다. 동결건조된 벌크 펩티드를 장기간 안정성 연구에 두고, 최대 12개월의 다양한 시점에 평가할 것이다.

[0437] 이들 시행으로부터의 물질을 사용하여 계획된 용해 및 혼합 접근법을 시험하였다. 약술하면, 각 펩티드를 100% DMSO 중에 고농도(50 mg/ml)로 용해시키고, 수성 용매 중에 2 mg/ml로 희석할 것이다. 먼저, PBS가 희석제로 사용될 것이지만, 소수의 펩티드의 염색이 가시적인 혼탁을 야기하는 것으로 예상되었다. D5W(수 중 5% 텍스트로스)가 훨씬 더 효율적인 것으로 나타났으며; 40개의 펩티드 중 37개를 투명한 용액으로 성공적으로 희석하였다. 문제가 있는 펩티드만이 매우 소수성인 펩티드이다. 계획된 면역화 펩티드의 예측된 생화학적 특성을 평가할 것이며, 이에 따라 합성 계획을 변경시킬 수 있다(보다 짧은 펩티드 사용, 예측된 에피토프 주위의 N- 또는 C-말단 방향의 합성될 영역의 이동 또는 잠재적으로 대안적 펩티드의 사용). DMSO/D5W 중 10개의 개별 펩티드를 2회의 동결/해동 사이클을 겪게 하였으며, 완전한 복구를 보였다. 2개의 개별 펩티드를 DMSO/D5W 중에 용해시키고, 2가지 온도(-20°C 및 -80°C)에 안정하게 두었다. 이들 펩티드를 최대 6개월 동안 평가할 것이다(RP-HPLC, MS 및 pH). 현재까지, 둘 모두의 펩티드가 12주 시점에 안정하며, 24주의 추가의 시점을 평가할 것이다.

[0438] 도 9에 나타난 바와 같이, 투여형 과정의 설계는 각각 5개의 펩티드로 이루어진 환자-특이적 펩티드의 4개의 풀을 제조하는 것이다. RP-HPLC 분석법을 준비하고, 정량화하여, 이들 펩티드 믹스를 평가하였다. 이러한 분석법으로 단일의 믹스 내의 다수의 펩티드의 우수한 용해가 달성되며, 이를 사용하여 개별 펩티드를 정량화할 수 있다.

[0439] 막 여과(0.2 µm 포어 크기)를 사용하여 바이오버든(bioburden)을 감소시키고, 최종 여과 멸균을 행할 것이다. 4가지의 상이한 적절하게 사이징된(sized) 필터 유형을 먼저 평가하고, 폴(Pa11), PES 필터(# 4612)를 선택하였다. 현재까지, 각각 5개의 상이한 펩티드로 된 4개의 상이한 혼합물을 제조하고, 개별적으로 2개의 PES 필터를 통해 순차적으로 여과하였다. RP-HPLC 분석법을 사용하여 각 개별 펩티드의 회수를 평가하였다. 20개의 펩티드 중 18개에 있어서, 2회의 여과 후의 회수는 90% 초과였다. 2개의 고도의 소수성 펩티드에 대하여, 회수는 소규모로 평가되는 경우 60% 미만이었으나, 소정의 규모에서 거의 완전히 회수되었다(87 및 97%). 상기 언급된 바와 같이, 선택된 서열의 소수성 성질을 제한하기 위한 접근법을 착수할 것이다.

[0440] 면역화를 위한 GMP 신생-항원 펩티드를 FDA 규정에 따라 화학적 합성(문헌[Merrifield RB: Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54, 1963])에 의해 제조할 것이다.

[0441] **실시예 9: 중점 평가**

[0442] 이러한 연구의 1차 면역학적 중점은 생체의 IFN-γ ELISPOT에 의해 측정되는 T 세포 반응의 평가일 것이다. IFN-γ 분비는 동족 펩티드의 인식 또는 CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ T-세포에 의한 미토겐 자극의 결과로서 발생한다. 백신접종에 사용되는 20 내지 30mer 펩티드가 항원 제시 세포에 의한 보다 작은 펩티드로의 처리를 겪어야 하기 때문에, 다수의 상이한 CD4⁺ 및 CD8⁺ 결정기는 아마도 생체내에서 T 세포에 제시될 것이다. 이론에 결부되지 않고, 면역계에 신규하며, 이에 따라 자기-관용의 면역-약화 효과를 겪지 않는 개인맞춤화 신생-항원 및 강력한 면역 애쥬번트 폴리-ICLC의 병용이 강력한 CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ 반응을 유도할 것으로 여겨진다. 따라서, T 세포 반응이 생체외에서, 즉, 단기간 배양을 통한 에피토프 특이적 T 세포의 시험관내 증량의 필요 없이 검출가능한 것으로 예상된다. 환자를 먼저 ELISPOT 분석법에서 자극제로서 펩티드 면역원의 전체 풀을 사용하여 평가할 것이다. 강력한 양성 반응을 나타내는 환자에 있어서, 정밀한 면역원성 펩티드(들)가 후속 분석에서 결정될 것이다. IFN-γ ELISPOT는 일반적으로 생체의 T 세포 활성을 검출하고 특이성을 결정하기 위한 강력하고 재현가능한 분석법으로 받아들여진다. 말초 혈액 단핵구에서의 T 세포 반응의 세기 및 결정기 맵핑의 분석에 더하여, 백신에 의해 유도되는 면역 반응의 다른 양태가 결정적이며, 이것이 평가될 것이다. 이들 평가는 스크리닝 분석법에서 생체의 IFN-γ ELISPOT 반응을 나타내는 환자에서 수행될 것이다. 그들은 T 세포 서브셋(Th1 대 Th2, T 이펙터 대 기억 세포)의 평가, 조절 세포, 예를 들어, T 조절 세포 또는 골수 유래 억제 세포의 존재 및 존재비의 분석, 및 환자-특이적 흑색종 세포주가 성공적으로 확립된다면, 세포독성 분석법을 포함한다.

[0443] **실시예 10: 펩티드 합성**

[0444] GMP 펩티드를 표준 고체상 합성 펩티드 화학에 의해 합성하고, RP-HPLC에 의해 정제할 것이다. 각 개별 펩티드를 다양한 정량화된 분석법에 의해 분석하여 외양(시각적), 순도(RP-HPLC), 아이덴티티(질량 분광법에 의한), 양(질소 원소) 및 트리플루오로아세테이트 반대이온(RP-HPLC)을 평가하고, 방출시킬 것이다.

[0445] 개인맞춤화 신생항원 펩티드는 각 환자에 특유한 최대 20개의 별개의 펩티드로 이루어질 수 있다. 각 펩티드는 표준 펩티드 결합에 의해 연결된 약 20 내지 약 30개의 L-아미노산의 선형 폴리머일 수 있다. 아미노 말단은 일차 아민(NH₂-)일 수 있으며, 카복시 말단은 카보닐기(-COOH)이다. 포유류 세포에서 통상 관찰되는 표준 20개 아미노산이 사용된다(알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 라이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린). 각 펩티드의 분자량은 그의 길이 및 서열에 기초하여 달라지며, 각 펩티드에 대하여 계산한다.

[0446] 개인맞춤화 신생항원 펩티드는 색상-코딩 캡이 있는 2 ml 넉크(Nunc) 크라이오(Cryo) 바이얼을 함유하는 박스로 공급될 수 있으며, 각 바이얼은 400 µg/ml의 농도로 최대 5개의 펩티드를 함유하는 대략 1.5 ml의 동결된 DMSO/D5W 용액을 함유한다. 4개 그룹의 펩티드 각각에 대하여 10 내지 15개 바이얼이 존재할 수 있다. 바이얼은 사용 전에 -80°C에 보관해야 한다. 진행 중인 안정성 연구는 보관 온도 및 시간을 뒷받침한다.

[0447] 저장 및 안정성: 개인맞춤화 신생항원 펩티드는 -80°C에서 동결 보관한다. 해동된, 멸균 여과된, 개인맞춤화 신생항원 펩티드 및 폴리-ICLC의 과정 중 중간체 및 최종 혼합물은 실온에서 유지하나 4시간 내에 사용해야 한다.

[0448] 상용성: 개인맞춤화 신생항원 펩티드는 사용 직전에 1/3부피의 폴리-ICLC와 혼합할 것이다.

[0449] **실시예 11: 투여**

[0450] 개인맞춤화 신생-항원 펩티드/폴리펩티드와의 혼합 후에, 백신(예를 들어, 펩티드 + 폴리-ICLC)은 피하 투여되어야 한다.

[0451] 개인맞춤화 신생-항원 펩티드/폴리펩티드 풀의 제조: 펩티드를 각각 최대 5개의 펩티드로 된 4개의 풀에서 함께 혼합할 것이다. 각 풀에 대한 선택 기준은 펩티드가 결합하는 것으로 예측되는 특정 MHC 대립형질에 기초할 것이다.

[0452] 풀 조성: 풀의 조성은 각 펩티드가 결합하는 것으로 예측되는 특정 HLA 대립형질에 기초하여 선택될 것이다. 4가지 풀을 개별 림프절 베이신(lymph node basin)으로 배액되는 해부학적 부위에 주사할 것이다. 이러한 접근법을 동일한 HLA 대립형질로의 펩티드 결합 간의 항원 경쟁을 가능한 많이 잠재적으로 감소시키고, 면역 반응의 발생에서 환자의 면역계의 넓은 서브셋을 관련시키기 위해 선택하였다. 각 환자에 있어서, 최대 4개의 상이한 HLA A 및 B 대립형질에 결합하는 것으로 예측되는 펩티드가 확인될 것이다. 일부 neoORF 유래의 펩티드는 임의의 특정 HLA 대립형질과 회합되지 않을 것이다. 펩티드를 상이한 풀에 분배하는 접근법은 특정 HLA 대립형질과 회합되는 각 세트의 펩티드를 가능한 4개의 풀만큼 많은 풀에 분산시키는 것일 것이다. 주어진 대립형질에 대하여 4개 초과 예측된 펩티드가 존재할 상황이 존재할 가능성이 높으며, 이들 경우에, 특정 대립형질과 회합되는 1가지 초과 펩티드를 동일한 풀에 할당하는 것이 필요할 것이다. 임의의 특정 대립형질과 회합되지 않는 이들 neoORF 펩티드를 잔여 슬롯(slot)에 무작위로 할당할 것이다. 예는 하기에 나타나 있다:

A1	HLA A0101	3개 펩티드
A2	HLA A1101	5개 펩티드
B1	HLA B0702	2개 펩티드
B2	HLA B6801	7개 펩티드
X	부제(neoORF)	3개 펩티드

폴 번호	1	2	3	4
	B2	B2	B2	B2
	B2	B2	B2	A2
	A2	A2	A2	A2
	A1	A1	A1	B1
	B1	X	X	X

[0453]

[0454]

동일한 MHC 대립형질에 결합하는 것으로 예측된 펩티드는 가능한 때마다 개별 폴로 배치될 것이다. neoORF 펩티드의 일부는 환자의 임의의 MHC 대립형질에 결합하는 것으로 예측되지 않을 수 있다. 그러나 이들 펩티드는 주로 그들이 완전히 신규하고 이에 따라 중심 관용의 면역-약화 효과를 겪지 않고, 이에 따라, 높은 확률의 면역 원성을 갖기 때문에 여전히 사용될 것이다. 또한, NeoORF 펩티드는 임의의 정상 세포에서 등가의 분자가 존재하지 않기 때문에, 현저하게 감소된 자가면역 가능성을 지닌다. 또한, 예측 알고리즘으로부터 야기되는 위 음성이 존재할 수 있으며, 펩티드가 HLA 클래스 II 에피토프를 함유할 가능성이 있다(HLA 클래스 II 에피토프는 현재의 알고리즘에 기초하여 신뢰성있게 예측되지 않음). 특정 HLA 대립형질로 확인되지 않은 모든 펩티드는 개별 폴로 무작위로 할당될 것이다. 주사마다 300 μg의 각 펩티드의 최종 용량으로 각 펩티드의 양이 예측된다.

[0455]

각 환자에 있어서, 각각 5개의 합성 펩티드로 된 4개의 별개의 폴("A", "B", "C" 및 "D"로 표지)은 제조처에 의해 제조되고 -80°C에 보관될 것이다. 면역화 날에, 펩티드 성분(들) 및 폴리-ICLC로 이루어진 완전한 백신을 연구 약국의 층류 생물안전 캐비닛에서 제조할 것이다. 각 하나의 바이얼(A, B, C 및 D)을 실온에서 해동시키고, 나머지 단계를 위해 생물안전 캐비닛으로 이동시킬 것이다. 0.75 ml의 각 펩티드 폴을 바이얼로부터 개별 주사기로 빼낼 것이다. 개별적으로, 4개의 0.25 ml(0.5 mg)의 폴리-ICLC의 분취물을 개별 주사기로 빼낼 것이다. 그 다음, 각 펩티드-폴 함유 주사기의 내용물을 주사기-대-주사기 전달에 의해 온건하게 0.25 ml의 폴리-ICLC의 분취물과 혼합할 것이다. 전체 1 ml의 혼합물을 주사를 위해 사용할 것이다. 이들 4개의 제제를 "연구 약물 A", "연구 약물 B", "연구 약물 C" 및 "연구 약물 D"로 표지할 것이다.

[0456]

주사: 각 면역화 시에, 4가지 연구 약물의 각각을 하나의 사지로 피하 주사할 것이다. 전체 치료 기간(즉, 연구 약물 A를 1, 4, 8일 등에 좌측 팔에 주사하고, 연구 약물 B를 1, 4, 8일 등에 우측 팔에 주사할 것임) 동안 각 면역화 시에 각 개별 연구 약물을 동일한 사지에 투여할 것이다. 완전한 액와 또는 서혜부 림프절 절제 후의 상태인 환자에 대한 대안적인 해부학적 위치는 각각 좌측 및 우측 횡격막이다.

[0457]

백신은 프라임/부스트 스케줄에 따라 투여될 것이다. 백신의 프라임 용량은 상기 나타낸 바와 같이 1, 4, 8, 15 및 22일에 투여될 것이다. 부스트 단계에서, 백신은 85일(13주) 및 169일(25주)에 투여될 것이다.

[0458]

적어도 하나의 용량의 백신을 제공받은 모든 환자를 독성에 대하여 평가할 수 있을 것이다. 환자는 그들이 유도 단계 동안 모든 백신접종 및 유지 단계 동안 제1 백신접종(부스트)을 제공받는다면, 면역학적 활성에 대하여 평가할 수 있을 것이다.

[0459]

실시예 12: 약역학적 연구

[0460]

면역화 전략은 면역 반응을 유도하기 위한 일련의 초기의 밀접 배치된 면역화에 이어서 기억 T-세포가 확립되게 하는 휴지 기간을 수반하는 "프라임-부스트" 접근법이다. 이는 부스터 면역화로 이어질 것이며, 이러한 부스터 4주 후(처음 백신접종 16주 후)의 T-세포 반응은 가장 강력한 반응을 생성하는 것으로 예상되며, 1차 면역학적 종점일 것이다. 면역 모니터링을 하기 약속된 바와 같이 단계식 방식으로 수행하여, 유도된 면역 반응의 세기 및 질을 특성화할 것이다. 말초 혈액을 수집할 것이며, PBMC를 처음 백신접종 전의 2개의 개별 시점(기준선) 및 반응식 B에 예시되고, 연구 달력에 특정된 바와 같이 이후 상이한 시점에 동결시킬 것이다. 각각 유도 단계 및 유지 단계로부터 전체 세트의 시료를 수집한 후에, 주어진 환자에서 면역 모니터링을 수행할 것이다. 충분한 중앙 조직이 이용가능하다면, 중앙의 일부를 사용하여 세포독성 T-세포 분석법에 사용하기 위한 자가 핵

색종 세포주를 발생시킬 것이다.

[0461] **실시예 13: 생체의 IFN- γ ELISPOT 스크리닝**

[0462] 각 환자에 있어서, 한 세트의 스크리닝 펩티드를 합성할 것이다. 스크리닝 펩티드는 11개 아미노산이 중첩되고, 각 펩티드의 전체 길이 또는 neoORF-유래 펩티드에 대하여 neoORF의 전체 길이를 커버하는 15개 아미노산 길이 일 것이다(가끔 16mer 또는 17mer가 사용될 것임). 전체 세트의 환자-특이적 스크리닝 펩티드를 대략적으로 동일한 농도로 함께 풀링할 것이며, 또한, 각 펩티드의 부분을 개별적으로 보관할 것이다. 생체의 IFN- γ ELISPOT 에서 저 백그라운드가 확립된 5명의 건강한 공여자로부터 PBMC를 시험함으로써 펩티드 풀의 순도를 확인할 것이다. 먼저, 기준선 및 16주(1차 면역학적 종점)에 수득된 PBMC를 중첩 15-mer 펩티드(11개 아미노산 중첩)의 완전한 풀을 사용하여 18시간 동안 자극하여, 펩티드 백신에 대한 전반적 반응을 시험할 것이다. 이후의 분석법은 표기된 바와 다른 시점에 수집된 PBMC를 사용할 수 있다. 생체의 IFN- γ ELISPOT 분석법을 사용하여 반응이 1차 면역학적 종점에서 확인되지 않는다면, PBMC를 보다 긴 기간(최대 10일) 동안 펩티드 풀로 자극하고 재분석할 것이다.

[0463] **실시예 14: 후속 생체의 IFN- γ ELISPOT 분석법에서의 에피토프의 디콘볼루션**

[0464] 일단, 중첩 펩티드 풀에 의해 유도되는 생체의 IFN- γ ELISPOT 반응이 관찰되면(적어도 55개의 스폿 형성 단위 /10⁶개 PBMC로 정의되거나 기준선에 비하여 적어도 3배 증가), 이러한 반응을 유도하는 특정 면역원성 펩티드가 면역화 펩티드에 기초한 펩티드 풀의 하위-풀로의 디콘볼루션 및 생체의 IFN- γ ELISPOT 분석법의 반복에 의해 확인될 것이다. 일부 반응에 있어서, IFN- γ ELISPOT 분석법에서 확인된 자극 펩티드로부터 유래된 중첩 8 내지 10mer 펩티드를 사용함으로써 자극 에피토프를 정밀하게 특성화하기 위한 시도가 이루어질 것이다. 추가의 분석법은 적절한 시료에 대하여 개별적으로 행해질 수 있다. 예를 들어,

[0465] ● 전체 15mer 풀 또는 하위-풀을 세포내 사이토카인 염색 분석법을 위한 자극 펩티드로서 사용하여, 항원-특이적 CD4+, CD8+, 중심 기억 및 이펙터 기억 집단을 확인하고 정량화할 것이다.

[0466] ● 유사하게, 이들 풀을 사용하여 이들 세포에 의해 분비되는 사이토카인의 패턴을 평가하여 T_H1 대 T_H2 표현형을 결정할 것이다.

[0467] ● 자극되지 않은 세포의 세포외 사이토카인 염색 및 유세포계수를 사용하여 Treg 및 골수-유래 억제 세포(MDSC)를 정량화할 것이다.

[0468] ● 흑색종 세포주가 반응하는 환자로부터 성공적으로 확립되고, 활성화 에피토프가 확인될 수 있으면, T-세포 독성 분석법을 돌연변이 및 상응하는 야생형 펩티드를 사용하여 행할 것이다.

[0469] ● 1차 면역학적 종점으로부터의 PBMC를 자극제로서 알려져 있는 흑색종 종양 관련 항원을 사용하고, 면역원 중 하나라도 선택되지 않은 몇몇의 추가의 확인된 돌연변이 에피토프를 사용함으로써 "에피토프 스프레딩"에 대하여 평가할 것이다.

[0470] 종양 시료의 면역조직화학을 행하여, CD4+, CD8+, MDSC 및 Treg 침윤 집단을 정량화할 것이다.

[0471] **실시예 15: 종양 신생항원의 체계적 확인을 위한 파이프라인**

[0472] 시퀀싱 기술 및 펩티드 에피토프 예측에서의 최근의 진전을 활용하여, 2-단계 파이프라인을 생성하여, 후보 종양-특이적 HLA-결합 신생항원을 체계적으로 발견하였다. 도 10에 도시된 바와 같이, 이러한 접근법은 일치되는 정상 DNA와 병행하여 종양의 DNA 시퀀싱(예를 들어, 전체-엑솜(WES) 또는 전체-게놈 시퀀싱(WGS)에 의함)으로 시작하여, 비-동의 체세포 돌연변이를 완전히 확인한다(예를 들어, 문헌[Lawrence et al. 2013]; 문헌[Cibulski et al. 2012] 참조). 다음으로, 개인 클래스 I HLA 단백질에 결합하는 가능성을 갖는 종양 돌연변이에 의해 생성되고, 이에 따라 CD8⁺ T 세포에 제시되는 후보 종양 특이적 돌연변이 펩티드는 예측 알고리즘, 예를 들어, NetMHCpan을 사용하여 예측될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lin 2008]; 문헌[Zhang 2011] 참조). 후보 펩티드 항원을 자가 백혈병 세포에서 발현 동족 mRNA 및 HLA로의 그들의 결합의 실험적 입증에 기초하여 추가로 평가하였다.

[0473] 이러한 파이프라인을 시퀀싱된 CLL 시료의 큰 데이터세트에 적용하였다(예를 들어, 문헌[Wang et al. 2011] 참조). WES 또는 WGS 중 어느 하나에 의해 시퀀싱된 91건의 사례로부터, 총 1838개의 비-동의 돌연변이를 단백질-코딩 영역에서 발견하였으며, 이는 메가염기마다 0.72(±0.36 s.d.)의 평균 체세포 돌연변이율(범위, 0.08 내지

2.70) 및 환자마다 평균 20개의 비-동의 돌연변이(범위, 2 내지 76)에 상응한다(예를 들어, 문헌[Wang et al. 2011] 참조). 아미노산 변경 영역을 생성하는 것으로 예상되고, 이에 따라 잠재적으로 면역학적으로 인식될 3가지 일반적 부류의 돌연변이를 확인하였다. 가장 풍부한 부류는 CLL마다 90%의 체세포 돌연변이를 나타내는 단일의 아미노산(aa) 변경을 야기하는 미스센스 돌연변이를 포함하였다. 91개의 시료 중에, 99%는 미스센스 돌연변이를 지녔으며, 69%는 10 내지 25개 미스센스 돌연변이를 가졌다(예를 들어, 도 2a 참조). 다른 2가지 부류의 돌연변이, 프레임쉬프트 및 스플라이스 부위 돌연변이(엑손-인트론 접합부에서의 돌연변이)는 (미스센스 돌연변이에 비하여) 주어진 변경마다 더 많은 개수의 신생항원 펩티드를 갖는, 종양에 완전히 특이적인 보다 긴 스트레치의 신규한 아미노산 서열(신생-오픈 리딩 프레임 또는 neoORF)의 생성 가능성을 갖는다. 그러나, 다른 암 유형으로부터의 데이터와 일치하게, neoORF-생성 돌연변이는 CLL에서 미스센스 돌연변이보다 대략 10배 덜 풍부하였다(예를 들어, 도 2b 및 도 2c 참조). 미스센스 돌연변이의 출현율을 고려해볼 때, 이후의 실험 연구는 미스센스 돌연변이에 의해 생성된 신생에피토프의 분석에 집중되었다.

[0474] **실시예 16: 체세포 미스센스 돌연변이는 개인 HLA 클래스 I 대립형질에 결합하는 것으로 예측되는 신생펩티드를 생성한다**

[0475] T 세포 수용체(TCR)에 의한 펩티드 에피토프의 T 세포 인식은 항원-제시 세포의 표면상의 HLA 분자의 결합 홈(groove) 내에 결합된 펩티드의 디스플레이를 필요로 한다. 30개 초과와 이용가능한 클래스 I 예측 알고리즘에 걸친 최근의 비교 연구는 NetMHCpan이 HLA 대립형질에 대하여 높은 민감성 및 친화성으로 일관되게 수행되는 것을 보여준다(예를 들어, 문헌[Zhang et al. 2011] 참조).

[0476] NetMHCpan 알고리즘을 그들의 기능적 활성(즉, 항종양 세포용해 T 세포 반응을 자극하는 능력)에 기초하여 문헌에서 최초 확인되거나, 알고리즘이 33개의 알려져 있는 돌연변이된 에피토프에 대한 결합을 올바르게 예측하는지 여부를 결정하기 위한 면역원성 부 조직적합성 항원으로 특성화된 33개의 알려져 있는 돌연변이된 에피토프의 세트에 대하여 시험하였다(예를 들어, 표 4 및 표 5 참조). 표 4 및 표 5는 NetMHCpan을 사용하여 인간 암에 대한 알려져 있는 기능적으로 유래된 면역원성 돌연변이 에피토프의 HLA-펩티드 결합 친화성을 보여준다. 표 4는 미스센스 돌연변이로부터의 에피토프를 보여준다(NSCLC: 비-소세포 폐암; MEL: 흑색종; CLL: 만성 림프구성 백혈병; RCC: 투명 세포 신장 암종; BLD: 방광암; NR: 기록되지 않음;). 황색: IC50 < 150 nM, 녹색: IC50, 150 내지 500 nM 및 회색: IC50 > 500 nM.

[0477] [표 4]

그룹	유전자	질병	임상 반응	T 세포 반응	HLA 대립형질	돌연변이		야생형		W/MUT IC50	참조문헌
						관찰된 에피토프	예측된 IC50 (nM)	관찰된 에피토프	예측된 IC50 (nM)		
						MUT>>>WT					
1	<i>ME-1</i>	NSCLC	존재	존재	A*02:01	FLDEFMEGV	3	FLDEFMEAV	2	0.7	(60)
	<i>FLEXHM2</i>	MEL	존재	존재	A*01:01	LTDRLFTCY	3	LTDRLFTCH	97	32	(38)
	<i>FKDVG</i>	MEL	NR	존재	A*02:01	LLLDLQVSI	5	LLLDQLVSI	7	1.4	(51)
	<i>MATD2</i>	MEL	존재	존재	A*11:01	ETLTSVPQK	5	ETLTSVPQR	20	4	(38)
	<i>DDX21</i>	MEL	존재	존재	A*68:01	EAFIQPIIR	10	EASIQPIIR	29	3	(52)
	<i>RB4F</i>	MEL	존재	존재	B*07:02	GFHVPESAF	10	GFHVPESAF	68	7	(13)
	<i>G4S7</i>	MEL	존재	존재	A*02:01	SLADEAEVYL	12	SLADEAEVHL	39	3	(14)
	<i>SIRT2</i>	MEL	존재	존재	A*03:01	KIFSEVTLK	14	KIFSEVTPE	16	1.1	(13)
	<i>EP2</i>	NSCLC	NR	존재	A*68:02	ETVSEQSNV	16	ETVSEESNV	27	2	(53)
	<i>GAPDH</i>	MEL	존재	존재	A*02:01	GIVFGLITV	21	GIVFGLMTV	27	1.3	(14)
	<i>RSP 70</i>	RCC	NR	존재	A*02:01	SLFEGIDIVT	23	SLFEGIDFVT	7	0.3	(54)
	<i>ACTIN1</i>	NSCLC	존재	존재	A*02:01	FIASGWRLLV	29	FIASGWRLLV	44	2	(55)
	<i>CW12</i>	MEL	존재	존재	A*11:01	CILGELFTE	33	CILGELFTE	42	1.3	(38)
	<i>K1A4140</i>	RCC	존재	존재	A*01:01	QTACEVLDY	33	QITCEVLDY	78	2	(14)
	<i>HAUS3</i>	MEL	존재	존재	A*02:01	ILNAMIARI	34	ILNAMIIRKI	36	1.1	(38)
	<i>FFP1R3B</i>	MEL	존재	존재	A*01:01	YIDFHCQNV	49	YIDFHCQNV	72	1.5	(38)
	<i>MUM-2</i>	MEL	존재	존재	B*44:02	SELFRSGLDSY	184	SELFRSRLDSY	182	1	(58)

[0478]

2	<i>KIAA0205</i>	BLD	NR	준재	B*44:03	AEPIDIQTW	258	AEPINIQTW	288	1.1	(67)
	<i>G798B</i>	MEL	준재	준재	A*03:01	TLDWLLQTFK	282	TLGWLLQTFK	179	0.8	(13)
	<i>CSNKLAI</i>	MEL	준재	준재	A*02:01	GLFGDIYLAI	6	GSFGDIYLAI	1312	219	(38)
3	<i>CLPP</i>	MEL	준재	준재	A*02:01	ILDVVLVHL	32	ILDVVLVHF	7566	238	(58)
	<i>CTNBI</i>	MEL	준재	준재	A*24:02	SYLDSGHHF	41	SYLDSGHS	18746	457	(59)
	<i>SIRP</i>	MEL	준재	준재	A*03:01	KILDVWAGK	48	KILDVWAGE	14978	312	(13)
	<i>OS9</i>	MEL	NR	준재	B*44:03	KELEGILLL	60	KELEGILLP	1161	19	(60)
	<i>MIR2</i>	MEL	준재	준재	A*03:01	KINNFYRK	141	EINNFYRK	4960	35	(61)
	<i>MART-2</i>	MEL	준재	준재	A*01:01	FLEGGVGHY	1115	FLGGVGHY	4504	4	(62)
4	<i>NFIC</i>	NSCLC	NR	준재	B*82:01	AQIQTKTEV	7314	AQIQTKTEV	5701	0.8	(63)
	<i>CD64</i>	MEL	NR	준재	A*02:01	ACDFHSGHEV	11192	ARDPHSGHEV	25222	2	(64)

[0479]

[0480]

표 5는 부 조직적합성 항원으로부터의 에피토프를 보여준다(MM: 다발성 골수종; HM: 혈액학적 악성종양; B-ALL: B 세포 급성 림프구성 백혈병).

[0481]

[표 5]

그룹	유전자	질병	임상 반응	T 세포		대립형질	돌연변이				WT/MUT	참조문헌
				반응	결		관찰된		예측된			
							에피토프	IC50 (nM)	에피토프	IC50 (nM)		
1	<i>ECGF-1</i>	MM	준재	준재	B*07:02	RFAIRRLAL	3	RFAIRRLAL	2	0.7	(65)	
1	<i>KIAA0223 (HA-1)</i>	HM	준재	NR	A*02:01	VLRDLEEA	17	VLRDLEEA	140	8	(66)	
1	<i>ECL241</i>	HM	NR	준재	A*24:02	DYLQVLIQI	22	DYLQVLIQI	34	2	(67)	
1	<i>ECL241</i>	HM	NR	준재	A*24:02	KEFEDDIIHW	36	KEFEDDIIHW	27	0.8	(67)	
1	<i>BB-1</i>	B-ALL	NR	준재	B*44:03	EEKRGLHW	81	EEKRGLYVW	67	1	(68)	

[0482]

[0483]

모든 가능한 타일링된 9-mer 및 10-mer 중에, NetMHCpan에 의해, 주어진 돌연변이에 대한 가능한 선택 중의 최적의 결합 펩티드로서 모두 33개의 기능적으로 입증된 돌연변이 에피토프를 확인하였다. 33개의 돌연변이 에피토프의 각각의 알려져 있는 보고된 HLA 제한 요소에 대한 예측된 결합 친화성 중간값(IC50)은 32 nM(범위, 3 내지 11, 192 nM)이었다. 예측된 IC50 컷-오프를 150 및 500 nM로 설정함으로써, 각각 기능적으로 입증된 펩티드의 82 및 91%를 포획하였다(예를 들어, 표 4 및 표 5, 및 도 12a 참조).

[0484]

그 다음, NetMHCpan을 그의 고도의 민감성 및 특이성에 기초하여, HLA 타이핑 정보가 이용가능한 91건의 CLL 사례 중 31건에 적용하였다. 관례적으로, 각각 150 nM 미만의 IC50을 갖는 펩티드는 강력한 내지 중간 결합체로 간주되며, 150 내지 500 nM의 IC50은 약한 결합체로, 500 nM 초과 IC50은 비-결합체로 간주된다(예를 들어, 문헌[Cai et al. 2012] 참조). 모든 91건의 CLL 사례에서, 강력하게 결합하는 펩티드의 중간값 10개(범위, 2 내지 40) 및 중간 내지 약하게 결합하는 펩티드의 중간값 12개(범위, 2 내지 41)가 관찰되었다. 종합하여, 사례마다 500 nM 미만의 IC50을 갖는 펩티드의 중간값 22개(범위, 6 내지 81)가 예측되었다(예를 들어, 도 12b 및 표 6 참조). 특히, 표 6은 이용가능한 HLA 타이핑을 사용하여 31건의 CLL 사례로부터 예측된 펩티드의 수 및 친화성 분포를 보여준다. 백인 집단에서 8개의 가장 흔한 HLA-A, -B 대립형질을 발현하는 환자는 회색으로 표시되어 있다.

[0485] [표 6]

환자 (f)	HLA-A 대립형질				HLA-B 대립형질				드문 대립형질	예측된 신생 펩티드의 개수	
	*01:01	*02:01	*24:02	*03:01	*07:02	*08:01	*15:01	*38:01		<150 (nM)	150-500 (nM)
P46										10	12
P91										17	20
P32									B*44:02	13	6
P60									A*68:01	14	19
P5									A*32:01; B*44:02	6	15
P88									A*29:02; B*44:03	17	25
P7									B*35:01; *57:01	8	12
P8									A*31:01; B*14:02	6	8
P14									B*51:01; *62:01	5	4
P28									A*26:01; B*48:01	10	6
P34									B*18:01; *39:06	5	7
P35									B*51:01	11	13
P37									A*03:02; B*44:03	2	4
P49									A*11:01; B*35:03	25	29
P42									A*26:01; B *35:02	10	18
P66									A*23:01; B*49:01	4	8
P82									A*26:01; B*35:08	13	29
P83									B*08:01; *04:01	5	2
P87									A*26:01; *31:01	24	29
P47									A*11:01; B*51:01	10	9
P48									A*11:01; B*51:01	13	17
P16									A*11:01 ; B*44:02; *51:01	13	12
P36									A*68:01; B*14:02	3	5
P39									A *32:01; B*35:01; *44:01	40	41
P53									A*26:01; B *35:01	13	11
P73									A*31:01; *68:01; B*49:01	18	13
P90									A*29:02; B*45:01; *55:01	3	7
P45									A*68:02; B*44:02; *15:03	5	5
P1									A*11:01; *23:01; B*35:01; *51:01	7	17
P40									A*11:01; *32:01; B*40:01; *44:03	14	18
P41									A*29:03; *32:01; B*44:03	10	8

[0486]

[0487] 실시예 17: 절반이 넘는 예측된 HLA-결합 신생 펩티드는 시험관내에서 HLA 단백질로의 직접적인 결합을 보였다

[0488] 표 7에 나타난 바와 같이, HLA-펩티드 결합 예측에 의해 생성된 IC50 nM 점수를 경쟁적 MHC I 대립형질 결합 분석법을 사용하여 입증하고, 클래스 I-A 및 -B 대립형질에 집중하였다. 이를 위하여, 4건의 CLL 사례(환자 1 내지 4)로부터 확인된 500 nM 미만의 예측된 IC50 점수를 갖는 112개의 돌연변이된 펩티드(9 또는 10-mer 돌연변이 펩티드)를 합성하였다. 실험적 결과는 결합 예측과 상호관련이 있었다. 실험적 결합(500 nM 미만의 IC50으로 정의됨)을 각각 150 nM 미만 또는 150 내지 500 nM의 IC50을 갖는 예측된 펩티드의 76.5% 및 36%에서 확인하였다(예를 들어, 도 12c 참조). 종합하여, 예측된 펩티드의 약 54.5%(61/112)를 실험에 의해 개인 HLA 대립형질로의 결합제로 확인하였다. 종합적으로, 도 13에 나타난 바와 같이, 각각 예측된 펩티드(500 nM 미만의 IC50)의 60% 대 44.5%가 실험적으로 입증될 수 있기 때문에, 9-mer 펩티드에 대한 예측은 10-mer 펩티드보다 더욱 민감하였다.

[0489]

[표 7]

4건의 CLL 사례로부터 생성된 후보 신생에피토프의 예측된 및 실험적 HLA-결합 결과

환자	유전자	시열	길이	HLA 대립형질	후보 신생에피토프 IC50 (nM)	
					예측	실험
1	THOC6	ELWCRQPPYR	10	A*33:01	10	18
1	THOC6	ELWCRQPPYR	10	A*68:12	59	5.1
1	CDC25A	QSYCEPSSYR	10	A*68:12	23	1.5
1	ALMS1	TPVSSFSHR	10	A*68:12	25	11
1	WHSC1L1	EVQASKHTK	9	A*68:12	33	58
1	CRYBA1	WVCYQYSGYR	10	A*33:01	44	972
1	CDC25A	SYCEPSSYR	9	A*33:01	70	14
1	THNSL2	ATIESVQGAK	10	A*68:12	71	42
1	ALMS1	TPTVPSSSF	9	B*35:01	75	91
1	RALGAPB	WIMVLVLPK	9	A*68:12	95	218
1	THOC6	ELWCRQPPY	9	B*35:01	112	13776
1	RALGAPB	DWIMVLVLPK	10	A*33:01	117	37826
1	C6orf89	MPIEPDIGC	10	B*35:01	132	131
1	STRAP	LISACKDGKR	10	A*68:12	163	15845
1	CRYBA1	YQYSGYRGY	9	B*35:01	170	9851
1	WHSC1L1	LLNEVQASK	9	A*68:12	197	7440
1	RALGAPB	DWIMVLVLPK	10	A*68:12	222	2956
1	STRAP	ISACKDGKR	9	A*68:12	224	6671
1	XPO1	KTVWNKLFK	9	A*68:12	253	25399
1	HMG2	NSAENGDAK	9	A*68:12	258	141
1	THOC6	LWCRQPPYR	9	A*33:01	297	915
1	POLR2A	VQKIFHINPR	10	A*33:01	308	17699
1	CDC25A	QSYCEPSSYR	10	A*33:01	309	53
1	ALMS1	SSSFSHREK	9	A*68:12	314	1496

[0490]

1	CDC25A	SYCEPSSYR	9	A*68:12	314	812
1	ALMS1	TVPSSFSHR	10	A*33:01	335	237
1	THNSL2	TIESVQGAK	9	A*68:12	338	953
1	POLR2A	MWNVQKIF	9	B*35:01	393	541
1	CDC25A	QSYCEPSSY	9	B*35:01	478	50000
1	DSCAML1	SSIRSEVLQY	10	B*35:01	480	9195
2	NIN	FLQEETLQM	10	A*02:01	10.63	1.1
2	FNDC3B	VVMSWAPPV	9	A*02:01	4.21	6.4
2	SLC46A1	CSDSKLIGY	9	A*01:01	8.13	8.5
2	SYT15	EMLIKPEL	9	B*08:01	414.37	8.9
2	F2R	ILLMTVTSI	9	A*02:01	41.91	11
2	ACSM2A	SLMEHWALG	9	A*02:01	413.95	17
2	C16orf57	LLRVHTEHV	9	B*08:01	443.97	28
2	ACSM2A	SLMEHWALGA	10	A*02:01	5.67	40
2	TBC1D9B	KMTFLFPNL	9	A*02:01	63.7	62
2	SF3B1	GLVDEQQEV	9	A*02:01	22.26	94
2	LRRC41	ALPDPILQSI	10	A*02:01	28.18	107
2	LRRC41	GWVALPDI	9	A*02:01	382.07	122
2	FNDC3B	AVVMSWAPPV	10	A*02:01	98.15	123
2	F2R	TSIDRFLAV	9	B*08:01	245.43	130
2	KIAA0467	GPSWGLSLM	9	B*07:02	179.31	137
2	C16orf57	LLRVHTEHV	9	A*02:01	454.23	175
2	C22orf28	WVNCSSMTFL	10	A*02:01	302.94	274
2	FNDC3B	VMSWAPPVGL	10	A*02:01	37.77	378
2	GDF2	ILYKDDMGV	9	A*02:01	13.74	567
2	FNDC3B	NICARAVVM	9	B*08:01	145.51	743
2	C16orf57	HVRCKSGNKF	10	B*08:01	340.37	803
2	LRRC41	LPDPILQSI	10	B*07:02	243.46	855

[0491]

2	F2R	SILLMTVTSI	10	A*02:01	301.24	929
2	ACSM2A	LMEHWALGA	9	A*02:01	314.16	968
2	LRR041	LPDPILQSI	9	B*07:02	471.62	1056
2	C16or167	VLLRVHTEHV	10	A*02:01	23.04	1252
2	TBC1D9B	FPNLKDRDFL	10	B*07:02	107.39	1423
2	SYT15	MLIKPKELV	9	A*02:01	162.61	1442
2	ACSM2A	ILCSLMEHWA	10	A*02:01	424.59	1651
2	TBC1D9B	FPNLKDRDF	9	B*07:02	280.32	1687
2	GDF2	SILYKDDMGV	10	A*02:01	140.39	1775
2	TP53	NIFRHRVVV	9	B*08:01	285.7	1789
2	SF3B1	EVRTISALAI	10	B*08:01	327.97	2322
2	GDF2	VPTKLSPLSI	10	B*07:02	132.77	3416
2	ELK3	LLLQDSECKA	10	A*02:01	437.05	5074
2	KIAA0467	SQFGPSWGL	9	A*02:01	128.72	6511
2	RNF150	KPAVSSDDSI	10	B*07:02	228.47	8085
3	ZNF182	IHTGKPY	9	B*15:01	205.26	92
3	ZNF182	IHTGKPYK	10	A*03:01	443.32	40
3	ZNF253	KFSNSNIYK	9	A*03:01	116.69	273
3	IREB2	LTRGTFANIK	10	A*01:01	343.52	739
3	TLK2	LTDGFLSKIM	10	A*03:01	164.9	1897
3	TLK2	LTDGFLSKI	10	A*01:01	227	10452
3	TLK2	KLTDGFLSK	9	A*03:01	26	41
3	MYD88	SLSLGAHQK	9	A*03:01	122.42	30
3	PATE2	FLKHKQSCAV	10	B*08:01	17	21
3	PATE2	GVMTSCFLK	9	A*03:01	25	29
3	PATE2	FLKHKQSCA	9	B*08:01	19	51
3	JTB	GILCAFTLK	9	A*03:01	12	62
3	JTB	HLCGLLCAF	9	B*15:01	117	125

[0492]

3	OR13C5	LSIFKISSL	9	B*08.01	151	158
3	PATE2	VMTSCFLKHK	10	A*03.01	140	174
3	PATE2	MTSCFLKHK	9	A*03.01	147	218
3	OR13C5	KISSEGRSK	10	A*03.01	185	257
3	OR13C5	LSIFKISSL	9	B*15.01	152	368
4	MAPK14	RPTFYRQGL	9	B*07.02	6.7	76
4	SCYL2	EVAGFVFDK	9	A*68.01	7.3	14
4	SCYL2	EVAGFVFDKK	10	A*68.01	7.4	8.8
4	COL5A3	FTAGGEPCLY	10	A*01.01	14	153
4	MPDZ	FSVGGYGR	9	A*68.01	20	2.6
4	CUL1	YMKKAEAPL	9	B*08.01	36	34841
4	MUC2	APITTTTIV	9	B*07.02	53	13
4	KDM5D	HSIPLRQSVK	10	A*68.01	55	45
4	TBC1D25	ISYLGDRDLR	10	A*68.01	106	556
4	NUF98	APGFNTTTPA	9	B*07.02	107	13
4	ZNF330	KAFFCDDHTR	10	A*68.01	137	102
4	MPDZ	RPHGDLPIYV	10	B*07.02	155	1321
4	TBC1D25	RLRQEVYLSL	10	B*08.01	165	1084
4	CUL1	YMKKAEAPLL	10	B*08.01	168	138
4	TBC1D25	RLRQEVYLSL	10	B*07.02	183	114
4	LANCL1	CLTKRSIAF	9	B*08.01	205	47
4	COL5A3	FTAGGEPCLY	10	A*68.01	230	11
4	SF3B1	EYVLNTTAR	9	A*68.01	301	651
4	CNN1	DPKLGTAQPL	10	B*07.02	369	3974
4	PPP2R2C	QTHEPEFDY	9	A*01.01	435	26184
4	MUC2	APITTTTIVT	10	B*07.02	436	3731
4	CUL1	EAPLLEQR	9	A*68.01	454	36
4	LANCL1	CLTKRSIAFL	10	B*08.01	467	640

[0493]

4	NUP98	APGFNTTPAT	10	B*07:02	475	5744
4	MUC2	TTAPITTTT	9	A*68:01	479	118
4	CUL1	YMKKAEAPL	9	B*07:02	480	7927
4	LOXL2	IPGFKFDNL	9	B*07:02	487	809

** A*68:12에 대한 실험적 결합 분석법은 이용가능하지 않았다. A*68:12 및 F 주 펩티드 결합 포켓에서 동일한 일차 구조를 갖고, 유사한 결합 특이성을 갖는 것으로 예측되기 때문에(Sidney and Sette, 2007), A*68:12에 결합하는 것으로 예측된 펩티드에 대한 실험적 결합은 A*68:01에 대하여 분석하였다.

[0494]

[0495]

실시예 18: 신생항원은 CLL 종양에서 발견된다

[0496]

에피토프에 대한 CTL 반응은 에피토프를 인코딩하는 유전자가 표적 세포에서 발견되는 경우에만 유용할 것이다. 시퀀싱되고 HLA에 대하여 타이핑된 31명의 환자 시료 중에, 26명을 계놈-범위에 걸친 발현 프로파일링으로 처리하였다(예를 들어, 문헌[Brown et al. 2012] 참조). CLL 시료 내의 돌연변이가 있는 347개의 유전자의 발현 수준을 저/부재(가장 낮은 사분위수), 중간(중간의 2개의 사분위수) 또는 고(가장 높은 사분위수) 발현을 갖는 것으로 분류하였다. 도 12d에 나타난 바와 같이, 347개의 돌연변이된 유전자 중 80%(또는 HLA-결합이 예측된 180개의 돌연변이 중 79%)가 중간 또는 고 발현 수준으로 발현되었다. 예측된 클래스 I 결합 에피토프가 있는 221개의 돌연변이된 유전자의 서브셋 중에 유사한 높은 빈도의 발현이 관찰되었다(88.6%).

[0497]

RNA 수준은 유전자 산물마다의 관독의 수에 기초하여 결정되고 사분위수에 의해 순위가 정해질 수 있다. "H" - 상위 사분위수; "M" - 중간의 2개의 사분위수; "L" - 가장 낮은 사분위수(관독 부재의 유전자 배제); "-" - 검출가능한 관독 없음. 예측되는 친화성이 감소함에 따라, 보다 높은 엄격성이 발현 수준에 적용될 수 있다. RNA-Seq에 의해 검출가능한 mRNA 분자가 존재하지 않더라도, 예측된 결합체가 있는 NeoORF를 사용하였다. 활성화된

T-세포에 대한 표적으로 유용한 NeoORF에 대하여, 존재하는 경우, 종양 세포에 필요한 최소 발현 수준을 평가하기 위하여 현재 이용가능한 데이터가 존재하지 않다. 심지어 넌센스 매개의 파괴가 될 메시지의 "과이오니어" 번역의 발현의 수준도 표적 생성에 충분할 수 있다(문헌[Chang YF, Imam JS, Wilkinson MF: The nonsense-mediated decay RNA surveillance pathway. Annu Rev Biochem 76:51-74, 2007]). 따라서, neoORF의 신규성 및 강력한 종양 특이성으로 인한 neoORF의 표적으로서의 높은 가치 때문에, RNA 수준에서의 발현이 낮거나 검출가능하지 않는 경우에도 neoORF는 면역원으로 사용될 수 있다.

[0498] 실시예 19: 후보 신생에피토프를 표적으로 하는 T 세포를 HSCT 이후 CLL 환자 1에서 검출하였다

[0499] CLL에서의 동종이계 조혈 줄기 세포 이식(HSCT) 이후 환경을 분석하여, 예측된 돌연변이 펩티드에 대한 면역 반응이 환자에서 발생할 수 있는지를 결정하였다. HSCT 후에 건강한 공여자로부터의 T 세포의 재구성에 의해, 숙주의 내인성 면역 결핍을 극복할 수 있으며, 또한, 생체내에서 숙주 내의 백혈병 세포에 대한 프라이밍을 가능하게 한다. 분석은 진행된 CLL에 대한 비관련 강도 감소 컨디션 동종-HSCT를 겪고, HSCT 후 4년 초과 동안 연속적 완화를 달성한 2명의 환자에 집중하였다(예를 들어, 표 8 참조). 이식후 T 세포를 이식 시간으로부터 7년(환자 1) 및 4년(환자 2)에 수집하였다.

[0500] 표 8은 CLL 환자 1 및 2의 임상적 특징을 보여준다. 둘 모두의 환자는 HSCT 후 7년(환자 1) 및 4년(환자 2)을 초과하여 진행 중인 연속 완화를 달성하였다. M: 남성; HSCT: 조혈 줄기 세포 이식; RIC: 강도 감소 컨디션; Flu/Bu: 플루다라빈/부셀판; GvHD: 이식편대 숙주병; URD: 비관련 공여자; Mis: 미스센스; FS: 프레임쉬프트.

[0501]

[표 8]

환자	HLA 타이핑	연령/ 성별	동종이계 HSCT				돌연변이 수				신생에피토프 (IC50 < 500 nM)	
			킨다서녕 섬 생	출기 세 포 공급 원	cGvHD 발병까지 의 일수	GvHD meds	총계	Mis	FS	추정의 드라이버	예측	실험
1	A*33:01/ *68:12 B*35:01/ *14:01	51/M	RIC Flu/Bu	URD PBSC	448	이마티닙/ 프레드니손	33	25	8	XPO1	30	14
2	A*01:01/ *02:01 B*07:02/ *08:01	72/M	RIC Flu/Bu	URD PBSC	208	이마티닙	27	26	1	TP53, SF3B1	37	18

[0502]

[0503]

환자(Pt 1)에 있어서, 25개의 미스센스 돌연변이를 WES에 의해 확인하였다. 통틀어, 13개의 돌연변이로부터 30개의 펩티드가 개인 HLA에 결합하는 것으로 예측되었다(13개 펩티드는 150 미만의 IC50을 가지며; 17개의 펩티드는 150 내지 500 nM의 IC50을 가짐). 도 14A에 나타난 바와 같이, 펩티드 예측의 실험적 입증에 의해, 9개의 돌연변이로부터 유래된 14개의 펩티드에 대하여 HLA 결합을 확인하였다. 30개 모두의 예측된 HLA 결합 펩티드를 T 세포 프라이밍 연구를 위해 선택하였으며, 6개 펩티드/폴로된 5개의 폴로 체계화하였다(예를 들어, 표 9 참조). 유사한 예측된 결합 점수를 갖는 펩티드를 동일한 폴에 함께 두었다.

[0504]

표 9는 T 세포 자극 연구를 위한 펩티드 폴에 포함되는 환자 1 미스센스 돌연변이로부터의 펩티드의 요약을 제공한다. 환자 1에서, HLA -A 및 -B 대립형질에 결합하는 500 nM 미만의 IC50을 갖는 모든 예측된 펩티드를 사용하였다. 6개 펩티드/폴을 갖는 돌연변이 펩티드의 5개 폴은 MHC 클래스 I 대립형질에 대한 예측된 결합 친화성의 감소 순서로 열거되어 있다. 상응하는 실험적 HLA-펩티드 결합 친화성, 야생형 펩티드 및 그들의 예측된 IC50 점수는 우측 맨끝 열에 포함되어 있다.

[0505] [표 9]

폴	유전자	길이	HLA 대립형질	돌연변이 펩티드			야생형 펩티드	
				서열	예측된 IC50 (nM)	실험적 IC50 (nM)	서열	예측된 IC50 (nM)
1	THOC6	10	A*33:01	ELWCRQPPYR	10	18	ELWRRQPPYR	11
	THOC6	10	A*68:12	ELWCRQPPYR	59	5.1	ELWRRQPPYR	61
	CDC25A	10	A*68:12	QSYCEPSSYR	23	1.5	QSYCEPPSYR	37
	ALMS1	10	A*68:12	TVPSSSF SHR	25	11	TVPSGFSHR	35
	WHSC1L1	9	A*68:12	EVQASKHTK	33	58	EVQASEHTK	34
	CRYBA1	10	A*33:01	WVCYQYSGYR	44	972	WVCYQYPGYR	50
	CDC25A	9	A*33:01	SYCEPSSYR	70	14	SYCEPPSYR	61
2	THNSL2	10	A*68:12	ATIESVQGAK	71	42	AAIESVQGAK	470
	ALMS1	9	B*35:01	TPTVPSSSF	75	91	TPTVPSGSF	89
	RALGAPB	9	A*68:12	WIMVLVLPK	95	218	WIMALVLPK	46
	THOC6	9	B*35:01	ELWCRQPPY	112	13776	ELWRRQPPY	126
	RALGAPB	10	A*33:01	DWIMVLVLPK	117	37826	DWIMALVLPK	171

[0506]

	C6orf89	10	B*35:01	MPIEPGDIGC	132	131	MPIEPGDIGY	3
3	STRAP	10	A*68:12	LISACKDGKR	163	15845	LISACKDGKP	38499
	CRYBA1	9	B*35:01	YQYSGYRGY	170	9851	YQYPGYRGY	171
	WHSC1L1	9	A*68:12	LLNEVQASK	197	7440	LLNEVQASE	21454
	RALGAPB	10	A*68:12	DWIMVLVLPK	222	2956	DWIMALVLPK	299
	STRAP	9	A*68:12	ISACKDGKR	224	6671	ISACKDGKP	39393
4	XPO1	9	A*68:12	KTVVNKLFK	253	25393	KTVVNKLFK	18346
	HMG2	9	A*68:12	NSAENGDGK	258	141	NPAENGDGK	3679
	THOC6	9	A*33:01	LWCRQPPYR	297	915	LWRRQPPYR	222
	POLR2A	10	A*33:01	VQKIFHINPR	308	17699	AQKIFHINPR	738
	CDC25A	10	A*33:01	QSYCEPSSYR	309	53	QSYCEPPSYR	398
	ALMS1	9	A*68:12	SSSFSHREK	314	1496	SGSFSHREK	3554
5	CDC25A	9	A*68:12	SYCEPSSYR	314	812	SYCEPPSYR	597
	ALMS1	10	A*33:01	TVPSSSF SHR	335	237	TVPSGFSHR	378
	THNSL2	9	A*68:12	TIESVQGAK	338	953	AIESVQGAK	3861
	POLR2A	9	B*35:01	MIWNVQKIF	393	541	MIWNAQKIF	294
	CDC25A	9	B*35:01	QSYCEPSSY	478	50000	QSYCEPPSY	472
	DSCAML1	10	B*35:01	SSIRSFVLQY	480	9195	SSIRGFVLQY	391

[0507]

[0508]

T 세포를 그들을 후보 신생항원 펩티드 풀로 펠딩된(주마다 1회 × 4주) 자가 항원 제시 세포(APC)를 사용하여 증량시킴으로써 신생항원 반응성에 대하여 시험하였다. 도 14B에 나타난 바와 같이, IFN- γ ELISPOT 분석법에서 반응성이 폴 2에 대하여 검출되었으나, 관련없는 펩티드(Tax 펩티드)에 대해서는 검출되지 않았다. 폴의 디콘볼루션에 의해, 폴 2 내의 돌연변이된(mut) ALMS1 및 C6orf89k 번역원성인 것으로 드러났다. ALMS1은 섬모 기능, 세포 휴지기 및 세포내 수송에서 역할을 수행하며, 이러한 유전자의 돌연변이는 II형 당뇨병에 연루된다. C6orf89는 세포 사이클 진행 및 기관지 상피 세포의 상처 회복에 연루되는 봄베신 수용체 하위유형-3과 상호작용하는 단백질을 인코딩한다. 둘 모두의 돌연변이 부위는 유전자의 보존된 영역 내에 존재하지 않고, 암에서 돌연변이되는 것으로 이전에 보고된 유전자 내에 존재하지 않는다. 표적 펩티드 둘 모두는 환자 1의 HLA 대립형질에 결합하는 것으로 실험적으로 확인될 수 있는 14개의 예측된 펩티드의 서브셋 중 하나였다. 돌연변이 및 야생형(wt) ALMS1의 실험적 결합 점수는 각각 91 및 666 nM이었으며; 돌연변이- 및 야생형-C6ORF89는 각각 131 및 1.7 nM이었다(예를 들어, 도 14c 및 표 9 참조). 돌연변이된 둘 모두의 유전자는 불량하게 보존된 영역에 국소화되며, 암에서 이전에 보고된 돌연변이 부위에 국소화되지 않는다(예를 들어, 도 15 내지 도 16 참조).

[0509] 실시예 20: CLL 환자 2는 천연적으로 처리된 돌연변이 FNDC3B 펩티드에 대하여 면역성을 나타낸다

[0510] 환자 2에서, 장기간 생존 완화의 환경에서 기억 T 반응에 기여하는 개인 신생항원의 능력을 시험하였다. 이러한 개체로부터, 26개의 비-동의 미스센스 돌연변이를 확인하였다. 통틀어, 16개의 돌연변이로부터 37개의 펩티드가 개인 HLA 대립형질에 결합하는 것으로 예측되었으며, 12개의 돌연변이로부터 18개의 펩티드가 실험적으로 입증될 수 있었다(15개는 150 미만의 IC50을 가지며; 3개는 150 내지 500 nM의 IC50을 가짐)(예를 들어, 도 17A 참조). 환자 2에서, 18개 모두의 실험적으로 입증된 HLA-결합 펩티드를 연구하였다. 6개 펩티드/폴로 된 3개의 풀을 사용하여 T 세포 자극을 수행하였다(예를 들어, 표 10 참조). 표 10은 T 세포 자극 연구를 위한 펩티드 풀에 포함되었던 환자 2 미스센스 돌연변이로부터의 펩티드의 요약을 보여준다. 환자 2에서, HLA -A 및 -B 대립형질에 결합하는 것으로 실험적으로 확인된 모든 펩티드를 사용하였다. 6개 펩티드/풀을 갖는 3개의 풀의 펩티드는 돌연변이 펩티드의 실험적 결합 친화성의 감소 순서로 열거되어 있다. 상응하는 야생형 펩티드 및 그들의 예측된 IC50 점수는 우측 맨끝 열에 포함되어 있다.

[0511] [표 10]

풀	유전자	길이	HLA 대립형질	돌연변이 펩티드			야생형 펩티드	
				시열	예측된 IC50 (nM)	실험적 IC50 (nM)	시열	예측된 IC50 (nM)
1	NIN	10	A*02:01	FLQEETLTQM	10.63	1.1	FLQEERTLQM	45
	FNDC3B	9	A*02:01	VVMSWAPPV	4.21	6.2	VVLSWAPPV	9
	SLC46A1	9	A*01:01	CSDSKLIGY	8.13	8.5	CWDSKLIGY	1778
	SYT15	9	B*080:1	EMLIKPKEL	414.37	8.9	EMLSKPKEL	785
	F2R	9	A*02:01	ILLMTVTSI	41.91	11	ILLMTVISI	53
	ACSM2A	9	A*02:01	SLMEHWALG	413.95	17	SLMEPWALG	1313
2	C16orf57	9	B*080:1	LLRVHTEHV	443.97	28	LLRVHTEQV	498.35

[0512]

	ACSM2A	10	A*02:01	SLMEHWALGA	5.67	40	SLMEPWALGA	9.8
	TBC1D9B	9	A*02:01	KMTFLFNL	63.7	62	KMTFLFANL	93
	SF3B1	9	A*02:01	GLVDEQGEV	22.26	94	GLVDEQKQV	51
	LRRC41	10	A*02:01	ALPDPIQSI	28.18	107	ALPGPIQSI	99
	LRRC41	9	A*02:01	GVWALPDI	382.07	122	GVWALPGPI	963
3	FNDC3B	10	A*02:01	AVVMSWAPPV	98.15	123	AVVLSWAPPV	89
	F2R	9	B*080:1	TSIDRFLAV	245.43	130	ISIDRFLAV	252
	KIAA0467	9	B*07:02	GPSWGLSLM	179.31	137	GPSRGLSLM	39
	C16orf57	9	A*02:01	LLRVHTEHV	454.23	175	LLRVHTEQV	433.02
	C22orf28	10	A*02:01	WVNCSSMTFL	302.94	274	WVNRSSMTFL	835
	FNDC3B	10	A*02:01	VMSWAPPVGL	37.77	378	VLSWAPPVGL	48

[0513]

[0514] 유사한 실험적 결합 점수를 갖는 펩티드를 동일한 풀 내에 조합하였다. 도 17B에 나타난 바와 같이, 반응을 돌연변이 펩티드 풀-필싱된 자가 APC에 대하여 T 세포를 주마다 2회 자극한 후에 평가하였으며, T 세포가 풀 1에 대하여 반응성인 것으로 관찰되었다. 풀의 디콘볼루션에 의해, mut-FNDC3B가 이러한 풀 내의 다른 것들 중에 우수한 면역원성 펩티드인 것으로 드러났다(mut- 및 wt-FNDC3B의 실험적 IC50은 각각 6.2 및 2.7 nM이었음; 예를 들어, 도 17c 참조). 혈액 약성종양에서의 FNDC3B의 기능이 분명하지 않지만, FNDC3B 발현의 하향-조절은 miR-143 발현을 상향조절되는 것으로 알려져 있으며, 이는 전립선 암 줄기 세포를 분화시키고, 전립선 암 전이를 촉진시키는 것으로 나타났다. ALMS1 및 C6orf89와 유사하게, FNDC3B 내의 돌연변이는 진화적으로 보존된 영역에 국소화되지 않거나 다른 암에서 이전에 보고되지 않았다(예를 들어, 도 15 및 도 16 참조).

[0515] mut-FNDC3B에 대한 T 세포 반응성은 다기능성이며(GM-CSF, IFN- γ 및 IL-2 분비), mut-FNDC3B 펩티드에 특이적이었으나, 그의 야생형 대응부에 특이적이지 않았다. 상이한 농도의 mut- 및 wt-FNDC3B 펩티드에 대한 T 세포 반응성의 시험에 의해, mut-FNDC3B 반응성 T 세포의 높은 결합활성 및 특이성이 드러났다. T 세포 반응성은 클래스 I 블로킹 항체(W6/32)의 존재에 의해 폐지되었으며, 이는 T 세포 반응성이 클래스 I 제한되는 것을 나타낸다(예를 들어, 도 17d 내지 도 17e 참조). 더욱이, 도 17e, 우측 패널에 나타난 바와 같이, 유전자 돌연변이의

영역을 포함하는 300개 염기쌍 미니유전자로 트랜스펙션된 HLA-A2-발현 APC에 대하여 T 세포 반응성이 검출되었으나 야생형 미니유전자로는 검출되지 않았기 때문에, mut-FNDC3B 펩티드는 천연적으로 처리되고 펩티드를 제시하는 것으로 보인다.

[0516] 도 17f에 나타낸 바와 같이, mut-FNDC3B/A2⁺-특이적 사량체를 사용하여, 별개의 집단의 mut-FNDC3B-반응성 CD8⁺ T 세포를 건강한 성인 HLA-A2+ 자원자로부터의 대조군 PBMC(0.38%)에 비하여 풀 1-자극된 T 세포(집단의 2.42%) 내에서 검출하였다. 도 17g에 나타낸 바와 같이, 182건의 CLL 사례(환자 2 포함)의 큰 데이터세트 및 정상 자원자로부터 수집된 24개의 CD19⁺ B 세포에서의 FNDC3B의 유전자 발현 분석에 의해, 이러한 유전자가 다른 CLL 및 정상 B 세포에 비하여 환자 2에서 상대적으로 과발현되는 것이 드러났다. 따라서, 장기간 생존하는 신생항원-특이적 T 세포가 CLL 환자 2에서 추적될 수 있는 것이 명백하다.

[0517] HSCT 이후 과정과 관련하여 mut-FNDC3B 특이적 T 세포의 역학을 정의하기 위하여, HSCT 이전 및 이후의 상이한 시점으로부터 단리된 환자 2 T 세포를 2주 동안 자극한 다음, ELISPOT에서 IFN- γ 반응성에 대하여 시험하였다. mut-FNDC3B-특이적인 T 세포의 출현은 분자적 완화와 동시에 일어났으며, 시간이 지남에 따라 연속 완화로 유지되었다. 도 18(상측 및 중간 패널)에 나타낸 바와 같이, mut-FNDC3B T 세포 반응은 HSCT 이전 또는 이후 최대 3개월 동안 검출되지 않았다. 분자적 완화가 HSCT 이후 4개월에 처음 달성되었으며, 이후에 mut-FNDC3B-특이적 T 세포가 HSCT 이후 6개월에 처음 검출되었다. 이후에 항원-특이적 반응성이 약화되었으나(HSCT 후 12 내지 20개월), HSCT 32개월 후에 다시 강력하게 검출되었다. 도 19 및 표 11에 나타낸 바와 같이, mut-FNDC3B-특이적 T 세포의 TCR의 분자적 분석에 기초하여, V β 11은 반응성 T 세포에 의해 사용되는 우세한 CDR3 V β 하위과로 확인되었다. 표 11은 TCR V β 하위과의 증폭에 사용된 프라이머를 보여준다.

[0518] [표 11]

명칭	정방향 프라이머 서열 (5'-3')	앰플리콘 크기 (bp)
V β 1	GCACAACAGTTCCTGACTTGAC	346

[0519]

Vβ2	TCATCAACCATGCAAGCCTGACCT	349
Vβ3	GTCTCTAGAGAGAAGAAGGAGCGC	346
Vβ4	ACATATGAGAGTGGATTTGTCATT	378
Vβ5.1	ATACTTCAGTGAGACACAGAGAAAC	396
Vβ5.2	TTCCCTAACTATAGCTCTGAGCTG	343
Vβ6	AGGCCTGAGGGATCCGTCTC	340
Vβ7	CCTGAATGCCCAACAGCTCTC	347
Vβ8	ATTTACTTTAACAACAACGTTCCG	404
Vβ9	CCTAAATCTCCAGACAAAGCTCAC	348
Vβ10	CCACGGAGTCAGGGGACACAGCAC	313
Vβ11	TCCAACCTGCAAAGCTTGAGGACT	312
Vβ12	CATGGGCTGAGGCTGATC	417
Vβ13.1	CAAGGAGAAGTCCCAAT	372
Vβ13.2	GGTGAGGGTACAACCTGCC	390
Vβ14	GTCTCTCGAAAAGAGAAGAGGAAT	349
Vβ15	AGTGTCTCTCGACAGGCACAGGCT	352
Vβ16	AAAGAGTCTAAACAGGATGAGTCC	395
Vβ17	GGAGATATAGCTGAAGGGTA	372
Vβ18	GATGAGTCAGGAATGCCAAAGGAA	380
Vβ19	TCCTCTCACTGTGACATCGGCCCA	322
Vβ20	AGCTCTGAGGTGCCCCAGAATCTC	370

[0520]

Vβ22	AAGTGATCTTGCCTGTGTCCCA	490
Vβ23	AGGACCCCCAGTTCCTCATTTTC	435
Vβ24	CCCAGTTTGAAAGCCAGTGACCC	509
Vβ25	TCAACAGTCTCCAGAATAAGGACG	352
명칭	역방향 프라이머 시열 (5'-3')	
외부 Cβ	GACAGCGGAAGTGGTTGCGGGGT	
내부 Cβ	FAM-CGGGCTGCTCCTTGAGGGGCTGCG	

[0521]

[0522]

이러한 분자 정보를 사용하여 클론-특이적 네스티드 PCR 분석법을 개발하였다. 이러한 분석법을 적용하여, mut-FNDC3B에 대하여 동일한 특이성이 있는 T 세포가 정상의 건강한 자원자의 PBMC(n=3) 및 CD8+ T 세포에서 검출되지 않았으나(예를 들어, 표 12 참조), 도 18, 하부 패널에 나타낸 바와 같이 환자에서 HSCT 이후에 IFN-γ 분비의 검출과 유사한 동역학으로 검출될 수 있음이 관찰되었다. 클론-특이적 T 세포의 상대 개수가 시간이 지남에 따라 감소되지만, HSCT 이후 6개월에 비하여 32개월에, 보다 낮은 농도의 웨티드 항원이 T 세포 반응성을 자극할 수 있었으며, 이는 시간이 지남에 따라 잠재적으로 더 많은 항원-감수성 기억 T 세포가 출현함을 나타낸다(예를 들어, 도 18 삽도 참조).

[0523]

표 12는 환자 2에서의 T 세포 수용체-특이적 프라이머를 사용한 mut-FNDC3B 특이적 TCR Vβ11의 검출을 보여준다. 실시간 PCR 분석법을 설계하여 mut-FNDC3B-특이적 TCR Vβ11 클론을 검출하였다. 이러한 클론은 건강한 공여자 PBMC 또는 CD8 T 세포에서 검출가능하지 않았으나, 환자 2로부터의 mut-FNDC3B 반응성 T 세포 유래의 cDNA

에서 명백하게 검출가능하였다(HSCT 이후 6개월에). PCR 산물을 18S 리보솜 RNA에 대해 정규화시켰다. -, 음성: 증폭 부재; +, 양성: 증폭이 검출됨; ++, 이중 양성, 증폭이 검출되며, 증폭 수준은 모든 양성 시료의 중간값 수준을 초과함.

[0524] [표 12]

cDNA	Vβ11 클론 특이적 PCR	18s 리보솜 RNA
T 세포 클론	++	+
건강한 공여자 PBMC (n=3)	-	+
건강한 공여자 CD8 T 세포	-	+

[0525]

[0526] **실시예 21: 다수의 후보 신생항원을 다양한 암에 대하여 예측하였다**

[0527] CLL의 전체 체세포 돌연변이율은 다른 혈액 악성종양과 유사하나, 고형 악성종양과 비교하여 낮다(예를 들어, 도 20a 참조). 종양 유형 및 돌연변이율이 후보 신생항원의 존재비 및 질에 영향을 미치는 방법을 시험하기 위하여, 파이프라인을 높은 수준, 흑색종(MEL), 폐 편평세포암종(LUSC) 및 선암종(LUAD), 두경부암(HNC), 방광암, 결장 및 직장 선암종, 중간 수준, 교모세포종(GBM), 난소, 투명 세포 신장 암종(투명 세포 RCC) 및 유방암 및 낮은 수준, CLL 및 급성 골수성 백혈병(AML) 암을 포함하는 13개의 악성 종양으로부터의 공개적으로 이용가능한 WES 데이터에 적용하였다. 이러한 분석을 수행하기 위하여, 또한, WES 데이터로부터의 HLA 타이핑의 추론을 가능하게 하는 최근에 기재된 알고리즘을 구현하였다(문헌[Liu et al. 2013]).

[0528] 이들 고형 악성종양에서의 전체 돌연변이율은 CLL에서보다 수십 배 더 높았으며, 미스센스 돌연변이의 수 중간값의 증가와 관련이 있었다. 예를 들어, 각각 흑색종은 사례마다 300개(범위, 34 내지 4276)개의 중간값의 미스센스 돌연변이를 나타내는 한편, RCC는 41개(범위, 10 내지 101)를 가졌다. RCC 및 흑색종에서의 프레임쉬프트 및 스플라이스-부위 돌연변이는 CLL에 비하여 빈도가 오직 2 내지 3배 증가하였으며, 시료마다 합계된 neoORF 길이는 오직 중등으로 증가하였다(5 내지 13배). 종합적으로, 미스센스 및 프레임쉬프트 사건으로부터 생성된 500 nM 미만의 IC50을 갖는 예측된 신생펩티드의 시료마다의 수의 중간값은 돌연변이율에 비례하였으며; 이것은 CLL(24; 범위 2 내지 124)에 비하여 각각 흑색종(488; 범위, 18 내지 5811) 및 RCC(80; 범위, 6 내지 407)에 대하여 대략 20배 및 4배 더 높았다. 150 nM 미만의 IC50의 더욱 엄격한 역치에서, 예측된 신생펩티드의 상응하는 수는 도 20b 및 표 13에 나타낸 바와 같이, 흑색종, RCC 및 CLL 각각에 대하여 212, 35 및 10개였다.

[0529] 표 13은 13개의 암에 걸친 돌연변이 부류의 분포, 합계된 neoORF 크기 및 예측된 결합 펩티드의 수를 보여준다. MEL: 흑색종, LUSC: 폐 편평 세포 암종, LUAD: 폐 선암종, BLCA: 방광, HNSC: 두경부암, COAD: 결장 선암종, READ: 신장 선암종, GBM: 교모세포종, OV: 난소, RCC: 투명 세포 신장 암종, BRCA: 유방, CLL: 만성 림프구성 백혈병, AML: 급성 골수성 백혈병. *-미스센스 및 프레임쉬프트 돌연변이에 기초한 펩티드의 예측된 수.

[0530] [표 13]

암 유형	돌연변이/시보 수 중간값(범위)*		합계된 NeoORF 길이/시보	예측된 펩티드 수		중간값(범위)* IC50 < 150 (nM)	중간값(범위)* IC50 150-500 (nM)
	미스센스	프레임카프트		스플라이스 부위	스플라이스 부위		
MEL	300 (34-4276)	2 (0-16)	4 (0-101)	48 (0-425)	212 (10-2566)	488 (18-5811)	
LUSC	212 (0-2397)	3 (0-28)	5 (0-37)	86.5 (0-975)	149.5 (0-1320)	351.5 (0-2946)	
LUAD	172.5 (0-8971)	7 (0-61)	5 (0-127)	173.5 (0-2137)	122 (0-6999)	269.5 (1-16360)	
BLCA	161.5 (28-1194)	6 (0-22)	4 (0-22)	152 (0-780)	97 (9-1073)	232.5 (59-2337)	
HNSC	95 (2-1400)	5 (0-106)	2 (0-29)	124.5 (0-2585)	66.5 (2-1139)	159.5 (3-2916)	
COAD	93 (32-5902)	4 (1-182)	0 (0-96)	121 (9-4794)	68 (15-2165)	172 (40-5199)	
READ	72.5 (37-1837)	2 (0-31)	0 (0-2)	51(0-929)	52 (14-1215)	114 (38-2750)	
GBM	47 (0-169)	2 (0-16)	1 (0-5)	47 (0-539)	39 (0-166)	90 (0-332)	
OV	42 (9-149)	1 (0-7)	1 (0-6)	7.5 (0-328)	30 (3-181)	70 (13-420)	
RCC	41(10-101)	6 (0-22)	1(0-8)	143 (0-813)	35 (2-223)	80 (6-407)	
BRCA	25 (1-300)	2 (0-54)	1 (0-8)	37 (0-1415)	21 (0-346)	47 (0-781)	
CLL	16 (0-75)	1 (0-9)	1 (0-6)	11 (0-427)	10 (0-50)	24 (2-124)	
AML	7 (0-20)	1 (0-2)	0 (0-3)	6 (0-160)	4 (0-19)	8 (0-41)	

*는 미스센스 돌연변이로부터 야기되는 예측된 에피토프만을 나타냄.

[0531]

[0532] 실시예 22: 클론 돌연변이를 다루기 위한 임상적 전략

[0533] "클론" 돌연변이는 종양 내의 모든 암 세포에서 관찰되는 것들인 한편, "서브클론" 돌연변이는 통계적으로 모든 암 세포에서 존재하지 않고, 이에 따라, 종양 내의 하위 집단으로부터 유래되는 것들이다.

[0534] 본원의 기술에 따라, 생물정보 분석을 사용하여 돌연변이의 클론성을 추정할 수 있다. 예를 들어, ABSOLUTE 알고리즘(문헌[Carter et al, 2012], 문헌[Landau et al, 2013])을 사용하여 종양 순도, 배수성, 절대 카피수 및 돌연변이의 클론성을 추정할 수 있다. 각각의 돌연변이의 대립형질 분획의 밀도 분포 확률을 생성한 다음 돌연변이의 암 세포 분율(CCF)로의 전환이 행해질 수 있다. 돌연변이는 그들의 CCF의 사후 확률이 각각 0.95 초과인 지 0.5 미만인지에 기초하여, 클론 또는 서브클론으로 분류될 수 있다.

[0535] 신생항원 백신이 클론, 하위-클론 또는 둘 모두의 유형의 돌연변이 펩티드를 포함할 수 있는 것이 본 개시내용의 범주 내인 것으로 고려된다. 결정은 환자의 병기 및 시퀀싱되는 종양 시료(들)에 좌우될 수 있다. 애췌버트 환경에서 초기 임상 연구에 있어서, 펩티드 선택 동안 2가지 돌연변이 유형을 구별하는 것이 필요하지 않을 수 있으나, 당업자는 그러한 정보가 다수의 이유로, 추가의 연구를 안내하는데 유용할 수 있음을 인식할 것이다.

[0536] 먼저, 대상 종양 세포는 유전학적으로 이질성일 수 있다. 질병 진행의 상이한 단계를 나타내는 종양을 이질성에 대하여 평가한 다수의 연구가 공개되어 있다. 이들은 예비-악성종양 질병(골수형성이상 증후군)에서 백혈병(이차 급성 골수성 백혈병[AML])으로의 발달(문헌[Walter et al 2012]), AML의 치료법-유도 완화 이후의 재발(문헌[Ding et al 2012]), 원발성에서 전이성 유방암 및 수모세포종으로의 발달(문헌[Ding et al 2012]; 문헌[Wu et al Nature 2012]), 및 원발성에서 고도의 전이성 췌장 및 신장암으로의 발달(문헌[Yachida et al 2012]; 문헌[Gerlinger et al 2012])을 시험하는 것을 포함한다. 대부분의 연구는 게놈 또는 엑솜 시퀀싱을 사용하였으나, 하나의 연구는 또한 카피수 변이 및 CpG 메틸화 패턴 변이도 평가하였다. 이들 연구는 돌연변이의 프로파일을 변경시키는 유전적 사건이 암 세포 성장 동안 얻어지는 것을 나타낸다. 가장 조기에 검출가능한 돌연변이("파운더(founder) 돌연변이")의 다수 및 거의 대부분(40% 내지 90%)이 모든 발달된 변이체에서 존속되나, 발달된 클론에 특유한 새로운 돌연변이가 발생하며, 이들은 상이하게 발달된 클론 간에 상이할 수 있다. 이들 변화는 숙주/암 세포 "환경" 압력 및/또는 치료적 개입에 의해 추진될 수 있으며, 이에 따라, 고도의 전이성 질병 또는

이전의 치료적 개입은 일반적으로 더욱 유의미한 이질성을 야기한다.

[0537] 두 번째로, 각 환자에 대한 단일의 종양을 먼저 시퀀싱할 수 있고, 이는 특정 시점 동안 유전적 변이의 프로파일의 스냅샷(snapshot)을 제공할 수 있는 것으로 고려된다. 시퀀싱된 종양은 이동/위성 전이 상태의 임상적으로 명백한 림프절 또는 절제가능한 내장 전이로부터 유래될 수 있다. 처음에 시험된 환자 중 어느 환자도 임상적으로 다수의 부위로 진행된 질병을 갖지 않을 것이나; 본원에 기재된 기술이 다수의 부위로 진행된 암을 갖는 환자에게 광범위하게 적용가능할 것으로 고려된다. 이러한 종양 세포 집단에서, "클론 돌연변이"는 절제된 종양을 씨앗하는 세포에 존재하는 파운더 돌연변이 및 임의의 신규한 돌연변이 둘 모두로 이루어질 수 있으며, 서브클론 돌연변이는 절제된 종양의 성장 동안 발달되는 것들을 나타낸다.

[0538] 세 번째로, 백신 유도된 T-세포가 표적으로 하기에 임상적으로 중요한 종양 세포는 흔히 절제되는 종양 세포가 아니라, 오히려 주어진 환자 내의 현재 검출가능하지 않은 다른 종양 세포이다. 이들 세포는 원발성 종양으로부터 또는 절제된 종양으로부터 직접 확산될 수 있으며, 씨앗 종양 내의 우세한 또는 하위-우세한 집단으로부터 유래될 수 있고, 수술에 의해 절제된 부위에서 추가로 유전학적으로 발달될 수 있다. 이들 사례는 현재 예측가능하지 않다.

[0539] 따라서, 수술적으로 절제된 애쥬번트 환경에서, 클론 또는 서브클론인 절제된 종양에서 관찰되는 돌연변이가 다른 비-절제된 암 세포를 표적화하기 위한 최적의 선택을 나타내는지 결정하기 위한 선형적 방법이 존재하지 않는다. 예를 들어, 절제된 종양 내의 서브클론인 돌연변이는 다른 부위가 절제된 종양 내의 서브-클론 돌연변이를 함유하는 세포의 하위집단으로부터 씨앗된다면, 그들 다른 부위에서 클론일 수 있다.

[0540] 그러나, 다른 질병 환경, 예를 들어, 환자가 다수의 및 전이성 병변을 지니는 환경에서, 상이한 시점으로부터 1 개 초과 병변(또는 병변의 부분) 또는 병변들의 시퀀싱은 효율적인 펩티드 선택에 대한 더 많은 정보를 제공할 수 있다. 클론 돌연변이를 전형적으로 백신을 위한 신생-항원 에피토프의 설계에서 우선순위를 결정할 수 있다. 일부 예에서, 특히 종양이 발달하고, 전이성 병변으로부터의 시퀀싱 상세사항을 개별 환자에 대하여 평가함에 따라, 특정 서브클론 돌연변이를 펩티드 선택의 부분으로서의 고려를 위해 우선순위를 결정할 수 있다.

[0541] **실시예 23: 개인맞춤화 암 백신은 종양 신생항원에 대한 면역성을 자극한다**

[0542] 종합적인 생물정보학과 CLL 및 기타 암에서의 기능적 데이터의 상기 기재된 상세화된 통합은 몇몇의 신규한 생물학적 이해를 제공한다. 먼저, CLL이 상대적으로 돌연변이율이 낮은 암이지만, 그럼에도 불구하고, 장기간 T 세포 반응을 유도하는 체세포 돌연변이에 의해 생성된 에피토프를 확인할 수 있다. 31개의 CLL 시료로부터의 전체-엑솜 시퀀싱 데이터에 의해, 16개(범위, 2 내지 75)의 중간값의 미스센스 돌연변이로부터 기원하여, 사례마다, 22개(범위, 6 내지 81)의 중간값의 펩티드가 500 nM 미만의 IC50으로 개인 HLA-A 및 -B 대립형질에 결합하는 것으로 예측되는 것으로 드러났다. 각각 150 nM 및 500 nM 미만의 IC50을 갖는 예측된 펩티드의 대략 75% 및 절반(54.5%)이 환자의 HLA 대립형질에 결합하는 것으로 실험적으로 입증되었다. RNA 발현 분석에 의해, 예측된 돌연변이 펩티드에 상응하는 동족 유전자의 거의 90%가 CLL 세포에서 발현되는 것으로 확인되었으며, 돌연변이된 대립형질로부터의 전사물의 발현이 시험된 3개(데이터 미도시)의 실시예 각각에서 검출된 것으로 나타났다. 모든 신생에피토프 중 오직 소정의 분율만이 자발적 T-세포 반응을 생성하였지만, 이러한 반응은 이식 수년 후에 여전히 검출가능하였으며; 모든 예측되고 시험된 돌연변이 펩티드의 약 6%(3/48) 또는 실험적으로 입증되고 시험된 돌연변이 펩티드의 9%(3/32)는 환자의 T 세포로부터의 IFN- γ 분비 반응을 자극하였다. CLL, 돌연변이율이 낮은 종양에서의 이러한 신생-에피토프 발견의 비는 흑색종(4.5% 또는 11/247개 펩티드; 문헌[Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, et al: Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. Nat Med, 2013]), 돌연변이율이 높은 암에서 최근에 보고된 비와 매우 유사하다. 그러므로, 기능적 신생에피토프는 돌연변이율이 낮은 종양을 포함하는 넓은 범위의 암에 걸쳐 체계적으로 발견될 수 있다.

[0543] 두 번째 주요 발견은 CLL 신생에피토프에 대한 T 세포 반응이 장기간 지속되고(대략 수년), 연속적 질병 완화와 관련이 있으며, 기억 T 세포 반응과 일치하는 기간에 시험관내 자극 동안 생성된 것이다. 증가하는 문헌에 부가되는 이들 연구에서, 종양 신생항원에 대한 반응은 효율적인 면역 반응에 기여한다. 따라서, 미스센스 돌연변이로부터 생성된 예측된 펩티드의 대략 5%가 검출가능한 T 세포 반응을 제공하지만, 반응의 동역학은 진행 중인 항-백혈병 감시 기능에서의 가능한 역할을 시사한다. 신생항원-지향된 T-세포 반응의 기능적 영향은 펩티드-HLA 대립형질 결합체의 예측 및 B16 췌장 흑색종의 WES에 의해 후보 신생에피토프를 확인한 문헌[Castle et al. (Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al: Exploiting the mutanome for tumor vaccination. Cancer Res 72:1081-1091, 2012)]으로부터 최근의 연구에 의해 뒷받침된다. 이들 예측된 에피토프의 서브셋은 돌연변이 펩

티드에 특이적이고 야생형 대응부에 특이적이지 않은 면역 반응을 유도할 뿐 아니라, 치료적 및 예방적으로 질병을 조절할 수 있다. GvL 반응에 대해 또는 다른 유형의 CLL 항원, 예를 들어, 과발현된 또는 공유된 고유 항원(흑색종과 대조적으로, CLL 종양 항원은 널리 특성화되지 않음)에 대해 종양 신생항원의 상대적 공헌을 직접 비교하는 것은 어렵지만, 생존이 연장된 흑색종 환자로부터의 항원-특이적 T 세포 반응의 이전의 특성화에 의해, 항-신생항원 면역성이 시간이 지남에 따라 공유된 과발현 종양 항원에 대해서보다 보다 더욱 연장되고 지속되는 것이 뒷받침되었다.

[0544] 세 번째로, 이들 결과는 종양-특이적 "트렁크(trunk)" 돌연변이의 표적화가 면역학적 견지에서 강력할 수 있다는 개념을 강조한다. 2명의 환자에서 면역원성 신생항원의 3개 모두(돌연변이 FND3CB, ALMS1, C6orf89)는 패신저(passenger) 돌연변이이며, 직접적으로 발암 과정에 기여하지 않는 것으로 보이며, 클론성이어서, 암 덩어리의 부피에 영향을 미치는 것으로 보인다. 이들 면역원성 돌연변이의 몇몇 특징은 그들이 패신저 돌연변이임을 시사한다: 돌연변이 근처에 서열 보존이 결여됨, 및 관찰된 부위에서, 다른 암에서의 이전에 보고된 돌연변이가 결여됨. 클론 발달이 암의 근본적인 특징이기 때문에, 그들이 선택압에 직면하여 유지되는데 필요한 종양 기능에서 필수적임을 고려해볼 때, 암 드라이버의 면역학적 표적화가 최소 항원 연속변이(drift)의 이점을 가질 것으로 가정된다. 그러한 이점이 가능할 수 있지만, 명시적으로 요건은 아니다. 추가로, 드라이버 돌연변이는 본질적으로 면역원성 펩티드를 생성하지 않을 수 있다. 예를 들어, 환자 2에서의 TP53-S83R 돌연변이는 그의 클래스 I HLA-A 또는 -B 대립형질 중 임의의 것에 대하여 500 nM 미만의 예측된 에피토프를 생성하지 않았다.

[0545] 마지막으로, 문헌으로부터의 신생항원 데이터(표 4) 및 CLL에서의 데이터로부터의 후보 신생에피토프의 결합 특징의 분석에 의해, 가장 효율적으로 T 세포 반응을 생성할 것 같은 점 돌연변이의 유형에 대한 개념적 통찰이 드러났다. 면역원성 신생에피토프의 일관된 특징은 500 nM 미만의 예측된 결합 친화성이었으며(3개 중 3개의 면역원성 CLL 펩티드 및 33개 중 30개[91%]의 종래의 기능적 신생에피토프), 이들 중 대다수(92%)는 150 nM 미만의 예측된 친화성을 나타내는 것으로 관찰되었다. 그러나 예상외로, 대부분의 경우에(3개 중 3개의 면역원성 CLL 펩티드 및 33개 중 27개[82%]의 종래의 기능적 신생에피토프), 상응하는 야생형 에피토프도 비슷하게 강한/중간의(150 nM 미만, 표 4에서 그룹 1) 또는 약한(150 내지 500 nM, 표 4에서 그룹 2) 친화성으로 결합하는 것으로 예측되었다. 데이터에 의해 돌연변이 중 2개의 유형이 신생항원에 대한 천연 발생 T-세포 반응 간에 공통으로 관찰된다는 발상이 뒷받침된다: (1) 아마도 MHC와의 개선된 상호작용 때문에, MHC 대립형질에 실질적으로 더 잘 결합하게 하는 위치에서의 돌연변이(돌연변이 ALMS1 및 33개 중 6개(18%)의 종래의 기능적으로 확인된 신생에피토프['그룹 3', 표 4]), 또는 (2) MHC와 상당히 상호작용하지 않지만 대신에 아마도 T 세포 수용체 결합을 변경시키는 위치에서의 돌연변이((3개 중 2개의 CLL 에피토프[FNDC3B 및 C6orf89] 및 33개 중 24개(73%)의 천연 면역원성 신생에피토프['그룹 1' 및 '그룹 2', 표 4]). 이들 2가지 유형의 돌연변이 간의 차이는 펩티드가 "열쇠(key)"로 여겨질 수 있으며, 세포용해를 자극하여, 돌연변이가 독립적으로 MHC 또는 TCR 결합을 달라지게 하기 위하여, MHC 및 TCR "자물쇠(lock)" 둘 모두와 들어맞아야 한다는 개념과 부합한다. 이식편대 숙주병에 대한 부 조직적합성 항원의 기여를 제외하고, 이들 환자에서, 심지어 반응이 돌연변이 펩티드에 대하여 발생하는 이들 환자에서도 신생항원과 관련된 자가-면역 후유증의 보고가 없으며, 동족 고유 펩티드는 단단한 결합체인 것으로 예측된다. 이러한 결과는 MHC-결합 고유 펩티드가 음성 선택 과정에 보통 수반되며, 여기서, 이들 고유 펩티드에 반응성인 TCR을 지니는 T 세포가 흉선에서 제거되거나 무력성이 되고, T 세포 레퍼토리가 T 세포 수용체로의 돌연변이 펩티드의 제시가 변경됨으로 인하여, 신생에피토프 펩티드에 대하여 특이적인 면역 반응의 발생을 제공할 수 있다는 발상과 일치한다. 환자에서 각 개별 종양이 환경에 반응하여 계속 발달할 수 있는 넓은 스펙트럼의 공유된 및 개인의 유전적 변경 둘 모두를 지닐 수 있으며, 이러한 진행이 종종 치료법에 대한 내성을 야기할 수 있는 것이 명백하다. 종양의 특유성 및 적응성(plasticity)을 고려해 볼 때, 최적의 치료법은 각 종양에 존재하는 정확한 돌연변이에 기초하여 맞춤화될 필요가 있을 수 있으며, 다수의 림프절을 표적화하여 내성을 회피할 필요가 있을 수 있다. 인간 CTL의 광대한 레퍼토리는 다수의 개인맞춤화된 종양 항원을 표적화하는 그러한 치료법을 만들어 내는 능력을 갖는다. 상기 논의된 바와 같이, 본 개시내용은 HLA-결합 펩티드를 효율적으로 예측하는 알고리즘과 병용하여 대규모의 병행 시퀀싱을 사용하여, 종양-특이적 돌연변이를 지니는 CTL 표적 항원을 체계적으로 확인할 수 있음을 보여준다. 유리하게, 본 개시내용은 다양한 저 및 고 돌연변이율 암에서 종양 신생항원이 예측되게 하고, CLL 환자에서 백혈병 신생항원을 표적으로 하는 장기간 생존하는 CTL을 실험적으로 확인한다. 본 개시내용은 종양 신생항원을 표적으로 하는 보호 면역의 존재를 뒷받침하며, 개인맞춤화 종양 백신을 위한 신생항원의 선택 방법을 제공한다.

[0546] 상기 상세히 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 기술을 동종이체-HSCT 후에 항-종양 면역 반응과 관련된 임상적으로 명백한 지속적인 완화가 발생한 특유한 CLL 환자의 군에 적용하였다. 이들 이식편대 백혈병 반응은 전형적으로 조혈 세포를 표적으로 하는 동중-반응성 면역 반응에 기인한다. 그러나 상기 기재된 결과는 GvL 반응이 개

인 백혈병 신생항원을 인식하는 CTL과도 관련이 있음을 나타낸다. 이들 결과는 동종-항원보다는 종양에 대한 특이성을 갖는 GvL-관련 CTL의 존재를 나타내는 데이터와 일치한다. 장기간 흑색종 생존자의 연구에 의해, 신생항원으로 표적으로 하는 CTL이 비-돌연변이 과발현된 종양 항원에 대한 것보다 상당히 더 풍부하며 지속적인 것이 관찰되었기 때문에, 신생항원-반응성 CTL이 암 관측에 중요한 것으로 가정된다(문헌[Lennerz V, Fatho M, Gentilini C, et al: The response of autologous T cells to a human melanoma is dominated by mutated neoantigens. Proc Natl Acad Sci U S A 102:16013-8, 2005]). CLL 환자에서의 신생항원-특이적 T 세포 반응이 장기간 생존하는(대략 수년) 기억 T 세포이며(시험관내에서의 그들의 신속한 자극에 기초하여), 지속적 질병 완화와 관련이 있는 것으로 관찰되었기 때문에 상기 제시된 데이터는 이러한 흑색종 연구와 일치한다. 따라서, 신생항원-반응성 CTL은 아마도 이식된 CLL 환자에서 백혈병의 조절에 적극적인 역할을 수행할 것이다.

[0547] 더욱 일반적으로, 많은 종양에 걸친 신생항원의 존재비를 추정하였으며, 점 돌연변이마다 약 1.5개의 HLA-결합 펩티드가 500 nM 미만의 IC50을 갖는 것이 관찰되었으며, 프레임쉬프트 돌연변이마다 약 4개의 결합 펩티드가 관찰되었다. 예상되는 바와 같이, 예측되는 HLA 결합 펩티드의 비는 종양 유형마다의 체세포 돌연변이율을 반영한다(예를 들어, 도 20 참조). 2가지 접근법을 사용하여, 예측된 결합 친화성과 CTL을 유도하는 면역원성 신생항원 간의 관계를 연구하였다. 상기 기재된 기술을 공개된 면역원성 종양 신생항원(즉, 여기서, 반응성 CTL이 환자에서 관찰됨)에 적용하여, 기능적 신생항원의 대다수(91%)가 500 nM 미만의 IC50으로 HLA에 결합하는 것으로 예측되는 것이 입증되었다(유사한 친화성으로 결합하는 것으로 예상되는 야생형 대응부 에피토프는 약 70%) (예를 들어, 표 4 참조). 이러한 시험은 황금 표준 세트의 신생항원을 사용하여, 본원에 기재된 기술이 진 양성(true positive)을 정확하게 분류하는 것을 확인하였다. 신생에피토프의 장래 예측에 이어서 기능적 입증에 의해, 예측된 에피토프의 6%(3/48)가 환자에서 신생항원-특이적 T 세포 반응과 관련이 있는 것이 나타났으며, 이는 흑색종에 대하여 최근에 관찰된 4.8%의 비에 필적한다. 낮은 비율은 본질적으로 알고리즘에 대한 낮은 예측 정확성을 암시하지 않는다. 오히려, 참의 신생항원의 개수는 크게 과소평가되는데, 그 이유는 (i) 동종-HSCT가 아마도 오직 소수의 신생항원-특이적 T 세포 기억 클론만을 유도하는 일반적 세포 치료법이고; (ii) 표준 T 세포 증량 방법이, 훨씬 더 큰 레퍼토리의 부분을 나타내나 훨씬 더 낮은 전구체 빈도를 갖는 나이브 T 세포를 검출하기에 충분히 민감하지 않기 때문이다. neoORF를 표적으로 하는 CTL의 빈도가 아직 측정되지 않았지만, 구체적으로 이러한 분류의 신생항원이 뛰어난 후보 신생항원일 수 있는 것이 본 발명의 범주 내인 것으로 고려되는데, 그 이유는 그것이 아마도 더욱 특이적이며(야생형 대응부의 결여) 면역원성(흉선 관용의 우회 결과로서)이기 때문이다.

[0548] 매우 강력한 백신접종 시약의 개발이 진행 중임에 따라, 본 개시내용은 종양 신생항원에 대하여 면역성을 효율적으로 자극하는 개인맞춤화 암 백신의 생성을 실현가능하게 하는 기술을 제공한다.

[0549] 재료 및 방법

[0550] **환자 시료:** 해파린처리된 혈액을 다나-파버 암 연구소(Dana-Farber Cancer Institute; DFCI)의 임상 연구 프로토콜에 등록된 환자로부터 취득하였다. 모든 임상 프로토콜은 DFCI 인간 대상 보호 위원회에 의해 승인되었다. 환자 시료 유래의 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 피콜(Ficoll)/하이파크(Hypaque) 밀도-기울기 원심분리에 의해 분리하고, 10% DMSO를 사용하여 동결보존시키고, 분석시까지 증기상 액체 질소에서 보관하였다. 환자의 서브셋에 있어서, 분자 또는 혈청학적 타이핑에 의해 HLA 타이핑을 수행하였다(Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA).

[0551] **CLL 및 다른 암에 대한 전체 엑솜 포획 시퀀싱 데이터:** 흑색종에 대한 목록을 dbGaP 데이터베이스(phs000452.v1.p1)로부터 취득하고, 11개의 다른 암에 대한 목록을 TCGA(세이지 바이오네트워크 시냅스 리소스(Sage Bionetworks' Synapse resource)(월드와이드 웹 (www.synapse.org/#!Synapse:syn1729383에서))를 통해 이용가능)를 통해 취득하였다. 이들 13개의 종양 유형에 걸친 2488개의 시료에서의 HLA-A, HLA-B 및 HLA-C 유전자 좌를 2단계 우도 기반의 접근법을 사용하여 시퀀싱하였으며, 이러한 데이터는 표 14에 요약되어 있다. 약술하면, IMGT 데이터베이스에 기초한, 모든 알려져 있는 HLA 대립형질(6597개의 특유한 엔트리)로 이루어진 전용 서열 라이브러리를 작제하였다. 이러한 공급원으로부터 38-mer의 2차 라이브러리를 생성하고, HLA 유전자 좌로부터 나오는 추정된 판독물을 그에 대한 완벽한 일치에 기초하여, 전체 서열 판독물로부터 추출하였다. 그 다음, 추출된 판독물을 Novoalign 소프트웨어(월드와이드 웹, (www.novocraft.com))를 사용하여 IMGT-기반의 HLA 서열 라이브러리에 대하여 정렬하고, 2-단계 우도 계산을 통해 HLA 대립형질을 추론하였다. 제1 단계에서, 집단-기반의 빈도를 각 대립형질에 대한 사전 값으로 사용하고, 이후의 우도를 정렬된 판독물의 인서트 크기 분포 및 질에 기초하여 계산하였다. HLA-A, B 및 C 유전자 각각에 대하여 가장 높은 우도를 갖는 대립형질을 제1 세트의 대립형질로 확인하였다. 그 다음, 승자의 제1 세트와 함께 계산된 우도의 경험적 가중 전략을 사용하여

제2 세트의 대립형질을 확인하였다.

[0552] 표 14는 암에 걸친 신생항원 로드 추정치에 대한 TCGA 환자 ID를 보여준다. LUSC(폐 편평세포 암종), LUAD(폐 선암종), BLCA(방광), HNSC(두경부), COAD(결장) 및 READ(직장), GBM(교모세포종), OV(난소), RCC(투명 세포 신장 암종), AML(급성 골수성 백혈병) 및 BRCA(유방),

[0553] [표 14]

TCGA 바코드	결병	UUID
TCGA-BL-A0C8-01A-11D-A10S-08	BLCA	134b0a5e-a0ba-444d-bc4b-bdceb02d5b04
TCGA-BL-A13I-01A-11D-A13W-08	BLCA	aa490522-7bb9-4f82-8f19-eaf63f719bfe
TCGA-BL-A13J-01A-11D-A10S-08	BLCA	0c7aca3f-e006-4de3-afc2-20b4f727d4fd
TCGA-BL-A3JM-01A-12D-A21A-08	BLCA	b181ba68-f50f-4faf-b7b5-356e119b5f04
TCGA-BT-A0S7-01A-11D-A10S-08	BLCA	b2e5d244-94c1-4dbf-8d33-34b595903310
TCGA-BT-A0YX-01A-11D-A10S-08	BLCA	d61ccd8c-b798-46e0-aeed-f95b4f3ba4ff
TCGA-BT-A20J-01A-11D-A14W-08	BLCA	1d3c0ff9-d149-4d21-8955-5fb849fc5462
TCGA-BT-A20N-01A-11D-A14W-08	BLCA	341bbffe-7587-4ad0-b3b4-68e64080e216
TCGA-BT-A20O-01A-21D-A14W-08	BLCA	7df63263-de4e-4ed8-804f-9e8fee3be2d5
TCGA-BT-A20P-01A-11D-A14W-08	BLCA	e6c78a98-f45b-482b-a551-4f11b8c1ff8b
TCGA-BT-A20Q-01A-11D-A14W-08	BLCA	8c619cbc-9e91-4716-9711-5236e55d8f46
TCGA-BT-A20R-01A-12D-A16O-08	BLCA	e9bbbf3-0beb-4f91-92a1-081bff7c4a07
TCGA-BT-A20T-01A-11D-A14W-08	BLCA	301d6ce3-4099-4c1d-8e50-c04b7ce91450
TCGA-BT-A20U-01A-11D-A14W-08	BLCA	4576527b-b288-4f50-a9ea-5d5dede22561
TCGA-BT-A20V-01A-11D-A14W-08	BLCA	973d0577-8ca4-44a1-817f-1d3c1bada151
TCGA-BT-A20W-01A-21D-A14W-08	BLCA	85ccd9b-f787-4701-822f-ae0fce5b4fc5
TCGA-BT-A20X-01A-11D-A16O-08	BLCA	9b4586ee-4091-484f-8be8-5a5196fe7b6f
TCGA-BT-A2LB-01A-11D-A18F-08	BLCA	e7aea186-f13b-43b1-8693-f90f51e005dd
TCGA-BT-A2LD-01A-12D-A20D-08	BLCA	cc95719c-7fcc-4ed7-837e-1840c0a6be27
TCGA-BT-A3PH-01A-11D-A21Z-08	BLCA	cd1a1a403-16b6-487c-a82a-c377d1d0f89d
TCGA-BT-A3PJ-01A-21D-A21Z-08	BLCA	b73523d7-f5a5-4140-8537-4df4d1ecf465
TCGA-BT-A3PK-01A-21D-A21Z-08	BLCA	4ad38e8e-e63e-41d9-9216-617be7fa1d75
TCGA-C4-A0EZ-01A-21D-A10S-08	BLCA	b01a7081-8eb5-4728-a517-52156cdf7ed
TCGA-C4-A0F0-01A-12D-A10S-08	BLCA	612fd956-9a41-4201-9d74-6ab50f6ae987
TCGA-C4-A0F1-01A-11D-A10S-08	BLCA	9377460a-8497-41b8-b2c2-5f50cfeda1fe
TCGA-C4-A0F6-01A-11D-A10S-08	BLCA	608f8c75-40e4-44f2-bdde-5f07aa6b4bee
TCGA-C4-A0F7-01A-11D-A10S-08	BLCA	f389176f-d8f3-45c2-aae4-7378a3d6fc7f
TCGA-CF-A1HR-01A-11D-A13W-08	BLCA	69acf4f1-063f-453d-b148-681518e0bc39
TCGA-CF-A1HS-01A-11D-A13W-08	BLCA	b36e672b-c5d8-4481-bbb3-7be805215212
TCGA-CF-A27C-01A-11D-A16O-08	BLCA	acc629cb-ad03-4cec-9b21-922e4932ef3e
TCGA-CF-A3MF-01A-12D-A21A-08	BLCA	c66c92d5-df65-46e6-861d-d8a98808e6a3
TCGA-CF-A3MG-01A-11D-A20D-08	BLCA	4c89ce08-ed24-4179-8884-470660b7da8
TCGA-CF-A3MH-01A-11D-A20D-08	BLCA	8867b16f-cd05-41e9-b3ca-4c72a1ebeb70
TCGA-CF-A3MI-01A-11D-A20D-08	BLCA	0afabd62-8454-41b4-9b02-386681589688
TCGA-CU-A0YN-01A-21D-A10S-08	BLCA	803ab221-b813-4bcc-95a9-1f686d172d3c
TCGA-CU-A0YO-01A-11D-A10S-08	BLCA	e80278f9-2059-4e98-92b2-3e9868fc5818
TCGA-CU-A0YR-01A-12D-A10S-08	BLCA	31382822-3792-47bc-99e8-8a1ee1e4e58b

[0554]

TCGA-CU-A3KJ-01A-11D-A21A-08	BLCA	e22c6a44-4f8e-44eb-8ca8-dff0f2fc5575
TCGA-DK-A1A3-01A-11D-A13W-08	BLCA	2322f7cd-7d55-4a9f-b7f3-da3068089383
TCGA-DK-A1A5-01A-11D-A13W-08	BLCA	448fe471-3f4e-4dc8-a4e0-6f147dc93abe
TCGA-DK-A1A6-01A-11D-A13W-08	BLCA	df8a913c-5160-4fc5-950d-7c890e24e820
TCGA-DK-A1A7-01A-11D-A13W-08	BLCA	91f458e6-64b7-454d-a542-b0aa23638fd8
TCGA-DK-A1AA-01A-11D-A13W-08	BLCA	804ffa2e-158b-447d-945c-707684134c87
TCGA-DK-A1AB-01A-11D-A13W-08	BLCA	5f0fb2ba-0351-4ce0-8b74-31aa3deecae1
TCGA-DK-A1AC-01A-11D-A13W-08	BLCA	a5dc17f5-abda-4534-b0f8-34b59ed4faa3
TCGA-DK-A1AD-01A-11D-A13W-08	BLCA	32398d56-8668-41b1-9c0b-c6aea6e3e787
TCGA-DK-A1AE-01A-11D-A13W-08	BLCA	abd2d959-d5ed-4eb3-9759-67eb1aa23325
TCGA-DK-A1AF-01A-11D-A13W-08	BLCA	fbdcdf7f9-1901-4e90-8e3c-71b05de96da1
TCGA-DK-A1AG-01A-11D-A13W-08	BLCA	7d2a22eb-7344-4cba-ad7d-94c3f9ef3d7c
TCGA-DK-A2HX-01A-12D-A18F-08	BLCA	a8f0d416-2102-43ea-9cf1-465c37f9642a
TCGA-DK-A2I1-01A-11D-A17V-08	BLCA	f350676a-e308-42fe-8297-9d18ba7027b1
TCGA-DK-A2I2-01A-11D-A17V-08	BLCA	537e0d59-dd1c-479e-877f-eb9523c0967e
TCGA-DK-A2I4-01A-11D-A21A-08	BLCA	d68074b8-ce96-4dc5-b14c-3bbe7ba92ad9
TCGA-DK-A2I6-01A-12D-A18F-08	BLCA	97a755af-ca00-4116-8a32-0984dbfb1585
TCGA-DK-A3IK-01A-32D-A21A-08	BLCA	f730e341-8102-4405-95e2-46a345a35cc
TCGA-DK-A3IL-01A-11D-A20D-08	BLCA	4838b5a9-968c-4178-bffb-3fafa1f6dc09
TCGA-DK-A3IM-01A-11D-A20D-08	BLCA	780f4201-4e59-47b8-b3b7-d322a6162b2d
TCGA-DK-A3IN-01A-11D-A20D-08	BLCA	173c1518-6bcb-4e25-a119-de32dab91286
TCGA-DK-A3IQ-01A-31D-A20D-08	BLCA	c3da3cc2-2299-4a3e-9de8-7ald0a10345d
TCGA-DK-A3IS-01A-21D-A21A-08	BLCA	92a59313-da12-4896-b164-fd2d50684638
TCGA-DK-A3IT-01A-31D-A20D-08	BLCA	07db4596-cb49-4a32-bc99-3b202ffe61a2
TCGA-DK-A3IU-01A-11D-A20D-08	BLCA	52de410f-3ce3-4ee6-87f3-8ec2e829962f
TCGA-DK-A3IV-01A-22D-A21A-08	BLCA	7cecfbbe-5fe4-4413-95fd-07533aacbb73
TCGA-E5-A2PC-01A-11D-A202-08	BLCA	62b9f71c-2dab-455a-a454-579e8843f712
TCGA-FD-A3B3-01A-12D-A202-08	BLCA	8e9fb61d-c90d-440b-857a-12e1048435ea
TCGA-FD-A3B4-01A-12D-A202-08	BLCA	df922c85-5a10-487f-a9d5-220d5090e2e4
TCGA-FD-A3B5-01A-11D-A20D-08	BLCA	d05f9b81-7ba9-4231-aae6-1d2c14df22d7
TCGA-FD-A3B6-01A-21D-A20D-08	BLCA	36524c53-ac54-4a42-a982-bed2e4354268
TCGA-FD-A3B7-01A-31D-A20D-08	BLCA	fc76c5bd-315d-4981-ae53-705f40d2c078
TCGA-FD-A3B8-01A-31D-A20D-08	BLCA	7957bb77-8329-43a0-b1a8-140f2cb6b91b
TCGA-FD-A3N5-01A-11D-A21A-08	BLCA	418a3dec-96ff-4719-becb-e1a8260cce2f
TCGA-FD-A3N6-01A-11D-A21A-08	BLCA	d4615ca0-b5c7-4a5c-8593-bd50034a78ae
TCGA-FD-A3NA-01A-11D-A21A-08	BLCA	d079a32c-270b-4c43-8372-884e8d0c48ed
TCGA-G2-A2FC-01A-11D-A17V-08	BLCA	1376c881-cea5-4470-8dc1-63c69f201570
TCGA-G2-A2EF-01A-12D-A18F-08	BLCA	4e5917bd-2cb1-438c-a46c-5d8ca5b2fd0e
TCGA-G2-A2EJ-01A-11D-A17V-08	BLCA	82f98ff9-7161-45c3-8107-033b47e25f21
TCGA-G2-A2EK-01A-22D-A18F-08	BLCA	eb73bb35-af99-47b8-8bbb-33b5374e5c74
TCGA-G2-A2EL-01A-12D-A18F-08	BLCA	56924619-0724-4b3e-9c53-27c27d3789d6

[0555]

TCGA-G2-A2EO-01A-11D-A17V-08	BLCA	ebb5cdb6-df4a-436d-b4a6-1655d263e3dd
TCGA-G2-A2ES-01A-11D-A17V-08	BLCA	5c628df6-a848-4177-87b8-714788118980
TCGA-G2-A3IE-01A-11D-A20D-08	BLCA	ebacd09f-c204-4cd2-a087-07bc4f2c5b74
TCGA-GC-A3I6-01A-11D-A20D-08	BLCA	372feefe-ee84-4833-8651-8f023f38a56a
TCGA-GC-A3RB-01A-12D-A21Z-08	BLCA	eaf54383-4286-4416-9b18-be1081797df2
TCGA-GD-A2C5-01A-12D-A17V-08	BLCA	2b142863-b963-4cc9-8f8f-c72503c93390
TCGA-GD-A3OP-01A-21D-A21Z-08	BLCA	3e02d723-691a-448c-85e2-4e39a3696ba5
TCGA-GD-A3OQ-01A-32D-A21Z-08	BLCA	fb985b3d-b0f7-42a0-bc3c-f71d9c5f78d8
TCGA-GD-A3OS-01A-12D-A21Z-08	BLCA	9b3e164d-aaa0-4bb5-b7b8-6264b2746a47
TCGA-GV-A3JV-01A-11D-A21Z-08	BLCA	5fed4b8a-4b59-4424-bbf1-bc73ce041361
TCGA-GV-A3JW-01A-11D-A20D-08	BLCA	4534413b-d0d0-4b34-a3d4-f821705485ae
TCGA-GV-A3JX-01A-11D-A20D-08	BLCA	21525d6f-4222-4e0a-9f07-8adbbd55c54f
TCGA-GV-A3JZ-01A-11D-A21A-08	BLCA	074fc904-0a0e-4114-b569-89d51e7a89db
TCGA-GV-A3QG-01A-11D-A21Z-08	BLCA	90534196-b1d8-4054-b4d5-1d29943b52bc
TCGA-GV-A3QI-01A-11D-A21Z-08	BLCA	33a9da52-5471-456f-84cb-13c5de5b0994
TCGA-H4-A2HO-01A-11D-A17V-08	BLCA	2e327841-ee0-42dd-883e-7d5b5a0d3a93
TCGA-H4-A2HQ-01A-11D-A17V-08	BLCA	94108975-b7a0-40ba-ad39-e44cc62e8cc0
TCGA-HQ-A2OE-01A-11D-A202-08	BLCA	61324839-e90a-49f2-a9c9-629d7b125fe9
TCGA-A1-A0SB-01A-11D-A142-09	BRCA	db9d40fb-bfce-4c3b-a6c2-41c5c88982f1
TCGA-A1-A0SD-01A-11D-A10Y-09	BRCA	1847727f-ea57-4e2e-84e5-a10e764c9096
TCGA-A1-A0SE-01A-11D-A099-09	BRCA	0539776c-3943-41d0-972c-8dc833a603e5
TCGA-A1-A0SF-01A-11D-A142-09	BRCA	b291200e-3c22-411a-85d0-fbe1570acda2
TCGA-A1-A0SG-01A-11D-A142-09	BRCA	39642c6d-9191-4746-8a9d-62d437bfdce8
TCGA-A1-A0SH-01A-11D-A099-09	BRCA	473d6ae4-162a-4136-b44f-fad42529a31a
TCGA-A1-A0SI-01A-11D-A142-09	BRCA	e218c272-a7e1-4bc9-b8c5-d2d1c903550f
TCGA-A1-A0SJ-01A-11D-A099-09	BRCA	a55c6a44-c0f5-4300-8df4-4a70befe2d3b
TCGA-A1-A0SK-01A-12D-A099-09	BRCA	d1b43161-cbc1-4bf6-b8bb-a72a2e5e1150
TCGA-A1-A0SM-01A-11D-A099-09	BRCA	2057b341-ff5c-45ef-83bb-005e29b2e740
TCGA-A1-A0SN-01A-11D-A142-09	BRCA	1b8d93f4-acc2-48ee-9ca8-a327eb0463c2
TCGA-A1-A0SO-01A-22D-A099-09	BRCA	b3568259-c63c-4eb1-bbc7-af711ddd33db
TCGA-A1-A0SP-01A-11D-A099-09	BRCA	d3ae9617-b6cd-4d98-b631-39bd4afd3c4e
TCGA-A1-A0SQ-01A-21D-A142-09	BRCA	9055ddce-a0ff-4980-af86-c07f949acbc3
TCGA-A2-A04N-01A-11D-A10Y-09	BRCA	389dd52b-a7b7-46f0-83ae-308e485466a8
TCGA-A2-A04P-01A-31D-A128-09	BRCA	a85cf239-ff51-46e7-9b88-4c2cb49c66b9
TCGA-A2-A04Q-01A-21W-A050-09	BRCA	02eb17d4-9e9e-4e32-96b0-90ccdda3f167
TCGA-A2-A04R-01A-41D-A117-09	BRCA	1f8e4326-dfc7-4635-a9b7-a9207a392748
TCGA-A2-A04U-01A-11D-A10Y-09	BRCA	f819433a-44db-4022-abdb-d6123cfa30b2
TCGA-A2-A04V-01A-21W-A050-09	BRCA	89501861-2778-4b88-9a44-939fed99850d
TCGA-A2-A04W-01A-31D-A10Y-09	BRCA	7822a6b1-68c8-4675-993c-c4b54a510c09
TCGA-A2-A04X-01A-21W-A050-09	BRCA	66a73891-2fea-450c-8224-0865d98b4346
TCGA-A2-A04Y-01A-21W-A050-09	BRCA	3669bbbd-2e75-4b57-a5a8-8eebc25a97c2

[0556]

TCGA-A2-A0CL-01A-11D-A10Y-09	BRCA	a630ed59-dd23-45e1-aa16-4f7a98e32728
TCGA-A2-A0CM-01A-31W-A050-09	BRCA	fe8023d4-5476-4c58-bf70-cbf65cdd4327
TCGA-A2-A0CP-01A-11W-A050-09	BRCA	a776e274-fe9f-49a9-83ab-95ca6819c96b
TCGA-A2-A0CQ-01A-21W-A050-09	BRCA	fa0d7183-8757-4f95-87b2-2366a1dbd508
TCGA-A2-A0CS-01A-11D-A10Y-09	BRCA	fe96b832-cb86-4499-948a-5124a43d5c95
TCGA-A2-A0CT-01A-31W-A071-09	BRCA	2b412ad8-abda-4cf8-8f68-59dbce80031e
TCGA-A2-A0CU-01A-12W-A050-09	BRCA	a9aa68af-f5fe-4ac0-987f-8af49b85c231
TCGA-A2-A0CV-01A-31D-A10Y-09	BRCA	5d1dead5-d9a5-42d3-a703-4c38ad6e8f57
TCGA-A2-A0CW-01A-21D-A10Y-09	BRCA	da4f0f85-b16f-40fa-95c6-524d70d7ac4d
TCGA-A2-A0CX-01A-21W-A019-09	BRCA	975adb76-3561-41a0-959a-68da470816c7
TCGA-A2-A0CZ-01A-11W-A050-09	BRCA	95d5c606-367a-46b5-b663-dcea3f42e2a2
TCGA-A2-A0D0-01A-11W-A019-09	BRCA	3f20d0fe-aaa1-40f1-b2c1-7f070f93aef5
TCGA-A2-A0D1-01A-11W-A050-09	BRCA	a762809c-15c9-485e-ad7a-ef28427750e9
TCGA-A2-A0D2-01A-21W-A050-09	BRCA	05656575-69e7-4745-a89d-ca0568eb5559
TCGA-A2-A0D3-01A-11D-A10Y-09	BRCA	8183420e-7f44-4024-b3db-6b53ad293988
TCGA-A2-A0D4-01A-11W-A019-09	BRCA	f3accede-1716-4d44-bad4-5427a9ebd675
TCGA-A2-A0EM-01A-11W-A050-09	BRCA	0e01c6b8-9edd-4965-b247-ee7e68124f48
TCGA-A2-A0EN-01A-13D-A099-09	BRCA	12362ad7-6866-4e7a-9ec6-8a0a68df8896
TCGA-A2-A0EO-01A-11W-A050-09	BRCA	8e2f9eb7-0660-47ae-b86e-652e99fa69ca
TCGA-A2-A0EQ-01A-11W-A050-09	BRCA	2c449ea9-c3ff-4726-8566-5933e2b7056d
TCGA-A2-A0ER-01A-21W-A050-09	BRCA	31ed187e-9bfe-4ca3-8cbb-10c1e0184331
TCGA-A2-A0ES-01A-11D-A10Y-09	BRCA	64d42c62-5c2d-49f5-856e-72beef88044d
TCGA-A2-A0ET-01A-31D-A045-09	BRCA	f7b40023-4adc-4c7d-ae73-5c10ddcbc0fb
TCGA-A2-A0EU-01A-22W-A071-09	BRCA	de30da8f-903f-428e-a63d-59625fc858a9
TCGA-A2-A0EV-01A-11W-A050-09	BRCA	9433bf4f-23ba-4fe7-9503-1ad243d74225
TCGA-A2-A0EW-01A-21D-A10Y-09	BRCA	a045a04e-4f7b-4f9a-a733-47ad24475496
TCGA-A2-A0EX-01A-21W-A050-09	BRCA	9308f50c-1320-4c45-acc7-38f43b6f9a36
TCGA-A2-A0EY-01A-11W-A050-09	BRCA	a8cde596-e3f5-4b20-9e7f-45d079893176
TCGA-A2-A0ST-01A-12D-A099-09	BRCA	dd669f44-f64d-4afc-a5ac-5f7769d1db43
TCGA-A2-A0SU-01A-11D-A099-09	BRCA	6ceaf20f-1458-4f7f-954a-e2f58ed163bf
TCGA-A2-A0SV-01A-11D-A099-09	BRCA	6d3206c6-0ca8-4b2b-a160-b1719217f9c7
TCGA-A2-A0SW-01A-11D-A099-09	BRCA	7fbd2807-a5bb-4030-a299-524ec3ab4543
TCGA-A2-A0SX-01A-12D-A099-09	BRCA	b54bc31e-bdec-4ad5-998e-5a9c542f83bb
TCGA-A2-A0SY-01A-31D-A099-09	BRCA	efaa9c0b-c14b-4141-b48c-cc2c6b89ab73
TCGA-A2-A0T0-01A-22D-A099-09	BRCA	3c107ce4-a6ac-469b-b1c0-cd86674b5766
TCGA-A2-A0T1-01A-21D-A099-09	BRCA	9515373a-d982-45fa-b8f9-363f9ba8649f
TCGA-A2-A0T2-01A-11W-A097-09	BRCA	c7918143-dbce-45b3-8d24-2993a9e2b7f4
TCGA-A2-A0T3-01A-21D-A10Y-09	BRCA	0ca029bb-3b3a-48ec-8ade-5591e8e8629f
TCGA-A2-A0T4-01A-31D-A099-09	BRCA	0f1b1fda-4956-498a-b8ff-e98b5d64e509
TCGA-A2-A0T6-01A-11D-A099-09	BRCA	e4dcb280-c309-4ebb-a58d-e6389a0306ee
TCGA-A2-A0T7-01A-21D-A099-09	BRCA	3ea4d98d-f8d9-433e-94f1-b0199bfd198

[0557]

TCGA-A2-A0YC-01A-11D-A117-09	BRCA	4cccf7dc-7c53-409f-a6b1-f86e0f07250b
TCGA-A2-A0YD-01A-11D-A10G-09	BRCA	30c9f9e5-90b2-4c73-bce5-eb6a3d31f496
TCGA-A2-A0YF-01A-21D-A10G-09	BRCA	11571107-fe70-4140-afff-f4792a4fd473
TCGA-A2-A0YG-01A-21D-A10G-09	BRCA	bf82035c-9cd1-4355-acdd-8a007708e976
TCGA-A2-A0YH-01A-11D-A10G-09	BRCA	e5558a39-eab2-4216-ba88-b63c2de48b01
TCGA-A2-A0YI-01A-31D-A10M-09	BRCA	6d2ae968-c977-4b65-869a-5e96ff3216e9
TCGA-A2-A0YJ-01A-11D-A10G-09	BRCA	3fe8e99f-dce5-4df9-983e-efe63d56bdd5
TCGA-A2-A0YK-01A-22D-A117-09	BRCA	7c27f81e-62fb-478c-9cee-8e20db9300f2
TCGA-A2-A0YL-01A-21D-A10G-09	BRCA	3cc80b41-603d-4735-85c7-71f540dc6e5c
TCGA-A2-A0YM-01A-11D-A10G-09	BRCA	1125ec93-6d24-4537-9c89-526f2d6b2299
TCGA-A2-A0YT-01A-11D-A10G-09	BRCA	827c6a2f-fb1b-4845-9cb1-11013a16da3f
TCGA-A2-A1FV-01A-11D-A13L-09	BRCA	51b7064c-d9fc-4312-ad25-b014ef81c821
TCGA-A2-A1FW-01A-11D-A13L-09	BRCA	6ccdb42e-1ad1-4175-b83a-a24b019dc640
TCGA-A2-A1FX-01A-11D-A13L-09	BRCA	0d3dd7a0-ad8d-46cc-86e4-c1994a7b4b74
TCGA-A2-A1FZ-01A-51D-A17G-09	BRCA	0f7038bb-fd25-468e-8bd9-dcd4312d13cb
TCGA-A2-A1G0-01A-11D-A13L-09	BRCA	f7eac95-478d-4d81-a5e3-f5a8938c3ec
TCGA-A2-A1G1-01A-21D-A13L-09	BRCA	afe70076-1044-4fdd-bebc-14a97b1a8363
TCGA-A2-A1G4-01A-11D-A13L-09	BRCA	420a4771-6376-4b52-a2e3-e62aaf4d4ed6
TCGA-A2-A1G6-01A-11D-A13L-09	BRCA	c012bee9-de13-4e32-a29e-8ab64e16ea96
TCGA-A2-A259-01A-11D-A16D-09	BRCA	93febb0a-587c-47f2-9a59-117f7aa475c5
TCGA-A2-A25A-01A-12D-A16D-09	BRCA	5739a7e1-7fa3-434c-b1c3-c0a9e570e858
TCGA-A2-A25B-01A-11D-A167-09	BRCA	6e839eaf-1dbb-43f5-8846-c980e05540c7
TCGA-A2-A25C-01A-11D-A167-09	BRCA	2411fc4a-c0d7-4a60-a861-f4d954ef1ed5
TCGA-A2-A25D-01A-12D-A16D-09	BRCA	56b152c3-9de5-4b1c-b6b4-0116cb7ce097
TCGA-A2-A25E-01A-11D-A167-09	BRCA	8dce6a9d-ecb7-4699-9fda-1b09b1b1de43
TCGA-A2-A25F-01A-11D-A167-09	BRCA	1ed40576-4f1c-4cf6-8eea-e816e5d73d90
TCGA-A7-A0CD-01A-11W-A019-09	BRCA	d29ba065-28ca-4dfb-9588-06be857f67b2
TCGA-A7-A0CG-01A-11W-A019-09	BRCA	351275c7-70ca-4dde-be76-a6ff4dc7655e
TCGA-A7-A0CJ-01A-21W-A019-09	BRCA	c9f6a65e-ae20-410d-a397-34aef0818ff3
TCGA-A7-A0DA-01A-31D-A10Y-09	BRCA	878337fe-9f41-44f5-9760-3977e7d75308
TCGA-A7-A13D-01A-13D-A12Q-09	BRCA	418e916b-7a4e-4fab-8616-15dccc4d79f8
TCGA-A7-A13G-01A-11D-A13L-09	BRCA	ef847b83-eb88-435b-bcfd-4b51d4dfa5fe
TCGA-A7-A26E-01A-11D-A167-09	BRCA	73651880-cfbd-4f8d-8031-a14b3ac65454
TCGA-A7-A26F-01A-21D-A167-09	BRCA	fc73db72-d0ac-48d0-b809-2f7540482ec5
TCGA-A7-A26G-01A-21D-A167-09	BRCA	36d1a85e-a09b-4537-86e0-eaf1eb03aed8
TCGA-A7-A26H-01A-11D-A167-09	BRCA	fbeade79-28ef-4e85-8282-67e691630ca3
TCGA-A7-A26I-01A-11D-A167-09	BRCA	81fff2d1-d6ed-4963-a5f6-5899cde6b359
TCGA-A7-A26J-01A-11D-A167-09	BRCA	be2ca34f-5c15-4b38-a207-52df296a98ee
TCGA-A8-A06N-01A-11W-A019-09	BRCA	03d266a3-eb3e-4893-af6b-cb70d197d98f
TCGA-A8-A06O-01A-11W-A019-09	BRCA	29cd408e-a04b-418a-85e2-6ef95840ddbc
TCGA-A8-A06P-01A-11W-A019-09	BRCA	239b3d55-c5d6-4478-9b7b-1cbad3c03c81

[0558]

TCGA-A8-A06Q-01A-11W-A050-09	BRCA	473d5422-978a-48be-be32-2b7516d6d2d5
TCGA-A8-A06R-01A-11D-A015-09	BRCA	c6b00eff-6c4e-4d79-a9b1-8fb1f3090816
TCGA-A8-A06T-01A-11W-A019-09	BRCA	11ec4a6f-f2dc-4b0b-9ba5-6fea8222e2d7
TCGA-A8-A06U-01A-11W-A019-09	BRCA	277c2e8a-dd28-4b8f-96d3-ea790a1986b6
TCGA-A8-A06X-01A-21W-A019-09	BRCA	dc306402-3a55-4996-b786-f3f738f13dd3
TCGA-A8-A06Y-01A-21W-A019-09	BRCA	3bede568-d8b6-44c0-99e0-a9b6c7d4ce80
TCGA-A8-A06Z-01A-11W-A019-09	BRCA	f540c4f8-75b3-47d7-a7cf-53cbf7a2c814
TCGA-A8-A075-01A-11D-A099-09	BRCA	085dd125-1f95-46aa-a480-2965090e8591
TCGA-A8-A076-01A-21W-A019-09	BRCA	dfa06058-320b-4cc6-ac18-a42e59019b1e
TCGA-A8-A079-01A-21W-A019-09	BRCA	06221ce8-ab65-4694-945b-059b9c15ede4
TCGA-A8-A07B-01A-11W-A019-09	BRCA	734421b9-ed55-45b0-9ad5-51bc754ebe90
TCGA-A8-A07C-01A-11D-A045-09	BRCA	6ab33f67-b69d-4a2d-a424-841f5fbf1ee7
TCGA-A8-A07E-01A-11W-A050-09	BRCA	fa018a20-2c26-4d47-831f-75280b6464df
TCGA-A8-A07F-01A-11W-A019-09	BRCA	73d907e6-4ba0-431f-a009-8366644ffa0
TCGA-A8-A07G-01A-11W-A050-09	BRCA	49f77aa5-446b-49f6-bd1b-02d3ff7b9dfc
TCGA-A8-A07I-01A-11W-A019-09	BRCA	7718c3f0-1c90-4940-bc30-ea4f417851bb
TCGA-A8-A07J-01A-11W-A019-09	BRCA	c8eac36c-c3a7-4c88-b928-832ab279045b
TCGA-A8-A07L-01A-11W-A019-09	BRCA	4cc86f29-061e-4058-8e8f-4c48191f52aa
TCGA-A8-A07O-01A-11W-A019-09	BRCA	4574b64d-8848-46e4-913e-5d318e1f6162
TCGA-A8-A07P-01A-11W-A019-09	BRCA	2b88ff64-bf43-43e8-9ea9-0de571520d72
TCGA-A8-A07R-01A-21W-A050-09	BRCA	f377217c-399f-4b3f-9090-fa5189b2bfc6
TCGA-A8-A07U-01A-11W-A050-09	BRCA	e6409415-8453-489d-a731-49257cade2a3
TCGA-A8-A07W-01A-11W-A019-09	BRCA	9bc8dbab-c700-498c-8ff7-ccc62c911349
TCGA-A8-A07Z-01A-11W-A019-09	BRCA	e4af33f9-f5fe-4e52-8ca0-991bbce2270d
TCGA-A8-A081-01A-11W-A019-09	BRCA	d29c3a5b-aab5-4d1b-bdaf-eb6fa405bc80
TCGA-A8-A082-01A-11W-A019-09	BRCA	575d25ea-ee7-423a-9464-d3b2806bf9eb
TCGA-A8-A083-01A-21W-A019-09	BRCA	1904e458-1a6c-4e91-88cc-10ee154ded5b
TCGA-A8-A084-01A-21W-A019-09	BRCA	6f6f7048-5b7a-4827-af2b-cfecc4a60025
TCGA-A8-A085-01A-11W-A019-09	BRCA	cbdea951-3dc9-42c2-bfdd-3796c30e928e
TCGA-A8-A086-01A-11W-A019-09	BRCA	13d89926-9e4c-434f-80b4-4fb15e4426f6
TCGA-A8-A08A-01A-11W-A019-09	BRCA	0257d030-6d78-452c-9dcc-79fe50533543
TCGA-A8-A08B-01A-11W-A019-09	BRCA	267a951b-29b7-4849-9ea7-d2205838fcc7
TCGA-A8-A08F-01A-11W-A019-09	BRCA	4975eeda-984e-4a7a-8193-43d8b6e0271c
TCGA-A8-A08G-01A-11W-A019-09	BRCA	8da61928-e935-4a33-8e46-840e637163d7
TCGA-A8-A08H-01A-21W-A019-09	BRCA	26161c06-f816-489a-8800-e0a68a4ce78a
TCGA-A8-A08I-01A-11W-A019-09	BRCA	4525400d-0a2c-4cc7-9c71-9ad6d9faf93f
TCGA-A8-A08J-01A-11W-A019-09	BRCA	ae458901-e900-4aaa-bde6-3eda8912fbd5
TCGA-A8-A08L-01A-11W-A019-09	BRCA	8b819a59-f0c1-456a-9e81-64b5bed025c1
TCGA-A8-A08O-01A-21W-A071-09	BRCA	bc1398b9-d4ec-43e8-86bc-7025afaf93d5
TCGA-A8-A08P-01A-11W-A019-09	BRCA	2fbc3da3-ce62-4edf-933b-367f983e221a

[0559]

TCGA-A8-A08R-01A-11W-A050-09	BRCA	05362091-8e04-46e2-81e7-1efddc0d8c63
TCGA-A8-A08S-01A-11W-A050-09	BRCA	9c981525-80af-4f79-b94a-be00131ab872
TCGA-A8-A08T-01A-21W-A019-09	BRCA	af5f43d9-5ff3-4fd8-9c1c-30a88d2bab8e
TCGA-A8-A08X-01A-21W-A019-09	BRCA	67c7d350-5c82-49b0-a7eb-6ca829ffcbce9
TCGA-A8-A08Z-01A-21W-A019-09	BRCA	96afb6d0-29ea-4bd5-8a9d-130e42954707
TCGA-A8-A090-01A-11W-A019-09	BRCA	783e4c13-8fa5-4591-9453-1e59ca167e10
TCGA-A8-A091-01A-11W-A019-09	BRCA	6618f367-c782-43a0-b5c8-a53d9bda6722
TCGA-A8-A092-01A-11W-A019-09	BRCA	732dd0ab-c869-4d35-973f-9db064680fb1
TCGA-A8-A093-01A-11W-A019-09	BRCA	8f64ba22-0958-4fdb-8161-f83cfe57c95d
TCGA-A8-A094-01A-11W-A019-09	BRCA	ab9bf7a6-688e-4388-9682-6b1616723fde
TCGA-A8-A095-01A-11W-A019-09	BRCA	d16f025a-4187-4632-b833-02a3ffa54210
TCGA-A8-A096-01A-11W-A019-09	BRCA	8a411a0a-ec66-4d9f-b0e4-f1c1f969d605
TCGA-A8-A097-01A-11W-A050-09	BRCA	15ca7e47-131a-4dd7-b0a7-584577b4b02c
TCGA-A8-A099-01A-11W-A019-09	BRCA	1066cb38-e051-42fa-a8bc-20b659c17a13
TCGA-A8-A09A-01A-11W-A019-09	BRCA	ecfedc29-5c31-4d3d-b599-fc0a1c0beafa
TCGA-A8-A09B-01A-11W-A019-09	BRCA	a8be37d2-2743-4fde-9aae-2623b5a03b60
TCGA-A8-A09C-01A-11W-A019-09	BRCA	b56cf2cb-bb2a-46b6-b3b4-84dd8b364984
TCGA-A8-A09D-01A-11W-A019-09	BRCA	d0ef396f-4e9f-40ba-a09c-0a96832cabf9
TCGA-A8-A09E-01A-11W-A019-09	BRCA	d6465963-5ea6-44a5-96b0-dff0b0fae4c4
TCGA-A8-A09G-01A-21W-A019-09	BRCA	3bd68e94-d902-4079-8fdb-16edcc90de1c
TCGA-A8-A09L-01A-22W-A050-09	BRCA	96d5070d-1fa9-4fa5-b2c9-472240df3b9
TCGA-A8-A09K-01A-11W-A019-09	BRCA	d8cd75f2-5ee5-4296-a781-a6a16ee94506
TCGA-A8-A09M-01A-11W-A019-09	BRCA	8e92515a-8049-4ebb-9117-a137c06e5d04
TCGA-A8-A09N-01A-11W-A019-09	BRCA	304a2945-f134-45c7-9eaa-cfc9c2435552
TCGA-A8-A09Q-01A-11W-A019-09	BRCA	51a8ac83-bafa-4df7-a52d-a1e1fb45799d
TCGA-A8-A09R-01A-11W-A019-09	BRCA	35ebf91d-6fec-4d28-9b21-493d0e14f8db
TCGA-A8-A09T-01A-11W-A019-09	BRCA	e565da2b-4a3f-4be1-9cf7-2845145d1dbc
TCGA-A8-A09V-01A-11D-A045-09	BRCA	818f1a34-17e5-409a-b5f5-4a8576db0d44
TCGA-A8-A09W-01A-11W-A019-09	BRCA	9a2690ce-485f-4daf-9673-d86f91be27a4
TCGA-A8-A09X-01A-11W-A019-09	BRCA	48e532ea-2af5-427a-a784-781e208cccd6
TCGA-A8-A0A1-01A-11W-A019-09	BRCA	73aa20fe-b74b-41ae-88d3-2d5a66908c25
TCGA-A8-A0A2-01A-11W-A050-09	BRCA	b681dba3-a608-47c2-9ae8-5d761d1e800e
TCGA-A8-A0A4-01A-11W-A019-09	BRCA	1fc4d542-86ac-42bc-9fbb-272c23e6aa72
TCGA-A8-A0A7-01A-11W-A019-09	BRCA	28be7b14-730d-44f7-bf93-a7590b4a08f8
TCGA-A8-A0A9-01A-11W-A019-09	BRCA	228e66eb-1dc6-4c01-8252-c557a8f53916
TCGA-A8-A0AB-01A-11W-A050-09	BRCA	ad2a2f5d-dad6-4c03-b235-20810d6d34dc
TCGA-A8-A0AD-01A-11W-A071-09	BRCA	6e6511fa-4f6e-4184-84b8-9e9e7a863632
TCGA-AC-A23C-01A-12D-A167-09	BRCA	91766158-e175-4270-bc01-8e853fc9f391
TCGA-AC-A23E-01A-11D-A159-09	BRCA	137cb73f-394a-459a-83e6-0b3c85c955cd
TCGA-AN-A03X-01A-21W-A019-09	BRCA	f177234e-e0a7-4f85-b73d-48e0080c805d
TCGA-AN-A03Y-01A-21W-A019-09	BRCA	f4849adc-b6e8-40bd-9de4-dc5bb37d2a79

[0560]

TCGA-AN-A041-01A-11W-A050-09	BRCA	f18c7389-6c8d-485f-a7f7-a450a42e3719
TCGA-AN-A049-01A-21W-A019-09	BRCA	1d0c87ef-6840-4051-85d5-7fc2c544578c
TCGA-AN-A04A-01A-21W-A050-09	BRCA	7e8f250c-6162-4049-8559-5bfd0f54b021
TCGA-AN-A04C-01A-21W-A050-09	BRCA	c1302f79-cc50-487a-9db5-016df85e67d7
TCGA-AN-A04D-01A-21W-A050-09	BRCA	9407735f-19e3-49d0-b783-cd9672dfa6a9
TCGA-AN-A0AJ-01A-11W-A019-09	BRCA	97fbce82-0eed-4d70-9af2-57918a4ea8da
TCGA-AN-A0AL-01A-11W-A019-09	BRCA	47849ee3-b59e-4ccf-a261-65f7e252b885
TCGA-AN-A0AM-01A-11W-A050-09	BRCA	a238f21f-ca46-4759-b5b7-f8c3810dfbdb
TCGA-AN-A0AR-01A-11W-A019-09	BRCA	a2d77acd-89db-4d2d-89d7-d1cc58cf576b
TCGA-AN-A0AS-01A-11W-A019-09	BRCA	2257c942-1274-47e7-86ad-b92ecfafc205
TCGA-AN-A0AT-01A-11D-A045-09	BRCA	f848b66f-bd9e-4fba-afd4-eb58848d1ef4
TCGA-AN-A0FD-01A-11W-A050-09	BRCA	abae6f4c-2378-4fbd-adea-f739e6629b22
TCGA-AN-A0FF-01A-11W-A050-09	BRCA	cd45e46c-50bf-449e-bb40-29ccffbbd49c
TCGA-AN-A0FJ-01A-11W-A019-09	BRCA	6b988737-0504-42bb-8c75-d70d7a312e68
TCGA-AN-A0FK-01A-11W-A050-09	BRCA	a765959e-b234-427d-aade-855d6d4981d9
TCGA-AN-A0FL-01A-11W-A050-09	BRCA	18ee29ae-fe36-49a3-9843-e0757c69a7dd
TCGA-AN-A0FN-01A-11W-A050-09	BRCA	8f583981-b257-43ee-9c9e-71a192a49d38
TCGA-AN-A0FS-01A-11W-A050-09	BRCA	9bb76d20-cefb-4f7a-80c2-aa2178e302a9
TCGA-AN-A0FT-01A-11W-A050-09	BRCA	0598fc5f-9651-4ace-bf4e-56759d544e52
TCGA-AN-A0FV-01A-11W-A019-09	BRCA	c70259c1-f561-43d7-9829-6852815baa87
TCGA-AN-A0FW-01A-11W-A050-09	BRCA	5afde43a-194c-4876-b244-2132aef2f505
TCGA-AN-A0FX-01A-11W-A050-09	BRCA	2523cf22-1a16-42be-8560-833ed2031e3c
TCGA-AN-A0FY-01A-11W-A050-09	BRCA	a6a8bd08-0e60-442d-adce-de020177f82c
TCGA-AN-A0FZ-01A-11W-A050-09	BRCA	d77f59f7-8cff-41f3-a1bb-0de14524d4f4
TCGA-AN-A0G0-01A-11W-A050-09	BRCA	9eb55dd2-a956-4dfe-8631-04722c49819f
TCGA-AN-A0XL-01A-11D-A10M-09	BRCA	1b08a181-a73b-4506-aaa3-3521f2c57207
TCGA-AN-A0XN-01A-21D-A10G-09	BRCA	94a6c172-25e2-4438-945c-9b310f89ae22
TCGA-AN-A0XO-01A-11D-A10G-09	BRCA	f63863f5-cb60-4961-a5b4-ed5ea1fb3dc8
TCGA-AN-A0XP-01A-11D-A117-09	BRCA	6179b498-2cea-4f7a-82a8-b7ec-71431ea8
TCGA-AN-A0XR-01A-11D-A10G-09	BRCA	e7dc7492-3a84-49c7-8dea-8f508b53dc40
TCGA-AN-A0XS-01A-22D-A10G-09	BRCA	f1b5268d-556f-404f-a956-770df4a1e7aa
TCGA-AN-A0XT-01A-11D-A10G-09	BRCA	353d9161-95fd-4bec-abb7-859d9ee19785
TCGA-AN-A0XU-01A-11D-A10G-09	BRCA	537c5818-eb89-4b46-8915-2bb2b9e4545f
TCGA-AN-A0XV-01A-11D-A10G-09	BRCA	6f0e5a39-e2e7-4a93-bd63-f1bab1e7c16e
TCGA-AN-A0XW-01A-11D-A10G-09	BRCA	200dba9e-201b-4634-a2cf-666e1f6710dc
TCGA-AO-A03L-01A-41W-A071-09	BRCA	743a29c4-e1cc-457a-8406-765f1a1bc114
TCGA-AO-A03N-01B-11D-A10M-09	BRCA	ef5987f1-46ac-430a-b94a-49afa0e286d4
TCGA-AO-A03O-01A-11W-A019-09	BRCA	1578b356-7f42-4722-bc54-cd5f37954f6a
TCGA-AO-A03P-01A-11W-A019-09	BRCA	185c5e15-c068-4a72-8d5e-468624b958a
TCGA-AO-A03R-01A-21W-A050-09	BRCA	6d2dc4e3-f1ed-4ef0-ae83-e09c87756d56
TCGA-AO-A03T-01A-21W-A050-09	BRCA	cbea866d-da66-4f7c-994b-c1ec35aa2d4b

[0561]

TCGA-AO-A03U-01B-21D-A10M-09	BRCA	1e0ecd57-5c7d-4495-874d-9e286c999e22
TCGA-AO-A03V-01A-11D-A10Y-09	BRCA	d88c365f-366a-49d5-9860-b930aab3eb1b
TCGA-AO-A0J2-01A-11W-A050-09	BRCA	84b66e02-1b37-4424-b752-363f7861fe74
TCGA-AO-A0J3-01A-11W-A050-09	BRCA	ff706355-867e-4968-99ad-0af4e24ece51
TCGA-AO-A0J4-01A-11W-A050-09	BRCA	7667f49c-449d-44ce-bab8-02a491bb6775
TCGA-AO-A0J5-01A-11W-A050-09	BRCA	93ae73f6-c355-47be-a355-faa78c0632d4
TCGA-AO-A0J6-01A-11W-A050-09	BRCA	7d21a0c4-03c7-4641-8b4d-7a5877960360
TCGA-AO-A0J7-01A-11W-A050-09	BRCA	a53056d9-e8bd-4cb1-ad67-85879ccc925d
TCGA-AO-A0J8-01A-21D-A045-09	BRCA	24ba5501-8097-4af6-b12c-bb6dcbe10cac
TCGA-AO-A0J9-01A-11W-A050-09	BRCA	9932232f-a7b0-4962-9b14-adb8316a4661
TCGA-AO-A0JA-01A-11W-A071-09	BRCA	0215d4f1-6697-4e8f-afc4-ff7c6439e56d
TCGA-AO-A0JB-01A-11W-A071-09	BRCA	8f4f06be-2a16-4ae2-9dd4-5d87f480810b
TCGA-AO-A0JC-01A-11W-A071-09	BRCA	120f55df-5d1d-4073-a21a-632c892d3da9
TCGA-AO-A0JD-01A-11W-A071-09	BRCA	9d3ad8d0-ddd3-44d2-ba0e-0b283a4fbf32
TCGA-AO-A0JE-01A-11W-A071-09	BRCA	4f311714-ebb4-47fb-b471-62c6951d9066
TCGA-AO-A0JF-01A-11W-A071-09	BRCA	191caa1a-5ab8-4db5-b42a-f1c5964b0b0d
TCGA-AO-A0JG-01A-31D-A099-09	BRCA	cf7ec093-5040-43db-949c-f426795a7488
TCGA-AO-A0JI-01A-21W-A100-09	BRCA	861297ec-2c88-4717-ae63-eb8e21fe8c52
TCGA-AO-A0JJ-01A-11W-A071-09	BRCA	812191d1-6711-4efd-8932-c76159b60ffb
TCGA-AO-A0JL-01A-11W-A071-09	BRCA	56a22648-be92-402c-a225-bcaa44a7e612
TCGA-AO-A0JM-01A-21W-A071-09	BRCA	f070142b-f44e-4264-8919-dde7d02ad835
TCGA-AO-A124-01A-11D-A10M-09	BRCA	987528ac-437a-4eb8-a335-4f2076d5c006
TCGA-AO-A125-01A-11D-A10M-09	BRCA	17669c6d-2eeb-4d56-ac72-f06bfafb7e42
TCGA-AO-A126-01A-11D-A10M-09	BRCA	85b39644-6f19-40dc-94c1-0afc93ee4981
TCGA-AO-A129-01A-21D-A10M-09	BRCA	cdf43e25-3ba7-4073-a92d-4a97f651f4a8
TCGA-AO-A12A-01A-21D-A10Y-09	BRCA	77e7b41a-d4e8-42ee-ae6e-da15ea3634d9
TCGA-AO-A12B-01A-11D-A10M-09	BRCA	865ebd77-7b7d-4a27-b945-df5ec8d1f86a
TCGA-AO-A12D-01A-11D-A10Y-09	BRCA	b3065cfe-3067-4f08-8c82-46f10c1ec279
TCGA-AO-A12E-01A-11D-A10M-09	BRCA	b3990b59-e2f4-4759-8eb0-11ad3c34ac50
TCGA-AO-A12F-01A-11D-A10Y-09	BRCA	d1617673-57c2-40c1-a970-f3692ee13cf3
TCGA-AO-A12G-01A-11D-A10M-09	BRCA	5b9d3741-2aa3-489b-93e6-3b5376b80d48
TCGA-AO-A12H-01A-11D-A10Y-09	BRCA	5a535c49-d42e-43c6-9d32-dc76f28d4f0f
TCGA-AO-A1KO-01A-31D-A188-09	BRCA	2cdec2b-40b1-4419-bcd9-101cee78966c
TCGA-AO-A1KP-01A-11D-A13L-09	BRCA	bc36db60-3f6b-42c4-b03e-b7c74c3dda5c
TCGA-AO-A1KR-01A-12D-A142-09	BRCA	d3b598d8-8a3b-4506-aa98-9fbc5b51afd4
TCGA-AO-A1KS-01A-11D-A13L-09	BRCA	21074661-4b0f-4adc-b406-5801688a3ae9
TCGA-AO-A1KT-01A-11D-A13L-09	BRCA	97b33dc3-6a62-419a-aa6c-cb84c9f92102
TCGA-AQ-A04H-01B-11D-A10M-09	BRCA	73c13e04-1400-4ebb-aa80-f54becbe036c
TCGA-AQ-A04J-01A-02W-A050-09	BRCA	cce21f2b-784b-4fa0-9809-ae532c528f8e
TCGA-AQ-A04L-01B-21D-A10M-09	BRCA	e8d7feb0-981b-4ba0-b4d4-fa985064444b
TCGA-AQ-A0Y5-01A-11D-A14K-09	BRCA	4aa80fbd-a337-49b6-9371-223cbefbc85d

[0562]

TCGA-AQ-A1H2-01A-11D-A13L-09	BRCA	1ab2dc63-51ce-4a96-b7ad-f0d9eb198d10
TCGA-AQ-A1H3-01A-31D-A13L-09	BRCA	1fa2017e-ce08-4a16-bdf6-f9bfl296c834
TCGA-AR-A07P-01A-11D-A099-09	BRCA	bee5b9c8-739e-4530-b140-cd2b898d7afd
TCGA-AR-A07Q-01A-11D-A099-09	BRCA	b266fffc-263d-4b0f-a781-7437e41061b2
TCGA-AR-A07R-01A-11D-A099-09	BRCA	58ca11bf-17b0-4eff-b210-5b85d8e66ef5
TCGA-AR-A07S-01A-11D-A10Y-09	BRCA	c9253ecc-cfac-4cc5-8dab-1e502d34d103
TCGA-AR-A07T-01A-31D-A099-09	BRCA	29cfdcl1-2f20-436e-8913-340909684c06
TCGA-AR-A07U-01A-31D-A10G-09	BRCA	31922dbe-3b4a-4ac1-98fc-db88ae851462
TCGA-AR-A07V-01A-21D-A099-09	BRCA	0ec80200-12fe-479c-8ea0-982a9995f55a
TCGA-AR-A07W-01A-11D-A099-09	BRCA	b40d49ed-bc30-4656-9f36-ffc280de2fb8
TCGA-AR-A07X-01A-11D-A099-09	BRCA	63d635fa-d136-4e8a-a534-966ee678bb66
TCGA-AR-A07Y-01A-12W-A12T-09	BRCA	f915733b-aaf4-406d-af52-00de113e8e0c
TCGA-AR-A07Z-01A-12D-A099-09	BRCA	90a26d5e-356b-424c-80bc-4723d24c594f
TCGA-AR-A0U0-01A-11D-A10G-09	BRCA	79e2c073-7727-4c34-ac28-5d7895144743
TCGA-AR-A0U1-01A-11D-A10Y-09	BRCA	265ceec6-e9a8-499e-adf6-0c18c598532e
TCGA-AR-A0U2-01A-11D-A10G-09	BRCA	f0194733-2347-43c4-a4a3-131642c27798
TCGA-AR-A0U3-01A-11D-A10G-09	BRCA	c8251555-77d3-4a20-9cc0-f7df0fda5955
TCGA-AR-A0U4-01A-11D-A117-09	BRCA	ed064e31-8fae-4f9c-8455-d7517f94e16b
TCGA-AR-A1AH-01A-11D-A12B-09	BRCA	ff4a0f5a-9f30-4a2b-9915-62f2df5ad155
TCGA-AR-A1AI-01A-11D-A12Q-09	BRCA	842846ea-881c-4d79-88d2-fc1703c58350
TCGA-AR-A1AJ-01A-21D-A12Q-09	BRCA	4e1f9084-4729-4b3f-b036-6226d64fd25b
TCGA-AR-A1AK-01A-21D-A12Q-09	BRCA	52f7c22f-84cb-4263-93bf-1ae8cf8abbd2
TCGA-AR-A1AL-01A-21D-A12Q-09	BRCA	8495c66e-dc95-4eae-909b-b51b8bc84889
TCGA-AR-A1AN-01A-11D-A12Q-09	BRCA	9c879ced-92e8-4292-9b24-46005acab0f4
TCGA-AR-A1AO-01A-11D-A12Q-09	BRCA	b841db95-2eff-4181-8d44-3cde2f2f9e70
TCGA-AR-A1AP-01A-11D-A12Q-09	BRCA	597e37c9-f0c9-4839-800e-6e9519ec3add
TCGA-AR-A1AQ-01A-11D-A12Q-09	BRCA	88ff7728-ec9-4ec5-817e-4793619ab5a4
TCGA-AR-A1AR-01A-31D-A135-09	BRCA	008ba655-a0a3-42c4-8c72-f1341365ef02
TCGA-AR-A1AS-01A-11D-A12Q-09	BRCA	3f26f93c-e11a-4ec9-b73b-98fcadc209f4
TCGA-AR-A1AT-01A-11D-A12Q-09	BRCA	7e00d4fa-b951-44d8-8fbf-fc7b9f19772e
TCGA-AR-A1AU-01A-11D-A12Q-09	BRCA	d7cfeb04-ce20-4aab-8e5b-8a1483bcaaa5
TCGA-AR-A1AV-01A-21D-A12Q-09	BRCA	0a0dd89c-5ec8-4015-9616-733e41361a64
TCGA-AR-A1AW-01A-21D-A12Q-09	BRCA	33c6b6b5-1484-4002-8f84-ba67525a8777
TCGA-AR-A1AX-01A-11D-A12Q-09	BRCA	71a3cf72-3539-4ade-97d1-6a1bd1ee4205
TCGA-AR-A1AY-01A-21D-A12Q-09	BRCA	15f90ef0-831b-40a3-98bd-ec226a9e8b26
TCGA-AR-A24H-01A-11D-A167-09	BRCA	6bb61dce-289d-4e39-8298-df5abe8049a2
TCGA-AR-A24K-01A-11D-A167-09	BRCA	df692383-1d6d-4caa-b44c-7a133ec4b7ee
TCGA-AR-A24L-01A-11D-A167-09	BRCA	2a93298a-d272-487c-ae4a-ec385844536e
TCGA-AR-A24M-01A-11D-A167-09	BRCA	722a8960-3a69-4f66-b972-74e6de94a1e8
TCGA-AR-A24N-01A-11D-A167-09	BRCA	b85b311c-1b29-44e3-8585-6995f9259221
TCGA-AR-A24O-01A-11D-A167-09	BRCA	2c9fc77f-951b-4764-911a-f0cff3174fb1

[0563]

TCGA-AR-A24P-01A-11D-A167-09	BRCA	dbdef82a-3d37-4cfb-a70b-9b69ada0e732
TCGA-AR-A24Q-01A-12D-A167-09	BRCA	a9d691f2-ad2a-4a3b-ae30-ed4af96d75f2
TCGA-AR-A24R-01A-11D-A167-09	BRCA	baf43433-0001-4495-a37f-9132eb213157
TCGA-AR-A24S-01A-11D-A167-09	BRCA	aad32a56-5b98-433e-bb6e-48e09a027db6
TCGA-AR-A24T-01A-11D-A167-09	BRCA	09991de6-2e8e-476f-987b-98d9a85dac7d
TCGA-AR-A24U-01A-11D-A167-09	BRCA	567ede6c-df03-4642-8cbc-a269769ce1a1
TCGA-AR-A24V-01A-21D-A167-09	BRCA	bb77af66-bb8f-4590-9be8-5f729373c555
TCGA-AR-A24W-01A-11D-A17G-09	BRCA	454e7cd4-8424-4cad-8fbb-f69affa5d1bf
TCGA-AR-A24X-01A-11D-A167-09	BRCA	53d55f5a-df86-44d7-a3a2-2dccc2557b7b
TCGA-AR-A24Z-01A-11D-A167-09	BRCA	c11f2060-d3fb-4e3d-8058-b8cce44af519
TCGA-AR-A250-01A-31D-A167-09	BRCA	f7d9a372-fcd1-4462-9e0b-7eb46ddb68fd
TCGA-AR-A251-01A-12D-A167-09	BRCA	68b4de6d-352d-44e8-911a-f4541f28fe78
TCGA-AR-A252-01A-11D-A167-09	BRCA	e800d9b3-32a1-48eb-840b-9a3bec9d1ffe
TCGA-AR-A254-01A-21D-A167-09	BRCA	fe2bdac0-832e-4268-bd8f-5dceffda1979
TCGA-AR-A255-01A-11D-A167-09	BRCA	505f1398-0bd8-4f1c-a142-651605158bf3
TCGA-AR-A256-01A-11D-A167-09	BRCA	ea43434b-197e-48ac-ae2e-46bc7f3776de
TCGA-B6-A0I2-01A-11W-A050-09	BRCA	a9cae7c8-a62b-46ad-a98b-82e6b5fddf00
TCGA-B6-A0I5-01A-11W-A100-09	BRCA	f1139266-fade-4d27-ac67-60870e666295
TCGA-B6-A0I6-01A-11D-A128-09	BRCA	a876398c-5b1d-444f-a360-5fe2db697480
TCGA-B6-A0I8-01A-11W-A050-09	BRCA	ba80b13a-e20a-441b-b845-b617ce861ce7
TCGA-B6-A0I9-01A-11W-A050-09	BRCA	d2291482-9bbb-4f8f-a65b-c0737cf3acea
TCGA-B6-A0IA-01A-11W-A050-09	BRCA	f7e5ada6-8f53-4765-a874-5ee9d258ad6a
TCGA-B6-A0IB-01A-11W-A050-09	BRCA	ff80d5cd-7aed-499f-a472-153cc40f65de
TCGA-B6-A0IC-01A-11W-A050-09	BRCA	f23fd730-0a18-4e3b-a2ed-f1a4231c2b53
TCGA-B6-A0IE-01A-11W-A050-09	BRCA	4cb39f50-5031-4b08-baa3-1a366ada6514
TCGA-B6-A0IG-01A-11W-A050-09	BRCA	e8046519-d928-4fd3-b3e2-84585aa4f022
TCGA-B6-A0IH-01A-11D-A10Y-09	BRCA	4a4488b9-74d9-4eb1-a7ef-c894c32db942
TCGA-B6-A0IJ-01A-11W-A050-09	BRCA	c63f9ddb-6301-400e-a0e8-197eea2efe75
TCGA-B6-A0IK-01A-12W-A071-09	BRCA	c5b1f426-562e-44e4-bcce-ce2ff6d969e8
TCGA-B6-A0IM-01A-11W-A050-09	BRCA	e99a4753-10db-4823-953d-e878a90e6b01
TCGA-B6-A0IN-01A-11W-A050-09	BRCA	ee2e9198-cea3-4a54-b96b-834a70c30d2f
TCGA-B6-A0IO-01A-11W-A050-09	BRCA	648cee86-f2e7-45a0-abf2-0ab0037e2eee
TCGA-B6-A0IP-01A-11D-A045-09	BRCA	94250f1c-d514-4dd2-b488-a93bf111784
TCGA-B6-A0IQ-01A-11W-A050-09	BRCA	583964cf-84ad-4ef1-90d1-2f6bfbef245a
TCGA-B6-A0RE-01A-11W-A071-09	BRCA	db2bd5cf-f0a7-4874-89eb-15029447dae1
TCGA-B6-A0RG-01A-11W-A071-09	BRCA	9431c642-610e-4325-97b8-8b4c5c81cad
TCGA-B6-A0RH-01A-21D-A10Y-09	BRCA	6e59b987-b4f0-4078-af2d-482c299103b6
TCGA-B6-A0RI-01A-11W-A071-09	BRCA	50d83050-b98c-4a1a-a673-91dbc67c37c6
TCGA-B6-A0RL-01A-11D-A099-09	BRCA	0d28966d-e03b-4b2a-ba07-b8f195efc29b
TCGA-B6-A0RM-01A-11D-A099-09	BRCA	3e03385e-f0fa-4e11-8bed-c6316802e1a9
TCGA-B6-A0RN-01A-12D-A099-09	BRCA	bbcb493-2937-4a7b-8454-0abbbb379927

[0564]

TCGA-B6-A0RO-01A-22D-A099-09	BRCA	05e12ff8-023b-4ac1-b35d-f97b42e3da7a
TCGA-B6-A0RP-01A-21D-A099-09	BRCA	e1b4b449-b885-44bb-9054-9e97d6603cad
TCGA-B6-A0RQ-01A-11D-A10Y-09	BRCA	f425edf3-0d08-49bf-94f6-f03343873a6c
TCGA-B6-A0RS-01A-11D-A099-09	BRCA	6b3ff733-402d-4390-8f57-57a9ad9b9969
TCGA-B6-A0RT-01A-21D-A099-09	BRCA	e1a297ed-1951-4d97-978e-56b452111ba5
TCGA-B6-A0RU-01A-11D-A099-09	BRCA	251371ac-ef46-4e11-b45e-a2aaa986a2d2
TCGA-B6-A0RV-01A-11D-A099-09	BRCA	39b0b605-29ae-4e2c-81dc-319446c807dd
TCGA-B6-A0WS-01A-11D-A10Y-09	BRCA	271d1985-1b15-4828-8261-4415ab048de9
TCGA-B6-A0WT-01A-11D-A10G-09	BRCA	5fb780fb-12bc-4195-8f0c-2c6e3cc36b49
TCGA-B6-A0WW-01A-11D-A10G-09	BRCA	b92107c5-c46f-4606-b4e9-2dab55ca4e9c
TCGA-B6-A0WV-01A-11D-A10G-09	BRCA	e9d6f59d-7d87-4fda-ab6f-e9c2501b8600
TCGA-B6-A0WX-01A-11D-A10G-09	BRCA	47b5d831-5287-4f62-b17a-6e5eff2e4184
TCGA-B6-A0WY-01A-11D-A10G-09	BRCA	c973a902-abdf-41a3-8250-57011dfef1f4
TCGA-B6-A0WZ-01A-11D-A10G-09	BRCA	f6b8b1a9-370c-4023-b8bd-934e2a3d913a
TCGA-B6-A0X0-01A-21D-A10Y-09	BRCA	264fb6ef-65be-48fd-8216-6c493b620ad8
TCGA-B6-A0X1-01A-11D-A10G-09	BRCA	a492abf9-0cd3-402c-89e2-c49d650ef540
TCGA-B6-A0X4-01A-11D-A10G-09	BRCA	edbe95af-e727-4d0f-a2a4-a3c9f2afa901
TCGA-B6-A0X5-01A-21D-A10G-09	BRCA	da42f10b-d515-4678-a038-ed9c92a8b56b
TCGA-B6-A0X7-01A-11D-A10M-09	BRCA	be5f93af-844a-4adb-ad89-05bfeefa58cd
TCGA-B6-A1KC-01B-11D-A159-09	BRCA	fc3e822f-150d-47a7-a346-10919b42aa8c
TCGA-B6-A1KF-01A-11D-A13L-09	BRCA	fbfbcb76-0524-4772-b918-1e8599a09d7f
TCGA-B6-A1KI-01A-11D-A14K-09	BRCA	d9374702-8fc6-48c0-bec5-5c1105e641dc
TCGA-B6-A1KN-01A-11D-A13L-09	BRCA	c1ad09c8-4237-48f0-b04c-7ee8ccaf8cf1
TCGA-BH-A0AU-01A-11D-A12Q-09	BRCA	d06209b8-8aba-44d8-b94a-990861c2324a
TCGA-BH-A0AV-01A-31D-A10Y-09	BRCA	9032b7fe-e38a-4641-a45e-67041668adc4
TCGA-BH-A0AW-01A-11W-A071-09	BRCA	82057159-dd32-49fd-9ee7-82b4668f39c3
TCGA-BH-A0AZ-01A-21D-A12Q-09	BRCA	e6d90bb8-ad96-4cb8-a96f-a8202fbc58f
TCGA-BH-A0B0-01A-21D-A10Y-09	BRCA	4680fd93-33c8-4aee-942b-5c616acd02cf
TCGA-BH-A0B1-01A-12W-A071-09	BRCA	de20290a-1560-41fd-896b-a3ae1103423e
TCGA-BH-A0B4-01A-11W-A019-09	BRCA	83bee702-eb97-4216-a47e-d4e4eece279a
TCGA-BH-A0B5-01A-11D-A12Q-09	BRCA	dfa0f8ea-ae94-4673-9751-f6cdad26022a
TCGA-BH-A0B9-01A-11W-A071-09	BRCA	c57595bb-7953-4611-b0d1-3c2c40feb3b9
TCGA-BH-A0BD-01A-11W-A050-09	BRCA	eba2178f-6235-49c1-a49e-98de8ffdc6a0
TCGA-BH-A0BF-01A-21D-A12Q-09	BRCA	39221056-704b-4a23-9b8d-3178dd9e790d
TCGA-BH-A0BG-01A-11D-A10Y-09	BRCA	923ee16a-2c42-46ee-b2cb-82075f2dd603
TCGA-BH-A0BP-01A-11D-A10Y-09	BRCA	51405ef1-e844-4316-be17-85e8ad1de4a3
TCGA-BH-A0BR-01A-21W-A12T-09	BRCA	df82226e-2242-418b-9f5f-0a5e531826a4
TCGA-BH-A0BS-01A-11D-A12Q-09	BRCA	81e4b7a4-8d94-4d31-9c08-325ee04f5f36
TCGA-BH-A0BT-01A-11D-A12Q-09	BRCA	2299036e-7099-4b53-9143-5935442c3310
TCGA-BH-A0BZ-01A-31D-A12Q-09	BRCA	1f07765a-3f2b-4b6f-88ef-0d7aab17a758
TCGA-BH-A0C1-01B-11D-A12B-09	BRCA	adebc709-8059-43c3-ad0e-a102fa1536ff

[0565]

TCGA-BH-A0C3-01A-21D-A12Q-09	BRCA	ec57ee0f-949e-4eee-91c2-dd129d657065
TCGA-BH-A0C7-01B-11D-A10Y-09	BRCA	ba3b30c5-8179-49bd-aacd-53326bf356f8
TCGA-BH-A0DD-01A-31D-A12Q-09	BRCA	1a59cd97-2ee8-4f82-b542-e2f35171bc01
TCGA-BH-A0DG-01A-21D-A12Q-09	BRCA	ec4d4cbc-d5d1-418d-a292-cad9576624fd
TCGA-BH-A0DI-01A-21D-A12Q-09	BRCA	3777748c-5614-4826-8cde-eb7ecefb8101
TCGA-BH-A0DO-01B-11D-A12B-09	BRCA	14649437-79a6-40bd-87b1-a278bf2dcda
TCGA-BH-A0DS-01A-11W-A071-09	BRCA	6cfb5de9-ef59-4bc0-9ec2-f9bd5a9f2aee
TCGA-BH-A0DT-01A-21D-A12B-09	BRCA	30dbe353-86d5-40ed-84c2-dbddf7beb17b
TCGA-BH-A0DV-01A-21D-A12Q-09	BRCA	24ee6b1d-3594-4d12-91b3-8ad1b3e98f28
TCGA-BH-A0DX-01A-11D-A10Y-09	BRCA	bca403d9-48ff-4534-ba33-94b8fb9fee0f
TCGA-BH-A0E2-01A-11W-A071-09	BRCA	2703ce22-3ffa-4094-b3f1-1f573b5204a9
TCGA-BH-A0E6-01A-11W-A050-09	BRCA	1e55939a-ae58-4ed9-8a6e-01bae8ac12f7
TCGA-BH-A0E7-01A-11W-A050-09	BRCA	1ddc3a98-e0b9-4b8e-b3d3-9d39eb7d8264
TCGA-BH-A0E9-01B-11D-A10Y-09	BRCA	48ccd30d-0c71-4117-8ccb-013986f14e95
TCGA-BH-A0EA-01A-11D-A10Y-09	BRCA	561b8777-801a-49ed-a306-e7dafeb044b6
TCGA-BH-A0EB-01A-11W-A050-09	BRCA	3861ca01-bcc3-42a9-835d-1ef9f1a053bd
TCGA-BH-A0EE-01A-11W-A050-09	BRCA	68d16e6a-20a5-428f-89d0-a8a0deda80cc
TCGA-BH-A0EI-01A-11D-A10Y-09	BRCA	ee8e93e0-d08c-400e-8ed7-ae56d7aefbec
TCGA-BH-A0GY-01A-11W-A071-09	BRCA	db589949-1630-45b2-b09b-0312d3efd60b
TCGA-BH-A0GZ-01A-11W-A071-09	BRCA	068bd892-6fee-46c2-945f-34a6c6804070
TCGA-BH-A0H0-01A-11W-A071-09	BRCA	69110467-4cf5-4b5d-a2dd-b1e91e786959
TCGA-BH-A0H3-01A-11D-A12Q-09	BRCA	12d7dc75-2e4f-42f6-a067-fe6d7118a0b6
TCGA-BH-A0H6-01A-21W-A071-09	BRCA	bbed00d2-9791-464d-a1ba-28fd56a0504e
TCGA-BH-A0HA-01A-11D-A12Q-09	BRCA	95f2ee35-a485-4995-8205-01623d97da2d
TCGA-BH-A0HB-01A-11W-A071-09	BRCA	ed5f1077-62c1-43d8-8a27-56521bbdd8a5
TCGA-BH-A0HI-01A-11D-A099-09	BRCA	507213d0-ef1c-400c-8724-24cd6a39feb8
TCGA-BH-A0HL-01A-11W-A050-09	BRCA	1fd1db26-79e0-4018-8548-8fd20a96c479
TCGA-BH-A0HN-01A-11D-A099-09	BRCA	ada199c5-8015-481f-a46e-46fa42646cd8
TCGA-BH-A0HO-01A-11W-A050-09	BRCA	354172e7-3e54-4ec4-88fa-fd7781cc86ae
TCGA-BH-A0HP-01A-12D-A099-09	BRCA	ad52a8fb-7a76-4aa0-95fb-d6edab0fe2b2
TCGA-BH-A0HQ-01A-11W-A050-09	BRCA	f03af67f-3119-4ee4-a4b0-227d36f493ba
TCGA-BH-A0HU-01A-11W-A050-09	BRCA	b46f2619-5937-4847-bb38-fe6022225ab9
TCGA-BH-A0HW-01A-11W-A050-09	BRCA	706ec3be-bd65-4f42-b5cc-603f7f62c91a
TCGA-BH-A0HX-01A-21W-A071-09	BRCA	27df78cd-1f39-42f3-92e6-56664d4c472c
TCGA-BH-A0HY-01A-11W-A071-09	BRCA	a63c2000-9e41-4897-8b01-4723c382096e
TCGA-BH-A0RX-01A-21D-A099-09	BRCA	48115e9a-5027-455a-a88e-c3d991dbf966
TCGA-BH-A0W3-01A-11D-A10G-09	BRCA	3fa14183-e0c5-4dc2-bb4a-d8dd42f6578b
TCGA-BH-A0W4-01A-11D-A10G-09	BRCA	fdafddde-aff1-42b4-bf94-a95861eac5f3
TCGA-BH-A0W5-01A-11D-A10G-09	BRCA	aca1d737-c24c-49fd-86c0-ab2b29cd28de
TCGA-BH-A0W7-01A-11D-A10Y-09	BRCA	7d20774c-6aac-4eb0-a876-1be14e0f3004
TCGA-BH-A0WA-01A-11D-A10G-09	BRCA	4076f947-a1f0-4101-9a79-79828eb3bbe3

[0566]

TCGA-BH-A18F-01A-11D-A12B-09	BRCA	d414b3fe-b768-4a98-b285-5284bffa66f9
TCGA-BH-A18H-01A-11D-A12B-09	BRCA	d3c1b990-aae2-45f8-be28-8ccd192a0fab
TCGA-BH-A18I-01A-11D-A12B-09	BRCA	f0ca4831-d56d-4bae-b304-bb43c5d2f09b
TCGA-BH-A18J-01A-11D-A12B-09	BRCA	fd9923db-2a27-432e-a0c6-4c44e6ee1f53
TCGA-BH-A18K-01A-11D-A12B-09	BRCA	f75de986-bc8a-4ffe-9b35-011ee3a1446
TCGA-BH-A18L-01A-32D-A12B-09	BRCA	883cd3c9-2681-4822-8b22-29149a027514
TCGA-BH-A18M-01A-11D-A12B-09	BRCA	0e548c1e-cbb7-4432-8112-bb262a1ef9d9
TCGA-BH-A18N-01A-11D-A12B-09	BRCA	13c38ac4-c410-4602-83e3-9b80b4f93839
TCGA-BH-A18P-01A-11D-A12B-09	BRCA	add624a3-57e9-46be-9bcc-3e53d7c2dfb7
TCGA-BH-A18Q-01A-12D-A12B-09	BRCA	a4de6680-33c3-4f6f-8696-453470a00bcb
TCGA-BH-A18R-01A-11D-A12B-09	BRCA	42facac2-81d9-4a9f-b4f6-1de89a7662fc
TCGA-BH-A18S-01A-11D-A12B-09	BRCA	a01c12fc-a33e-4a06-8b69-ebe6d4f59c2b
TCGA-BH-A18T-01A-11D-A12B-09	BRCA	4e0ddfc8-e847-4132-bdce-aaee2e027b28
TCGA-BH-A18U-01A-21D-A12B-09	BRCA	a8400863-c145-4c6c-bcf3-e4cc4d816d22
TCGA-BH-A18V-01A-11D-A12B-09	BRCA	6150dd25-a8f4-4d9f-9da0-f956855ab67d
TCGA-BH-A18W-01A-11D-A17G-09	BRCA	ca100ef0-be45-415f-909d-7172261d0084
TCGA-BH-A18X-01A-11D-A135-09	BRCA	20131381-8a11-425d-8954-980e6ec7c427
TCGA-BH-A18Y-01A-11D-A135-09	BRCA	7ecda44b-e942-4077-9d18-2a844ec53c9d
TCGA-BH-A18Z-01A-11D-A135-09	BRCA	9bd66613-68ad-42c1-ab43-dac1386027f9
TCGA-BH-A19A-01A-11D-A135-09	BRCA	dc578e75-e63c-4bdf-abfa-e2d063c9cd6d
TCGA-BH-A19B-01A-11D-A135-09	BRCA	43fbc2a9-078a-4be2-b67c-b855329091f0
TCGA-BH-A19C-01A-11D-A135-09	BRCA	c6f4b1b6-a8dd-4a9a-a500-b14a738fe18f
TCGA-BH-A19D-01A-11D-A13L-09	BRCA	537b1685-0882-48ee-a38a-a05b5d1c8ba1
TCGA-BH-A19E-01A-11D-A13L-09	BRCA	7e035023-8ea9-4504-8f03-9573745cb6ef
TCGA-BH-A19F-01A-11D-A135-09	BRCA	3903b485-366d-4318-b17d-a0194f032bd8
TCGA-BH-A19G-01A-31D-A13L-09	BRCA	a5c67494-d843-4b14-ba9c-d077396ed2dc
TCGA-BH-A19H-01A-12D-A13L-09	BRCA	82121518-98d6-4db6-8be4-74bbe232a9ed
TCGA-BH-A19I-01A-11D-A13L-09	BRCA	34eb095d-3d44-4c59-9ef5-94592ba97900
TCGA-BH-A19J-01A-11D-A13L-09	BRCA	030cfc8a-7b43-4d73-8bfa-b68a47749e49
TCGA-BH-A19K-01A-11D-A13L-09	BRCA	84c77098-03d0-4b22-afb1-797703e85c6c
TCGA-BH-A19L-01A-11W-A14Q-09	BRCA	b372b5cd-4c38-4cd3-95e0-8708ce5437e7
TCGA-BH-A19M-01A-11D-A13L-09	BRCA	5e71fc3a-a2f4-4899-9c1f-8fee1ef29e2e
TCGA-BH-A19N-01A-11D-A13L-09	BRCA	311f2f1a-75c8-4fee-b31d-0815d71a3173
TCGA-BH-A19O-01A-12D-A13L-09	BRCA	fd6bd486-6371-4892-863e-64838fcea624
TCGA-BH-A19P-01A-11D-A13L-09	BRCA	dc62eafd-b5ad-42b4-9665-11ba6b22cff5
TCGA-BH-A19Q-01A-11D-A13L-09	BRCA	bb84cbb1-7244-4d92-8977-a37dbafc47b4
TCGA-BH-A19R-01A-11D-A13L-09	BRCA	7cb17736-03da-4f77-8397-145585a25b1e
TCGA-BH-A19S-01A-11D-A13L-09	BRCA	b92d776e-31ff-4273-82ea-982c4c26394b
TCGA-BH-A19T-01A-11D-A13L-09	BRCA	a589f5ac-105c-45d6-96e1-55e3080f999c
TCGA-BH-A19U-01A-11D-A14G-09	BRCA	9efd4bfb-d4e4-487e-8d1c-a19c2d62e3cf
TCGA-BH-A201-01A-11D-A14K-09	BRCA	df6e619f-67a5-49f3-9768-4826aa2c9d1b

[0567]

TCGA-BH-A202-01A-11D-A14K-09	BRCA	e6feb69a-8827-4d43-94aa-036ef5150549
TCGA-BH-A203-01A-12D-A167-09	BRCA	128b9209-2201-428c-87e7-65690bfe3875
TCGA-BH-A204-01A-11D-A159-09	BRCA	2454d30f-1ca5-4f01-bfce-6ae10e84e75a
TCGA-BH-A208-01A-11D-A159-09	BRCA	ae749fbb-6de7-4c51-b9d6-80a2ce7b5a29
TCGA-BH-A209-01A-11D-A17G-09	BRCA	4eaf8116-4733-4865-8e22-5d03887bbc9b
TCGA-BH-A28Q-01A-11D-A16D-09	BRCA	0698379c-8f4e-460d-b7da-d3f6179dafd7
TCGA-C8-A12K-01A-21D-A10Y-09	BRCA	bcf92c27-3aa7-4449-9c7a-fc715789788f
TCGA-C8-A12L-01A-11D-A10Y-09	BRCA	998a465a-d084-4d7f-8c02-8c5be1e1ee27
TCGA-C8-A12M-01A-11D-A135-09	BRCA	9a0a7b93-da6e-45b7-9a6f-190d79552b49
TCGA-C8-A12N-01A-11D-A10Y-09	BRCA	e2af7f0c-3cf4-4ffe-b764-b4fd83bf7694
TCGA-C8-A12O-01A-11D-A10Y-09	BRCA	51dbda2a-106b-4597-aa49-609b677866c8
TCGA-C8-A12P-01A-11D-A10Y-09	BRCA	540fe594-0186-40d3-b519-c1ccebe82247
TCGA-C8-A12Q-01A-11D-A10Y-09	BRCA	b6b4af38-7ebb-4fa8-9876-6d88d2b1e7e4
TCGA-C8-A12T-01A-11D-A10Y-09	BRCA	961fae8a-d944-4866-b198-ea6f1e59a979
TCGA-C8-A12U-01A-11D-A10Y-09	BRCA	444a1ef9-819a-41dc-baef-22057225efcd
TCGA-C8-A12V-01A-11D-A10Y-09	BRCA	b8728982-8254-4aa8-baa5-aaeb6d852260
TCGA-C8-A12W-01A-11D-A10Y-09	BRCA	5fb924d9-3201-491b-90b1-fe8a6320b2d7
TCGA-C8-A12X-01A-11D-A10Y-09	BRCA	fl33a2e3-73a2-40b8-855f-e819e4d11630
TCGA-C8-A12Y-01A-11D-A12B-09	BRCA	d5c0a1a0-3d38-497b-9f47-107f06659cb1
TCGA-C8-A12Z-01A-11D-A10Y-09	BRCA	ae68cac5-e561-4094-98fa-2303cdaa6dbb
TCGA-C8-A130-01A-31D-A10Y-09	BRCA	da70101d-10c2-47ab-bce1-7757debb08a2
TCGA-C8-A131-01A-11D-A10Y-09	BRCA	df8c72f3-ca4f-4a15-8d58-976dc796570
TCGA-C8-A132-01A-31D-A10Y-09	BRCA	c038ab30-af2f-4771-bf82-dcf19f32efab
TCGA-C8-A133-01A-32D-A12B-09	BRCA	641e848d-e3e2-46a7-ad42-5e5672639816
TCGA-C8-A134-01A-11D-A10Y-09	BRCA	a3e8738b-2456-4f08-bb3d-5debb4265f85
TCGA-C8-A135-01A-11D-A10Y-09	BRCA	6b47c22f-8b4e-40fd-9a12-18b539521224
TCGA-C8-A137-01A-11D-A10Y-09	BRCA	08778f40-d895-46f1-8e7b-122fc598418b
TCGA-C8-A138-01A-11D-A10Y-09	BRCA	f3474e56-8457-4f0b-8a2f-58fdd8f58607
TCGA-C8-A1HE-01A-11D-A188-09	BRCA	8314bada-5bd3-4cd2-b308-4cb2db64de94
TCGA-C8-A1HF-01A-11D-A135-09	BRCA	508a26f2-d117-44aa-b579-00a119b8bcc4
TCGA-C8-A1HG-01A-11D-A135-09	BRCA	ba937e3d-30b7-4446-84fb-5177831a4843
TCGA-C8-A1HI-01A-11D-A135-09	BRCA	75dc3bff-75da-4734-b930-a18fd3d1ebfe
TCGA-C8-A1HJ-01A-11D-A13L-09	BRCA	a62c3601-b90f-402f-8212-ffdfde3c6df8
TCGA-C8-A1HK-01A-21D-A13L-09	BRCA	357e0b08-fa33-4f58-92b0-d7293b63c01d
TCGA-C8-A1HL-01A-11D-A135-09	BRCA	88c9ef88-5d85-4a4b-9c68-d9ec709a1f07
TCGA-C8-A1HM-01A-12D-A135-09	BRCA	a2f9165d-9fe7-492e-9b4c-3cb4200c6e85
TCGA-C8-A1HN-01A-11D-A135-09	BRCA	a2576147-28eb-460f-9b97-916892d801e2
TCGA-C8-A1HO-01A-11D-A13L-09	BRCA	c6fb921c-78fe-4852-b2a5-edd5a02ae923
TCGA-C8-A26V-01A-11D-A16D-09	BRCA	6c5a83f5-983f-434c-ac29-ddb84a7f1019
TCGA-C8-A26W-01A-11D-A16D-09	BRCA	d3db354e-f22c-4576-a7d7-6515f1c11002
TCGA-C8-A26X-01A-31D-A16D-09	BRCA	a5bc549a-1a1f-41b4-b548-14c448fed6c7

[0568]

TCGA-C8-A26Z-01A-11D-A16D-09	BRCA	fa4f7af6-380f-4dbd-ba6a-8c0d22f56a9c
TCGA-C8-A273-01A-11D-A16D-09	BRCA	c5e6f325-5fd0-4cff-8eaf-6e23e016f605
TCGA-C8-A274-01A-11D-A16D-09	BRCA	5e6e7c20-47b3-4f0e-a3c7-8293993e39cf
TCGA-C8-A275-01A-21D-A16D-09	BRCA	7751a837-2656-4e3b-9182-556314c4f6a3
TCGA-C8-A278-01A-11D-A167-09	BRCA	7bc48524-1f69-4d85-9d16-6db7844543bd
TCGA-C8-A27A-01A-11D-A167-09	BRCA	d0fd3dcc-4ac7-4fe9-9fb8-c0676b6faabb
TCGA-C8-A27B-01A-11D-A167-09	BRCA	11e43e41-54b8-4232-b078-5062288d3868
TCGA-D8-A13Y-01A-11D-A10Y-09	BRCA	8bb90325-028e-491a-bbaf-2cf4b3b87cd6
TCGA-D8-A13Z-01A-11D-A10Y-09	BRCA	c3722c97-80f5-4eea-bf50-5a214134bbcc
TCGA-D8-A140-01A-11D-A10Y-09	BRCA	795f051e-01c4-4b49-b179-bd18ba24433c
TCGA-D8-A141-01A-11D-A10Y-09	BRCA	807791d8-b6c0-4722-bf5c-d5fa30baffc6
TCGA-D8-A143-01A-11D-A10Y-09	BRCA	db1763d1-fcae-4a01-a0cb-3019e292aa10
TCGA-D8-A145-01A-11D-A10Y-09	BRCA	af6ca646-499a-4e0a-a194-cacf72e5810b
TCGA-D8-A146-01A-31D-A10Y-09	BRCA	9a7548dc-fc79-4ad4-a324-0e9f63c91a20
TCGA-D8-A147-01A-11D-A10Y-09	BRCA	1f292323-cafc-4e45-bb4e-f5428e1a3276
TCGA-D8-A1J9-01A-11D-A13L-09	BRCA	6627e4b1-b34c-4aa2-836e-093061442a6d
TCGA-D8-A1JB-01A-11D-A13L-09	BRCA	54621c54-b7ef-48e4-aa68-e2fe10bf0afb
TCGA-D8-A1JC-01A-11D-A13L-09	BRCA	63a9d14f-d91a-47af-8ef6-8124193aa110
TCGA-D8-A1JD-01A-11D-A13L-09	BRCA	7df92725-fa63-494d-af9d-65c6ed76e023
TCGA-D8-A1JE-01A-11D-A13L-09	BRCA	bb34512b-2432-4256-968c-d7fd38f126a
TCGA-D8-A1JF-01A-11D-A13L-09	BRCA	d31358da-639c-4fe5-9f7c-c17c31fd2865
TCGA-D8-A1JG-01B-11D-A13L-09	BRCA	0b15c6f7-8e3e-48ad-4a2-97d2ada56c44
TCGA-D8-A1JH-01A-11D-A188-09	BRCA	9f59481d-be89-4361-8cc3-3f1d46702016
TCGA-D8-A1JI-01A-11D-A13L-09	BRCA	2c6a885b-0452-492c-8829-13ba4b2ac455
TCGA-D8-A1JJ-01A-31D-A14K-09	BRCA	412f96a6-6599-40a6-9dd2-afba8c643910
TCGA-D8-A1JK-01A-11D-A13L-09	BRCA	fadaa39d-cbd2-4887-ae54-1fca12287fcf
TCGA-D8-A1JL-01A-11D-A13L-09	BRCA	425dbc9f-6bee-412a-b77a-22a2724ea4c6
TCGA-D8-A1JM-01A-11D-A13L-09	BRCA	f66d4178-34f3-4f5d-aa0a-7idd03801033
TCGA-D8-A1JN-01A-11D-A13L-09	BRCA	c83c7d48-8671-4f27-b3dd-05411fa2f784
TCGA-D8-A1JP-01A-11D-A13L-09	BRCA	1e21a355-0cb6-4a43-b134-50ff88dacf92
TCGA-D8-A1JS-01A-11D-A13L-09	BRCA	4a9181d0-d3df-4791-99f0-4db076c22a3a
TCGA-D8-A1JT-01A-31D-A13L-09	BRCA	3be3972f-4125-44c3-94d6-0ddba2008fcf
TCGA-D8-A1JU-01A-11D-A13L-09	BRCA	7bff4f75-749d-4a63-9a64-0bef1cd615ea
TCGA-D8-A1X5-01A-11D-A14G-09	BRCA	db4526d4-e344-4b5a-bb66-fd43b41764ca
TCGA-D8-A1X6-01A-11D-A14K-09	BRCA	1951aa38-481b-464c-9a78-0819312a0a93
TCGA-D8-A1X7-01A-11D-A14K-09	BRCA	7acb4232-db95-4889-942e-f1be897b4f2a
TCGA-D8-A1X8-01A-11D-A14K-09	BRCA	78c3c787-5731-4c38-8d7a-e5b503b11c36
TCGA-D8-A1X9-01A-12D-A159-09	BRCA	b5f65c3a-b922-4a81-863d-59b72b08d1bf
TCGA-D8-A1XA-01A-11D-A14G-09	BRCA	a362780b-8917-4438-9693-ec9fa84c352a
TCGA-D8-A1XB-01A-11D-A14G-09	BRCA	e5ca0f82-6fa9-4d54-adc7-385721f351f3
TCGA-D8-A1XC-01A-11D-A14G-09	BRCA	68fd3045-073d-4242-8a41-41b707fca625

[0569]

TCGA-D8-A1XF-01A-11D-A14G-09	BRCA	e1587f32-2ff9-40f3-97dd-b45b0f14be46
TCGA-D8-A1XG-01A-11D-A14G-09	BRCA	800ff536-a1d2-4213-b85e-7780851c6378
TCGA-D8-A1XJ-01A-11D-A14K-09	BRCA	a37b27a2-c3b0-4f62-82a2-94e9205b1d6e
TCGA-D8-A1XL-01A-11D-A14K-09	BRCA	28d44e6e-c73f-4788-8ad4-2bd6572f643d
TCGA-D8-A1XM-01A-21D-A14K-09	BRCA	07418962-0a82-43a2-a66f-614903ea8380
TCGA-D8-A1XO-01A-11D-A14K-09	BRCA	b5ff68a2-da74-4608-941e-dbac40153077
TCGA-D8-A1XR-01A-11D-A14K-09	BRCA	5913c8ff-26ce-4f26-909e-3ed292d3c538
TCGA-D8-A1XS-01A-11D-A14K-09	BRCA	5d302c04-302e-4040-9429-37cd672e8d53
TCGA-D8-A1XT-01A-11D-A14K-09	BRCA	bc13601e-3e03-4d7d-8e6e-5b05ff500ea3
TCGA-D8-A1XU-01A-11D-A14K-09	BRCA	55c547ee-7cc9-4b7a-aaca-22f2a8c8c3a4
TCGA-D8-A1XV-01A-11D-A14K-09	BRCA	a76adfd1-8c89-4c13-b570-5ccc47043a70
TCGA-D8-A1XW-01A-11D-A14K-09	BRCA	f29405cc-d712-4562-ac02-ca3c89fb82af
TCGA-D8-A1XY-01A-11D-A14K-09	BRCA	edb6d161-8f50-4c11-8246-487c4ea9a55d
TCGA-D8-A1XZ-01A-11D-A14K-09	BRCA	381a9211-1f2b-4c14-895b-ee7fb6eb8c7f
TCGA-D8-A1Y0-01A-11D-A14K-09	BRCA	33ff7870-fa76-4e48-a223-a8e2441d8f53
TCGA-D8-A1Y1-01A-21D-A14K-09	BRCA	2ea6e540-6e2f-48a5-99e3-27a0107d07b7
TCGA-D8-A1Y2-01A-11D-A159-09	BRCA	9dbf62eb-0de7-4410-b44b-fdf59026d8e6
TCGA-D8-A1Y3-01A-11D-A159-09	BRCA	64fa29ff-534f-4b22-b0c4-513e8657edb1
TCGA-D8-A27E-01A-11D-A16D-09	BRCA	eab47cbb-eab0-4dd6-9cd0-f2700e5b6227
TCGA-D8-A27F-01A-11D-A16D-09	BRCA	fc6d77a9-121b-48ab-a899-713c3d1319a2
TCGA-D8-A27H-01A-11D-A16D-09	BRCA	78e51220-c9f8-44b2-bc1c-b34a56af3b54
TCGA-D8-A27I-01A-11D-A16D-09	BRCA	47c0db0a-fc37-4fa0-832c-e67f089d3889
TCGA-D8-A27K-01A-11D-A16D-09	BRCA	09fa0bc7-acb3-45b0-b687-977869c31d12
TCGA-D8-A27L-01A-11D-A16D-09	BRCA	10666107-dffb-4c51-b3ee-71e70cde7c88
TCGA-D8-A27M-01A-11D-A16D-09	BRCA	cb9257f9-ca3f-4c14-a680-6632175dd526
TCGA-D8-A27N-01A-11D-A16D-09	BRCA	6a411174-582a-4c68-bb04-5ea2e504bf7c
TCGA-D8-A27P-01A-11D-A16D-09	BRCA	94011b46-74e3-41c1-a3f6-6db1821d1778
TCGA-D8-A27R-01A-11D-A16D-09	BRCA	27741c13-8d5f-43b8-8651-caf69acef0e4
TCGA-D8-A27T-01A-11D-A16D-09	BRCA	ecabcc6a-2767-4ad8-ac4f-54cc3d081b6e
TCGA-D8-A27W-01A-11D-A16D-09	BRCA	b045d675-286b-4cf8-aed4-c7ff81a78919
TCGA-E2-A105-01A-11D-A10M-09	BRCA	2441f3e0-2016-4313-8c05-486759f5dd0f
TCGA-E2-A107-01A-11D-A10M-09	BRCA	5804fc1c-063b-429d-a652-22b0de416bd6
TCGA-E2-A108-01A-13D-A10M-09	BRCA	e3e394d4-2593-4bf9-86e4-2e79d8cb8dab
TCGA-E2-A109-01A-11D-A10M-09	BRCA	3585e133-b3c1-4d90-b5f2-2b867e0ae0ec
TCGA-E2-A10A-01A-21D-A10Y-09	BRCA	cd49ccc5-a776-4307-930c-298ba6cfd7f9
TCGA-E2-A10B-01A-11D-A10M-09	BRCA	9d712002-74cb-459a-b350-e9a4b49aac13
TCGA-E2-A10C-01A-21D-A10M-09	BRCA	2750ed41-0bd4-4cf4-98f5-762957cf80b7
TCGA-E2-A10F-01A-11D-A10M-09	BRCA	530b7e22-e70a-46ef-a0e8-bf2ef814850a
TCGA-E2-A14N-01A-31D-A135-09	BRCA	00c8d151-2223-4e36-8c66-6c09e42d8777
TCGA-E2-A14O-01A-31D-A10Y-09	BRCA	d6ab6f8d-0e65-40a3-bf98-7249e4075395
TCGA-E2-A14P-01A-31D-A12B-09	BRCA	35a96ee9-113b-45cb-a999-81c13545b104

[0570]

TCGA-E2-A14Q-01A-11D-A12B-09	BRCA	ee51cf6d-351f-48f8-ab93-639c27c50e9f
TCGA-E2-A14R-01A-11D-A10Y-09	BRCA	c7212115-1007-40cf-b9b5-7b25e2f5f2a4
TCGA-E2-A14S-01A-11D-A12B-09	BRCA	78f39325-e1d0-4181-87f4-cb7f00e886d7
TCGA-E2-A14T-01A-11D-A10Y-09	BRCA	14c1c6b6-575e-416b-b219-15552b62ea74
TCGA-E2-A14V-01A-11D-A12B-09	BRCA	703314fe-bfd5-45d5-9ed5-fcdce8a19fd6
TCGA-E2-A14W-01A-11D-A12B-09	BRCA	fbdc8659-e9ec-483f-bd0a-1a24b5ada1ef
TCGA-E2-A14X-01A-11D-A10Y-09	BRCA	74039acd-5aca-4c65-818c-3b577d295be0
TCGA-E2-A14Z-01A-11D-A10Y-09	BRCA	c83eaaca-ced5-4630-abb5-ef34db888753
TCGA-E2-A150-01A-11D-A12B-09	BRCA	446064de-ff64-4113-9080-360e5bf6d5e4
TCGA-E2-A152-01A-11D-A12B-09	BRCA	b266b370-425c-4146-8b72-59248436618e
TCGA-E2-A154-01A-11D-A10Y-09	BRCA	336e39fb-d407-4ced-b7bb-e8if5329abdb
TCGA-E2-A155-01A-11D-A12B-09	BRCA	a966904f-e8dd-473c-8626-84c25d7e0d6c
TCGA-E2-A156-01A-11D-A12B-09	BRCA	26003dce-0fc6-4538-a392-c80e1ebaa1e4
TCGA-E2-A159-01A-11D-A10Y-09	BRCA	757c8a2d-90cf-4dab-a4dd-45f3cbdeaeeb
TCGA-E2-A15A-01A-11D-A12B-09	BRCA	b7e3eff1-65d5-491f-a726-35dc6752b370
TCGA-E2-A15C-01A-31D-A12B-09	BRCA	10c594a1-0843-4740-9d96-00211a9509fb
TCGA-E2-A15D-01A-11D-A10Y-09	BRCA	891295d6-4dd0-4ab4-bbce-13da7f3c30d0
TCGA-E2-A15E-01A-11D-A12B-09	BRCA	c6f107df-1186-4d6d-b5b5-2393e9369dd1
TCGA-E2-A15F-01A-11D-A10Y-09	BRCA	33edf937-b09f-49ec-8f4c-e05dee7eecl1f
TCGA-E2-A15G-01A-11D-A12B-09	BRCA	d45bb60a-e73b-4b95-8637-e8d17fcc4745
TCGA-E2-A15H-01A-11D-A12B-09	BRCA	7875c5b3-ced2-4669-a3d5-45739b850af7
TCGA-E2-A15I-01A-21D-A135-09	BRCA	9bec02b4-7cf0-4797-b1ac-253ef78a34af
TCGA-E2-A15J-01A-11D-A12Q-09	BRCA	e5fd7cbd-8fce-49e9-8d2c-d2a2e61367a5
TCGA-E2-A15O-01A-11D-A10Y-09	BRCA	39c1df91-b670-4f6b-b5ff-dbb6b6d30af
TCGA-E2-A15P-01A-11D-A10Y-09	BRCA	5f1853c2-6579-42d0-ade2-636b5de543e4
TCGA-E2-A15R-01A-11D-A10Y-09	BRCA	11799240-0275-48fe-84ef-85e188839bbe
TCGA-E2-A15S-01A-11D-A10Y-09	BRCA	01f78efa-ba0b-4263-81fd-d3d8ea1bc5fd
TCGA-E2-A15T-01A-11D-A10Y-09	BRCA	eff74709-36af-4da4-91c1-01100ddc7735
TCGA-E2-A1AZ-01A-11D-A12Q-09	BRCA	f961c932-cf37-47e8-8520-8d0d444dc94f
TCGA-E2-A1B0-01A-11D-A12Q-09	BRCA	14e3b00c-cbec-4733-8fa4-829b8e7d9808
TCGA-E2-A1B1-01A-21D-A12Q-09	BRCA	a6e77a14-e5e5-452e-a46f-5629ee8228e3
TCGA-E2-A1B4-01A-11D-A12Q-09	BRCA	a6aa4529-7996-4b66-9632-2559293db35d
TCGA-E2-A1B6-01A-31D-A12Q-09	BRCA	1aaf88fc-f7cb-4239-a420-224352194160
TCGA-E2-A1BD-01A-11D-A12Q-09	BRCA	f5ac1986-272b-48d2-9a73-4a550e38a997
TCGA-E2-A1IE-01A-11D-A188-09	BRCA	e416f05b-e7d2-479b-8068-803492e86d86
TCGA-E2-A1IF-01A-11D-A142-09	BRCA	7751c2d5-e548-4439-aac1-e7b9dce97583
TCGA-E2-A1IG-01A-11D-A142-09	BRCA	84da47a3-49e1-4f94-bea9-dd20b6627adb
TCGA-E2-A1IH-01A-11D-A188-09	BRCA	cd886e35-4201-4732-90c6-142d8fe309b1
TCGA-E2-A1II-01A-11D-A142-09	BRCA	698c8a73-c6b6-45bd-82fc-9bd0f140729d
TCGA-E2-A1IJ-01A-11D-A142-09	BRCA	3aff2da1-1647-4b95-abdb-c9db923cfe22
TCGA-E2-A1IK-01A-11D-A17G-09	BRCA	8577ac01-1274-4bd5-ab04-380eaa78d95b

[0571]

TCGA-E2-A1IL-01A-11D-A14G-09	BRCA	1540ae03-7bb4-418b-afbc-44bf3ad60a31
TCGA-E2-A1IN-01A-11D-A13L-09	BRCA	9e85559f-098e-4b0f-8034-4798789e710b
TCGA-E2-A1IO-01A-11D-A142-09	BRCA	986e9b9f-ae15-4743-a150-d6ee11f3c077
TCGA-E2-A1IU-01A-11D-A14G-09	BRCA	7fcd5fda-8155-4b48-afb9-9e7958627113
TCGA-E2-A1IL6-01A-11D-A13L-09	BRCA	f610239f-5610-4d7b-bc31-ae3ccb9c425d
TCGA-E2-A1L7-01A-11D-A142-09	BRCA	33a09072-6554-4d46-b738-0852624940af
TCGA-E2-A1L8-01A-11D-A13L-09	BRCA	04a7762f-2cbb-498b-ab4e-921406c1aec0
TCGA-E2-A1L9-01A-11D-A13L-09	BRCA	a50cd2b2-913d-41bf-94ad-45464547b348
TCGA-E2-A1LA-01A-11D-A142-09	BRCA	bdcd4800-3258-446f-b6e5-3c8e2f46c656
TCGA-E2-A1LB-01A-11D-A142-09	BRCA	377b1816-61e1-431a-9952-71e4d58bbd48
TCGA-E2-A1LG-01A-21D-A14K-09	BRCA	7cdbe0e8-f614-4f54-b864-fd6b39e8ef1c
TCGA-E2-A1LH-01A-11D-A14G-09	BRCA	605f1d27-db45-449a-a68f-4888b8c786a1
TCGA-E2-A1LI-01A-12D-A159-09	BRCA	c812374c-8bc9-4ccf-9157-fbd9d162ee1e
TCGA-E2-A1LK-01A-21D-A14G-09	BRCA	4e84eed6-82a8-4e91-b0fd-61ec6ef69ce9
TCGA-E2-A1LL-01A-11D-A142-09	BRCA	47312f61-5ef4-4f25-9320-8fbb4758790e
TCGA-E2-A1LS-01A-12D-A159-09	BRCA	40087f80-85f6-4cc4-95c9-0639153dd3f4
TCGA-E9-A1N3-01A-12D-A159-09	BRCA	6c3891a9-baa9-4309-9974-d82fd5f97417
TCGA-E9-A1N4-01A-11D-A14K-09	BRCA	a3784a48-47a7-4587-91dd-5b8873a24ca9
TCGA-E9-A1N5-01A-11D-A14G-09	BRCA	432a9f5e-0f2a-4cd2-a910-ee9ee30c1ff3
TCGA-E9-A1N8-01A-11D-A142-09	BRCA	cac57844-0e46-489b-8d94-cccc5788c050
TCGA-E9-A1N9-01A-11D-A14G-09	BRCA	2aa7a1db-40a5-421b-97ab-1031e6fa7f04
TCGA-E9-A1NA-01A-11D-A142-09	BRCA	a3d223eb-20e6-40b9-9f07-e5f865bd2439
TCGA-E9-A1NC-01A-12W-A16L-09	BRCA	2ba4c398-b94b-49f8-bb88-9d0cb3347d2c
TCGA-E9-A1ND-01A-11D-A142-09	BRCA	8e72652d-3b99-47b2-87fe-04b96b243722
TCGA-E9-A1NE-01A-21D-A14K-09	BRCA	dbd34322-ac40-41f0-acc7-7bfd06afdf67
TCGA-E9-A1NF-01A-11D-A14G-09	BRCA	cd428bec-fc31-4d2d-9e6c-c8f30608d797
TCGA-E9-A1NG-01A-21D-A14K-09	BRCA	1cbf389d-1ec8-4543-880f-4ef64c55a44b
TCGA-E9-A1NH-01A-11D-A14G-09	BRCA	13c312ec-0add-4758-ab8d-c193e2e08c6d
TCGA-E9-A1NI-01A-11W-A16H-09	BRCA	3bf0b169-f870-4887-be06-414f20f1dcf0
TCGA-E9-A1QZ-01A-21D-A167-09	BRCA	2d47b244-e5e4-4645-91cb-71de1d685a95
TCGA-E9-A1R0-01A-22D-A16D-09	BRCA	c09eaa03-c14c-4a96-a505-4d999e45270e
TCGA-E9-A1R2-01A-11D-A14G-09	BRCA	b321a2d9-5345-4891-b450-bfd696c6cfb0
TCGA-E9-A1R3-01A-31D-A14K-09	BRCA	ba6af877-7a23-4738-a867-01a5dd8a8050
TCGA-E9-A1R4-01A-21D-A14G-09	BRCA	15d9c916-a12e-48a0-8a0f-8c240c54bd37
TCGA-E9-A1R5-01A-11D-A14K-09	BRCA	a04ba6e9-2be4-4cab-96d8-0820e0390d84
TCGA-E9-A1R6-01A-11D-A14G-09	BRCA	b8a1805d-a43a-4433-a90b-01715e8cc554
TCGA-E9-A1R7-01A-11D-A14K-09	BRCA	b3991854-6634-4428-bef7-a7d9ad9cca30
TCGA-E9-A1RA-01A-11D-A14G-09	BRCA	6d067461-2002-468e-934d-2721f6cb97ff
TCGA-E9-A1RB-01A-11D-A17G-09	BRCA	2ce0333c-deca-4199-a06c-edea43c5575fc
TCGA-E9-A1RC-01A-11D-A159-09	BRCA	5b5e7eb2-8efc-4681-ab8c-49a9cc4ac6d6
TCGA-E9-A1RD-01A-11D-A159-09	BRCA	23f7a698-eab1-40f1-926c-c95d4ed8213d

[0572]

TCGA-E9-A1RE-01A-11D-A159-09	BRCA	4a9c0873-f496-48a4-853c-2b41b2dbaa9e
TCGA-E9-A1RF-01A-11D-A159-09	BRCA	43983619-d863-4816-a334-445f6ca36541
TCGA-E9-A1RG-01A-11D-A14G-09	BRCA	81896525-0e3f-47ff-9b0d-95b45aef718c
TCGA-E9-A1RH-01A-21D-A167-09	BRCA	2ecb84c0-c307-4fa9-85e3-2f722dd365a3
TCGA-E9-A1RI-01A-11D-A167-09	BRCA	661c0074-dac9-44c6-bebc-202cfb9fb735
TCGA-E9-A226-01A-21D-A159-09	BRCA	866e5e9b-4e6c-49e2-9ea6-560f9bd99c2b
TCGA-E9-A227-01A-11D-A159-09	BRCA	15eb25c4-f4a7-446e-b654-ac39ccd2cf00
TCGA-E9-A228-01A-31D-A159-09	BRCA	4a804a8d-7dc8-4b5b-9537-b7f8f7133bda
TCGA-E9-A229-01A-31D-A17G-09	BRCA	a27fa57d-d1ad-4534-a933-0fdcc5f06a8c
TCGA-E9-A22A-01A-11D-A159-09	BRCA	25bf7831-6878-4bac-b23d-e94a555b2232
TCGA-E9-A22B-01A-11D-A159-09	BRCA	e46a5d19-2dd7-4c34-8fff-6276278c58b3
TCGA-E9-A22D-01A-11D-A159-09	BRCA	3dfdc7fd-3f69-4297-a4cf-1a05b75d302f
TCGA-E9-A22E-01A-11D-A159-09	BRCA	a1d7dafc-a755-44a6-b45b-dc6aae309d3e
TCGA-E9-A22G-01A-11D-A159-09	BRCA	2be1b92a-6041-4d2b-9cf8-b9723921987f
TCGA-E9-A22H-01A-11D-A159-09	BRCA	42993dbb-b99b-4b48-8038-05cf14fec886
TCGA-E9-A243-01A-21D-A167-09	BRCA	c6bb16c6-cb0f-44c6-93e7-6c55d0958f82
TCGA-E9-A244-01A-11D-A167-09	BRCA	9edf63e8-ae94-4b2f-8521-b56dadec21cd5
TCGA-E9-A245-01A-22D-A16D-09	BRCA	bdd591f9-21d1-4ce5-bfde-30e7ac3d440a
TCGA-E9-A247-01A-11D-A167-09	BRCA	7c184a2b-d857-444a-936c-43c38a196df9
TCGA-E9-A248-01A-11D-A167-09	BRCA	fee90b4e-f005-4b40-a9af-d1e590b1e8a8
TCGA-E9-A249-01A-11D-A167-09	BRCA	2799ad7e-d6f0-4919-b7f6-1e957b4c74f8
TCGA-E9-A24A-01A-11D-A167-09	BRCA	d11d3770-a4f4-4d15-94f4-149cca27d391
TCGA-E9-A295-01A-11D-A16D-09	BRCA	f3d5e986-046f-4f75-8abc-67a3b99f742d
TCGA-EW-A1IW-01A-11D-A13L-09	BRCA	8b8732c3-78b1-409b-bc8c-c482575361bb
TCGA-EW-A1IX-01A-12D-A142-09	BRCA	01ea194f-dc06-4e15-9b9e-1c73668040e0
TCGA-EW-A1IY-01A-11D-A188-09	BRCA	01d3fddf-b447-4925-a5cb-c5fd70e97278
TCGA-EW-A1IZ-01A-11D-A188-09	BRCA	18db4143-48cc-424c-8d23-46cf23056528
TCGA-EW-A1J1-01A-11D-A188-09	BRCA	4b8d51b3-8393-45d4-a73d-3c22c561d6f3
TCGA-EW-A1J2-01A-21D-A13L-09	BRCA	e906931e-dc1a-434c-96cd-58088762f1e7
TCGA-EW-A1J3-01A-11D-A13L-09	BRCA	ac13b81a-ca05-432c-918a-0e9c8170bf46
TCGA-EW-A1J5-01A-11D-A13L-09	BRCA	98bb3025-0637-4106-8621-12df7b5d662f
TCGA-EW-A1J6-01A-11D-A188-09	BRCA	d95c5cb1-d081-47fa-8ac0-1ade7652a0af
TCGA-EW-A1OV-01A-11D-A142-09	BRCA	e27ca8f5-3f76-4531-87ea-ba3a44f6830d
TCGA-EW-A1OX-01A-11D-A142-09	BRCA	7828f9cf-aa93-44a0-8070-efd90a677f0
TCGA-EW-A1OY-01A-11D-A142-09	BRCA	925323a2-ca03-48f4-8c37-1a8a6f8a6daa
TCGA-EW-A1OZ-01A-11D-A142-09	BRCA	a73152be-2293-403d-940b-74ac05810808
TCGA-EW-A1P0-01A-11D-A142-09	BRCA	6475f4dd-782c-411a-b7ce-9e9ebd0753b8
TCGA-EW-A1P1-01A-31D-A14G-09	BRCA	28a56927-bab8-4a8c-be11-f46e37ea34c1
TCGA-EW-A1P3-01A-11D-A142-09	BRCA	e783933d-1c24-4cd5-82b7-0d680f9c3c22
TCGA-EW-A1P4-01A-21D-A142-09	BRCA	204e4ef3-e6b8-469f-9024-56c6f6f07afd
TCGA-EW-A1P5-01A-11D-A142-09	BRCA	84b4da42-9b73-4448-9185-a12857ab422f

[0573]

TCGA-EW-A1P6-01A-11D-A142-09	BRCA	eef5cea9-82f6-4001-8e2c-701e43a9787a
TCGA-EW-A1P7-01A-21D-A142-09	BRCA	402abf40-5a01-467d-a5be-b9101743f34b
TCGA-EW-A1P8-01A-11D-A142-09	BRCA	e55f338f-97e2-4394-ae23-c92606069485
TCGA-EW-A1PA-01A-11D-A142-09	BRCA	56c8aca4-b3bd-4791-b05d-0b2338b6346d
TCGA-EW-A1PB-01A-11D-A142-09	BRCA	9ddf2119-a222-4fa5-a9f3-0bec7eeea36b
TCGA-EW-A1PD-01A-11D-A142-09	BRCA	5a288561-bf14-4cb9-b2f5-9ece0e038319
TCGA-EW-A1PE-01A-11D-A142-09	BRCA	54377bac-8f52-4116-b7e5-b71a8a721ac4
TCGA-EW-A1PG-01A-11D-A142-09	BRCA	bd3801e2-c5bb-4116-9ce3-97903fc6956e
TCGA-EW-A1PH-01A-11D-A14K-09	BRCA	ce860c6f-c87a-4a45-92df-ca34bfb2e8b2
TCGA-GI-A2C8-01A-11D-A16D-09	BRCA	535a899d-67ca-4500-8dda-63a331a3611c
TCGA-AA-3664-01A-01W-0900-09	COAD	9cff122a-9960-4f2e-ba5b-94736bad7f2b
TCGA-AA-3666-01A-02W-0900-09	COAD	d7065ea5-88b0-4b56-a367-5defa0d9ed27
TCGA-AA-3667-01A-01W-0900-09	COAD	e2799cdc-c6f7-44ba-a72c-e1632b434575
TCGA-AA-3672-01A-01W-0900-09	COAD	04dc0b16-834c-4351-b3b9-58fe558c634d
TCGA-AA-3673-01A-01W-0900-09	COAD	7952f001-8901-44b4-833e-824282967118
TCGA-AA-3678-01A-01W-0900-09	COAD	968fea30-df40-425f-87ba-935942dbd450
TCGA-AA-3679-01A-02W-0900-09	COAD	94cfbc05-df22-4db0-9aa0-808faab01c61
TCGA-AA-3680-01A-01W-0900-09	COAD	20dd1d44-2321-4a84-b8b9-894073c6acd3
TCGA-AA-3681-01A-01W-0900-09	COAD	e5fea94c-f2ab-4476-b641-f2764eb0d026
TCGA-AA-3684-01A-02W-0900-09	COAD	6ecc0812-6ce3-4569-9868-6c4936236682
TCGA-AA-3685-01A-02W-0900-09	COAD	db8d5d6c-c200-4ffe-a1bb-8465044cefad
TCGA-AA-3688-01A-01W-0900-09	COAD	7224118e-b762-4e72-8bee-9e87c37aac7f
TCGA-AA-3692-01A-01W-0900-09	COAD	6e2f4d01-6413-473e-98f4-9256ca4285d5
TCGA-AA-3693-01A-01W-0900-09	COAD	45ea6cb9-8d5e-4470-bd07-a2c59ddc5ef0
TCGA-AA-3695-01A-01W-0900-09	COAD	db143a45-b2c5-4dce-98d4-d15dccc5b757
TCGA-AA-3696-01A-01W-0900-09	COAD	9e1f1824-12e2-42be-aa57-e0d0b4079a4c
TCGA-AA-3715-01A-01W-0900-09	COAD	554258ce-99c3-49a3-bfbf-131ec867a0e9
TCGA-AA-3812-01A-01W-0900-09	COAD	28087364-af53-4ac4-b1b2-bbe54b71c040
TCGA-AA-3814-01A-01W-0900-09	COAD	733e8b21-718b-405d-b860-ed36c70a8411
TCGA-AA-3818-01A-01W-0900-09	COAD	9ddb06a8-300e-40d2-8f6a-c851e2f90d90
TCGA-AA-3819-01A-01W-0900-09	COAD	0192a572-a235-400d-8fb1-af81e40d3763
TCGA-AA-3831-01A-01W-0900-09	COAD	7843d5c1-373d-4a55-82b8-db2f8ead890c
TCGA-AA-3833-01A-01W-0900-09	COAD	9ea5c555-6e44-4313-8572-779a099efaaa
TCGA-AA-3837-01A-01W-0900-09	COAD	888c1825-a44b-49cb-bed1-09db01e54b75
TCGA-AA-3848-01A-01W-0900-09	COAD	729fbad4-0152-44e5-b26b-dffc1f7dcf70
TCGA-AA-3852-01A-01W-0900-09	COAD	1ee1ab0a-cd8c-49d5-ab8c-0d2a2f94724f
TCGA-AA-3854-01A-01W-0900-09	COAD	2a7ecd84-d49c-484c-a918-381769835ebc
TCGA-AA-3856-01A-01W-0900-09	COAD	7a07d137-7936-486d-aeb5-6d9598fe4660
TCGA-AA-3858-01A-01W-0900-09	COAD	99e41f17-b760-4b34-8230-39aa42db46fd
TCGA-AA-3860-01A-02W-0900-09	COAD	57869735-96fd-4439-ba2d-583df6fc32a0
TCGA-AA-3875-01A-01W-0900-09	COAD	06e6b2e8-634e-4b03-989e-0d192b60b64a

[0574]

TCGA-AA-3966-01A-01W-1073-09	COAD	689f1a40-4315-48bc-8b05-75d800e17b44
TCGA-AA-3994-01A-01W-1073-09	COAD	4348f66a-e104-4fdd-bdee-2f346832835d
TCGA-AA-A004-01A-01W-A00E-09	COAD	0b856311-aa63-44b7-a191-9d6d8308c3d0
TCGA-AA-A00N-01A-02W-A00E-09	COAD	dfb1aec9-d196-49e6-bdb1-9318222b8121
TCGA-AA-A00O-01A-02W-A00E-09	COAD	0328eea5-c89c-4462-8af8-48a28ed38537
TCGA-AA-A010-01A-01W-A00E-09	COAD	77cdcb19-16fa-4330-921c-e21f17c2298e
TCGA-AA-A017-01A-01W-A00E-09	COAD	a0ad6347-d20c-494a-a094-b816c4fec5de
TCGA-AA-A01D-01A-01W-A00E-09	COAD	e00404be-0bea-4893-89cf-cc24073f10b1
TCGA-AA-A01I-01A-02W-A00E-09	COAD	ee78a7e5-6ddb-4d06-8fb1-ba7300af59e1
TCGA-AA-A01K-01A-01W-A00E-09	COAD	7b7c405e-65c8-4633-ac54-0a112fb478ac
TCGA-AA-A024-01A-02W-A00E-09	COAD	45a6b8e2-a4a7-400e-ba7a-f93c29f50fe4
TCGA-AA-A029-01A-01W-A00E-09	COAD	41be5565-479e-4c56-b48b-1de52dad2299
TCGA-AA-A02F-01A-01W-A00E-09	COAD	68c4226b-dfbd-4130-b50e-94839bcb1b0f
TCGA-AA-A02H-01A-01W-A00E-09	COAD	1cbf3771-fb49-4517-83ba-8e112fcb1d00
TCGA-AA-A02J-01A-01W-A00E-09	COAD	5d03450f-b249-4dcd-927b-713158acc8b2
TCGA-AA-A02W-01A-01W-A00E-09	COAD	2104138f-b09d-4452-91e1-c4a10382f009
TCGA-AY-4070-01A-01W-1073-09	COAD	a7a74785-31cf-4527-bae2-991d7d97b5f
TCGA-AY-4071-01A-01W-1073-09	COAD	80aa3f17-b072-4e59-a6fc-1afe016fa477
TCGA-02-0003-01A-01D-1490-08	GBM	458f13e0-34f3-4a92-b3b3-9a3c2ee3ef23
TCGA-02-0033-01A-01D-1490-08	GBM	39d1f122-31d0-4e1c-95a7-0e6e575b1457
TCGA-02-0047-01A-01D-1490-08	GBM	ce03026e-b756-43a2-972d-b3a4dca5491
TCGA-02-0055-01A-01D-1490-08	GBM	9cd89af4-5118-4adb-aa1d-fbd03bf42a33
TCGA-02-2470-01A-01D-1494-08	GBM	0b35f2ff-2a08-4585-a1a9-cfc6a9f5b224
TCGA-02-2483-01A-01D-1494-08	GBM	4d7f2c74-862b-4aad-98e1-fa831f14a905
TCGA-02-2485-01A-01D-1494-08	GBM	0332b017-17d5-4083-8fc4-9d6f8f8bbdde
TCGA-02-2486-01A-01D-1494-08	GBM	3331813c-f538-4833-b5eb-a214b7d52334
TCGA-06-0119-01A-08D-1490-08	GBM	0cda6181-c62b-4ced-a543-d6138fd2e94a
TCGA-06-0122-01A-01D-1490-08	GBM	08c54819-32fa-455d-a443-fc71dfd3f03a
TCGA-06-0124-01A-01D-1490-08	GBM	6ae82bf8-7076-43fb-a541-4c7db5d49280
TCGA-06-0125-02A-11D-2280-08	GBM	96e3db14-2bb1-4f68-aed6-5e794750c96e
TCGA-06-0126-01A-01D-1490-08	GBM	c3c3059d-e2fb-45ea-80b5-99fb040cba29
TCGA-06-0128-01A-01D-1490-08	GBM	c5688535-bda4-4831-aaba-e0c19101d7b0
TCGA-06-0129-01A-01D-1490-08	GBM	73e7aa35-91b4-4392-bbb9-9ec21f30250c
TCGA-06-0130-01A-01D-1490-08	GBM	c09f0ebd-d604-49a3-9738-0c65fd47fbf9
TCGA-06-0132-01A-02D-1491-08	GBM	53c2e159-5774-499f-b0d1-e04fa3fat5c3
TCGA-06-0137-01A-01D-1490-08	GBM	37c11dfc-c37c-4cb6-bd81-9e0a7789b0f1
TCGA-06-0139-01A-01D-1490-08	GBM	c84ff17d-436d-49c1-ae12-b998ffe4a693
TCGA-06-0140-01A-01D-1490-08	GBM	18c94086-d2cc-45cd-9bad-f8968a042d5e
TCGA-06-0141-01A-01D-1490-08	GBM	5af251d5-e76b-480c-8142-6d6fbfce0b2a
TCGA-06-0142-01A-01D-1490-08	GBM	4bce79ce-c59c-4d86-b25f-28c8edda1651

[0575]

TCGA-06-0145-01A-01W-0224-08	GBM	8f904068-2967-4b38-8813-3ad0a99e4af8
TCGA-06-0151-01A-01D-1491-08	GBM	5fea9ebe-8c1b-4078-af87-79c7f5b5470b
TCGA-06-0152-01A-02W-0323-08	GBM	79062efd-2b09-4798-a504-0a18ca30ef2d
TCGA-06-0154-01A-03D-1491-08	GBM	f5045707-3ddd-4ade-959a-b368437752fb
TCGA-06-0155-01B-01D-1492-08	GBM	2dc59e9b-3a60-4178-9fa0-81cf5171622d
TCGA-06-0157-01A-01D-1491-08	GBM	b1e62d8e-24d2-4118-8cd0-3142acebdd5b
TCGA-06-0158-01A-01D-1491-08	GBM	14580533-4a0c-47ca-bb51-c233700de35c
TCGA-06-0165-01A-01D-1491-08	GBM	1728988e-0877-4194-92c5-92c1ee6c5f5b
TCGA-06-0166-01A-01D-1491-08	GBM	70157018-a3c5-4ef8-9314-f8715a3438a4
TCGA-06-0167-01A-01D-1491-08	GBM	d530c696-235d-4a41-944d-e7f7ae21aa17
TCGA-06-0168-01A-01D-1491-08	GBM	2b3bab1e-dddd-4c2c-b5ec-7bb6e700e070
TCGA-06-0169-01A-01D-1490-08	GBM	06053a14-2d9a-4df0-a79b-81bda36bf3c3
TCGA-06-0171-02A-11D-2280-08	GBM	39520be3-a2af-4189-acf4-9d239363333a
TCGA-06-0173-01A-01D-1491-08	GBM	0908aac1-d3b7-4eec-96f2-a28c3738388c
TCGA-06-0174-01A-01D-1491-08	GBM	017c9167-0354-41e4-ad50-fb38fcb5668c
TCGA-06-0178-01A-01D-1491-08	GBM	a4fa779b-d116-4696-b170-60f3e215e9fb
TCGA-06-0184-01A-01D-1491-08	GBM	a5a2e50f-dc7e-44cc-bffe-b675a707bf53
TCGA-06-0185-01A-01W-0254-08	GBM	bc62d57d-b536-41ab-a344-e765fd317439
TCGA-06-0188-01A-01W-0254-08	GBM	cc0c78e7-1d76-45e6-b043-dc209bb9a32a
TCGA-06-0189-01A-01D-1491-08	GBM	25c64c53-746c-4e92-976a-8bd947fb9c7f
TCGA-06-0190-02A-01D-2280-08	GBM	c065761d-f775-457f-bda0-4c7c257a701e
TCGA-06-0192-01B-01W-0348-08	GBM	43d7bc6f-be9b-4d5e-bcec-4fb30b0d9b65
TCGA-06-0195-01B-01D-1491-08	GBM	2a2fac52-44aa-41f7-ae27-de6b7eba8ff1
TCGA-06-0209-01A-01D-1491-08	GBM	b4a7de67-14b6-4b8c-abbe-9ea990d905e
TCGA-06-0210-02A-01D-2280-08	GBM	b60392fb-43d9-4c9c-b91b-ded40492e61c
TCGA-06-0211-02A-02D-2280-08	GBM	3914c02e-44ad-4c96-8464-61aa95b42c49
TCGA-06-0213-01A-01D-1491-08	GBM	885f9df7-fc27-43c2-9acc-833c410b2db1
TCGA-06-0214-01A-02D-1491-08	GBM	08ac57ec-0036-4134-a9bb-f22eaa27ab0d
TCGA-06-0216-01B-01D-1492-08	GBM	eac73a02-b2e0-4601-9bd6-aceb07594fe8
TCGA-06-0219-01A-01D-1491-08	GBM	a6c6c454-058f-41ec-93c3-3cff44bed149
TCGA-06-0221-02A-11D-2280-08	GBM	b2d17671-d2e1-4c97-8b01-a976d5abe1d6
TCGA-06-0237-01A-02D-1491-08	GBM	a50b5271-484a-436e-ac6f-6074071015fd
TCGA-06-0238-01A-02D-1492-08	GBM	7e8c6b9f-0fec-49ea-9ecb-c9ba1fb4cb74
TCGA-06-0240-01A-03D-1491-08	GBM	20f74001-1cb8-451d-8173-5795fa93432b
TCGA-06-0241-01A-02D-1491-08	GBM	4dd4035a-c800-41b0-85c9-02531d2910ed
TCGA-06-0644-01A-02D-1492-08	GBM	2553c4d2-5f6a-4eba-84b6-04c4761ebf5c
TCGA-06-0645-01A-01D-1492-08	GBM	3f458a3c-baac-427d-b3d6-6f15104a8886
TCGA-06-0646-01A-01D-1492-08	GBM	89742b5d-0256-48c7-8d8f-41b6e5e5b561
TCGA-06-0648-01A-01W-0323-08	GBM	33f8304e-11c3-4a9d-ad21-ffe555309dc
TCGA-06-0649-01B-01W-0348-08	GBM	27af6a5f-993d-41f0-a9af-65e5a8cc41d4
TCGA-06-0650-01A-02D-1696-08	GBM	89af56db-b7f9-41d2-af62-c9b2ee7b540f

[0576]

TCGA-06-0686-01A-01W-0348-08	GBM	4af220fa-c00b-40b1-ae82-b2c256a3d3fe
TCGA-06-0743-01A-01D-1492-08	GBM	430e6ca1-d678-4373-8d8d-9d93412c8012
TCGA-06-0744-01A-01W-0348-08	GBM	d80afd62-48a6-4da4-8026-e6384e86cf62
TCGA-06-0745-01A-01W-0348-08	GBM	188c837e-6389-48eb-8b77-91c8a2f099ac
TCGA-06-0747-01A-01W-0348-08	GBM	7773738f-f5dd-48ae-870c-aa89aea77450
TCGA-06-0749-01A-01W-0348-08	GBM	1121aced-04ae-4ba2-a467-c5b8445a0a76
TCGA-06-0750-01A-01W-0348-08	GBM	fe15ced3-5ed1-4f88-8789-09ec713bd613
TCGA-06-0875-01A-01W-0424-08	GBM	862cc896-a0dc-4f02-9940-8c9a5016027b
TCGA-06-0876-01A-01W-0424-08	GBM	c2f27319-4e84-4b12-bce1-623ea20722be
TCGA-06-0877-01A-01W-0424-08	GBM	dda2b842-fd8b-4d14-9aa5-3cd3abc0a0e1
TCGA-06-0878-01A-01W-0424-08	GBM	07869e29-9ced-4be5-9a6c-8fd3c29ae487
TCGA-06-0879-01A-01W-0424-08	GBM	f96b8966-e0c2-4fb6-b3f6-e76d7953d537
TCGA-06-0881-01A-02W-0424-08	GBM	1069a9d0-9978-4c01-8516-947200264314
TCGA-06-0882-01A-01W-0424-08	GBM	385a3692-3208-479f-9f39-37fb65501b80
TCGA-06-1804-01A-01D-1696-08	GBM	d9a1ff46-8d28-451e-937f-bdad42bdd64
TCGA-06-1806-01A-02D-1845-08	GBM	beb40d7c-3861-4efe-9b1d-34ba68a66c9d
TCGA-06-2557-01A-01D-1494-08	GBM	c27290e4-6835-448a-abdc-df8dd5f4630
TCGA-06-2558-01A-01D-1494-08	GBM	19f41e2f-cff9-4f04-ba65-6d945bf05edd
TCGA-06-2559-01A-01D-1494-08	GBM	8df5560b-9f8f-4636-bdb2-1af8b45df1ba
TCGA-06-2561-01A-02D-1494-08	GBM	f9898ad3-f9b6-4061-90ef-30e0eab0a706
TCGA-06-2562-01A-01D-1494-08	GBM	6cb3467e-0ad8-4dd9-8b9b-9103629fd16f
TCGA-06-2563-01A-01D-1494-08	GBM	1d81086c-bf8b-4459-abc1-1ff905c6bf74
TCGA-06-2564-01A-01D-1494-08	GBM	9225f366-b08b-4c43-a09f-a16b3bcfb5aa
TCGA-06-2565-01A-01D-1494-08	GBM	c866726d-2d95-4d23-b3d4-0e28a0b3da00
TCGA-06-2567-01A-01D-1494-08	GBM	d40a4861-b8c4-4fb8-815a-4e82801eedca
TCGA-06-2569-01A-01D-1494-08	GBM	617eec0b-78e9-4663-946c-c01e7e00a7de
TCGA-06-2570-01A-01D-1495-08	GBM	04339769-517c-448d-a7ca-951f83608c60
TCGA-06-5408-01A-01D-1696-08	GBM	ed8ca267-0153-475b-9154-361af62ff767
TCGA-06-5410-01A-01D-1696-08	GBM	67244284-dc40-46cb-a2ac-3f4a38f7bbe4
TCGA-06-5411-01A-01D-1696-08	GBM	2fdab641-d73b-4f9a-aa4c-c1944f131a69
TCGA-06-5412-01A-01D-1696-08	GBM	b6be0866-b8ae-4767-8cdc-e1dd4f78f440
TCGA-06-5413-01A-01D-1696-08	GBM	72c13e51-0dd2-4e96-af37-aa471407436f
TCGA-06-5414-01A-01D-1486-08	GBM	7aa16ff4-169a-4206-83d1-a2495fb56f62
TCGA-06-5415-01A-01D-1486-08	GBM	fca08ee9-b480-4dc7-be56-f1eb03b56f7c
TCGA-06-5417-01A-01D-1486-08	GBM	66350d36-6662-4d4c-9cf8-e052a17cddba
TCGA-06-5418-01A-01D-1486-08	GBM	ae28fd78-d254-46fa-aba1-1353931aa414
TCGA-06-5856-01A-01D-1696-08	GBM	0bd9b573-712b-4da1-9c33-7b7f43d4af31
TCGA-06-5858-01A-01D-1696-08	GBM	951799e6-12f0-4cf6-8732-f2e044db7210
TCGA-06-5859-01A-01D-1696-08	GBM	bb404507-ab63-4d82-99c6-f3297bffc46f
TCGA-06-6388-01A-12D-1845-08	GBM	c9214f8b-6684-4e29-812c-2a44963e8914
TCGA-06-6389-01A-11D-1696-08	GBM	10911471-5404-42d5-817e-f9616e7daefc

[0577]

TCGA-06-6390-01A-11D-1696-08	GBM	f04b6bde-63e0-41c9-89f7-07673f9de0f6
TCGA-06-6391-01A-11D-1696-08	GBM	40fc77dc-46df-4487-925f-1d87c5326661
TCGA-06-6693-01A-11D-1845-08	GBM	45ca8f53-6d0e-4659-a81f-258184b7a70e
TCGA-06-6694-01A-12D-1845-08	GBM	b5a5717d-0e3d-4b44-82f3-5b68187beb52
TCGA-06-6695-01A-11D-1845-08	GBM	13817acd-8e1e-4154-8b88-7cdc5f2660a7
TCGA-06-6697-01A-11D-1845-08	GBM	7d947ed1-1315-459e-b973-f3dd624d9e39
TCGA-06-6698-01A-11D-1845-08	GBM	d605a279-c0ea-467c-a423-cdf21547f87e
TCGA-06-6699-01A-11D-1845-08	GBM	90ba858d-e3bb-40d8-98ee-eeb127c58409
TCGA-06-6700-01A-12D-1845-08	GBM	6da42a38-94dd-49b7-8a03-df0f7174ca6f
TCGA-06-6701-01A-11D-1845-08	GBM	fad178f1-385b-4f94-bd29-567c1aa0a8fc
TCGA-08-0386-01A-01D-1492-08	GBM	90bf7f8f-4b8c-410f-afa6-2b439ec82f97
TCGA-12-0615-01A-01D-1492-08	GBM	a6068793-51e4-4762-9150-cdfb030e8ade
TCGA-12-0616-01A-01D-1492-08	GBM	b0e2fed7-38bd-48d8-a786-ac574c9fa5be
TCGA-12-0618-01A-01D-1492-08	GBM	390fc5e9-787e-4a3f-86c8-e3e0e7e43824
TCGA-12-0619-01A-01D-1492-08	GBM	79c65ab5-1924-4710-96e4-31e9a615a53e
TCGA-12-0688-01A-02D-1492-08	GBM	143dc738-1694-4105-8115-9cc0902ef35b
TCGA-12-0692-01A-01W-0348-08	GBM	937fb2a6-3856-4086-a327-8d8e593b7b7b
TCGA-12-0821-01A-01W-0424-08	GBM	357e3a3c-cccb-4b38-bc35-6fe8f5be5ac8
TCGA-12-1597-01B-01D-1495-08	GBM	7d35c610-cc06-4aa5-8c96-2f7b7465069f
TCGA-12-3649-01A-01D-1495-08	GBM	2580567a-8f51-4cb7-9525-bba987c55e36
TCGA-12-3650-01A-01D-1495-08	GBM	8b1d52e2-489b-4972-9bef-1690ccd2bac9
TCGA-12-3652-01A-01D-1495-08	GBM	ab460bc2-e504-4b7f-8533-ab06448a55bc
TCGA-12-3653-01A-01D-1495-08	GBM	fdc52d48-828e-481f-ba1c-0264f1da38a5
TCGA-12-5295-01A-01D-1486-08	GBM	796f5741-3b2d-46e5-b74f-e5a76604a01
TCGA-12-5299-01A-02D-1486-08	GBM	a44954fc-49f2-489a-8593-7de98963e4f8
TCGA-12-5301-01A-01D-1486-08	GBM	891fc6bc-d0a7-4064-842c-43d500b4ef5d
TCGA-14-0740-01B-01D-1845-08	GBM	f49859c4-adf9-4c53-8288-8a7ad65a940d
TCGA-14-0781-01B-01D-1696-08	GBM	13878ec6-fce7-423e-b545-6656145e9d2c
TCGA-14-0786-01B-01D-1492-08	GBM	75fa4de1-29fd-4b54-b63a-add459f1d69c
TCGA-14-0787-01A-01W-0424-08	GBM	184b240c-ebf1-4ecf-87eb-aae0718cd81f
TCGA-14-0789-01A-01W-0424-08	GBM	3462087f-f791-43b4-b9d9-b11cc48ea9e
TCGA-14-0790-01B-01D-1494-08	GBM	d63d49a0-9413-4583-a7a5-cb2c202cc085
TCGA-14-0813-01A-01W-0424-08	GBM	754cd19e-a319-4ddf-887b-ddca4914cdf9
TCGA-14-0817-01A-01W-0424-08	GBM	a5f06dfc-e9b2-46a6-bee5-604d2839baad
TCGA-14-0862-01B-01D-1845-08	GBM	f0b7d451-8190-45a4-8242-bf698f05243d
TCGA-14-0871-01A-01W-0424-08	GBM	0cc45f48-0967-42dc-8035-e76c6bd0a3fd
TCGA-14-1034-02B-01D-2280-08	GBM	7cae6c0b-36fe-411b-bbba-093a4c846d84
TCGA-14-1043-01B-11D-1845-08	GBM	a439c422-8728-42f5-8dda-6e9e1590478c
TCGA-14-1395-01B-11D-1845-08	GBM	8825b7a5-dfac-4e21-b4ec-05161b1341e9
TCGA-14-1450-01B-01D-1845-08	GBM	7ec7f174-13f6-44b1-83e3-6f35a244f00e
TCGA-14-1456-01B-01D-1494-08	GBM	e525e774-f925-41cd-9822-15aeccc29190

[0578]

TCGA-14-1823-01A-01W-0643-08	GBM	1c3ddf6a-e496-4b87-833b-084d814b6876
TCGA-14-1825-01A-01W-0643-08	GBM	f0d7cb8b-995c-419b-a366-aadb156879bc
TCGA-14-1829-01A-01W-0643-08	GBM	c69ca476-9e11-4f6e-a4f5-6952792a580
TCGA-14-2554-01A-01D-1494-08	GBM	53dec97d-0464-4ffd-8e2e-95b2b9a03af0
TCGA-15-0742-01A-01W-0348-08	GBM	3c015456-02f0-4473-be25-b53166da41ea
TCGA-15-1444-01A-02D-1696-08	GBM	cbd4d4e7-f1c4-446c-8dbc-ce06c872ec14
TCGA-16-0846-01A-01W-0424-08	GBM	cf3eb226-36c2-4498-a5c1-3f161de6fa3f
TCGA-16-0861-01A-01W-0424-08	GBM	deab6efd-8213-4f35-a897-060c605ce58b
TCGA-16-1045-01B-01W-0611-08	GBM	e92c1d87-0df9-4c5a-baef-2dd26ad6d75a
TCGA-19-1390-01A-01D-1495-08	GBM	d7e8e408-0a8f-4177-ad38-08c5da484ed0
TCGA-19-2619-01A-01D-1495-08	GBM	b765a4c7-4fe8-444c-95bd-6a4d03af1432
TCGA-19-2620-01A-01D-1495-08	GBM	6de41ac1-229b-40b9-a494-5588c284351d
TCGA-19-2623-01A-01D-1495-08	GBM	a14ae5c3-fee0-4ed7-9080-51056ce62ef2
TCGA-19-2624-01A-01D-1495-08	GBM	a8f86b64-914c-4d89-897b-33bccd1759f7
TCGA-19-2625-01A-01D-1495-08	GBM	b0833912-0cb6-4d2a-bd18-9fc211793b30
TCGA-19-2629-01A-01D-1495-08	GBM	56ffaa35-814c-4c0b-b3c6-d4514d34fec2
TCGA-19-5947-01A-11D-1696-08	GBM	d5e7dd90-ead0-40fe-94c5-bc740cb509ab
TCGA-19-5950-01A-11D-1696-08	GBM	8d6626e2-ea32-4b1d-8f2b-389294121692
TCGA-19-5951-01A-11D-1696-08	GBM	57cf584c-8c95-42ec-9cb0-707228b70010
TCGA-19-5952-01A-11D-1696-08	GBM	483cad63-ca73-4b31-b4c7-9d73f2cb4186
TCGA-19-5953-01B-12D-1845-08	GBM	a0180465-3685-4735-a76e-acbeebfa635a
TCGA-19-5954-01A-11D-1696-08	GBM	cf4e06e-203f-4a6f-8aa9-60828e0d4d68
TCGA-19-5955-01A-11D-1696-08	GBM	e8abde95-f4d7-4d48-879b-bd584eaf8a25
TCGA-19-5958-01A-11D-1696-08	GBM	fd385a8e-d6dc-4e65-a023-ce485793c410
TCGA-19-5959-01A-11D-1696-08	GBM	dd3e4733-7154-4162-9a61-a3a685e5f561
TCGA-19-5960-01A-11D-1696-08	GBM	b8151614-b08f-49a3-ab6f-2e780f765a17
TCGA-26-1442-01A-01D-1696-08	GBM	17e25583-886e-4dc9-802b-35e67971073d
TCGA-26-5132-01A-01D-1486-08	GBM	d1132127-1250-43af-9c16-425798a3d1a7
TCGA-26-5133-01A-01D-1486-08	GBM	533051f3-5ea5-41a4-8727-11dc6d786607
TCGA-26-5134-01A-01D-1486-08	GBM	11956d98-4ba5-486f-ae79-05aacebe0631
TCGA-26-5135-01A-01D-1486-08	GBM	2ce48f01-2f61-49d9-a56a-7438bf4a37d7
TCGA-26-5136-01B-01D-1486-08	GBM	39e0587b-1b04-4c68-8ae4-3ae7781e8017
TCGA-26-5139-01A-01D-1486-08	GBM	8199001b-a3c9-47e1-97cf-943fa8030f46
TCGA-26-6173-01A-11D-1845-08	GBM	af373e42-cbbf-4a89-8479-bdd413011885
TCGA-26-6174-01A-21D-1845-08	GBM	3ba04f15-48f4-4851-a21f-8fa7cc9eac6b
TCGA-27-1830-01A-01W-0643-08	GBM	b391392a-9865-4bf4-b5f1-fa4fb2ad1343
TCGA-27-1831-01A-01D-1494-08	GBM	9880c3c9-5685-42a7-8fe9-7585ea1a1d37
TCGA-27-1832-01A-01W-0643-08	GBM	7ea7ee22-55a6-4748-9607-d93a6a367122
TCGA-27-1833-01A-01W-0643-08	GBM	4d8d34d9-7069-436c-84d6-ace5760c2aec
TCGA-27-1834-01A-01W-0643-08	GBM	a6c0824e-3d2a-498a-af77-44ea96ba5ce4
TCGA-27-1835-01A-01D-1494-08	GBM	6d5fd73b-4cad-44ae-8c79-67f2b9d30328

[0579]

TCGA-27-1836-01A-01D-1494-08	GBM	8c58f090-31a3-4b2f-93e7-1ae6fd73350
TCGA-27-1837-01A-01D-1494-08	GBM	61ad1d55-21a9-49c4-925b-54a24703afda
TCGA-27-1838-01A-01D-1494-08	GBM	881af1d2-3fbc-44dd-8362-e6c386345cfe
TCGA-27-2518-01A-01D-1494-08	GBM	dae099ff-330f-492b-a06d-6f975e9e5aea
TCGA-27-2519-01A-01D-1494-08	GBM	b0daafab-b783-4cfc-9f7d-8017d98e80bb
TCGA-27-2521-01A-01D-1494-08	GBM	3678d5f3-9a29-4750-b0a9-20e971ff6aa4
TCGA-27-2523-01A-01D-1494-08	GBM	d60f54f5-b154-42c4-99fb-cea4e7a33dc7
TCGA-27-2524-01A-01D-1494-08	GBM	ce679bfd-fb9-4c78-822e-37d2322d544b
TCGA-27-2526-01A-01D-1494-08	GBM	bc1abc7-b4e9-4447-b0c5-0fc09401eec0
TCGA-27-2527-01A-01D-1494-08	GBM	b8b00995-ada6-493b-bafc-0f6c9def41c9
TCGA-27-2528-01A-01D-1494-08	GBM	374cbd87-428e-4509-85c1-b7d3302c30a0
TCGA-28-1747-01C-01D-1494-08	GBM	7c746081-ac14-4ae2-9564-d67d52f2627c
TCGA-28-1753-01A-01D-1494-08	GBM	c7143f1e-458c-4129-aa91-61b8e4b90e53
TCGA-28-2499-01A-01D-1494-08	GBM	28583f40-c3fc-4213-91c1-99d7d536551e
TCGA-28-2501-01A-01D-1696-08	GBM	2a2cb25d-4069-4824-b09d-2d49634ed284
TCGA-28-2502-01B-01D-1494-08	GBM	707466c8-138a-4ed0-b806-6579464595cb
TCGA-28-2509-01A-01D-1494-08	GBM	f4af2fe0-cee2-487a-9a8a-4cd98d8380df
TCGA-28-2510-01A-01D-1696-08	GBM	5f2dc303-9859-4b63-8aab-c387da4b2ec1
TCGA-28-2513-01A-01D-1494-08	GBM	52dd150e-abd7-4fd2-abe9-09428c5a610c
TCGA-28-2514-01A-02D-1494-08	GBM	6eef4a0e-3fef-4529-8193-21b380d96344
TCGA-28-5204-01A-01D-1486-08	GBM	e9590ee4-92d8-4afb-908e-0c816d2b82f3
TCGA-28-5207-01A-01D-1486-08	GBM	2d795a16-bdc3-44f0-8c01-6eeec0e1a0b1
TCGA-28-5208-01A-01D-1486-08	GBM	76209124-b3f0-4bb2-8b2c-e268abdefe2b
TCGA-28-5209-01A-01D-1486-08	GBM	ef8b63f3-b820-46ac-a99c-3d401a6203d7
TCGA-28-5211-01C-11D-1845-08	GBM	f8dc846b-1b17-4699-9dc5-3f79e21eee94
TCGA-28-5213-01A-01D-1486-08	GBM	b866e742-5ed0-4d7d-b96c-52f8f6f37142
TCGA-28-5214-01A-01D-1486-08	GBM	e992e603-30c9-4e30-a425-8050189db4f8
TCGA-28-5215-01A-01D-1486-08	GBM	34c77b5d-c3a6-4e83-96f4-fadd729362d9
TCGA-28-5216-01A-01D-1486-08	GBM	cde8518a-ce8e-4b54-ab21-5ad4171ab1b3
TCGA-28-5218-01A-01D-1486-08	GBM	68008a98-3889-4dd2-bcf9-f1f6cbca6355
TCGA-28-5219-01A-01D-1486-08	GBM	f016e9f7-66a3-4f50-b9cd-58b1c8a955e9
TCGA-28-5220-01A-01D-1486-08	GBM	f7b80486-fa19-49c7-8ace-ea61338677d7
TCGA-28-6450-01A-11D-1696-08	GBM	5f10d0c5-05b8-44bb-98ce-bbea41820850
TCGA-32-1970-01A-01D-1494-08	GBM	65723119-bdfe-46f0-b629-c171023abd71
TCGA-32-1979-01A-01D-1696-08	GBM	0c81ebb9-20a6-40c1-9be2-17b99517e988
TCGA-32-1980-01A-01D-1696-08	GBM	9b267205-1994-46ff-8d0f-56625dae7c1b
TCGA-32-1982-01A-01D-1494-08	GBM	9cf7c4cb-ce19-4b79-9163-b74369603e22
TCGA-32-1986-01A-01D-1494-08	GBM	5afe3ffc-ba3a-49bb-9837-091b600cbb35
TCGA-32-2615-01A-01D-1495-08	GBM	65e3c804-b1a3-4e21-9407-90a6edc4e290

[0580]

TCGA-32-2632-01A-01D-1495-08	GBM	27203e18-af27-478c-a224-8bca77a81c90
TCGA-32-2634-01A-01D-1495-08	GBM	52b2a114-4f8c-4e02-af9d-24c4a05d4ca0
TCGA-32-2638-01A-01D-1495-08	GBM	1e103221-ab46-4a5c-9b96-5e34f0d49fc2
TCGA-32-5222-01A-01D-1486-08	GBM	f48abf4d-f1fb-48bf-97a1-0c38435b6af7
TCGA-41-2571-01A-01D-1495-08	GBM	36349a22-17eb-48d8-9b69-1921ee7576ff
TCGA-41-2573-01A-01D-1495-08	GBM	fadc9e2a-d97d-4e86-a814-4f32f8cf7a5
TCGA-41-2575-01A-01D-1495-08	GBM	4943e80a-d098-49cd-8261-1d53d42f8223
TCGA-41-3392-01A-01D-1495-08	GBM	c08b37a5-9938-4ab0-8183-d73b01cb9a89
TCGA-41-5651-01A-01D-1696-08	GBM	5fd77ba9-5015-4d8b-86a0-582e5c76bdd6
TCGA-41-6646-01A-11D-1845-08	GBM	6272bb0c-c47b-4cd2-9f59-398f1a75f020
TCGA-74-6573-01A-12D-1845-08	GBM	0941e50e-1205-49ed-8735-1f86eaf87718
TCGA-74-6575-01A-11D-1845-08	GBM	f4ec96d6-d7fc-4892-9a36-80802f387a12
TCGA-74-6577-01A-11D-1845-08	GBM	5be142d5-b6f7-4e1e-ae75-49b302b332a2
TCGA-74-6578-01A-11D-1845-08	GBM	a2ae2128-4d95-4261-a30d-bd6be58de8e0
TCGA-74-6584-01A-11D-1845-08	GBM	cedd2d49-371b-4b12-8aac-6a9bd38f2ccb
TCGA-76-4925-01A-01D-1486-08	GBM	ca2fa3da-18d6-4e8b-8081-b07022ead6a8
TCGA-76-4926-01B-01D-1486-08	GBM	3c93cb58-d39b-4a5e-907a-8b5438630d21
TCGA-76-4927-01A-01D-1486-08	GBM	2dc69425-dbfd-4228-ab78-541062b5c445
TCGA-76-4928-01B-01D-1486-08	GBM	6e30f277-875e-4ab8-bc7c-0a5121cde6d1
TCGA-76-4929-01A-01D-1486-08	GBM	af4f8b89-837a-48b7-b0e7-12aec23fc285
TCGA-76-4931-01A-01D-1486-08	GBM	d4a27742-ca69-4f54-9bce-ec33d8481fed
TCGA-76-4932-01A-01D-1486-08	GBM	81656daa-af7c-430c-afa3-0eb10eb9a695
TCGA-76-4934-01A-01D-1486-08	GBM	e9bc4701-562e-4d35-a949-53a61fd96651
TCGA-76-4935-01A-01D-1486-08	GBM	c8d06abf-437d-4bc9-804b-44345af74f36
TCGA-76-6191-01A-12D-1696-08	GBM	4dbff66ef-4108-4a86-a8eb-6ba8cdefb4a2
TCGA-76-6192-01A-11D-1696-08	GBM	c29754bc-44e8-4980-98a1-b8d69700f4a3
TCGA-76-6193-01A-11D-1696-08	GBM	6a751d65-5fcf-4c03-8253-8f1b8faccab2
TCGA-76-6280-01A-21D-1845-08	GBM	9096e339-7730-4d7a-acab-a6c4d26c52c3
TCGA-76-6282-01A-11D-1696-08	GBM	1c7f63d2-a2a4-42c3-928b-319695a66443
TCGA-76-6283-01A-11D-1845-08	GBM	a4083f8b-0c39-4d65-a372-b494caf84f8d
TCGA-76-6285-01A-11D-1696-08	GBM	28380a2f-d302-45fb-a4e5-31b2fd150bc3
TCGA-76-6286-01A-11D-1845-08	GBM	45d03116-6cff-4074-9c26-2e5f1a8854d3
TCGA-76-6656-01A-11D-1845-08	GBM	fe66f11a-e03d-49c5-befe-db74ef55ce61
TCGA-76-6657-01A-11D-1845-08	GBM	6ba47878-126c-420d-b3e1-ca7ea8c182d0
TCGA-76-6660-01A-11D-1845-08	GBM	f4960945-c464-49c2-8ad6-d73a6fa47b20
TCGA-76-6661-01B-11D-1845-08	GBM	8329c910-7ccf-4e84-b468-bd6cf23327a2
TCGA-76-6662-01A-11D-1845-08	GBM	7f7c80ca-6ad9-4820-83ca-5248b3873eea
TCGA-76-6663-01A-11D-1845-08	GBM	624864ad-3178-4a6d-a0cf-7fa3e9bdf8da
TCGA-76-6664-01A-11D-1845-08	GBM	6a8f17c6-060d-492e-8a39-53d9ac7035a4
TCGA-81-5910-01A-11D-1696-08	GBM	bef79a66-30e6-4554-982e-38d8eab46114
TCGA-81-5911-01A-12D-1845-08	GBM	a501e01b-249c-43cb-ae2-f355c3c697dd

[0581]

TCGA-87-5896-01A-01D-1696-08	GBM	640c33a6-a7df-4dba-9c21-367a9a839f0f
TCGA-BA-4074-01A-01D-1434-08	HNSC	2c84e904-0cbc-4645-b7e5-94ec45e61268
TCGA-BA-4075-01A-01D-1434-08	HNSC	5b3fec35-d127-4cb5-859b-edac003acdf3
TCGA-BA-4076-01A-01D-1434-08	HNSC	93dda6a6-907d-4dc2-9391-36dd09e767c6
TCGA-BA-4077-01B-01D-1434-08	HNSC	9b37211a-2150-4d33-bc6a-9d6a0a429708
TCGA-BA-4078-01A-01D-1434-08	HNSC	f02d0332-d7c8-4d2a-98ca-dbe7826437ae
TCGA-BA-5149-01A-01D-1512-08	HNSC	6e98841c-ce33-4b7e-882d-ce65707d4c10
TCGA-BA-5151-01A-01D-1434-08	HNSC	dac15d7e-3930-4fcb-b752-4a4f00449ddd
TCGA-BA-5152-01A-02D-1870-08	HNSC	18da68fd-3bfb-45a3-ba28-4c90555b4e68
TCGA-BA-5153-01A-01D-1434-08	HNSC	363ccc6f-dab0-413e-bc42-d738ee25abcd
TCGA-BA-5555-01A-01D-1512-08	HNSC	65dc1531-713b-41ba-a567-caa12340c0cf
TCGA-BA-5556-01A-01D-1512-08	HNSC	d31fda32-363b-44e4-8f2c-834a66f46b87
TCGA-BA-5557-01A-01D-1512-08	HNSC	7caa2a2f-3b77-46f0-9886-37f6e4278d83
TCGA-BA-5558-01A-01D-1512-08	HNSC	97a47fa4-c857-4483-9572-07012c10e9d5
TCGA-BA-5559-01A-01D-1512-08	HNSC	c0845927-fc9a-41b2-9431-619952878e18
TCGA-BA-6868-01B-12D-1912-08	HNSC	51647474-f538-4e96-babd-e742f1fb793f
TCGA-BA-6869-01A-11D-1870-08	HNSC	b78a2501-f312-41a2-ab19-7c18d8dfbac6
TCGA-BA-6870-01A-11D-1870-08	HNSC	2fd3f42-cb2f-4faf-8a47-b8bfee058265
TCGA-BA-6871-01A-11D-1870-08	HNSC	a8a04117-0ebc-4c27-83d6-441be47e5fd3
TCGA-BA-6872-01A-11D-1870-08	HNSC	182b2a39-4881-402a-a907-b51aa114584a
TCGA-BA-6873-01A-11D-1870-08	HNSC	f65b842c-257e-4ac7-a155-23d3ac12d41e
TCGA-BA-7269-01A-11D-2012-08	HNSC	2e8ffdfc-48f5-41e0-9192-d761f3b518ef
TCGA-BB-4217-01A-11D-2078-08	HNSC	5916ef19-7838-4621-a869-de8c2b34931c
TCGA-BB-4223-01A-01D-1434-08	HNSC	c4799ee4-3014-4b2f-ba7e-9771ab5dc3f1
TCGA-BB-4224-01A-01D-1434-08	HNSC	cfa7d658-031d-4cd4-9ca3-ceaa201f702d
TCGA-BB-4225-01A-01D-1434-08	HNSC	85fb5611-0dee-4a73-8aa1-1629ad929173
TCGA-BB-4227-01A-01D-1870-08	HNSC	c1b315bb-773b-4fd0-88ec-d11044996adc
TCGA-BB-4228-01A-01D-1434-08	HNSC	6fd93146-1026-4362-982b-d1fc70e3c65d
TCGA-BB-7861-01A-11D-2229-08	HNSC	77cb5c69-f15e-45de-a060-0e8b52648209
TCGA-BB-7862-01A-21D-2229-08	HNSC	84c57a23-1428-488e-9275-9f2bc3673476
TCGA-BB-7863-01A-11D-2229-08	HNSC	0bf356d5-1259-4042-9860-2f793f5fe32c
TCGA-BB-7864-01A-11D-2229-08	HNSC	1d6324a3-8bb4-45d1-89b3-134fca01aee
TCGA-BB-7866-01A-11D-2229-08	HNSC	8d6ae619-b33e-453c-aa6d-dda14cd5a337
TCGA-BB-7870-01A-11D-2229-08	HNSC	d584f4ec-09b0-40fe-bba2-256b6cf6974e
TCGA-BB-7871-01A-11D-2229-08	HNSC	8e13f8a5-5d80-4e34-bffa-54ae808114e7
TCGA-BB-7872-01A-11D-2229-08	HNSC	c05cb0b5-b288-48fb-bdc0-ee9acd6643a8
TCGA-CN-4723-01A-01D-1434-08	HNSC	d5d71c48-1a2d-4d7d-8f2c-e3a68352776b
TCGA-CN-4725-01A-01D-1434-08	HNSC	57ffe9d-193b-48f6-8d5b-3c2eca854d93
TCGA-CN-4726-01A-01D-1434-08	HNSC	2201e681-a727-4fd2-aded-cbcb543b2232
TCGA-CN-4727-01A-01D-1434-08	HNSC	b24fc60a-fe83-4743-a6d3-d90b807412e1
TCGA-CN-4728-01A-01D-1434-08	HNSC	e450fec8-66dd-4798-8197-4206b8ba7e4d

[0582]

TCGA-CN-4729-01A-01D-1434-08	HNSC	7240e742-9315-4fb8-b6f7-28bfe69410a8
TCGA-CN-4730-01A-01D-1434-08	HNSC	543bbfe3-4a11-49af-b445-303f0912bfc3
TCGA-CN-4731-01A-01D-1434-08	HNSC	31ffd2d8-ee97-4002-9737-08c044878ace
TCGA-CN-4733-01A-02D-1870-08	HNSC	12880a34-83d1-4075-b62a-9fc61d18ca09
TCGA-CN-4734-01A-01D-1434-08	HNSC	fd54bbfa-62a2-4d8b-88fb-b74b91e1b958
TCGA-CN-4735-01A-01D-1434-08	HNSC	369ebdf4-ee27-414d-978d-3698711fae98
TCGA-CN-4736-01A-01D-1434-08	HNSC	788337f5-722c-45d6-8ca4-8037c489cb64
TCGA-CN-4737-01A-01D-1434-08	HNSC	4c6857bb-f20f-4ac9-9c2c-cb83c5387a74
TCGA-CN-4738-01A-02D-1512-08	HNSC	1d3b16fd-f98b-45ef-a423-861975f098b6
TCGA-CN-4739-01A-02D-1512-08	HNSC	7d6cc6ef-6bb0-44ab-bac1-c8f7198d1d8a
TCGA-CN-4740-01A-01D-1434-08	HNSC	40308868-8d79-484b-85a4-257142763d72
TCGA-CN-4741-01A-01D-1434-08	HNSC	3486c689-d7ae-4ce8-8df5-ac8271b4661d
TCGA-CN-4742-01A-02D-1512-08	HNSC	1fa89bda-b719-445a-85d2-76ce8c484b15
TCGA-CN-5355-01A-01D-1434-08	HNSC	0d93e8bc-69d5-47aa-b4bb-bf7b0ade92d6
TCGA-CN-5356-01A-01D-1434-08	HNSC	aad13fa4-b2e7-4c89-9936-57cf7a5e16a4
TCGA-CN-5358-01A-01D-1512-08	HNSC	498c0b1f-678f-4f70-b0d1-aad89bfa2a23
TCGA-CN-5359-01A-01D-1434-08	HNSC	dcf1e53d-22dc-4b11-9b3f-e421bc28b835
TCGA-CN-5360-01A-01D-1434-08	HNSC	174f1ea8-abcf-44ee-b17b-9687b3ab6dae
TCGA-CN-5361-01A-01D-1434-08	HNSC	5eea0205-e539-48de-b94c-4bb68c74ec96
TCGA-CN-5363-01A-01D-1434-08	HNSC	203f8426-6ec5-427a-9ccf-ec2b4683504d
TCGA-CN-5364-01A-01D-1434-08	HNSC	22078e53-2c9e-4ae4-a166-34488f259ee8
TCGA-CN-5365-01A-01D-1434-08	HNSC	a419a54c-58b4-4682-aaca-ed85697dd2a0
TCGA-CN-5366-01A-01D-1434-08	HNSC	161342fd-4cfa-4fc8-9708-7bb815b137c6
TCGA-CN-5367-01A-01D-1434-08	HNSC	57adb398-48c5-4a14-a43e-f79a19befbda
TCGA-CN-5369-01A-01D-1434-08	HNSC	4c8e6937-9fd7-41cc-ac74-d8b75235d4b3
TCGA-CN-5370-01A-01D-2012-08	HNSC	f4ca6755-68ca-4702-b08b-65005d31e9be
TCGA-CN-5373-01A-01D-1434-08	HNSC	00988676-1e9b-4e00-b4aa-a8f86c21b206
TCGA-CN-5374-01A-01D-1434-08	HNSC	28d5a97b-3f3d-4595-9034-8491999fcf40
TCGA-CN-6010-01A-11D-1683-08	HNSC	2d9693f3-0917-42be-97b8-4dc15cc4d3f6
TCGA-CN-6011-01A-11D-1683-08	HNSC	0e0aa5da-2cb2-47b8-b000-83a07d68ed29
TCGA-CN-6012-01A-11D-1683-08	HNSC	c5d99faa-ef68-4f08-af97-d722bcc383f5
TCGA-CN-6013-01A-11D-1683-08	HNSC	992de9b5-c394-48e7-b4e3-4c4aeacb4a23
TCGA-CN-6016-01A-11D-1683-08	HNSC	fc66e29c-864d-483f-a848-8a61202d9516
TCGA-CN-6017-01A-11D-1683-08	HNSC	7cd89cbe-6bd9-41a2-a042-345fa0a09866
TCGA-CN-6018-01A-11D-1683-08	HNSC	33815edd-bb4f-4f05-bc82-94eafe423652
TCGA-CN-6019-01A-11D-1683-08	HNSC	00769a89-ffc5-46f5-a42e-25b3eae886c2
TCGA-CN-6020-01A-11D-1683-08	HNSC	1f33c4c7-4f08-44a2-91f5-7ed2d7da68f0
TCGA-CN-6021-01A-11D-1683-08	HNSC	e62a2c4d-18e3-4ec8-8d93-40e055e65be4
TCGA-CN-6022-01A-21D-1683-08	HNSC	90cd2296-7133-4cbe-99cb-84b084eb88cd
TCGA-CN-6023-01A-11D-1683-08	HNSC	d03b8f96-c932-4abf-b508-f4e1b50739ee
TCGA-CN-6024-01A-11D-1683-08	HNSC	0604584e-0654-4b00-94fc-45e76588000c

[0583]

TCGA-CN-6988-01A-11D-1912-08	HNSC	230b06a8-5f6e-41db-bb59-19e4e6c9afaf
TCGA-CN-6989-01A-11D-1912-08	HNSC	61cd2198-d85e-4eae-b9c6-e36be372595b
TCGA-CN-6992-01A-11D-1912-08	HNSC	7a70356c-74a3-40c3-bd32-3049da642831
TCGA-CN-6994-01A-11D-1912-08	HNSC	157b67ad-f092-4ea3-b557-0406839e6905
TCGA-CN-6995-01A-31D-2012-08	HNSC	c0b6813d-4b3e-479e-81a7-1e5c2de89b0d
TCGA-CN-6996-01A-11D-1912-08	HNSC	c063bec5-c716-4ea2-843a-e9f0bec3b540
TCGA-CN-6997-01A-11D-2012-08	HNSC	11b531cc-d9d9-496a-8448-e654ba71c414
TCGA-CN-6998-01A-23D-2012-08	HNSC	9c364f7e-5b90-44ef-9f80-250e428989ef
TCGA-CQ-5323-01A-01D-1683-08	HNSC	892067ef-c465-46ea-8f91-10636dd0081b
TCGA-CQ-5324-01A-01D-1683-08	HNSC	67b184fe-c4f4-49f3-938e-5370eb6246b9
TCGA-CQ-5325-01A-01D-1683-08	HNSC	22b6abf5-aad8-46ab-9b87-e3c12309cb59
TCGA-CQ-5326-01A-01D-1870-08	HNSC	199249f9-808d-4565-bb6b-82724f61edaa
TCGA-CQ-5327-01A-01D-1683-08	HNSC	da19d7bc-9748-4cd4-bd54-4792894838f0
TCGA-CQ-5329-01A-01D-1683-08	HNSC	5aa9b6fc-4169-4346-98fb-4c711d08d701
TCGA-CQ-5330-01A-01D-1683-08	HNSC	4ce7e702-9b62-459e-b2b4-a26cabba3a93
TCGA-CQ-5331-01A-02D-1870-08	HNSC	d2c2d3db-dbc0-44f1-b625-17f3f819c122
TCGA-CQ-5332-01A-01D-1683-08	HNSC	4fd4f0d-0a55-4b5e-8545-65f1aad37c10
TCGA-CQ-5334-01A-01D-1683-08	HNSC	39978192-2119-4910-a2f6-53834a2b1bf2
TCGA-CQ-6218-01A-11D-1912-08	HNSC	d3717097-7cdb-446f-a020-78c770362656
TCGA-CQ-6219-01A-11D-1912-08	HNSC	c6263b94-0ffe-40e7-9184-deb427c67802
TCGA-CQ-6220-01A-11D-1912-08	HNSC	65e67eda-16a4-4dfd-94a9-546c76d94a02
TCGA-CQ-6221-01A-11D-2078-08	HNSC	d6166f0d-c0b5-44a3-814d-0c94c5bc41b0
TCGA-CQ-6222-01A-11D-1912-08	HNSC	de2c492f-5cd8-4330-a5de-36f693ec31af
TCGA-CQ-6223-01A-11D-1912-08	HNSC	be7cb5b4-1d09-479c-8bf2-a9e7abde575f
TCGA-CQ-6224-01A-11D-1912-08	HNSC	c03d51a0-8731-430d-a792-280e01629e8f
TCGA-CQ-6225-01A-11D-1912-08	HNSC	cd311590-3c69-4ff2-8fbd-cb5b0f21975e
TCGA-CQ-6227-01A-11D-1912-08	HNSC	ca62509e-d477-41ca-9bc2-3f20c2dd4e49
TCGA-CQ-6228-01A-11D-1912-08	HNSC	655e502b-1a6e-4eab-a948-4120d6c31c29
TCGA-CQ-6229-01A-11D-1912-08	HNSC	07e76152-9e83-42a5-9111-c39a2310a2e4
TCGA-CQ-7065-01A-11D-2078-08	HNSC	64c422bb-a531-4636-8e68-bdaf212df6dc
TCGA-CQ-7067-01A-11D-2229-08	HNSC	01f46aa2-e15b-4544-add5-c783868b6c26
TCGA-CQ-7068-01A-11D-2078-08	HNSC	97a96e61-f2dc-4af4-807a-3925c1ffb43
TCGA-CR-5243-01A-01D-1512-08	HNSC	297e8b35-5b8b-4d5b-b812-86165f949a20
TCGA-CR-5247-01A-01D-2012-08	HNSC	3b5b07b4-29ef-4a55-b6ab-93352613f631
TCGA-CR-5248-01A-01D-2012-08	HNSC	e5af63d7-e8b2-4a76-8b39-6ee652ad8e5f
TCGA-CR-5249-01A-01D-1512-08	HNSC	42b9ca3-47d8-45ff-bccf-bda80af58d22
TCGA-CR-5250-01A-01D-1512-08	HNSC	49e54f5a-9b3a-47ff-b6cc-a1eaf54fd136
TCGA-CR-6467-01A-11D-1870-08	HNSC	2a7f5a16-9330-45a1-9024-1eff1cdb5714
TCGA-CR-6470-01A-11D-1870-08	HNSC	30bc4d1e-f0cb-44c5-a32c-b4b690cd6cc5
TCGA-CR-6471-01A-11D-1870-08	HNSC	c087e87f-867c-45dd-8645-5ab774e4827c
TCGA-CR-6472-01A-11D-1870-08	HNSC	52f12c71-2473-4411-aad6-318a3496e82c

[0584]

TCGA-CR-6473-01A-11D-1870-08	HNSC	9f3396a0-a38d-4069-b65a-c4c4dd6187ad
TCGA-CR-6474-01A-11D-1870-08	HNSC	6b4369e1-cf03-4a40-9a66-fc67bf946b3
TCGA-CR-6477-01A-11D-1870-08	HNSC	e02f3646-a500-4781-ad44-2f62661a883d
TCGA-CR-6478-01A-11D-1870-08	HNSC	c21f40c6-4260-4def-8cca-1c11895b35b0
TCGA-CR-6480-01A-11D-1870-08	HNSC	7ee5501e-5463-4481-b798-3d23bfb4f113
TCGA-CR-6481-01A-11D-1870-08	HNSC	5e7d2531-81e1-48bb-9c0a-1867d1f83f92
TCGA-CR-6482-01A-11D-1870-08	HNSC	684bcd80-30fb-49e5-b72a-09502a9d1468
TCGA-CR-6484-01A-11D-1870-08	HNSC	e72df726-1575-4789-afac-3b15a7643401
TCGA-CR-6487-01A-11D-1870-08	HNSC	d4df06d7-97e1-4f22-83a7-993fcd3a4da
TCGA-CR-6488-01A-12D-2078-08	HNSC	8bfa9606-b24d-4803-b551-2e86fb02ae5e
TCGA-CR-6491-01A-11D-1870-08	HNSC	a32853ad-b6a3-4147-ae5a-f48fad71581e
TCGA-CR-6492-01A-12D-2078-08	HNSC	d4550d39-4f32-48ab-b049-2fe623332d07
TCGA-CR-6493-01A-11D-1870-08	HNSC	f061abfa-4554-4328-9e8f-b84dd2aa4b45
TCGA-CR-7364-01A-11D-2012-08	HNSC	f5047f1e-5088-4d30-927d-e64147fe661d
TCGA-CR-7365-01A-11D-2012-08	HNSC	ec114413-a950-4e74-abc8-98857af8b9ad
TCGA-CR-7367-01A-11D-2012-08	HNSC	b82e34db-7b0e-4bbd-bc42-ba063ac42409
TCGA-CR-7368-01A-11D-2129-08	HNSC	4b194ab3-d213-4a7a-be46-909b4f0c7291
TCGA-CR-7369-01A-11D-2129-08	HNSC	f16a5c08-c9f8-442e-ba13-45681cacda40
TCGA-CR-7370-01A-11D-2129-08	HNSC	9f8ec337-85f7-4b01-a2b6-5db9a9e62f30
TCGA-CR-7371-01A-11D-2012-08	HNSC	68201be8-a1a9-4c78-ad99-3c767ca8366b
TCGA-CR-7372-01A-11D-2012-08	HNSC	9032c525-9bed-47f9-b9f2-ecce4593ea37
TCGA-CR-7373-01A-11D-2012-08	HNSC	9b1f5fd-503c-4933-944a-b4fd1cc3fa93
TCGA-CR-7374-01A-11D-2012-08	HNSC	2cf33b63-464e-49a0-88f0-6a6d5b0393c4
TCGA-CR-7376-01A-11D-2129-08	HNSC	a6b11f68-79da-4542-818d-f404116e0bf8
TCGA-CR-7377-01A-11D-2012-08	HNSC	93e4eb9a-7643-411b-be90-94b801f23566
TCGA-CR-7379-01A-11D-2012-08	HNSC	8cc45c01-a363-4151-9ea0-32c404b79da4
TCGA-CR-7380-01A-11D-2012-08	HNSC	ac968fdd-970b-41fc-99f7-5670c741bc06
TCGA-CR-7382-01A-11D-2129-08	HNSC	fdde6828-b9f4-4648-a86b-157c5d46abb2
TCGA-CR-7383-01A-11D-2129-08	HNSC	203629ed-2791-4e22-a9da-be647b0cdef5
TCGA-CR-7385-01A-11D-2012-08	HNSC	2c00b622-c4a4-4862-b14a-a97b7261f46f
TCGA-CR-7386-01A-11D-2012-08	HNSC	dac99486-00bc-41ad-92b4-8bed1a28b122
TCGA-CR-7388-01A-11D-2012-08	HNSC	3eddb2ad-6c75-4ae7-9d27-8ec0e7b4aa55
TCGA-CR-7389-01A-11D-2012-08	HNSC	37149937-8131-4dbf-916b-d599d203eba7
TCGA-CR-7390-01A-11D-2012-08	HNSC	714399af-e425-43bb-a82a-b62ca6fd735d
TCGA-CR-7391-01A-11D-2012-08	HNSC	7236609c-34dd-425a-b882-2dff36983f7b
TCGA-CR-7392-01A-11D-2012-08	HNSC	0616d3e5-9641-4329-a65a-19f4c6918e1c
TCGA-CR-7393-01A-11D-2012-08	HNSC	f59ef1d2-2fc0-44a0-9d2f-c4efd9e79f5d
TCGA-CR-7394-01A-11D-2012-08	HNSC	1fe9a612-4c9a-432d-b175-e1d8bdbe7c56
TCGA-CR-7395-01A-11D-2012-08	HNSC	bd0b1b16-ee20-48e5-be11-70eac9c15630
TCGA-CR-7397-01A-11D-2012-08	HNSC	b93863c2-4657-4ca2-8fce-094fe5df163a
TCGA-CR-7398-01A-11D-2012-08	HNSC	12c391dc-3138-4e73-bdc7-b06512dd0fa7

[0585]

TCGA-CR-7399-01A-11D-2012-08	HNSC	0a76ba15-f6e5-484f-8a52-9be8351ebdb7
TCGA-CR-7401-01A-11D-2012-08	HNSC	f8d6968c-2648-4dcf-a0da-77e46878581c
TCGA-CR-7402-01A-11D-2012-08	HNSC	015b1cc4-6fa5-43c1-9444-4a1af7663f7e
TCGA-CR-7404-01A-11D-2129-08	HNSC	1c1a8920-9163-4d56-a982-61c4e792cee7
TCGA-CV-5430-01A-02D-1683-08	HNSC	4dfcbe35-9e78-4629-8a00-96fee7062d1e
TCGA-CV-5431-01A-01D-1512-08	HNSC	f1a234f0-8890-4cf3-891f-c7a7423b1e75
TCGA-CV-5432-01A-02D-1683-08	HNSC	91e9ac70-5524-4b13-9d53-7ccc52b38ea5
TCGA-CV-5434-01A-01D-1683-08	HNSC	69ef7b45-cd0e-4d59-a0ee-35a8e830120c
TCGA-CV-5435-01A-01D-1683-08	HNSC	ec0a719b-3c3a-4797-9ec5-90d3474da727
TCGA-CV-5436-01A-01D-1512-08	HNSC	34dc613e-e4b4-4897-ac4b-13ff46e46d7e
TCGA-CV-5439-01A-01D-1683-08	HNSC	42a06486-b084-4497-8fe0-a8cff194e020
TCGA-CV-5440-01A-01D-1512-08	HNSC	5f5ba5a9-8089-4fe7-92e3-6c31c5fb32d4
TCGA-CV-5441-01A-01D-1512-08	HNSC	f57f2873-a4ae-4fc0-9d4c-e1f4ef47482e
TCGA-CV-5442-01A-01D-1512-08	HNSC	4d42594f-e1f4-45ed-8bd2-7701f914d33c
TCGA-CV-5443-01A-01D-1512-08	HNSC	9d279797-4464-4ef5-8858-640978ccc258
TCGA-CV-5444-01A-02D-1512-08	HNSC	cf975479-131b-4b37-927e-cacb1f13e62d
TCGA-CV-5966-01A-11D-1683-08	HNSC	24ad5336-f5ee-49c0-a176-48411285fbe8
TCGA-CV-5970-01A-11D-1683-08	HNSC	a52dc15f-d06d-46ed-a73e-aa004a2a736a
TCGA-CV-5971-01A-11D-1683-08	HNSC	881a530b-fdd2-4674-b95d-fded0dfce4ff
TCGA-CV-5973-01A-11D-1683-08	HNSC	b848fbad-1eb3-4bc2-9006-2d0ca559cee8
TCGA-CV-5976-01A-11D-1683-08	HNSC	7b643ce3-43bc-4a14-942a-0d6fcffa0312
TCGA-CV-5977-01A-11D-1683-08	HNSC	81f3c96a-54bb-4629-a64e-7c8dae66e11a
TCGA-CV-5978-01A-11D-1683-08	HNSC	791d4f3f-90e0-4fa5-9671-9b5f04ed3eca
TCGA-CV-5979-01A-11D-1683-08	HNSC	c2c31b58-c5b3-4fc3-be99-b978d2961f86
TCGA-CV-6003-01A-11D-1683-08	HNSC	9a040a5e-3d2b-433a-9786-7e26b433c0c2
TCGA-CV-6433-01A-11D-1683-08	HNSC	16b220fa-a554-43c9-85b0-315331e5ba6e
TCGA-CV-6436-01A-11D-1683-08	HNSC	a5214457-3a86-4b29-b116-3baaa0aa5099
TCGA-CV-6441-01A-11D-1683-08	HNSC	22b32736-3b91-4542-affa-46fa90819e69
TCGA-CV-6933-01A-11D-1912-08	HNSC	8ef4b02e-4d34-4d58-aa2d-65a7f73982d5
TCGA-CV-6934-01A-11D-1912-08	HNSC	f5abf385-0372-4faa-9558-8bf02381b68b
TCGA-CV-6935-01A-11D-1912-08	HNSC	fdc0ebce-5ba2-4c18-b594-50b33ef6d116
TCGA-CV-6936-01A-11D-1912-08	HNSC	2d4bdd75-d967-40b2-b55d-99e59cc7e125
TCGA-CV-6937-01A-11D-2012-08	HNSC	1e78a20e-150f-4c12-8abe-b941f90e730f
TCGA-CV-6938-01A-11D-1912-08	HNSC	b1dcb76e-b98f-4989-90a2-885e50d8174c
TCGA-CV-6939-01A-11D-1912-08	HNSC	e2e84cc1-2944-489e-be1b-0018a4e723e4
TCGA-CV-6940-01A-11D-1912-08	HNSC	39f2e005-79f9-4c63-a6d6-0b378481a3ba
TCGA-CV-6941-01A-11D-1912-08	HNSC	87071681-0058-4081-91f3-f689a150fc94
TCGA-CV-6942-01A-21D-2012-08	HNSC	c5409f12-e438-4979-b40e-120899c1fa15
TCGA-CV-6943-01A-11D-1912-08	HNSC	4fa37ade-3451-406d-b0bb-e135e1591b70
TCGA-CV-6945-01A-11D-1912-08	HNSC	fcfc9b74-5b8a-45b7-97ca-4e477e941e7c
TCGA-CV-6948-01A-11D-1912-08	HNSC	03eb2650-4b9f-46d2-b09f-378d8e919ae2

[0586]

TCGA-CV-6950-01A-11D-1912-08	HNSC	4a341860-44fb-493e-bd46-acb6610842de
TCGA-CV-6951-01A-11D-1912-08	HNSC	9e1bf26c-6af68-44d2-aa88-9af2f67828aa
TCGA-CV-6952-01A-11D-1912-08	HNSC	2d859062-3655-471e-b3dd-e6ff0671c076
TCGA-CV-6953-01A-11D-1912-08	HNSC	fb79f2be-3dec-4b5a-b5f3-e29e0f05a98
TCGA-CV-6954-01A-11D-1912-08	HNSC	08f56645-763e-4864-a145-c0136dacc4f5
TCGA-CV-6955-01A-11D-2012-08	HNSC	f2c7fbc1-af36-4c42-b5ae-b9bf1e88fe36
TCGA-CV-6956-01A-21D-2012-08	HNSC	9ccee056-124e-40d5-a07d-c208765d8640
TCGA-CV-6959-01A-11D-1912-08	HNSC	ff4cc4f1-9897-4d04-a3f6-c28a9b928b7a
TCGA-CV-6960-01A-41D-2012-08	HNSC	750da72e-cabd-4b97-8160-8c4e39272b8b
TCGA-CV-6962-01A-11D-1912-08	HNSC	0b2767d9-10b4-4ec4-9437-5a5186e284ca
TCGA-CV-7089-01A-11D-2012-08	HNSC	125ccb76-bf8d-4ce7-a04c-4424d6da0322
TCGA-CV-7090-01A-11D-2012-08	HNSC	5c636c2d-f426-43a9-984d-b4455e4388e5
TCGA-CV-7091-01A-11D-2012-08	HNSC	563e5a89-6dad-467e-b2ea-e0767754a08
TCGA-CV-7095-01A-21D-2012-08	HNSC	e4aba107-a048-46e5-b0aa-901f076b6f61
TCGA-CV-7097-01A-11D-2012-08	HNSC	23336d44-bb79-4361-b661-ce26eae06692
TCGA-CV-7099-01A-41D-2012-08	HNSC	12a04e68-c814-4a18-a469-d7ecd76e362d
TCGA-CV-7100-01A-11D-2012-08	HNSC	f21a5e1f-84b8-4e6f-8230-03d31cc7c431
TCGA-CV-7101-01A-11D-2012-08	HNSC	511c3fa8-476b-4ee8-8e93-1ab46bc40dbe
TCGA-CV-7102-01A-11D-2012-08	HNSC	eda5514f-3aa1-447e-ad07-55ec307e26e3
TCGA-CV-7103-01A-21D-2012-08	HNSC	e04f3556-ae16-410d-bc03-1057ae308329
TCGA-CV-7104-01A-11D-2012-08	HNSC	4f429401-f71e-4908-9663-2e66bacbebdd
TCGA-CV-7177-01A-11D-2012-08	HNSC	e984165c-88ea-4840-a980-be818db16820
TCGA-CV-7178-01A-21D-2012-08	HNSC	3f30774f-2b8c-4057-abd1-a9dd1e49ec78
TCGA-CV-7180-01A-11D-2012-08	HNSC	4233a363-ba28-495c-8590-644199c33d64
TCGA-CV-7183-01A-11D-2012-08	HNSC	172e7b30-829e-40b2-976e-4971cd1724a9
TCGA-CV-7235-01A-11D-2012-08	HNSC	1758147b-cb09-430b-a8cb-6a144744a79f
TCGA-CV-7236-01A-11D-2012-08	HNSC	dc220a9d-1f16-4fe3-8196-d837a909f038
TCGA-CV-7238-01A-11D-2012-08	HNSC	e9619e49-7185-4158-9e8b-45d446960b60
TCGA-CV-7242-01A-11D-2012-08	HNSC	9e07a1bc-f7c7-4cb4-b3b1-92162a79de0e
TCGA-CV-7243-01A-11D-2012-08	HNSC	bc6a2b7c-8a6c-4084-8551-8d1db9072ec2
TCGA-CV-7245-01A-11D-2012-08	HNSC	56291b3c-595c-4388-a264-9037a48401d8
TCGA-CV-7247-01A-11D-2012-08	HNSC	b0ce56d2-8e2b-42b4-ac59-d37ba5a7a2c3
TCGA-CV-7248-01A-11D-2012-08	HNSC	8ffc7f9d-16da-4cff-b845-f2ff8df87569
TCGA-CV-7250-01A-11D-2012-08	HNSC	14516d2b-47dc-4768-977b-bc3c1fe93722
TCGA-CV-7252-01A-11D-2012-08	HNSC	9692c6b2-ce97-4e92-a0dd-f27d01a94e6e
TCGA-CV-7253-01A-11D-2012-08	HNSC	d501a7e5-70e7-4f80-851a-efe8859d603a
TCGA-CV-7254-01A-11D-2012-08	HNSC	fd22e861-571e-44da-82b6-b128e07d1963
TCGA-CV-7255-01A-11D-2012-08	HNSC	4dedba61-e137-4ae4-8312-94231e3b1d16
TCGA-CV-7261-01A-11D-2012-08	HNSC	9fa7bc79-d05b-41da-8bcc-8d5ad4451b0c
TCGA-CV-7263-01A-11D-2012-08	HNSC	19a07472-c8b9-4a34-b2cb-11ace35e7903
TCGA-CV-7406-01A-11D-2078-08	HNSC	8c9effa8-acb6-4db0-874a-8f0df386924c

[0587]

TCGA-CV-7407-01A-11D-2078-08	HNSC	94631dc8-6dcb-49ed-bb68-e1a57a65f1cb
TCGA-CV-7409-01A-31D-2229-08	HNSC	47fa56f1-0802-403a-a644-913f1a0fdeca
TCGA-CV-7410-01A-21D-2078-08	HNSC	b89c4f94-b07c-485b-95ba-ffe815616d78
TCGA-CV-7411-01A-11D-2078-08	HNSC	790e387e-9e87-48d0-bc9d-2bc92f20abc5
TCGA-CV-7413-01A-11D-2078-08	HNSC	be482a19-0de0-4e60-a831-9ebe8545a6f3
TCGA-CV-7414-01A-11D-2078-08	HNSC	7137f980-5301-4b18-9664-d887eaced75e
TCGA-CV-7415-01A-11D-2078-08	HNSC	bb1e4188-130c-4206-8671-d7ce3eb8ee74
TCGA-CV-7418-01A-11D-2078-08	HNSC	25a70d04-f533-4e60-b9fc-e74d600db296
TCGA-CV-7421-01A-11D-2078-08	HNSC	ee675976-b447-48c8-bc67-6878a0d35e07
TCGA-CV-7422-01A-21D-2078-08	HNSC	5eb3f291-082c-48a8-b653-09264342adee
TCGA-CV-7423-01A-11D-2078-08	HNSC	a99653e0-2751-4423-93f7-abc1258c9868
TCGA-CV-7424-01A-11D-2078-08	HNSC	76d5fc22-fd06-43f6-94a8-943a09db5fd6
TCGA-CV-7425-01A-11D-2078-08	HNSC	f8cc6696-91d0-4eba-a765-ef7d044238ce
TCGA-CV-7427-01A-11D-2078-08	HNSC	3fdb4698-4a38-4a81-a403-d1ce5568c225
TCGA-CV-7429-01A-11D-2129-08	HNSC	14b42e59-e519-4efc-8105-6f6b83d33353
TCGA-CV-7430-01A-11D-2129-08	HNSC	29a4027f-4d4f-4133-b40a-3bfbab6d2ac9e
TCGA-CV-7432-01A-11D-2129-08	HNSC	60da7e3f-4d9c-4cb3-856d-6cc02e381028
TCGA-CV-7433-01A-11D-2129-08	HNSC	15380da5-6a0b-4649-b21b-ce1ed7d61b67
TCGA-CV-7434-01A-11D-2129-08	HNSC	d64e4e80-e6c6-42c8-8bc6-0fab6475e51
TCGA-CV-7435-01A-11D-2129-08	HNSC	16b7fd85-3664-4c4a-9a43-48b107dcbcf7f
TCGA-CV-7437-01A-21D-2129-08	HNSC	53413980-80cc-4c73-8bb6-31a01d6df86e
TCGA-CV-7438-01A-11D-2129-08	HNSC	6fd3ecf3-c87c-46c3-81f0-11e2f8936d61
TCGA-CV-7440-01A-11D-2129-08	HNSC	901c2ed5-8348-4dd9-a84c-6c0b18d6525e
TCGA-CX-7082-01A-11D-2012-08	HNSC	4c6c96b8-958e-4235-9673-8bf4ce0e6b38
TCGA-CX-7085-01A-21D-2012-08	HNSC	4f6ee10b-246d-49cd-8b60-01dcb175e634
TCGA-CX-7086-01A-11D-2078-08	HNSC	dfcb7c6e-b0f4-4557-9669-4c580d1093a0
TCGA-CX-7219-01A-11D-2012-08	HNSC	83f92af6-60ab-402e-8990-e1060ca3cc4c
TCGA-D6-6515-01A-21D-1870-08	HNSC	15c4d640-884c-4d55-897e-2f68314423fe
TCGA-D6-6516-01A-11D-1870-08	HNSC	5ab94b24-1a1f-4df7-a5c6-b1dce8ee9be5
TCGA-D6-6517-01A-11D-1870-08	HNSC	c553e4a2-cbea-43d6-8937-a48836856b5a
TCGA-D6-6823-01A-11D-1912-08	HNSC	e1f4d8ef-f24a-417b-bf22-c03cdb6b5275
TCGA-D6-6824-01A-11D-1912-08	HNSC	b658aa3f-0812-4812-8254-816d9a4d7c04
TCGA-D6-6825-01A-21D-1912-08	HNSC	01f44db3-84dc-4f96-888d-b0370bf582a5
TCGA-D6-6826-01A-11D-1912-08	HNSC	368030ac-f855-452a-a3d3-3698ab9a00dd
TCGA-D6-6827-01A-11D-1912-08	HNSC	059be8f9-9536-40c0-a751-5fe529a2f01f
TCGA-DQ-5624-01A-01D-1870-08	HNSC	01282192-5bb6-44d6-bbc7-33a42eba416b
TCGA-DQ-5625-01A-01D-1870-08	HNSC	4e042e1d-8604-484a-b229-94b85745a478
TCGA-DQ-5629-01A-01D-1870-08	HNSC	e748f828-0b80-47f3-aa92-fb3b2be0dcc2
TCGA-DQ-5630-01A-01D-1870-08	HNSC	5aa7ff44-d4ff-4163-81db-9f09bec8d5b0
TCGA-DQ-5631-01A-01D-1870-08	HNSC	e389975a-e588-48d4-9ed3-548e8ed9de1c
TCGA-DQ-7588-01A-11D-2078-08	HNSC	6aad9b01-6a99-4f21-955f-7938af25a188

[0588]

TCGA-DQ-7589-01A-11D-2229-08	HNSC	de34e28e-942b-442b-b745-7f2a0e56f3ff
TCGA-DQ-7590-01A-11D-2229-08	HNSC	5cbcf67-f062-4a03-84ad-dabfbef14514
TCGA-DQ-7591-01A-11D-2078-08	HNSC	4068a2fc-452d-4b2c-88d8-72d30097527b
TCGA-DQ-7592-01A-11D-2078-08	HNSC	d8e20b3b-2666-4b53-aa85-a5056028df98
TCGA-DQ-7594-01A-11D-2229-08	HNSC	92e689c0-08ab-472b-aedc-6344fedebbc0
TCGA-DQ-7595-01A-11D-2229-08	HNSC	7d504cd7-09f0-4691-a1b2-55fc7d206439
TCGA-F7-7848-01A-11D-2129-08	HNSC	ba8a3e47-ee55-4c88-b29f-6d161ffae1d0
TCGA-H7-7774-01A-21D-2078-08	HNSC	0eb5b79a-e3be-4b19-aef6-74247986aaf6
TCGA-HD-7229-01A-11D-2012-08	HNSC	26b27991-540f-47f4-95f3-a59a493da593
TCGA-HD-7753-01A-11D-2078-08	HNSC	7dc33525-6f57-4b12-9b72-c9c845296ae3
TCGA-HD-7754-01A-11D-2078-08	HNSC	233eccdc4-0b42-4533-8908-64ac7d3ac33b
TCGA-HD-7831-01A-11D-2129-08	HNSC	ae914215-3b1a-4edb-9f5a-ce4a17154178
TCGA-HD-7832-01A-11D-2129-08	HNSC	374f3e37-87e5-4450-a89f-0bde3981a31e
TCGA-HD-7917-01A-11D-2229-08	HNSC	451948c9-3d16-4771-b006-28b98580db2c
TCGA-HL-7533-01A-11D-2229-08	HNSC	fbf8f4a8-be9e-4713-884d-c80ef662d622
TCGA-IQ-7630-01A-11D-2078-08	HNSC	80442509-c2f0-4047-956e-a3633df472b
TCGA-IQ-7631-01A-11D-2078-08	HNSC	b2266f1c-1642-4849-9278-41e827691aa7
TCGA-IQ-7632-01A-11D-2078-08	HNSC	9fcfc377-a153-401c-95b4-8a4569866096
TCGA-A3-3311-01A-01D-0966-08	RCC	9c095b70-9a64-48b0-8a1c-45dd00a70019
TCGA-A3-3316-01A-01D-0966-08	RCC	e1241cff-4071-482e-be5b-adb9c46a480a
TCGA-A3-3317-01A-01D-0966-08	RCC	cd12847f-695b-4b97-9a56-a4a1ddc58ec4
TCGA-A3-3319-01A-01D-0966-08	RCC	a771a7ad-8dfa-46ee-849d-4478798c46a6
TCGA-A3-3320-01A-01D-0966-08	RCC	5c4cc718-d7b5-453c-89d8-186ab0869e68
TCGA-A3-3322-01A	RCC	6f329d07-3308-4c84-9113-2bf000e9be3b
TCGA-A3-3323-01A-01D-0966-08	RCC	21c50574-7496-4be5-b723-1fbb980fb208
TCGA-A3-3326-01A-01D-0966-08	RCC	60ed222b-cd0c-4bc5-acd0-39f207be3289
TCGA-A3-3346-01A-01D-0966-08	RCC	c8a52e11-2278-4f15-80bb-c7115c2ed737
TCGA-A3-3347-01A-02D-1386-10	RCC	2f4a6bd7-16ff-4689-b41d-c5fabb87823b
TCGA-A3-3349-01A-01D-1251-10	RCC	c2b257f6-9cb5-4598-89c7-f0b55e24dbb3
TCGA-A3-3357-01A-02D-1421-08	RCC	db6f5ad9-ae6e-4689-b146-f733f8352c54
TCGA-A3-3358-01A-01D-1534-10	RCC	fd42afa7-6f0f-48e8-a947-bb9c9f4770ef
TCGA-A3-3362-01A-02D-1386-10	RCC	03c9042a-0206-4f12-b444-62f435140e8d
TCGA-A3-3363-01A-01D-0966-08	RCC	34dac639-c2e5-447d-99c5-e6a3e15538fe
TCGA-A3-3365-01A	RCC	8bc46a09-7328-42e0-ad97-e557ec81048e
TCGA-A3-3367-01A-02D-1421-08	RCC	83a091b9-35cc-4f3b-9d5f-d699b79ac421
TCGA-A3-3370-01A-02D-1421-08	RCC	21ce7121-87b4-4686-9bf6-af71d8b2223
TCGA-A3-3372-01A-01D-0966-08	RCC	f9f50073-a1d3-4c52-be78-529bd05cbce4
TCGA-A3-3373-01A-02D-1421-08	RCC	6cbaac72-ca6e-4c4b-a016-1836959344c8
TCGA-A3-3376-01A-02D-1421-08	RCC	31031387-393f-4bf9-ba87-cfe7330afc13
TCGA-A3-3378-01A-01D-0966-08	RCC	f04f3a00-e743-4fed-a0b0-e6a81bdd6ddd
TCGA-A3-3380-01A-01D-0966-08	RCC	269d4e2a-a425-4fde-bb51-5880f7f8b2b9

[0589]

TCGA-A3-3382-01A-01D-0966-08	RCC	f10e1718-6fb8-4e08-bc28-439f26355cd2
TCGA-A3-3383-01A-01D-0966-08	RCC	2ea06f57-c7fa-4881-b9c0-dd3f9c1c4ca0
TCGA-A3-3385-01A	RCC	f780aef6-1c9c-4167-9f55-48885d6e5874
TCGA-A3-3387-01A-01D-1534-10	RCC	e9e149ff-79e0-48f9-9262-1fbbad865e77
TCGA-AK-3429-01A-02D-1386-10	RCC	fa51dce9-2101-4af7-9280-4bad56b6848e
TCGA-AK-3430-01A	RCC	b16a82ca-2eaf-4b7a-b469-2be4a023fc2a
TCGA-AK-3436-01A-02D-1386-10	RCC	714cd118-7f2b-47a5-83f6-41b20674ad03
TCGA-AK-3444-01A-01D-0966-08	RCC	ea794170-156d-4251-b899-abfd60b213b0
TCGA-AK-3451-01A	RCC	242777f6-a875-4072-9696-8d7f7d718906
TCGA-AK-3455-01A-01D-0966-08	RCC	3fbedda4-a6c4-45a4-a963-dc6ca3f7e0ba
TCGA-AK-3456-01A-02D-1386-10	RCC	d36fe1be-96a5-4001-a95e-d499a6087146
TCGA-AK-3458-01A-01D-1501-10	RCC	0198f3c3-78f2-4e19-90d5-c77b74044ca2
TCGA-AS-3778-01A-01D-0966-08	RCC	7b56e923-2be5-4368-8e28-42649d3bf169
TCGA-B0-4700-01A-02D-1534-10	RCC	32cb433f-359c-44c3-b2df-d2a64df90175
TCGA-B0-4706-01A-01D-1501-10	RCC	040fd9b-db76-4357-9aed-77a8cbde058d
TCGA-B0-4710-01A	RCC	6fc8cb4b-1dc0-46b8-ae80-7dbd022c9431
TCGA-B0-4712-01A-01D-1501-10	RCC	032b33f8-f7f9-47de-8cb2-d744eab8bd1a
TCGA-B0-4810-01A-01D-1501-10	RCC	e014eeeb-c48e-42bb-a683-93299087a3cf
TCGA-B0-4811-01A-01D-1501-10	RCC	a46182dc-2481-4911-9f6b-9532666f9f8c
TCGA-B0-4815-01A-01D-1501-10	RCC	fe091054-41d3-44fa-86a2-fad3ae58423f
TCGA-B0-4816-01A	RCC	d05c3419-4164-4a69-8b11-ce1f5c29b5d4
TCGA-B0-4818-01A-01D-1501-10	RCC	213bf382-c2ca-45d4-95ae-329e6653620f
TCGA-B0-4823-01A-02D-1421-08	RCC	9f790e7e-3475-4242-82fc-cbd461ce5ef
TCGA-B0-4827-01A-02D-1421-08	RCC	02f83f9a-4e4d-44f3-8d67-b4fc2d35102b
TCGA-B0-4842-01A-02D-1421-08	RCC	ae765ade-6a06-439c-a1cd-67222a70f44e
TCGA-B0-4852-01A-01D-1501-10	RCC	28dbeb57-c919-4f91-aa3c-7b8f3809011e
TCGA-B0-4945-01A-01D-1421-08	RCC	9fae377f-6c63-4f47-a769-a1396fb15f56
TCGA-B0-5075-01A	RCC	200819c3-826e-49a1-8824-6d4752e6eb6f
TCGA-B0-5077-01A-01D-1462-08	RCC	587f2bd8-952a-4f31-98e7-7654c80b8a99
TCGA-B0-5080-01A-01D-1501-10	RCC	9adf0a63-1d5c-403a-9e78-cb9d62a249a4
TCGA-B0-5081-01A-01D-1462-08	RCC	71a9d096-0e27-4585-b54a-48214d83cd6c
TCGA-B0-5085-01A-01D-1462-08	RCC	a36e36ee-48f3-4674-a9f3-a121a09535c5
TCGA-B0-5088-01A-01D-1462-08	RCC	e56245d6-c681-44e0-9eb2-504bee3e1b32
TCGA-B0-5092-01A-01D-1421-08	RCC	76b9d9e3-6010-4894-8435-debe95a376b5
TCGA-B0-5094-01A-01D-1421-08	RCC	8b910c03-86a9-488d-80b4-1f8c214c2941
TCGA-B0-5095-01A-01D-1421-08	RCC	93c714f8-acea-4550-92fe-aad4aad65ae9
TCGA-B0-5096-01A-01D-1421-08	RCC	261de0a2-6006-4b3b-aac0-37d9b33840aa
TCGA-B0-5097-01A-01D-1421-08	RCC	3af2978e-b892-4817-be05-39f020c06b5e
TCGA-B0-5099-01A-01D-1421-08	RCC	c3150136-ae55-49d0-9212-86728464167d
TCGA-B0-5100-01A-01D-1421-08	RCC	b20bd619-59e9-4e2a-8e64-7bb44eaa75ce
TCGA-B0-5102-01A-01D-1421-08	RCC	abea5e3e-705a-4d2c-b207-1ab43767a19b

[0590]

TCGA-B0-5104-01A	RCC	ac2cfbde-9d62-49db-9a07-e8166003f10f
TCGA-B0-5106-01A-01D-1421-08	RCC	c0e28603-7204-416d-ba3d-5377a38f677d
TCGA-B0-5107-01A	RCC	4c6f4edb-9a29-48e6-8521-9c5fd2572e2d
TCGA-B0-5108-01A-01D-1421-08	RCC	d1d37af8-d2c3-4825-8e47-1a2e52e3acbb
TCGA-B0-5109-01A-02D-1421-08	RCC	58d6e408-ed00-4e1f-bffa-e73250cfe4a0
TCGA-B0-5110-01A	RCC	38041aeb-60fe-4784-a5d8-fd04b5c0c5f8
TCGA-B0-5113-01A-01D-1421-08	RCC	64b234e0-74f6-453f-b5cb-280e01fba09b
TCGA-B0-5115-01A-01D-1421-08	RCC	f122b61c-d537-4456-84e8-54e541eec531
TCGA-B0-5116-01A	RCC	97421d06-b199-4246-b2da-80a9ba313335
TCGA-B0-5119-01A-02D-1421-08	RCC	414d47c7-41bb-4c83-8cdf-703fa0a46f01
TCGA-B0-5120-01A-01D-1421-08	RCC	6ce58fbc-6742-4ade-84b0-cd025266e030
TCGA-B0-5121-01A-02D-1421-08	RCC	a2751cb2-8545-490c-92d9-edb9775d32b8
TCGA-B0-5399-01A	RCC	a1dddbed-c780-412a-b563-914f71e5c75d
TCGA-B0-5400-01A-01D-1501-10	RCC	e7128330-77b1-48be-b9f0-be986aa63ea8
TCGA-B0-5402-01A-01D-1501-10	RCC	ca62bea0-a008-481e-8a91-d0f3a9598255
TCGA-B0-5691-01A-11D-1534-10	RCC	ac2e1d29-e239-4dab-9d81-77c8d45970eb
TCGA-B0-5692-01A-11D-1534-10	RCC	1af40135-8357-40b7-b711-478633a70f97
TCGA-B0-5693-01A-11D-1534-10	RCC	be92ee16-6288-46c0-aaa7-7a27202cd7ca
TCGA-B0-5694-01A-11D-1534-10	RCC	6edb005-b935-4f82-b070-8fc80ea6b609
TCGA-B0-5695-01A	RCC	86e4862c-7405-40b5-b73f-be0c6c52ea6d
TCGA-B0-5696-01A-11D-1534-10	RCC	48b270af-07f2-4cb5-ace2-e2676ffaced9
TCGA-B0-5697-01A-11D-1534-10	RCC	9ca4e638-5a95-4eeb-bfc4-257e8ea8fa66
TCGA-B0-5698-01A-11D-1669-08	RCC	2dd2fa6-7871-49fb-be2c-8fce6f8e41ed
TCGA-B0-5699-01A	RCC	086554a9-2172-43a7-9f52-aab7d0888429
TCGA-B0-5701-01A-11D-1534-10	RCC	0e1c563a-ee60-478b-9286-ed90e7561892
TCGA-B0-5702-01A-11D-1534-10	RCC	780b3f3e-1c49-40de-9131-65c4df9ebba6
TCGA-B0-5703-01A-11D-1534-10	RCC	963400a2-d939-41a5-8c42-9fc3a04b8362
TCGA-B0-5705-01A-11D-1534-10	RCC	d3095df5-5466-4b98-9f6d-f8ae8916ccca
TCGA-B0-5706-01A-11D-1534-10	RCC	b60cf910-2d2e-483a-a9de-ce1e5f8d3825
TCGA-B0-5707-01A-11D-1534-10	RCC	eb2f9f38-bce2-4746-a3c8-40abc3379b32
TCGA-B0-5709-01A-11D-1534-10	RCC	bfeacbe-7148-4642-b69a-b908a248f328
TCGA-B0-5710-01A-11D-1669-08	RCC	12f1e370-c269-4b95-a89b-a1f3ae42e876
TCGA-B0-5711-01A-11D-1669-08	RCC	cf09ae91-5523-494c-8f30-c26f6ba37624
TCGA-B0-5713-01A-11D-1669-08	RCC	2f35dbf4-3223-4550-951b-1409a30ece68
TCGA-B0-5812-01A-11D-1669-08	RCC	6327ce2c-8a24-45b9-9577-7b7d7b603e68
TCGA-B2-3924-01A	RCC	21527594-ed75-4654-9caf-83d31f248e67
TCGA-B2-4098-01A	RCC	6463ae73-a885-4d69-9345-7110ddac0c7e
TCGA-B2-4099-01A	RCC	e242adb8-db67-475e-a0e4-52a622666b12
TCGA-B2-4101-01A	RCC	a9947b6c-dbc7-4ba5-af61-7647e11e2973
TCGA-B4-5377-01A-01D-1501-10	RCC	a615b02d-fd18-47ef-bd66-6dba56de6981
TCGA-B8-4143-01A-01D-1806-10	RCC	bb186c78-1052-48ec-97f4-c94bddf0d172

[0591]

TCGA-B8-4146-01B-11D-1669-08	RCC	380bdba7-8a12-4136-877a-f54346d2d8a5
TCGA-B8-4148-01A-02D-1386-10	RCC	fe752e2b-e694-4fa9-99d6-46d5bff9e8cf
TCGA-B8-4151-01A-01D-1806-10	RCC	3f847558-8bc7-49b0-899d-2a7b8f0e3d1a
TCGA-B8-4153-01B-11D-1669-08	RCC	a66078d8-a6b2-4dc4-bfa3-def5a2e4504f
TCGA-B8-4154-01A-01D-1251-10	RCC	e48f5c14-4b64-4d4b-8273-bebc74182181
TCGA-B8-4620-01A	RCC	e4ec1484-4f77-4520-9ff5-bc4dc8a0fb15
TCGA-B8-4621-01A	RCC	242a72ad-5968-4bbf-936d-75b398a61b96
TCGA-B8-4622-01A	RCC	1c86e0f6-a019-47a5-8325-bbb82176488c
TCGA-B8-5158-01A-01D-1421-08	RCC	9d730534-98e7-464e-945c-5964cec5362a
TCGA-B8-5159-01A-01D-1421-08	RCC	ed8a9be1-31c6-40e2-9af2-8abd80d00995
TCGA-B8-5163-01A-01D-1421-08	RCC	903132ef-877f-4207-ba28-2e9dd765c824
TCGA-B8-5164-01A	RCC	471ce542-e85b-4bdb-b365-4562a93ef1e5
TCGA-B8-5165-01A-01D-1421-08	RCC	d1579785-5c42-4bda-9825-15ead235f7f4
TCGA-B8-5545-01A-01D-1669-08	RCC	514d2342-64ba-4e9f-9866-63bdbec26fda3
TCGA-B8-5550-01A	RCC	dafed455-98a2-419a-bebc-f90b731e2813
TCGA-B8-5552-01B-11D-1669-08	RCC	13b52e49-20df-4e39-9dc9-cf8f7c157bd7
TCGA-B8-5553-01A-01D-1534-10	RCC	7c19e63c-770b-4289-aa47-9b2cf261b4ca
TCGA-BP-4161-01A	RCC	154de511-2bba-4959-970b-6a8429f29793
TCGA-BP-4162-01A	RCC	ca4eac28-22c9-48d8-8139-7cda2cfe4ae2
TCGA-BP-4163-01A	RCC	e44de28c-bce0-471d-bd4c-bea710f7c3cc
TCGA-BP-4164-01A	RCC	a8fab76e-ae69-43d6-972b-5837aec668fd
TCGA-BP-4167-01A-02D-1386-10	RCC	79b810e1-4de4-496d-9f70-ab2246e781b
TCGA-BP-4770-01A-01D-1501-10	RCC	aeabc5db-f75a-42d0-a84d-aa0369b08eec
TCGA-BP-4782-01A	RCC	a6c21bf2-dd9b-4243-863e-9d53b056666f
TCGA-BP-4801-01A-02D-1421-08	RCC	d3e62cb1-5ced-42cb-a360-479ee01877aa
TCGA-BP-4960-01A-01D-1462-08	RCC	36d21be3-2f46-47af-84aa-2305f2513aa1
TCGA-BP-4961-01A	RCC	f207131d-8db7-464b-a3e5-44218da1cafc
TCGA-BP-4962-01A-01D-1462-08	RCC	3454a6fe-2547-4531-a0be-cb27c1879e72
TCGA-BP-4963-01A-01D-1462-08	RCC	154bfa5d-0d9a-40c6-a2a5-bde1054702c3
TCGA-BP-4964-01A-01D-1462-08	RCC	5b838251-67f5-4e22-a291-8a9e206d56db
TCGA-BP-4967-01A-01D-1462-08	RCC	75866d14-47d5-4560-a5a0-32ba3e15ac63
TCGA-BP-4968-01A-01D-1462-08	RCC	d777d5ec-4632-446e-aeac-8ae3e5273fe2
TCGA-BP-4970-01A-01D-1462-08	RCC	205e81c6-235a-450f-b1f8-80c518eb3478
TCGA-BP-4971-01A-01D-1462-08	RCC	c07945e8-8133-4237-9d1f-18c023bc9d2c
TCGA-BP-4972-01A-01D-1462-08	RCC	b2da5d39-33f6-4807-9d1d-92b7cef2a8df
TCGA-BP-4973-01A-01D-1462-08	RCC	5db95dce-97e3-42a5-87dd-75a09b9c164a
TCGA-BP-4974-01A	RCC	a75c92b2-c67b-42b5-a8c2-7eea1b567ed0
TCGA-BP-4975-01A-01D-1462-08	RCC	109d2752-17f8-4b00-a61f-dfd8e2e3ca81
TCGA-BP-4976-01A-01D-1462-08	RCC	95bd81ec-3c06-4c4d-9915-5cc3dd7a7155
TCGA-BP-4977-01A-01D-1462-08	RCC	7c3bf7c1-07d9-4540-9a5e-614fd60b63ec
TCGA-BP-4981-01A-01D-1462-08	RCC	64a1f085-50cc-4129-a617-e0f691a58039

[0592]

TCGA-BP-4982-01A-01D-1462-08	RCC	84591a73-bed0-4ad5-9acd-8f31acf27af0
TCGA-BP-4983-01A-01D-1462-08	RCC	beaafd9-d5c0-4bc4-b08b-833c3c91c9ae
TCGA-BP-4985-01A-01D-1462-08	RCC	e56acfea-aec6-4102-8fe0-25df396c10ae
TCGA-BP-4986-01A-01D-1462-08	RCC	4465171a-d048-4078-b1ae-021b2c635ff4
TCGA-BP-4987-01A-01D-1462-08	RCC	7924f8ff-8e78-4910-9dc5-db14d5ee7011
TCGA-BP-4988-01A-01D-1462-08	RCC	792e9867-cccc-4520-bbb7-5dabe290664f
TCGA-BP-4989-01A-01D-1462-08	RCC	7096085b-cd5b-4cd1-8957-a6adcf7e818a
TCGA-BP-4991-01A-01D-1462-08	RCC	d54c714e-b1c4-4669-986d-5e13d2fc3cc3
TCGA-BP-4992-01A	RCC	212717dd-25f1-4c76-a648-b8a7d65caecf
TCGA-BP-4993-01A-02D-1421-08	RCC	34315bea-6ef2-42ec-b17e-c73eed40647f
TCGA-BP-4995-01A-01D-1462-08	RCC	93b9afac-e12e-49d2-96ac-274da6581d76
TCGA-BP-4998-01A-01D-1462-08	RCC	e646f930-967b-43a3-bd70-184e5c38efe5
TCGA-BP-4999-01A-01D-1462-08	RCC	86ffb814-7c65-426b-b7b5-7250322c4d01
TCGA-BP-5000-01A-01D-1462-08	RCC	b9816eaa-3c60-4fbf-abd6-6d869ca9cca7
TCGA-BP-5001-01A	RCC	e863bd35-0382-4979-b599-033a06a1f50b
TCGA-BP-5004-01A-01D-1462-08	RCC	e3d82fe4-b491-4172-86da-429cf16508de
TCGA-BP-5006-01A-01D-1462-08	RCC	11fb962b-b4b8-46f4-bde4-3f87309e94f3
TCGA-BP-5007-01A	RCC	a44eb1d6-3b5c-42e8-b17a-d71ffc0503d5
TCGA-BP-5008-01A	RCC	41c094e9-6c23-4993-8d90-338b66efefc1
TCGA-BP-5009-01A-01D-1462-08	RCC	3baa3cdc-c63e-4556-baf1-c3b03175b0fa
TCGA-BP-5010-01A-02D-1421-08	RCC	553cbe18-6dd3-4b34-b7fe-96a6dd2e6943
TCGA-BP-5168-01A-01D-1421-08	RCC	9930560d-22e6-43aa-a6f0-02515f7af8f0
TCGA-BP-5169-01A-01D-1429-08	RCC	3527b21e-972b-4c31-b5de-8c394ce0e500
TCGA-BP-5170-01A-01D-1429-08	RCC	68761b2c-66b9-4adf-9b60-955f79ed0f11
TCGA-BP-5173-01A-01D-1429-08	RCC	3ce0a5fc-09ae-412a-8a5b-56d9a44433aa
TCGA-BP-5174-01A-01D-1429-08	RCC	53b5cf8d-f3cf-4e7e-91ec-b0c907d1c13f
TCGA-BP-5175-01A-01D-1429-08	RCC	30e58a1e-e7db-43ce-a7e8-a1fd21f4438e
TCGA-BP-5176-01A-01D-1429-08	RCC	607eb48b-1647-4e35-ac60-f6c50341e304
TCGA-BP-5177-01A-01D-1429-08	RCC	ad4cc7e3-c4d1-4cc0-9c93-33b47dadaaae
TCGA-BP-5178-01A-01D-1429-08	RCC	60888dc5-1408-4bfb-bf27-f3e22f5488e4
TCGA-BP-5180-01A-01D-1429-08	RCC	a776bde5-7503-459c-8419-dc0d744a651e
TCGA-BP-5182-01A-01D-1429-08	RCC	00523547-da1c-4bb1-a627-c0946849b376
TCGA-BP-5183-01A-01D-1429-08	RCC	cd4c37c3-95f2-4612-b6a8-9d6d1dfb5fd4
TCGA-BP-5184-01A-01D-1429-08	RCC	ddebed14-f47f-46e6-ac39-c74ed3363211
TCGA-BP-5185-01A-01D-1429-08	RCC	42dc6d82-f52a-4b13-b3bc-c63002b47e98
TCGA-BP-5186-01A-01D-1429-08	RCC	02b98f85-07df-4fb2-b27e-efd368c84ec8
TCGA-BP-5187-01A	RCC	3257e690-9306-434f-b6ac-17da58ab1243
TCGA-BP-5189-01A-02D-1429-08	RCC	ca98342a-65ec-468a-9cc1-44c7d31a67d6
TCGA-BP-5190-01A-01D-1429-08	RCC	5491645b-552c-47a9-b081-e8e508d1df3d
TCGA-BP-5191-01A-01D-1429-08	RCC	64dd8a08-483e-4dce-90b0-64a751fdbebd
TCGA-BP-5192-01A-01D-1429-08	RCC	4db23b76-46dd-4ed9-a168-fee43b2fc7d7

[0593]

TCGA-BP-5194-01A-02D-1429-08	RCC	5b52c97e-fdd2-4ae2-b036-297feeb1c7e2
TCGA-BP-5195-01A-02D-1429-08	RCC	c2ab2f01-3744-434a-b5b6-0f22599c9a17
TCGA-BP-5196-01A-01D-1429-08	RCC	201bf07d-0be9-442f-ad66-15ea8c7e812d
TCGA-BP-5198-01A-01D-1429-08	RCC	ac66d658-97d4-416b-8028-0077a1c8a01d
TCGA-BP-5199-01A-01D-1429-08	RCC	135f3b77-1474-40d8-87a1-15939136e8cd
TCGA-BP-5200-01A	RCC	e2557bba-b331-40c2-8389-c52324630bca
TCGA-BP-5201-01A-01D-1429-08	RCC	243c77a9-1591-45ac-b048-a5687a77c764
TCGA-BP-5202-01A-02D-1429-08	RCC	acc67214-d441-4a72-a2eb-9f2811c38a3e
TCGA-CJ-4634-01A-02D-1386-10	RCC	59f18fac-c6f8-4cbf-9259-8c22d6ba0c58
TCGA-CJ-4636-01A	RCC	5889076d-0a5f-4c3a-8254-a941df3186f7
TCGA-CJ-4637-01A-02D-1386-10	RCC	b8480571-ee08-4fa1-b509-1331a8fbc075
TCGA-CJ-4638-01A-02D-1386-10	RCC	cbc187b0-fafe-4b1f-9af0-6714942414ab
TCGA-CJ-4639-01A-02D-1386-10	RCC	9df6d1b1-5a09-4082-8ec0-61b12b3c8801
TCGA-CJ-4640-01A-02D-1386-10	RCC	e406036a-eeeb-474e-8c76-0fa8b64225be
TCGA-CJ-4641-01A-02D-1386-10	RCC	e00265ac-c6cc-4349-ac30-e2e44582015a
TCGA-CJ-4643-01A-02D-1386-10	RCC	5e00e420-94fd-4115-9cd9-cef24f6df0eb
TCGA-CJ-4644-01A-02D-1386-10	RCC	2f2888fb-ae20-4347-87dc-f0eeeb9b0d5
TCGA-CJ-4882-01A-02D-1429-08	RCC	b1b7b8e8-cc87-4a52-900a-1f3ef7d449d7
TCGA-CJ-4897-01A-03D-1429-08	RCC	c1331eec-e2df-4924-918b-7e5134e933c2
TCGA-CJ-4899-01A-01D-1462-08	RCC	943ca428-39f6-4ad2-8ca5-220628a6b5bb
TCGA-CJ-4901-01A-01D-1429-08	RCC	a8a8f3ff-0514-4bca-be75-16ad58eb9e72
TCGA-CJ-4902-01A-01D-1429-08	RCC	3ef9ea62-85c4-4261-af23-ecb86f192cdf
TCGA-CJ-4903-01A-01D-1429-08	RCC	3b685193-f1fa-4c1b-949b-bcdb2d1b934c
TCGA-CJ-4904-01A-02D-1429-08	RCC	9bedcded-0c33-4199-bdce-18681595c2d8
TCGA-CJ-4905-01A-02D-1429-08	RCC	22eb9dc5-8d5e-4158-8edc-12ff62a612be
TCGA-CJ-4907-01A-01D-1429-08	RCC	7c69fcb9-4b94-478a-bcb3-6ebd162d9482
TCGA-CJ-4908-01A-01D-1429-08	RCC	dbc5420c-5c60-4d1e-8554-9d2f6e55c502
TCGA-CJ-4912-01A-01D-1429-08	RCC	894ade93-8feb-4f93-a31a-d9e16eb81743
TCGA-CJ-4913-01A-01D-1429-08	RCC	0635f266-c4be-45ea-8347-455ef7ad5648
TCGA-CJ-4916-01A-01D-1429-08	RCC	81b0e02c-069c-4c4b-b56f-79c2ebec9927
TCGA-CJ-4918-01A-01D-1429-08	RCC	2c5d4600-0271-4c03-ab44-239ac19d8b4d
TCGA-CJ-4920-01A-01D-1429-08	RCC	12bf3338-f541-45a9-9fb7-e84931ba5ed8
TCGA-CJ-4923-01A-01D-1429-08	RCC	19171a1a-6483-4bf3-b0b4-8cd441303c55
TCGA-CJ-5671-01A-11D-1534-10	RCC	5b1084bb-3fb2-4f3f-9ca7-7108b0f77994
TCGA-CJ-5672-01A-11D-1534-10	RCC	61497e42-78f2-43d4-b2ab-2b1e655271a8
TCGA-CJ-5675-01A	RCC	26f77108-c3b0-4833-9a1a-df457d7415a9
TCGA-CJ-5676-01A-11D-1534-10	RCC	2e8aa293-650b-4661-b130-8b70f0949b86
TCGA-CJ-5677-01A-11D-1534-10	RCC	70fe0b18-52d1-40f7-b2a3-c808b3009610
TCGA-CJ-5678-01A-11D-1534-10	RCC	d49759a2-d2a9-48ba-9447-e42c9d3d64c7
TCGA-CJ-5679-01A	RCC	17313700-6052-4901-8850-981fead99d6c
TCGA-CJ-5680-01A-11D-1534-10	RCC	2c718814-9d25-49a6-a430-2019071ec0ab

[0594]

TCGA-CJ-5681-01A-11D-1534-10	RCC	9ae0744a-9bc1-4cd7-b7cf-c6569ed9e4aa
TCGA-CJ-5682-01A-11D-1534-10	RCC	deceb0ba-600f-491a-a207-2e0205ff89d2
TCGA-CJ-5683-01A-11D-1534-10	RCC	b85e29c5-0206-4d65-aa46-179a55c0ceae
TCGA-CJ-5684-01A-11D-1534-10	RCC	24ee4b71-e2e0-44c3-aaeb-3c488cd26ce7
TCGA-CJ-5686-01A-11D-1669-08	RCC	695e2a72-6b97-4fa1-9f57-d7c6e10438ee
TCGA-CJ-6027-01A-11D-1669-08	RCC	b0483455-4cde-408f-b831-17223c03241a
TCGA-CJ-6028-01A-11D-1669-08	RCC	d165717a-cc3d-4533-8194-0029c186f1bb
TCGA-CJ-6030-01A-11D-1669-08	RCC	c904299c-09a8-4a4c-9378-2fee0ac4cd33
TCGA-CJ-6031-01A-11D-1669-08	RCC	a47debc7-700e-4c64-a9b3-1113609a1ddf
TCGA-CJ-6032-01A-11D-1669-08	RCC	8c9823f0-69af-474d-adb7-5ec8ef4e5af7
TCGA-CJ-6033-01A-11D-1669-08	RCC	c7ce9042-f63c-4a93-a82d-f21977bd9beb
TCGA-CW-5580-01A-01D-1669-08	RCC	6e4ed3ae-aa80-453a-95be-0af96a7bc4e3
TCGA-CW-5581-01A	RCC	22be4bab-231e-4784-aaa9-45ae158a5153
TCGA-CW-5583-01A-02D-1534-10	RCC	2cb6b578-8543-4a12-8331-1721ddc47303
TCGA-CW-5585-01A-01D-1534-10	RCC	bd6d9aa8-d0ef-4810-a43c-eacdd846c44e
TCGA-CW-5591-01A-01D-1534-10	RCC	02ac80cd-caa3-4dbc-9b57-4a324cec0ad4
TCGA-CW-6087-01A-11D-1669-08	RCC	65c23a97-1763-47d5-8648-df24cf0226f3
TCGA-CW-6090-01A-11D-1669-08	RCC	3b2e654a-4c13-4dab-9e18-1445a43af3e6
TCGA-CW-6093-01A-11D-1669-08	RCC	9b1beb37-1ed7-43c0-a532-56df7941111f
TCGA-CZ-4853-01A-01D-1429-08	RCC	bdef62d1-a036-43b4-811b-bf4beab7eca8
TCGA-CZ-4856-01A-02D-1429-08	RCC	85e26450-4cb1-4a91-ad86-a6d44890ee97
TCGA-CZ-4859-01A-02D-1429-08	RCC	82c0b6e4-cb0f-4870-81c9-b45a93d6f5d3
TCGA-CZ-4863-01A-01D-1501-10	RCC	4286d73b-1fb9-41a3-baba-46f23100586a
TCGA-CZ-4865-01A-02D-1501-10	RCC	f8eac30d-1155-44ce-a2ad-95427fecf4bf
TCGA-CZ-4866-01A-01D-1501-10	RCC	a3a06421-7838-4ac2-b5d5-45d2ea651368
TCGA-CZ-5451-01A-01D-1501-10	RCC	b1923d68-1d1e-4b59-b643-09e2c5969efd
TCGA-CZ-5452-01A-01D-1501-10	RCC	96bd68cb-5d8e-4de1-88ca-5f30fbdde036
TCGA-CZ-5453-01A-01D-1501-10	RCC	605079f6-2d6e-4c38-a214-b4c8875dd166
TCGA-CZ-5454-01A-01D-1501-10	RCC	d9fd1928-7b7d-4147-aeff-1618393ba26c
TCGA-CZ-5455-01A	RCC	d6a730ef-3f0d-47c1-977e-5c80647356d4
TCGA-CZ-5456-01A-01D-1501-10	RCC	45d5c746-60e3-4531-8db0-fd648811d45f
TCGA-CZ-5457-01A	RCC	8d54b22b-ee4b-45e0-922e-24e3c20c4c1a
TCGA-CZ-5458-01A-01D-1501-10	RCC	1737382a-a1c9-45e1-b009-a29be1d93749
TCGA-CZ-5459-01A-01D-1501-10	RCC	5711cdaa-7368-4a4f-8639-5df60a2fedac
TCGA-CZ-5460-01A-01D-1501-10	RCC	a6de1551-2a1a-4a43-ba7f-caa436f5f6dd
TCGA-CZ-5461-01A-01D-1501-10	RCC	79fee74-7b14-48d9-9be7-8d7671c79c83
TCGA-CZ-5462-01A-01D-1501-10	RCC	74eed0c6-b3cc-4666-8ef0-194e1bbe1048
TCGA-CZ-5463-01A-01D-1501-10	RCC	3732539b-eb77-485b-81a1-83be956a9a87
TCGA-CZ-5465-01A-01D-1806-10	RCC	062b7e63-bb4e-4eaa-9aa4-f2af44c2ab37
TCGA-CZ-5466-01A	RCC	694ca445-7bac-4216-acf5-e227650ae973
TCGA-CZ-5467-01A-01D-1501-10	RCC	99c640a3-660f-4723-bf82-36fcb3134356

[0595]

TCGA-CZ-5468-01A-01D-1501-10	RCC	50c6b5a2-cd0e-4adf-b85f-0f9c1847477f
TCGA-CZ-5469-01A-01D-1501-10	RCC	3df654a0-48b0-45ff-bfe1-b5f78f63b30d
TCGA-CZ-5470-01A-01D-1501-10	RCC	e9a7ca9e-c36e-46c1-926f-4a57a0584cb0
TCGA-CZ-5982-01A-11D-1669-08	RCC	2c3c0f78-1c0a-48df-856e-0afbc2b5bceb
TCGA-CZ-5984-01A-11D-1669-08	RCC	89e8e486-0c93-4056-88ed-83fd0d5a7f2c
TCGA-CZ-5985-01A-11D-1669-08	RCC	ad5eae3d-2f73-49d2-be47-5891e7772bc6
TCGA-CZ-5986-01A-11D-1669-08	RCC	0abded91-5a5f-4923-bcf0-7fdda64ae232
TCGA-CZ-5987-01A-11D-1669-08	RCC	84a1a8d2-54c6-4771-9092-27c5f7fc4e5c
TCGA-CZ-5988-01A-11D-1669-08	RCC	668172b3-1e6f-4362-8432-3651925b86a6
TCGA-CZ-5989-01A-11D-1669-08	RCC	852e1614-35c0-4ba7-a29c-e8e2a91aa1b7
TCGA-DV-5565-01A-01D-1534-10	RCC	ee24d408-6043-4ca0-8bde-f29e798cc479
TCGA-DV-5566-01A-01D-1534-10	RCC	39a321cd-dbdf-474b-aead-6e69795470e0
TCGA-DV-5568-01A-01D-1534-10	RCC	ecb100d4-24da-40d9-ae1-2901cf3a655a
TCGA-EU-5904-01A-11D-1669-08	RCC	b13e89f1-683b-4261-94a1-e371d797237f
TCGA-EU-5905-01A-11D-1669-08	RCC	091c18b6-bfc2-4353-9eba-ebc46e2c18c5
TCGA-EU-5906-01A-11D-1669-08	RCC	050dc3b7-e560-44f4-a05c-8c792d8467a8
TCGA-EU-5907-01A-11D-1669-08	RCC	5fded36e-05ba-4cce-8303-738f5b04ad16
TCGA-AB-2807-03D-01W-0755-09	AML	3d15bdda-bbb7-4e3d-bdd6-7546d2905e95
TCGA-AB-2809-03D-01W-0755-09	AML	d86f567d-84f8-4a95-af1d-5a26ada92830
TCGA-AB-2814-03D-01W-0755-09	AML	604f0c72-efc7-4868-bc54-79d8f3f3507b
TCGA-AB-2822-03D-01W-0755-09	AML	68b67026-2f30-4839-8579-7a07341b8976
TCGA-AB-2825-03D-01W-0755-09	AML	e6e4b579-9ddf-4fb1-bb65-db8321294852
TCGA-AB-2840-03D-01W-0755-09	AML	cb122429-5b01-4fad-b498-b0342230b567
TCGA-AB-2845-03D-01W-0755-09	AML	98d27719-6f38-433a-ba0a-a14cb32958d8
TCGA-AB-2853-03D-01W-0755-09	AML	9e238bbe-61ba-4966-b30e-ba7ab1a5b11b
TCGA-AB-2858-03D-01W-0755-09	AML	b9dcb0aa-0098-49a9-a0c8-790a06dadae8
TCGA-AB-2863-03D-01W-0755-09	AML	d4ba0ac2-9d98-430b-bb0d-e1bada2d5486
TCGA-AB-2864-03D-01W-0755-09	AML	07f07406-597d-40b7-b218-ef40aad6f0bc
TCGA-AB-2872-03A-01W-0732-08	AML	495c3e6d-76f1-499d-894b-761d50b70566
TCGA-AB-2909-03A-01W-0755-09	AML	39ad6508-a476-4a33-ae8d-6e25fa36369e
TCGA-AB-2912-03A-01W-0732-08	AML	da01cad7-961b-46e2-8a80-9c846694ad5b
TCGA-AB-2918-03A-01W-0745-08	AML	d0833641-77a1-41fd-b635-d216b00d007b
TCGA-AB-2921-03A-01W-0755-09	AML	779697fe-899a-4bfb-a1d3-44a847487b6b
TCGA-AB-2926-03A-01W-0732-08	AML	890ea799-3156-40c3-839c-0c60179006d7
TCGA-AB-2927-03A-01W-0755-09	AML	46bbb19d-2bc9-4f0a-ac4e-cad7327ca142
TCGA-AB-2934-03A-01W-0755-09	AML	7791e140-fe03-44d0-8250-47826ea993df
TCGA-AB-2946-03A-01W-0755-09	AML	f24b41b4-79bf-4736-96c8-83921811bb95
TCGA-AB-2948-03A-01W-0755-09	AML	7b0fb197-8465-430b-9da7-322f2d218729
TCGA-05-4244-01A-01D-1105-08	LUAD	738c514d-ff0f-4220-9326-236119891df5
TCGA-05-4249-01A-01D-1105-08	LUAD	8be717b5-5b65-4631-a175-1f4c063d447e
TCGA-05-4250-01A-01D-1105-08	LUAD	41c4fe84-8beb-4a3a-920c-e74c7edd2182

[0596]

TCGA-05-4382-01A-01D-1265-08	LUAD	005b918d-e4a9-4971-9588-656a35c33dec
TCGA-05-4384-01A-01D-1753-08	LUAD	4c71b66b-813f-472b-b866-b34b5b9199e7
TCGA-05-4389-01A-01D-1265-08	LUAD	c6f382d4-a522-4333-88b5-be7f55fe80f5
TCGA-05-4390-01A-02D-1753-08	LUAD	d0854b5b-69be-4b84-aa37-ecdd0bc14de9
TCGA-05-4395-01A-01D-1265-08	LUAD	dc45b4de-4c03-4fe4-89e0-d1cf378084b6
TCGA-05-4396-01A-21D-1855-08	LUAD	0176cf1d-0760-4769-a493-277f4bb7585e
TCGA-05-4397-01A-01D-1265-08	LUAD	4b7be121-49af-4a44-95dd-0a48d7d47228f
TCGA-05-4398-01A-01D-1265-08	LUAD	9e4b2be6-e149-4c22-93e1-512c3c6bbea8
TCGA-05-4402-01A-01D-1265-08	LUAD	75475a84-582d-4949-a428-1e28ad526d8c
TCGA-05-4403-01A-01D-1265-08	LUAD	7e25ac0e-94e4-42f6-ae6f-89d0d21ce09f
TCGA-05-4405-01A-21D-1855-08	LUAD	3ef10eb8-d713-4fda-9e03-bc594b356d77
TCGA-05-4410-01A-21D-1855-08	LUAD	f85d0d42-436b-4251-a7fd-7d0f5fddd397
TCGA-05-4415-01A-22D-1855-08	LUAD	128f52c7-49dc-4a9f-a5bc-1c14684edc9c
TCGA-05-4417-01A-22D-1855-08	LUAD	57e3657d-7a3c-4d80-a2c2-2de0293f5f05
TCGA-05-4418-01A-01D-1265-08	LUAD	b07397ae-592b-4eb4-98b3-7c7e81ecb5e0
TCGA-05-4420-01A-01D-1265-08	LUAD	0536b000-eaf3-4cb2-b46b-8dd9f23e8199
TCGA-05-4422-01A-01D-1265-08	LUAD	a5370f18-e8a9-43d8-9eb8-be678ccd4669
TCGA-05-4424-01A-22D-1855-08	LUAD	fc500ff5-24c8-4965-94da-b4afafafe2dd
TCGA-05-4425-01A-01D-1753-08	LUAD	4a367804-9934-4241-90da-0ba0245564bd
TCGA-05-4426-01A-01D-1265-08	LUAD	117c6aff-8899-48f4-9328-746207d38eff
TCGA-05-4427-01A-21D-1855-08	LUAD	736e0134-8b1a-4ff1-9106-ca09c9812ef6
TCGA-05-4430-01A-02D-1265-08	LUAD	23398531-3f4c-45e6-980b-755165c04974
TCGA-05-4432-01A-01D-1265-08	LUAD	377ab4af-0958-4b8b-ac0c-4cd49c1e4c2e
TCGA-05-4433-01A-22D-1855-08	LUAD	fab4f1ca-1605-4c30-8b3e-badb44eb6580
TCGA-05-4434-01A-01D-1265-08	LUAD	f529778c-5968-4d87-80c0-bd14ba2311d0
TCGA-05-5420-01A-01D-1625-08	LUAD	8371b6a4-ffe4-4fe5-b997-76ece85064a7
TCGA-05-5423-01A-01D-1625-08	LUAD	209d853d-6c50-4223-a572-a90d58aee51e
TCGA-05-5425-01A-02D-1625-08	LUAD	70a3e96b-dd26-419c-9a68-97dea0465d6e
TCGA-05-5428-01A-01D-1625-08	LUAD	7744a93b-0565-4d83-afad-caa02358f258
TCGA-05-5429-01A-01D-1625-08	LUAD	37d0cf1b-1743-4852-8073-372b16b5e17d
TCGA-05-5715-01A-01D-1625-08	LUAD	62fda17b-1de0-4b7e-bd28-a6793bc36d37
TCGA-17-Z000-01A-01W-0746-08	LUAD	ba9d9630-fc6c-4ffb-8464-c1a2ddec6579
TCGA-17-Z001-01A-01W-0746-08	LUAD	d5e77555-9412-4e64-a6aa-65c996e3d521
TCGA-17-Z003-01A-01W-0746-08	LUAD	443d768f-b871-4149-9ef0-2d49bc0d05a1
TCGA-17-Z004-01A-01W-0746-08	LUAD	c1a70a4b-2879-48e8-87e1-b02c57d58705
TCGA-17-Z005-01A-01W-0746-08	LUAD	96b0bb86-6092-47ef-8088-fd0a4f261439
TCGA-17-Z007-01A-01W-0746-08	LUAD	cac5bcd1-f044-4275-89cd-1110d0025537
TCGA-17-Z008-01A-01W-0746-08	LUAD	6b6ddf99-f050-4dfa-85a2-d5a3e3ad56b0
TCGA-17-Z009-01A-01W-0746-08	LUAD	8c5a3460-c1fa-4b7b-9b31-11f9c7b03255
TCGA-17-Z010-01A-01W-0746-08	LUAD	c9fb7916-74d0-4266-b5b8-705018e0e76b
TCGA-17-Z011-01A-01W-0746-08	LUAD	d7495a00-b312-4502-9e1b-9e5f3dbf4b5d

[0597]

TCGA-17-Z012-01A-01W-0746-08	LUAD	861e9d45-df9a-41a6-9ddf-bc72f85aed80
TCGA-17-Z013-01A-01W-0746-08	LUAD	ee0cbaf2-a0bb-4e58-9e52-5986b5f4f25e
TCGA-17-Z014-01A-01W-0746-08	LUAD	ca24ac3d-4686-4f0c-a47d-0eff92a623b1
TCGA-17-Z015-01A-01W-0746-08	LUAD	770c22ba-b759-433e-8478-b6cf0d685447
TCGA-17-Z016-01A-01W-0746-08	LUAD	39bbd67b-52fd-46e5-98cf-b5632400216d
TCGA-17-Z017-01A-01W-0746-08	LUAD	37049bf1-55cb-44d3-b673-1e270ea835f7
TCGA-17-Z018-01A-01W-0746-08	LUAD	dd1a61eb-8362-41a9-952d-b7e6887457ad
TCGA-17-Z020-01A-01W-0746-08	LUAD	7ea20aa3-68cf-4389-9ace-99d6149d16c1
TCGA-17-Z021-01A-01W-0746-08	LUAD	9394b536-cd08-414b-86a3-c6491f967709
TCGA-17-Z022-01A-01W-0746-08	LUAD	7f07e5b3-bf70-4690-84ba-a9eace798a24
TCGA-17-Z023-01A-01W-0746-08	LUAD	bd72330a-463f-471b-9eba-2f188524e74c
TCGA-17-Z025-01A-01W-0746-08	LUAD	99eab29e-32d3-49d5-aa30-56de8be556e7
TCGA-17-Z026-01A-01W-0746-08	LUAD	bb048ffc-de00-4706-85bb-d052c0fb6496
TCGA-17-Z027-01A-01W-0746-08	LUAD	880452fe-00ed-4732-bbcb-14b55c235e61
TCGA-17-Z028-01A-01W-0746-08	LUAD	1f55fb6e-342a-41e0-9a8e-7c5156c95eaa
TCGA-17-Z030-01A-01W-0746-08	LUAD	e35e27e8-6cc5-495b-9ae8-89f65d94ebed
TCGA-17-Z031-01A-01W-0746-08	LUAD	6516244a-dfd8-4568-a2d2-7556cbea52b1
TCGA-17-Z032-01A-01W-0746-08	LUAD	92bc438b-02c1-4b81-a90a-4a1302786a81
TCGA-17-Z033-01A-01W-0746-08	LUAD	639aea7c-5a38-4641-bf0d-90a9ce8e2980
TCGA-17-Z035-01A-01W-0746-08	LUAD	a4bcbb2e-594f-4a89-8b72-8c922a64cdef
TCGA-17-Z036-01A-01W-0746-08	LUAD	374b881a-dbe2-4b4b-bfc0-8431f1aec06c
TCGA-17-Z037-01A-01W-0746-08	LUAD	bffe237d-31b0-4950-a7ab-4ac7047aa3c0
TCGA-17-Z038-01A-01W-0746-08	LUAD	8785c362-1c4d-41da-a29e-5cfff21dc2a2e
TCGA-17-Z040-01A-01W-0746-08	LUAD	62d2ca54-b8e0-4907-b75e-cb9786069b52
TCGA-17-Z041-01A-01W-0746-08	LUAD	c0ead7c7-169e-4932-a987-5461611e95e6
TCGA-17-Z042-01A-01W-0746-08	LUAD	3c303c9d-6cda-490d-a64d-21bc40b064f3
TCGA-17-Z043-01A-01W-0746-08	LUAD	577f7267-c568-4002-a153-26c09d1eca97
TCGA-17-Z044-01A-01W-0746-08	LUAD	cb1aeb8-0c6f-4266-968c-38a3823d85f6
TCGA-17-Z045-01A-01W-0746-08	LUAD	ec7e65c5-7158-427f-8034-8616077da50b
TCGA-17-Z046-01A-01W-0746-08	LUAD	7aac0e3f-39fe-4c9a-9482-50f02f1b919d
TCGA-17-Z047-01A-01W-0747-08	LUAD	2c04cfa8-6e99-46fa-82ad-36fb96e5ffef
TCGA-17-Z048-01A-01W-0746-08	LUAD	8495e150-796b-4e15-9fa6-1fba558d7b10
TCGA-17-Z049-01A-01W-0746-08	LUAD	ac31bcc6-6ccc-43b7-96f2-3ab47050be76
TCGA-17-Z050-01A-01W-0747-08	LUAD	d086dd38-a9e0-466c-b1e5-9a4a879abd55
TCGA-17-Z051-01A-01W-0747-08	LUAD	5584878f-0608-45d9-8e28-29c277bf655f
TCGA-17-Z052-01A-01W-0747-08	LUAD	afdf7c82-2a17-4c73-980c-74ec822dc803
TCGA-17-Z053-01A-01W-0747-08	LUAD	2d422986-6e91-4299-b6cf-4076f3706c83
TCGA-17-Z054-01A-01W-0747-08	LUAD	409dd077-dab9-4f79-9c33-2c3b75b63125
TCGA-17-Z055-01A-01W-0747-08	LUAD	de78326d-3afc-4f29-af7f-1750da544826
TCGA-17-Z056-01A-01W-0747-08	LUAD	e6cb3d63-5a55-4eba-84d2-a25917c7b18e
TCGA-17-Z057-01A-01W-0747-08	LUAD	4236905d-1549-4cbc-b3c6-e62db9ea598b

[0598]

TCGA-17-Z058-01A-01W-0747-08	LUAD	6b0b1fca-efce-49d6-9f7b-a2c34bb343e9
TCGA-17-Z059-01A-01W-0747-08	LUAD	88ec6fb4-1b81-422e-8204-ef9e8dbf260c
TCGA-17-Z060-01A-01W-0747-08	LUAD	f834dfa4-8d9c-4e0b-861f-a3cc31245237
TCGA-17-Z061-01A-01W-0747-08	LUAD	1eb07e6e-6cf8-45e4-9b5c-1a9a5d38d117
TCGA-17-Z062-01A-01W-0747-08	LUAD	f3280e5f-7d6e-4a18-a5a5-e84b805c9e66
TCGA-35-3615-01A	LUAD	7407d705-6ec6-4143-93d2-eedcf5a22399
TCGA-35-3621-01A-01D-0969-08	LUAD	4a0cc41a-562c-4aea-a7c3-b1186d46cda8
TCGA-35-4122-01A-01D-1105-08	LUAD	408e1cb4-64a8-4801-bf58-3b8183ede851
TCGA-35-4123-01A-01D-1105-08	LUAD	7ceccaee-df27-4f7f-bfcd-e1c59b365711
TCGA-35-5375-01A-01D-1625-08	LUAD	63e76bef-3ef1-445f-b591-649d774729cd
TCGA-38-4625-01A-01D-1553-08	LUAD	6f317d31-e9a4-4345-b5b1-b75776536402
TCGA-38-4626-01A-01D-1553-08	LUAD	85b56ce7-b420-433e-a77d-43ef628d685c
TCGA-38-4627-01A-01D-1553-08	LUAD	abef97da-d7db-495f-b594-fa66577becd6
TCGA-38-4628-01A-01D-1265-08	LUAD	67bc44b7-92cf-4e8f-a7f6-c53bf34a17c6
TCGA-38-4629-01A-02D-1265-08	LUAD	4797f969-5f4d-4681-9fc5-68f25ba8f4d8
TCGA-38-4630-01A-01D-1265-08	LUAD	2b139bb4-5a29-4684-901d-8d966ff79ac2
TCGA-38-4631-01A-01D-1753-08	LUAD	b3ffc36d-b0b8-4ada-a00a-b48890c0162c
TCGA-38-4632-01A-01D-1753-08	LUAD	83519ed1-29e2-4f1b-922c-5779f64178bc
TCGA-38-6178-01A-11D-1753-08	LUAD	7fa467f1-d928-4d81-bd0b-68d67a5c18cf
TCGA-44-2655-01A	LUAD	9fcabda1-ea79-4188-8b3f-7d0fd060a819
TCGA-44-2656-01A	LUAD	5593f581-3d45-4a4a-a525-bfae1f4753a0
TCGA-44-2657-01A-01D-1105-08	LUAD	e3aa9b45-13b9-4b61-a30f-ae3f88466040
TCGA-44-2661-01A-01D-1105-08	LUAD	3c3a2e7c-9aa0-495e-95c7-87f661b9ed92
TCGA-44-2662-01A	LUAD	d2198941-e96f-40bd-9fbe-82886217d5db
TCGA-44-2665-01A	LUAD	a0863fa6-515c-44fa-825f-f9e243f945f1
TCGA-44-2666-01A	LUAD	27a64f32-69c5-4c49-86b4-c8fc923cae08
TCGA-44-2668-01A	LUAD	dd9a6c68-b8b4-4168-9ff9-72a45f20c44f
TCGA-44-3396-01A-01D-1265-08	LUAD	d68b216c-b304-4b30-9af7-eb3a9a1a55ae
TCGA-44-3398-01A-01D-1105-08	LUAD	82284bb3-2dfa-4016-a908-3b5994e00d31
TCGA-44-3918-01A-01D-1105-08	LUAD	7f456c3f-58e3-43f1-9f76-4422451528a5
TCGA-44-3919-01A	LUAD	9de8d353-3442-41d8-8bfe-a08c4975eaca
TCGA-44-4112-01A	LUAD	6c206676-e511-4281-91f5-bfe91b3279a4
TCGA-44-5643-01A-01D-1625-08	LUAD	44286013-ae97-4890-86d3-1163285ac0cd
TCGA-44-5645-01A-01D-1625-08	LUAD	dac33765-0c88-4a51-8389-c042ccb78c83
TCGA-44-6144-01A-11D-1753-08	LUAD	f19575fd-eb9d-429f-96ce-c0e8f4bbc593
TCGA-44-6145-01A-11D-1753-08	LUAD	220dc947-4afc-4485-bcc7-cea046100b4b
TCGA-44-6146-01A-11D-1753-08	LUAD	d5e90162-d7d2-4a7c-89f0-51c2b32c9ef0
TCGA-44-6147-01A-11D-1753-08	LUAD	7b6daa70-492e-4283-b3d2-b26f4e26a8d4
TCGA-44-6148-01A-11D-1753-08	LUAD	9c7b3ac8-1352-49cd-8a8c-df6b19f6fd64
TCGA-44-6774-01A-21D-1855-08	LUAD	f9cc1d71-bece-4693-b953-3e73d1b6c11c
TCGA-44-6775-01A-11D-1855-08	LUAD	7a70a44f-84f3-440a-b898-dc3a0eff748e

[0599]

TCGA-44-6776-01A-11D-1855-08	LUAD	7d3c5101-fae2-4320-a8a2-a93753375368
TCGA-44-6777-01A-11D-1855-08	LUAD	32a0f0f3-3879-4b96-b9bb-eeab87827f6e
TCGA-44-6778-01A-11D-1855-08	LUAD	903182ad-3145-4fa3-869e-62774aedf86c
TCGA-44-6779-01A-11D-1855-08	LUAD	d6990a90-6a99-490b-a476-5298f0c4e4f2
TCGA-49-4486-01A-01D-1265-08	LUAD	3ac132c3-4889-4dc3-8b3d-0ef98065a858
TCGA-49-4487-01A-21D-1855-08	LUAD	9bd8e303-a81e-4ff8-882b-d46a2f7c55d2
TCGA-49-4488-01A-01D-1753-08	LUAD	3635bb9c-a332-4445-ad81-83cec426dd02
TCGA-49-4490-01A-21D-1855-08	LUAD	940455cf-aa91-432a-bc39-9dfba206e32b
TCGA-49-4494-01A-01D-1265-08	LUAD	136bc973-1908-4767-9b22-d43d522b7c71
TCGA-49-4501-01A-01D-1265-08	LUAD	0c53bb1b-5e6f-44a8-97a0-f89d43e0e789
TCGA-49-4505-01A-01D-1265-08	LUAD	e773a2fe-1d80-492d-bba8-105036a14a92
TCGA-49-4506-01A-01D-1265-08	LUAD	d707f8ad-5ea5-493a-a745-9b5dba64f213
TCGA-49-4507-01A-01D-1265-08	LUAD	562a09a1-b491-45c8-a87d-3c2471353c0d
TCGA-49-4510-01A-01D-1265-08	LUAD	b2c12bff-addd-45a2-ada4-c30ac935809c
TCGA-49-4512-01A-21D-1855-08	LUAD	fa6a60f5-8949-4e01-9435-d3117601627f
TCGA-49-4514-01A-21D-1855-08	LUAD	7751af67-1415-475e-8ec5-66d76f515014
TCGA-49-6742-01A-11D-1855-08	LUAD	49dec0c2-8e75-4f44-a253-82b2ea605890
TCGA-49-6743-01A-11D-1855-08	LUAD	545c9d29-a8e0-4d2d-8552-d27b46f96070
TCGA-49-6744-01A-11D-1855-08	LUAD	bf6ba698-7154-4d7f-b076-24ac2f768696
TCGA-49-6745-01A-11D-1855-08	LUAD	bfb97048-977b-4722-be8f-3dd37370ba30
TCGA-49-6767-01A-11D-1855-08	LUAD	9f82f494-042a-4f00-954c-4761fa25b298
TCGA-50-5044-01A-21D-1855-08	LUAD	ec034986-4bf7-4554-b635-ca6d9c30da28
TCGA-50-5045-01A-01D-1625-08	LUAD	b0d734ad-1222-4bc0-b02b-1d2262b8ac35
TCGA-50-5049-01A-01D-1625-08	LUAD	96358297-0735-4eab-a01c-a6be5d86a3de
TCGA-50-5051-01A-21D-1855-08	LUAD	bb50bc27-fb18-4eee-8785-b8e8b69bcb6e
TCGA-50-5055-01A-01D-1625-08	LUAD	12fe153e-a8f7-49ec-9e0c-f680e2311cf6
TCGA-50-5066-01A-01D-1625-08	LUAD	f5a97315-1906-4774-980e-0879c6ad368e
TCGA-50-5068-01A-01D-1625-08	LUAD	c1efdc48-6ea5-45f0-9fa3-94c42ecf3ab4
TCGA-50-5072-01A-21D-1855-08	LUAD	3c6dcba5-1312-40ca-b589-07f7d88b3477
TCGA-50-5930-01A-11D-1753-08	LUAD	bd3e88b3-b37c-4641-85fa-d8125ba324ca
TCGA-50-5931-01A-11D-1753-08	LUAD	290847c6-c9d4-4a16-a70f-0488e3718f35
TCGA-50-5932-01A-11D-1753-08	LUAD	6726c157-f688-491d-8b56-35628645df89
TCGA-50-5933-01A-11D-1753-08	LUAD	cc3a9cfe-8a14-4fb4-a60f-3ec795e5d7a1
TCGA-50-5935-01A-11D-1753-08	LUAD	9570cd02-3339-4805-855a-74be429df96
TCGA-50-5936-01A-11D-1625-08	LUAD	82d380d5-4c07-4cf0-a6e9-7ca9e3fe9a08
TCGA-50-5939-01A-11D-1625-08	LUAD	aa9108d7-5036-4059-ad82-dc64161d5bc3
TCGA-50-5941-01A-11D-1753-08	LUAD	86ef12c0-d5fc-4852-9960-593366e717b4
TCGA-50-5942-01A-21D-1753-08	LUAD	95475c1b-086d-4e09-a871-47d8f76c1a07
TCGA-50-5944-01A-11D-1753-08	LUAD	a314ee0c-694b-4ac8-b572-ff1fbbda4765
TCGA-50-5946-01A-11D-1753-08	LUAD	142d43e8-10e1-4945-a37c-f2824d53b122
TCGA-50-6590-01A-12D-1855-08	LUAD	85de182b-f4ae-41e6-b3fb-f60f46c072e4

[0600]

TCGA-50-6591-01A-11D-1753-08	LUAD	b77462a2-394f-4838-bcb6-4d0126fa48b1
TCGA-50-6592-01A-11D-1753-08	LUAD	d0303d05-a937-4a7d-9934-ffa93cc1c5de
TCGA-50-6593-01A-11D-1753-08	LUAD	10e03053-f6e3-42b7-8638-ce58c6e7d7faa
TCGA-50-6594-01A-11D-1753-08	LUAD	e1365e7d-e93e-4478-a8e9-ae2d7ca30bc6
TCGA-50-6595-01A-12D-1855-08	LUAD	9913e506-fe98-467d-8601-89595d0475e8
TCGA-50-6597-01A-11D-1855-08	LUAD	cd0aecd5-93a1-4287-8a88-fe6b7b5e3983
TCGA-55-1592-01A	LUAD	e190a9e4-10ae-4060-a071-4b8b73479023
TCGA-55-1594-01A	LUAD	2885d4b3-34a6-421d-b20c-eedad721d10a
TCGA-55-1595-01A-01D-0969-08	LUAD	flbe8e08-5201-49bb-abf7-ceedc0eff06d6
TCGA-55-1596-01A	LUAD	9a7a1b22-9df6-438f-ad00-54755c7dbc7c
TCGA-55-5899-01A-11D-1625-08	LUAD	ddaf36f7-7503-4ab4-b7f5-9777c0c1518c
TCGA-55-6543-01A-11D-1753-08	LUAD	ac7ab3b3-eb76-4da9-bfb3-82b90c8d79d6
TCGA-55-6642-01A-11D-1855-08	LUAD	3c756f7c-d1f0-4ab1-9c9f-41d2282af3bf
TCGA-55-6712-01A-11D-1855-08	LUAD	bc6eaf2b-9ccc-4ac7-9b19-204b0ff420a3
TCGA-64-1676-01A	LUAD	4bdf77d2-33cc-46e0-af34-1e66a90a213a
TCGA-64-1677-01A-01W-0928-08	LUAD	559017d8-4b22-4313-abdd-d3526c889d7f
TCGA-64-1678-01A-01W-0928-08	LUAD	42e3b592-b57f-4b18-8f62-e7b0a9c0f1db
TCGA-64-1680-01A	LUAD	0bdb623-cf95-465a-917d-87dfb6a8618e
TCGA-64-5774-01A-01D-1625-08	LUAD	df5957d5-20d3-483e-990b-d6369fb990b8
TCGA-64-5775-01A-01D-1625-08	LUAD	c209d392-7d3a-481c-8cc7-398a6b90290a
TCGA-64-5778-01A-01D-1625-08	LUAD	3c540f87-5981-4b7a-b1ab-30c2056c785e
TCGA-64-5779-01A-01D-1625-08	LUAD	5734711b-52cd-46e6-9c2a-92c0612fee33
TCGA-64-5781-01A-01D-1625-08	LUAD	fb9cfb49-99cf-4f49-8f3d-e25e762eb3ce
TCGA-64-5815-01A-01D-1625-08	LUAD	e800c8d4-786a-4a9d-ace2-2b779336e557
TCGA-67-3770-01A	LUAD	74bcf2d5-fd42-423e-bd96-b2de1b0cf778
TCGA-67-3771-01A	LUAD	b0410ed6-693d-41d6-9dad-d1b1c30bf5cb
TCGA-67-3772-01A-01W-0928-08	LUAD	09226bc4-0202-4405-b3c9-208e8ffb7408
TCGA-67-3773-01A	LUAD	e4cb66f4-e847-40bf-af14-20a3867a1c35
TCGA-67-3774-01A	LUAD	b3585415-9ab9-4614-8b15-8edb66efd1dc
TCGA-67-4679-01B-01D-1753-08	LUAD	341bf21e-abd5-498e-8c49-111782af842c
TCGA-67-6215-01A-11D-1753-08	LUAD	68c2a355-862c-4657-b296-5776ed8447b0
TCGA-67-6216-01A-11D-1753-08	LUAD	6dc6da8c-2ecf-412f-b2c4-74529adb7c0f
TCGA-67-6217-01A-11D-1753-08	LUAD	cb98d825-668f-4b16-a05e-501e1c94f3fe
TCGA-71-6725-01A-11D-1855-08	LUAD	3a146eb4-7b9b-4834-b3d0-eac80f9173ec
TCGA-73-4658-01A-01D-1753-08	LUAD	b11151cf-6976-4812-a77e-1a12f9d1245c
TCGA-73-4659-01A-01D-1265-08	LUAD	13989aec-b1a3-47c2-bc8e-ccf55f8e0c11
TCGA-73-4662-01A-01D-1265-08	LUAD	48262c89-ecac-44c6-9a06-7170b7b41058
TCGA-73-4666-01A-01D-1265-08	LUAD	f49fc77e-03cd-423c-b3e1-18bb19568650
TCGA-73-4668-01A-01D-1265-08	LUAD	0fdcb5e9-ada2-4755-ae02-491037ee9c10
TCGA-73-4670-01A-01D-1265-08	LUAD	2aea0652-17ae-4dfa-9358-206d4f24f02f
TCGA-73-4675-01A-01D-1265-08	LUAD	59dad620-51f8-4c12-8b09-e635fbde126e

[0601]

TCGA-73-4676-01A-01D-1753-08	LUAD	ff368c6d-fedb-49ec-b519-7726816aff8d
TCGA-73-4677-01A-01D-1265-08	LUAD	a9c03165-d534-425e-8370-d1f557b82fa2
TCGA-75-5122-01A-01D-1753-08	LUAD	e359b24f-7312-432f-b054-68dede027df2
TCGA-75-5125-01A-01D-1753-08	LUAD	4cee9575-3040-4ff1-bf7e-ca8873860c59
TCGA-75-5126-01A-01D-1753-08	LUAD	1c1ad138-a59e-4f5d-8382-54c585c9298c
TCGA-75-5146-01A-01D-1625-08	LUAD	965a2bb7-6cd4-4309-beba-51ae74b8a980
TCGA-75-5147-01A-01D-1625-08	LUAD	52910a60-bb15-4ba5-9d09-50d8ee6a445b
TCGA-75-6203-01A-11D-1753-08	LUAD	d9cd7f95-07d3-4b87-be83-87340b08d249
TCGA-75-6205-01A-11D-1753-08	LUAD	79c0e183-95aa-4c37-9b15-8567aa87c93a
TCGA-75-6206-01A-11D-1753-08	LUAD	7a5ca29b-85d3-46b1-a710-6dcd3ce821c8
TCGA-75-6207-01A-11D-1753-08	LUAD	5a49e3fd-a47d-4b7d-9485-4238a88f4516
TCGA-75-6211-01A-11D-1753-08	LUAD	d8c9abbe-b112-4019-a6a3-f582df1379ed
TCGA-75-6212-01A-11D-1753-08	LUAD	0f2af4c9-05a8-4c97-ac2d-af9241bea64
TCGA-80-5611-01A-01D-1625-08	LUAD	c9bab512-c5c3-4ad3-a9bf-f5258e405966
TCGA-86-6562-01A-11D-1753-08	LUAD	e48dd11b-89ae-4278-8de0-7956423c8609
TCGA-91-6828-01A-11D-1855-08	LUAD	99f819f2-4340-4303-8ff0-fdb03ef0151a
TCGA-91-6829-01A-21D-1855-08	LUAD	443f5b2d-832e-45cf-bca5-3f064ea3bc50
TCGA-91-6831-01A-11D-1855-08	LUAD	1624af6f-05a6-474c-ba49-9754938979c6
TCGA-91-6835-01A-11D-1855-08	LUAD	8120c5eb-2917-4053-a5e5-aad53ff45da9
TCGA-91-6836-01A-21D-1855-08	LUAD	87045814-366d-4e42-97f2-ad341c620c47
TCGA-18-3406-01A-01D-0983-08	LUSC	d3320989-71fd-425b-933e-6e8528a016ed
TCGA-18-3407-01A-01D-0983-08	LUSC	c5b09119-0237-4804-a4f9-b67d676b8674
TCGA-18-3408-01A-01D-0983-08	LUSC	cab7a425-e081-4bae-b666-6cdf8ba4dd70
TCGA-18-3409-01A-01D-0983-08	LUSC	aa733cb0-37a9-4fef-8d40-d57596ce9e51
TCGA-18-3410-01A-01D-0983-08	LUSC	7e6382c3-368a-43a5-9812-c58f54ceba3f
TCGA-18-3411-01A-01D-0983-08	LUSC	6a9cc303-c7fd-4f40-8933-1636dea99252
TCGA-18-3412-01A-01D-0983-08	LUSC	84aca315-8380-4625-887f-a8b3c704c0a9
TCGA-18-3414-01A-01D-0983-08	LUSC	239deee9-2791-4163-b777-fdf8c49e9e33
TCGA-18-3415-01A-01D-0983-08	LUSC	ad0365d1-10b1-41e6-b838-9c5794b9ad42
TCGA-18-3416-01A-01D-0983-08	LUSC	e03577e7-37be-460b-96e8-5f6e0b49b3aa
TCGA-18-3417-01A-01D-1441-08	LUSC	024d8a82-06c5-4b82-9a27-c52bc4fd450a
TCGA-18-3419-01A-01D-0983-08	LUSC	c75ed357-d845-4443-8c9e-a2afa8ed30df
TCGA-18-3421-01A-01D-0983-08	LUSC	9f0e482e-e72d-4c57-b4f7-4580edabd390
TCGA-18-4083-01A-01D-1352-08	LUSC	0b87a82d-096c-4dd7-80c4-b4054fc1eba2
TCGA-18-4086-01A-01D-1352-08	LUSC	9bbdf36b-6804-416f-977d-fce772972bcc
TCGA-18-4721-01A-01D-1441-08	LUSC	d2ab2555-7288-47a4-a80c-bf62d65b67b8
TCGA-18-5592-01A-01D-1632-08	LUSC	1a6da454-8faf-4725-a702-55d29da461a5
TCGA-18-5595-01A-01D-1632-08	LUSC	973b8ed8-2295-4fb0-b857-f4433dfc785a
TCGA-21-1070-01A-01D-1521-08	LUSC	9e300205-b16d-4f40-bf1b-f47410678f6d
TCGA-21-1071-01A-01D-1521-08	LUSC	e01302f9-c5d6-4745-9c5d-d8bb8d278a77
TCGA-21-1076-01A-02D-1521-08	LUSC	504d4cb0-d2dd-420d-82e6-9ec14434a0fc

[0602]

TCGA-21-1077-01A-01D-1521-08	LUSC	a71d74cb-5b10-4787-a654-7049cbb49a92
TCGA-21-1078-01A-01D-1521-08	LUSC	8cf9b32d-3d6f-4898-8c7a-89511b754021
TCGA-21-1081-01A-01D-1521-08	LUSC	811f7a11-635c-4606-91fd-3729b97ffd8e
TCGA-21-5782-01A-01D-1632-08	LUSC	4c2ad4a0-5d57-4e27-9f35-058b2f205f50
TCGA-21-5784-01A-01D-1632-08	LUSC	f79285af-c364-4ec3-97d3-70a7d9b5800b
TCGA-21-5786-01A-01D-1632-08	LUSC	d7404e0f-d171-419b-97d3-807570aba129
TCGA-21-5787-01A-01D-1632-08	LUSC	7cb79e4b-c1f1-434d-b13b-6c2eb7760ee8
TCGA-22-0944-01A-01D-1521-08	LUSC	818a6f09-a7fd-4cce-8373-adb4bc5bc8c
TCGA-22-1002-01A-01D-1521-08	LUSC	7c7604fe-8321-46cb-ac34-0e7994b8853b
TCGA-22-1011-01A-01D-1521-08	LUSC	c99249f-fd86-434c-a83d-393d65272e64
TCGA-22-1012-01A-01D-1521-08	LUSC	3b75368a-d57f-4787-a0ef-3f478c7d22bc
TCGA-22-1016-01A-01D-1521-08	LUSC	935b113e-f5ed-4a07-8e1d-1603daba7f40
TCGA-22-4591-01A-01D-1267-08	LUSC	bcb93d4-8653-477b-b5d2-c2832a0e3d92
TCGA-22-4593-01A-21D-1817-08	LUSC	b4a48075-92fd-43ab-95f3-476bcea88d7b
TCGA-22-4595-01A-01D-1267-08	LUSC	7fef5123-2d1b-4666-9d39-a1aaf63cf954
TCGA-22-4599-01A-01D-1441-08	LUSC	08732b51-8ec8-4888-b0c8-a0cb83181cb9
TCGA-22-4601-01A-01D-1441-08	LUSC	6c05b3f5-65e9-4e7d-9f99-a694006f2ed0
TCGA-22-4604-01A-01D-1267-08	LUSC	db2614fb-109c-4ce1-af4c-f648a0d417fb
TCGA-22-4607-01A-01D-1267-08	LUSC	d8c6bb83-ebdd-4547-9077-3eba5c8bb9f0
TCGA-22-4613-01A-01D-1441-08	LUSC	5d1d538a-57d3-42ec-9fa3-0fad10b0f52f
TCGA-22-5471-01A-01D-1632-08	LUSC	665e98bf-6163-4d18-9665-ba93df9ecf6d
TCGA-22-5472-01A-01D-1632-08	LUSC	be780766-483f-42f5-b0d0-11d23a940156
TCGA-22-5473-01A-01D-1632-08	LUSC	c107ca1d-5e35-470a-8c39-80dc7624e306
TCGA-22-5474-01A-01D-1632-08	LUSC	1eda33fc-80e5-4e5f-8c61-43976ca0106f
TCGA-22-5477-01A-01D-1632-08	LUSC	e7ebc6fb-0926-4c8a-a67b-0c6b9c1ffaba
TCGA-22-5478-01A-01D-1632-08	LUSC	0ac704eb-d722-4c27-bfb4-fea6ca7af240
TCGA-22-5480-01A-01D-1632-08	LUSC	24e426fb-219a-4a4d-a45c-c9b0896d0e88
TCGA-22-5482-01A-01D-1632-08	LUSC	b57c316e-1cae-4286-bdbb-8b65c020b3fa
TCGA-22-5485-01A-01D-1632-08	LUSC	448af8b4-e071-48b0-a65b-b4ad17afdc0c
TCGA-22-5489-01A-01D-1632-08	LUSC	c4eb6681-7ec3-4688-b06a-c47a0043f3fb
TCGA-22-5491-01A-01D-1632-08	LUSC	ed4b5a8c-1dae-41a3-8a2a-f54fa51be4b8
TCGA-22-5492-01A-01D-1632-08	LUSC	abc94013-71f5-4ac6-88a4-01b4ef9f9d2f
TCGA-33-4532-01A-01D-1267-08	LUSC	c8baeba2-2a73-41d7-9226-b89a8f42e18f
TCGA-33-4533-01A-01D-1267-08	LUSC	52b8c7c1-2cfe-410d-a738-1dec43109e24
TCGA-33-4538-01A-01D-1267-08	LUSC	e04814f8-a51f-4b6b-a4e9-bd8d2291817c
TCGA-33-4547-01A-01D-1267-08	LUSC	7e622fc2-06e5-4686-a885-e407725c2f08
TCGA-33-4566-01A-01D-1441-08	LUSC	ddd84ea3-dd5e-4f95-97c3-84c107c19cad
TCGA-33-4582-01A-01D-1441-08	LUSC	4cb06585-62f9-4aae-969a-2085b4d514c3
TCGA-33-4583-01A-01D-1441-08	LUSC	fb901997-6e46-436f-ad34-74aad344245
TCGA-33-4586-01A-01D-1441-08	LUSC	e6bf4288-9fdd-4c56-b6d2-fa2f5ee542b6
TCGA-33-6737-01A-11D-1817-08	LUSC	3b21ce38-16c6-4c68-9104-fa11f1b619b1

[0603]

TCGA-34-2596-01A-01D-1522-08	LUSC	66e35f68-f4db-46ee-876e-e770ea616ef3
TCGA-34-2600-01A-01D-1522-08	LUSC	167e0f4e-e7d3-4942-885a-cf06419bbe6d
TCGA-34-2608-01A-02D-1522-08	LUSC	3c90209b-b6f6-40b2-a374-6cd37d6d3895
TCGA-34-5231-01A-21D-1817-08	LUSC	c9862ed2-4ba6-434d-a205-b1bda292d218
TCGA-34-5232-01A-21D-1817-08	LUSC	f32ff2f-0bbf-475f-b088-3f1699203c31
TCGA-34-5234-01A-01D-1632-08	LUSC	7b19ae84-2cab-47e7-87df-46e497da17e0
TCGA-34-5236-01A-21D-1817-08	LUSC	46cb2de7-bbe1-4444-b17e-4c5677a05249
TCGA-34-5239-01A-21D-1817-08	LUSC	6e596912-2146-4c4f-97b6-70b610f5d4b4
TCGA-34-5240-01A-01D-1441-08	LUSC	4c3840df-9824-40db-879e-6d24adc8e155
TCGA-34-5241-01A-01D-1441-08	LUSC	0bcdbc37-cde8-47df-9184-621b2b47da5b
TCGA-34-5927-01A-11D-1817-08	LUSC	d717b13a-e487-4cad-9aae-4b0d649236e4
TCGA-34-5928-01A-11D-1817-08	LUSC	9e2d032e-f982-44fe-b6e0-3be82f029689
TCGA-34-5929-01A-11D-1817-08	LUSC	a25de54e-c13d-4973-864a-e307fbc7324a
TCGA-37-3783-01A-01D-1267-08	LUSC	711e9b21-bd8c-4058-a0ce-5ff4dc23b527
TCGA-37-3789-01A-01D-0983-08	LUSC	d732196f-ef85-43ea-aac7-7c9060bf19e5
TCGA-37-4133-01A-01D-1352-08	LUSC	a678cc49-9009-4027-826f-e17f4533538d
TCGA-37-4135-01A-01D-1352-08	LUSC	754dda66-fceb-4f63-bc99-c98aaa86b0c2
TCGA-37-4141-01A-02D-1352-08	LUSC	3d4f4555-d71a-4c7d-8667-c42dce20c076
TCGA-37-5819-01A-01D-1632-08	LUSC	edf2a2c0-3829-4da2-8960-598fbd5c4e07
TCGA-39-5016-01A-01D-1441-08	LUSC	d63a0a46-7676-40f5-8e03-b8317d243c73
TCGA-39-5019-01A-01D-1817-08	LUSC	6aecd71e-84f1-4b4d-bff6-ede33026f58b
TCGA-39-5021-01A-01D-1441-08	LUSC	4d8b4c6f-e6eb-4799-b64d-119afc691e3d
TCGA-39-5022-01A-21D-1817-08	LUSC	f60928ab-0cb1-4483-8d61-48a5333defbf
TCGA-39-5024-01A-21D-1817-08	LUSC	388478e9-8c1f-43f8-88c4-811bf3cc2500
TCGA-39-5027-01A-21D-1817-08	LUSC	32c14926-b510-4714-90b2-b0bd68569cd4
TCGA-39-5028-01A-01D-1441-08	LUSC	015b9329-ecf2-4410-b7b6-f9313b5d2adb
TCGA-39-5029-01A-01D-1441-08	LUSC	aa02c83c-7ef0-400d-bd8d-729daeda6352
TCGA-39-5030-01A-01D-1441-08	LUSC	9e7b63f2-6080-4bb0-b45d-a0d40dfcbe0
TCGA-39-5031-01A-01D-1441-08	LUSC	3eab4096-8e8e-459d-a2bb-6ef03f414315
TCGA-39-5035-01A-01D-1441-08	LUSC	035fe73e-56b4-4afe-b70e-dd3c34027f2d
TCGA-39-5036-01A-01D-1441-08	LUSC	a1aa5fba-f179-4777-8d49-345a366d12fa
TCGA-39-5037-01A-01D-1441-08	LUSC	825bd82c-f8f8-4776-a7f5-713b3a574955
TCGA-39-5039-01A-01D-1441-08	LUSC	0c14e914-abd4-4406-be82-a810b10a1320
TCGA-43-2578-01A-01D-1522-08	LUSC	7ce90b30-d372-4edb-9807-b71cb5eb4cb7
TCGA-43-3394-01A-01D-0983-08	LUSC	bb72e789-f8ad-4ab5-805b-a9ac21cef0e3
TCGA-43-3920-01A-01D-0983-08	LUSC	a97333f4-d289-493f-8dff-88e52719fa86
TCGA-43-5668-01A-01D-1632-08	LUSC	f01dfe80-ae99-44f6-b32d-3591fbc3c0f5
TCGA-43-6143-01A-11D-1817-08	LUSC	3874253f-7168-4cd6-b1d6-f426fa207313
TCGA-43-6647-01A-11D-1817-08	LUSC	90b97948-26f7-4431-be89-af8c432baae0
TCGA-43-6770-01A-11D-1817-08	LUSC	404ca8c2-f1bb-4749-8abd-87f491a8111c
TCGA-43-6771-01A-11D-1817-08	LUSC	20735861-1f84-4141-a467-f598108e1e41

[0604]

TCGA-46-3765-01A-01D-0983-08	LUSC	6c4bb09f-46c8-4a42-bf4f-8bad5316603d
TCGA-46-3766-01A-01D-0983-08	LUSC	0a691892-2209-4f3c-ab16-c2560e4928b4
TCGA-46-3767-01A-01D-0983-08	LUSC	db4ea3ec-e926-4e75-a97b-a527c101b3b9
TCGA-46-3768-01A-01D-0983-08	LUSC	30666313-cc29-4fce-8308-b04fb932083c
TCGA-46-3769-01A-01D-0983-08	LUSC	108a1360-a545-4573-a775-49b3420814e2
TCGA-46-6025-01A-11D-1817-08	LUSC	767a9ae0-2aa4-467b-b9c3-fb3bf701b642
TCGA-46-6026-01A-11D-1817-08	LUSC	42a4a60c-257e-4bf6-a9ba-6f162dbca94a
TCGA-51-4079-01A-01D-1458-08	LUSC	0a43aaed-225c-4a29-b1d8-6b930eb8a1db
TCGA-51-4080-01A-01D-1458-08	LUSC	2498ada2-b8d3-4220-8283-45af67a8119a
TCGA-51-4081-01A-01D-1458-08	LUSC	1492c429-1041-4d86-9358-c9b9babd1401
TCGA-56-1622-01A-01D-1521-08	LUSC	0bbc7ede-5022-4084-925c-d65baaf7abc2
TCGA-56-5897-01A-11D-1632-08	LUSC	056acb55-f3ba-4ce0-9735-3cfe6516df55
TCGA-56-5898-01A-11D-1632-08	LUSC	aa4f47efe-4a0a-40d1-b70f-9c9168cbdae0
TCGA-56-6545-01A-11D-1817-08	LUSC	16756a08-8308-4ad3-9e21-2cea0ed7028e
TCGA-56-6546-01A-11D-1817-08	LUSC	87e71949-5bd9-458c-95f7-4b19882c2b4f
TCGA-60-2698-01A-01D-1522-08	LUSC	2045c788-9ea8-4ea5-a5e3-65fc16a62adb
TCGA-60-2707-01A-01D-1522-08	LUSC	5d1fa470-2789-4576-9743-0362af682c1d
TCGA-60-2708-01A-01D-1522-08	LUSC	a371189b-5808-4408-824e-8dace925cc5
TCGA-60-2709-01A-21D-1817-08	LUSC	4f321e92-ae27-4253-bd8b-4505ba8c7dc4
TCGA-60-2710-01A-01D-1522-08	LUSC	faecb1fe-b4ef-434d-818c-81ad2167dd25
TCGA-60-2711-01A-01D-1522-08	LUSC	2ed85cc9-31bc-4cea-9e54-13b7c0e645fa
TCGA-60-2712-01A-01D-1522-08	LUSC	6662dd1b-3e4f-4b7a-b603-cfa7fd92fc30
TCGA-60-2713-01A-01D-1522-08	LUSC	79eb7bba-f0d8-462c-add7-20a2fb7843e1
TCGA-60-2715-01A-01D-1522-08	LUSC	8e05a30d-2177-45e0-90fd-8c5961268c39
TCGA-60-2719-01A-01D-1522-08	LUSC	ee6cc68e-8d2a-41ee-82c6-0fecdf7e6259
TCGA-60-2720-01A-01D-1522-08	LUSC	3b435ddf-a496-40a2-82e8-6b10391aae5d
TCGA-60-2721-01A-01D-1522-08	LUSC	8defff62-9395-47cb-bb19-4b8487d9ea8e
TCGA-60-2722-01A-01D-1522-08	LUSC	eb955f72-83bf-4635-a7ed-89e4d66e08f4
TCGA-60-2723-01A-01D-1522-08	LUSC	8a6aa45a-ef6d-4005-b7c9-e15240dc6dd4
TCGA-60-2724-01A-01D-1522-08	LUSC	387c6519-6529-4074-a5ab-00f8052a5732
TCGA-60-2725-01A-01D-1267-08	LUSC	f3ed705b-e5aa-4756-9794-e4b85303693a
TCGA-60-2726-01A-01D-1522-08	LUSC	a96eddfc-3afb-4bf8-a440-c91778113fbd
TCGA-63-5128-01A-01D-1441-08	LUSC	d3b9b51e-eeea-4355-829d-ee35bdd2cf5b
TCGA-63-5131-01A-01D-1441-08	LUSC	b290a86e-22da-4f10-a421-2616bb47bc1b
TCGA-63-6202-01A-11D-1817-08	LUSC	a3c568a6-0c43-47a7-a35a-3225fedeab44
TCGA-66-2727-01A-01D-0983-08	LUSC	c2b2c909-1461-42ce-8fd9-736147dcaed8
TCGA-66-2734-01A-01D-0983-08	LUSC	9f7a24a2-10e2-4039-ad27-13d7ec28ff36
TCGA-66-2742-01A-01D-0983-08	LUSC	07047a99-45bd-4df6-ad6f-934a48e8e213
TCGA-66-2744-01A-01D-0983-08	LUSC	43be1a37-b18e-4e96-89e6-ed6ee1d8e65a
TCGA-66-2754-01A-01D-0983-08	LUSC	c34a64c8-3746-44f8-a7ee-77f502b6256c
TCGA-66-2755-01A-01D-1522-08	LUSC	177d64a9-65dc-4aa1-8774-bd8208e40f04

[0605]

TCGA-66-2756-01A-01D-1522-08	LUSC	472e95e6-eccb-4988-be16-fdace73b2ed8
TCGA-66-2757-01A-01D-1522-08	LUSC	1886dba0-4662-4342-84ac-96af0beb2393
TCGA-66-2758-01A-02D-1522-08	LUSC	71c4e854-a704-4787-a37a-fa6642ca5dac
TCGA-66-2759-01A-01D-1522-08	LUSC	fec0a2b-d176-438a-be95-306f453fde40
TCGA-66-2763-01A-01D-1522-08	LUSC	d6493c56-5322-4961-a693-8e8a62b0f7f1
TCGA-66-2765-01A-01D-1522-08	LUSC	85d7e094-ca96-4090-83aa-2f318ae6e954
TCGA-66-2766-01A-01D-1522-08	LUSC	452b75d0-1818-46aa-8804-9cfc0bd66449
TCGA-66-2767-01A-01D-1522-08	LUSC	ca748128-272c-4fad-9a1f-01328b93b3f4
TCGA-66-2768-01A-01D-1522-08	LUSC	5d458cef-965d-4d27-b754-31df67ed6eaa
TCGA-66-2770-01A-01D-1522-08	LUSC	e417903d-ab76-44f0-aae9-3a91fa9a8d3c
TCGA-66-2771-01A-01D-0983-08	LUSC	58c73372-223f-400a-a2df-073a78c58b62
TCGA-66-2773-01A-01D-1267-08	LUSC	fb0b515b-afc4-40c3-abe6-e90c442f0249
TCGA-66-2777-01A-01D-1267-08	LUSC	2ea52fb8-d7c9-48ce-9aef-50df7c42e5d5
TCGA-66-2778-01A-02D-1522-08	LUSC	5215060d-5ffd-49f3-a7a7-73167e7af74a
TCGA-66-2780-01A-01D-1522-08	LUSC	d088bd17-a1a0-4bd9-bfe1-d57b5725c53b
TCGA-66-2781-01A-01D-1522-08	LUSC	bfb33630-c8a8-4ec4-9eee-8bef349339ea
TCGA-66-2782-01A-01D-1522-08	LUSC	640ff507-203c-45aa-8bc1-030ee8639b5d
TCGA-66-2783-01A-01D-1267-08	LUSC	f574d3b7-4ae4-49bc-9e05-f965fbc86119
TCGA-66-2785-01A-01D-1522-08	LUSC	57debc39-f57d-400a-a860-3de357d6bec1
TCGA-66-2786-01A-01D-1522-08	LUSC	999a6582-33ef-47ca-b268-9b2da102e99b
TCGA-66-2787-01A-01D-0983-08	LUSC	c59e5971-e243-4b00-b5f0-f4bca18530d6
TCGA-66-2788-01A-01D-0983-08	LUSC	2466d424-98bb-4380-9967-36abaa0e69d7
TCGA-66-2789-01A-01D-0983-08	LUSC	fab8faeb-35b3-42f0-b0af-4dfb1325a21a
TCGA-66-2791-01A-01D-0983-08	LUSC	dd468431-2fa4-45ab-be1f-90671891c5c4
TCGA-66-2792-01A-01D-0983-08	LUSC	b704a17a-9ee9-4555-b2bb-250ac1ec5bed
TCGA-66-2793-01A-01D-1267-08	LUSC	7dc5f8ba-0080-43d3-8426-bd527a970761
TCGA-66-2794-01A-01D-1267-08	LUSC	2c58fa70-8fef-4a49-8cde-bfde92e77919
TCGA-66-2795-01A-02D-0983-08	LUSC	73825564-8731-4137-972a-330490aceadc
TCGA-66-2800-01A-01D-1267-08	LUSC	803ec3a5-4347-41c3-a7b6-7eb00427a48c
TCGA-70-6722-01A-11D-1817-08	LUSC	e81f1bb5-2d06-44b3-998a-e7a0b818467c
TCGA-70-6723-01A-11D-1817-08	LUSC	7483ea9f-8587-41e7-9ae5-d9223b76f33e
TCGA-85-6175-01A-11D-1817-08	LUSC	2ba53bf0-a4e1-4b46-b258-610522aac7ee
TCGA-85-6560-01A-11D-1817-08	LUSC	a5a156b8-2c8a-4ed0-8bae-b60cdc95698f
TCGA-85-6561-01A-11D-1817-08	LUSC	f5aa0f1c-da19-4c04-b695-01ed5b20e79e
TCGA-04-1332-01A-01W-0488-09	OV	b52e5d90-dc57-438c-9c38-e043308c24ac
TCGA-04-1336-01A-01W-0488-09	OV	586101df-93c9-4d0b-ba0e-58df7a2f9598
TCGA-04-1343-01A-01W-0488-09	OV	fbbc3d80-aff2-463e-8eb3-c4361ad7cb98
TCGA-04-1346-01A-01W-0488-09	OV	9f494df7-f64f-4935-ae42-eeb0b94624dc
TCGA-04-1347-01A-01W-0488-09	OV	21b50b8c-781a-4e15-a4ad-715f416f0fa2
TCGA-04-1348-01A-01W-0494-09	OV	1f4dee42-8f3d-4307-b6e5-3381d77d201c
TCGA-04-1349-01A-01W-0494-09	OV	e456f707-f0a0-4624-98bc-e9dfe779182b

[0606]

TCGA-04-1361-01A-01W-0494-09	OV	0fc567bd-2201-4f3d-820e-2c0dbe58da6f
TCGA-04-1362-01A-01W-0494-09	OV	830e207f-458e-4628-b7bc-287c2f2e12e5
TCGA-04-1542-01A-01W-0553-09	OV	317a63af-e862-43df-8ef5-7c555b2cb678
TCGA-09-0366-01A-01W-0372-09	OV	62269d21-50dc-42b0-b1e4-75ed8010080a
TCGA-09-0369-01A-01W-0372-09	OV	633f5c4d-e224-404c-9f68-24daafd1fc84
TCGA-10-0930-01A-02W-0421-09	OV	ec98ed86-1d2f-4e54-b2d4-5976469bf0b8
TCGA-10-0933-01A-01W-0421-09	OV	3ec4215f-b57d-4ac7-b247-55ea1f7e97d3
TCGA-10-0935-01A-03W-0421-09	OV	af0edbf4-9d90-4373-a9ce-0875ebbe1d04
TCGA-13-0723-01A-02W-0372-09	OV	6f9e5a76-5d2a-4bb0-babf-3f365a177236
TCGA-13-0724-01A-01W-0372-09	OV	2b6aa1c8-5150-4d8f-af59-d5a826321308
TCGA-13-0726-01A-01W-0372-09	OV	201415c2-5b5a-4bb8-8005-bf2c78d4d88e
TCGA-13-0755-01A-01W-0372-09	OV	9bd227fa-e52a-4805-bd04-ad63df0930af
TCGA-13-0760-01A-01W-0372-09	OV	5181630f-246a-4cb4-88c2-1534b5fb8e37
TCGA-13-0765-01A-01W-0372-09	OV	5bcfe3ea-d95e-47ff-9718-6b123d3acaef
TCGA-13-0791-01A-01W-0372-09	OV	70f63e2f-9bc6-4ed9-8d91-f1889287d7b7
TCGA-13-0795-01A-01W-0372-09	OV	b266a007-694a-4580-ad67-48b0f709bc43
TCGA-13-0800-01A-01W-0372-09	OV	757862e3-0392-4e05-a242-25e3d2094ee8
TCGA-13-0804-01A-01W-0372-09	OV	7f39610d-45b8-45ae-806e-16b7acebafa6
TCGA-13-0807-01B-02W-0421-09	OV	f80466d9-6cc8-461b-acc2-addee22bd42a
TCGA-13-0884-01B-01W-0494-09	OV	c5f0aa38-556b-401c-b4da-ac82cdc2e637
TCGA-13-0885-01A-02W-0421-09	OV	a530d9a9-b21e-47be-b4d8-1707b71f360a
TCGA-13-0887-01A-01W-0421-09	OV	e05146f2-688d-416b-a992-e2c7a2b7b244
TCGA-13-0890-01A-01W-0421-09	OV	15b867fb-7a7b-4158-9abd-91870ba77eb7
TCGA-13-0893-01B-01W-0494-09	OV	a335ab49-84b7-4d3b-a03d-9c3931904ca5
TCGA-13-0894-01B-01W-0494-09	OV	eb57990e-702f-4fac-9ef5-7447ecb45cec
TCGA-13-0897-01A-01W-0421-09	OV	f48ed68f-a833-4b78-971a-3c746c563d24
TCGA-13-0903-01A-01W-0421-09	OV	854167b5-03ab-4867-af34-9e92e385822e
TCGA-13-0910-01A-01W-0421-09	OV	26cebe0b-b7a7-431e-bc12-7fda22af72f3
TCGA-13-0912-01A-01W-0421-09	OV	517f4d7f-c962-414f-8824-f2a7ae19cb6d
TCGA-13-0920-01A-01W-0421-09	OV	2e28969b-c9a9-41ec-80bf-f583197b7f92
TCGA-13-0924-01A-01W-0421-09	OV	510dda3c-6a1f-4781-972f-c9c270608e72
TCGA-13-1403-01A-01W-0494-09	OV	acbc77ba-7cc0-4af2-9ab6-0c835ce33998
TCGA-13-1404-01A-01W-0494-09	OV	692e4b24-daf0-4771-b4a6-b0599f122ad8
TCGA-13-1405-01A-01W-0494-09	OV	c0d1de72-4cce-4d74-93f0-29c462dc1426
TCGA-13-1411-01A-01W-0494-09	OV	e254d7f4-1edf-4054-9ca6-9fe058a05484
TCGA-13-1412-01A-01W-0494-09	OV	f7edafe2-3eab-4bac-9d25-ed5c223b4aee
TCGA-13-1481-01A-01W-0549-09	OV	f9eab025-5518-4240-b1a8-19f8ff8354f0
TCGA-13-1482-01A-01W-0549-09	OV	a68927d4-e827-49c9-9c3a-23ce0543261b
TCGA-13-1483-01A-01W-0549-09	OV	52280c07-44f5-4e9c-8601-7455b5b0de7a
TCGA-13-1488-01A-01W-0549-09	OV	886a8c10-63cf-4cb2-83d2-5a99bbda193d
TCGA-13-1489-01A-01W-0549-09	OV	395c1d93-7216-4c9d-bfad-26ff95fb8afe

[0607]

TCGA-13-1491-01A-01W-0549-09	OV	fb7d1c2b-3e87-4d05-a58b-92d0e1016986
TCGA-13-1497-01A-01W-0549-09	OV	04e814c6-ea28-4ade-bc8f-a618552943da
TCGA-13-1498-01A-01W-0549-09	OV	b00d9680-4099-43fe-87de-b3cc8b9e70c8
TCGA-13-1499-01A-01W-0549-09	OV	b4ce07b1-677e-4a9c-8f8e-2b7762487692
TCGA-13-1506-01A-01W-0549-09	OV	7534b542-88f8-445c-ae4a-9f44fb6798a8
TCGA-13-1507-01A-01W-0549-09	OV	5423db1a-5b59-4a5b-a676-00a54570b04a
TCGA-13-1509-01A-01W-0549-09	OV	4d3fab96-bc22-48d0-a3ef-1844ad894d0f
TCGA-23-1021-01B-01W-0488-09	OV	4f14d366-4750-471f-98a1-a01934365ee1
TCGA-23-1022-01A-02W-0488-09	OV	160a0e7d-315e-4de3-a7d4-928412fd909e
TCGA-23-1117-01A-02W-0488-09	OV	3a4b0c6a-1f43-437c-b715-fc50c1c0303d
TCGA-23-1118-01A-01W-0488-09	OV	00c41845-6b48-40fa-82e9-1b436e7d91c3
TCGA-23-1123-01A-01W-0488-09	OV	22cfe2c8-5e1f-4b64-854d-2a7a02bf10fe
TCGA-23-1124-01A-01W-0488-09	OV	8a4061a0-77f2-4bb4-a3da-9b3d9f0314b9
TCGA-24-0966-01A-01W-0977-09	OV	dc069342-661a-4012-9bda-0c67469e117d
TCGA-24-0980-01A-01W-0421-09	OV	87d32a92-a8d2-4656-a100-798328338486
TCGA-24-0982-01A-01W-0488-09	OV	7667c0e6-e44a-448f-b118-6e2171a99b6c
TCGA-24-1103-01A-01W-0488-09	OV	47b7427c-a91a-4872-bc08-50c07ba60512
TCGA-24-1104-01A-01W-0488-09	OV	9cdb7821-fe43-46cd-94f3-b9d68b9ce21f
TCGA-24-1413-01A-01W-0494-09	OV	1b2d2cde-4553-472e-82f1-8224745ac1eb
TCGA-24-1416-01A-01W-0549-09	OV	21f5e805-c0b4-487b-9ccd-02963e2369ff
TCGA-24-1417-01A-01W-0549-09	OV	f6f43d04-a9e3-48c8-a276-3bebcdf416d7
TCGA-24-1418-01A-01W-0549-09	OV	6093bcb5-4889-4cb9-9b01-e4e4278e72aa
TCGA-24-1424-01A-01W-0549-09	OV	2849f3e8-85d8-4d42-953b-3190b0ca98fc
TCGA-24-1425-01A-02W-0553-09	OV	f8d4c37d-5b4d-4f5a-8022-7da2b32cc1b0
TCGA-24-1426-01A-01W-0549-09	OV	063f8696-2c9d-4af4-a863-df10c42a5ea8
TCGA-24-1427-01A-01W-0549-09	OV	6511d3d4-722c-4702-a644-29bb98e5e5c3
TCGA-24-1428-01A-01W-0549-09	OV	52866517-eddf-4d63-a121-a296d6b2d264
TCGA-24-1435-01A-01W-0549-09	OV	28d236f6-dddc-48c2-be30-b1568a4d6055
TCGA-24-1436-01A-01W-0549-09	OV	adef0f5-d2a3-41c5-a509-298f702266bb
TCGA-24-1463-01A-01W-0549-09	OV	e01ca9e7-ee9b-4698-8e4d-920ad7bffe5f
TCGA-24-1464-01A-01W-0549-09	OV	01ec3cbb-c68a-4874-b396-f5e34876e04a
TCGA-24-1469-01A-01W-0553-09	OV	990c4b9d-608d-4b85-959c-5cc12f4e10fc
TCGA-24-1470-01A-01W-0553-09	OV	1d2bf111-910b-4ce9-8638-ab992b414e65
TCGA-24-1549-01A-01W-0553-09	OV	b2e252bd-895f-4b28-9367-dd527331010f
TCGA-24-1562-01A-01W-0553-09	OV	5e49bcea-9c1d-4efd-a64c-4b84859bdda5
TCGA-24-1563-01A-01W-0553-09	OV	b6c46b53-f94d-4936-9005-518e8f1c1449
TCGA-24-1616-01A-01W-0553-09	OV	e464b2f6-9cfe-463a-b5e3-9a76cd4480c5
TCGA-25-1315-01A-01W-0494-09	OV	52f45b5e-af86-454c-be63-a56c6c21b730
TCGA-25-1316-01A-01W-0494-09	OV	d75a0b16-04e4-4ba3-a695-132c5ace698b
TCGA-25-1322-01A-01W-0494-09	OV	626f1798-fb15-4b01-8d8f-db1977d72e9

[0608]

TCGA-AF-3913-01A-02W-1073-09	READ	4ebe7cf9-ce4f-485d-9332-ea9b536e38e2
TCGA-AG-3887-01A-01W-1073-09	READ	6d2de0f5-e812-4d3f-903b-7febdcfd2f7
TCGA-AG-3890-01A-01W-1073-09	READ	042e984f-c106-4b23-9908-5abaf407e694
TCGA-AG-3892-01A-01W-1073-09	READ	26acd9e6-b01a-4dbd-b0b8-f6d97fe01808
TCGA-AG-3893-01A-01W-1073-09	READ	0faa6d28-c01c-4847-9552-912733485610
TCGA-AG-3894-01A-01W-1073-09	READ	e508d0c8-cdaf-463f-bb03-47af1bc41866
TCGA-AG-3896-01A-01W-1073-09	READ	22c7d09a-e69b-44be-8d8e-0a0cc9adif57c
TCGA-AG-3898-01A-01W-1073-09	READ	cc3516ba-2941-4efa-80fc-7b5041194d52
TCGA-AG-3901-01A-01W-1073-09	READ	84859471-1136-4f42-ab75-b27a4ef27199
TCGA-AG-3902-01A-01W-1073-09	READ	b679f02d-f48d-49eb-b245-65f341e4c181
TCGA-AG-3909-01A-01W-1073-09	READ	f5ece3cf-39eb-4277-8975-986e548bc1ea
TCGA-AG-3999-01A-01W-1073-09	READ	0445426d-b9c0-4ce5-b1cc-cb236d4381cf
TCGA-AG-4001-01A-02W-1073-09	READ	55075176-07a4-4183-9f8f-9f472b15a6b4
TCGA-AG-4005-01A-01W-1073-09	READ	be1d3bda-de1a-4768-a2e4-22c07326ddc3
TCGA-AG-4007-01A-01W-1073-09	READ	6fcfdc8f-22c0-4c3a-9e46-58c0a68e818e
TCGA-AG-4008-01A-01W-1073-09	READ	83cd3c15-8eab-4d46-b9a2-36ee719f6774
TCGA-AG-4015-01A-01W-1073-09	READ	cf6f8e0f-04bf-4a0d-933e-8034ba6c1607
TCGA-AG-A008-01A-01W-A005-10	READ	2221cfc4-b324-4329-ad37-3dd9a5adf36e
TCGA-AG-A00C-01A-01W-A005-10	READ	1a4f95be-32d3-4202-a0e7-507181b3fb86
TCGA-AG-A00H-01A-01W-A00E-09	READ	fdc4c8ac-fee2-4801-ae94-94c5d8058a9f
TCGA-AG-A00Y-01A-02W-A005-10	READ	b50ae1df-ee6f-4a5e-ba4b-c962d740ab22
TCGA-AG-A011-01A	READ	b5dd8f49-26fc-48d9-a964-d8ebdcca9e19
TCGA-AG-A014-01A	READ	fbfa61fe-4fb7-4b2a-9bf0-33140fd41873
TCGA-AG-A015-01A-01W-A005-10	READ	abb751f0-c4df-4556-ac9b-ad1e1971cccc
TCGA-AG-A016-01A-01W-A005-10	READ	f20ae301-b10b-4dfa-9169-04bc6c3d103a
TCGA-AG-A01L-01A	READ	b034c90b-d0bd-466a-88ba-b61efd36c6e4
TCGA-AG-A025-01A-01W-A00E-09	READ	7b5a3c33-cd13-4e4d-af18-3405dab5998f
TCGA-AG-A02G-01A-01W-A00E-09	READ	954527dc-8a7d-474d-b580-82199e86cb5a
TCGA-AG-A02X-01A-01W-A00E-09	READ	9ffb8919-a98c-40bd-bdad-146b1ccc14ef
TCGA-AG-A032-01A-01W-A00E-09	READ	7522eb6b-797a-4964-8aca-6d70590b5f9f

[0609]

[0610]

개인 HLA 대립형질로의 결합이 있는 유전자 돌연변이로부터 유래된 펩티드의 예측을 위한 파이프라인: MHC-결합 친화성을 NetMHCpan(버전 2.4)을 사용하여 각각의 체세포 돌연변이로부터 생성된 모든 가능한 9-mer 및 10-mer 펩티드 및 상응하는 야생형 펩티드에 걸쳐 예측하였다. 이들 타일링된 펩티드를 환자의 HLA 프로파일에서 각각의 클래스 I 대립형질에 대한 그들의 결합 친화성(IC50 nM)에 대하여 분석하였다. 150 nM 미만의 IC50 값은 예측되는 강력한 결합체 내지 중간의 결합체로 여겨지며, 150 내지 500 nM의 IC50은 예측되는 약한 결합체로 여겨지는 한편, 500 nM 초과 IC50은 비-결합체로 여겨진다. HLA 분자에 결합하는 예측된 펩티드(500 nM 미만의 IC50)의 실험적 확인을 경쟁적 MHC 클래스 I 대립형질-결합 분석법을 사용하여 수행하였으며, 다른 곳에 상세하게 설명되어 있다(문헌[Cai et al. 28 and Sidney et al. 2001]).

[0611]

항원의 공급원: 뉴 잉글랜드 펩티드(New England Peptide)(Gardner, MA); 또는 알에스 신티시스(RS Synthesis)(Louisville, KY)로부터 95% 초과 순도(고성능 액체 크로마토그래피에 의해 확인)로 펩티드를 합성하였다. 펩티드를 DMSO(10 mg/ml) 중에 재구성하고, 사용할 때까지 -80°C에 보관하였다. 돌연변이 또는 야생형 FNDC3B를 포함하는 300 bp의 서열로 이루어진 미니유전자를 하기의 프라이머를 사용하여 환자 2의 종양으로부터 발현 벡터 pcDNA3.1로 PCR-클로닝하였다: 5' 프라이머: GACGTCGGATCCCACCATGGGTCCCGGAATTAAGAAACAGAG; 3' 프라이머: CCCGGGGCGGCCCTAATGGTGATGGTGATGGTGACATCTAATTCTCTCCACTGTAAA. 20 µg의 플라스미드를 아막사 뉴클레오펙션(Amaxa nucleofection)(Solution V, 프로그램 T16, 론자 인코포레이티드(Lonza Inc); Walkersville, MD)에 의해 HLA-A2로 안정적으로 트랜스펙션된 200만 개의 K562 세포(ATCC)에 도입함으로써 미니유전자를 항원-제시 표적 세포에서 발현하였다. 세포를 10% 우태아혈청(셀그로(Cellgro)), 1% HEPES 완충제(셀그로) 및 1% L-글루타민(셀그로)이 보충된 RPMI 배지(셀그로; Manassas, VA)에서 인큐베이션시켰다. 세포를 면역 분석법을 위해 뉴클레오펙션 2일 후에 수집하였다.

[0612]

CLL 사례에서의 유전자 발현의 분석: 이전에 보고된 마이크로어레이 데이터(NCI 유전자 발현 옴니버스(Gene Expression Omnibus) 수탁 번호 GSE37168)를 재분석하였다. 아피메트릭스 CEL 파일을 R에서 아피(affy) 패키지를 사용하여 처리하였다. 지수적으로 분포된 신호 및 정규 분포된 신호의 혼합으로서 관찰된 세기를 모델링하는 로버스트 멀티칩 분석(Robust Multichip Analysis; RMA) 알고리즘을 백그라운드 보정을 위해 사용하였다. 이어서, 어레이에 대한 사분위수 정규화를 행하여, 상이한 조건하의 유전자 발현의 비교를 용이하게 하였다. 개별

프로브-수준을 중간값 폴리시(polish) 접근법을 사용하여 최종적으로 요약하여, 강력한 프로브셋-수준 값을 얻었다. 각 유전자에 대하여 최대 평균 발현을 갖는 프로브를 선택함으로써 유전자-수준 값을 획득하였다. 데이터에서의 배치 영향을 콧(Combat) 프로그램에 의해 제거하였다.

[0613] **환자 PBMC로부터의 항원 특이적 T 세포의 생성 및 검출:** 자가 수지상 세포(DC)를 120 ng/ml GM-CSF 및 70 ng/ml IL-4(알앤디 시스템즈(R&D Systems), Minneapolis, MN)의 존재하에 3% 우태아혈청, 1% 페니실린-스트렙토마이신(셀그로), 1% L-글루타민 및 1% HEPES 완충제가 보충된 RPMI(셀그로) 중에 배양시킨 면역자성적으로(immunomagnetically) 단리된 CD14⁺ 세포(밀테니이(Miltenyi), Auburn CA)로부터 생성하였다. 제3일 및 제5일에, 추가의 GM-CSF 및 IL-4를 첨가하였다. 제6일에, 세포를 IL-4 및 GM-CSF를 첨가하는 것에 더하여, 30 µg/ml 폴리 I:C(시그마 알드리치(Sigma Aldrich), St Louis, MO)에 노출시켜, 성숙을 겪게 하였다(48시간 동안). CD19⁺ B 세포를 면역자성적 선택(CD19⁺ 마이크로비드; 밀테니이, Auburn, CA)에 의해 환자 PBMC로부터 단리하고, 24-웰 플레이트에 1×10⁶개 세포/웰로 씨딩하였다. B 세포를 10% 인간 AB 혈청(젠크셀(GemCell), Sacramento, CA), 5 µg/ml 인슐린(시그마 케미컬, St Louis, MO), 15 µg/ml 젠타마이신, IL-4(2 ng/ml, 알앤디 시스템즈, Minneapolis, MN) 및 CD40L-Tri(1 µg/ml)가 보충된 B 세포 배지(이소코브스(Iscoves) 변형 돌베코(Dulbecco) 배지(IMDM; 라이프 테크놀로지즈(Life Technologies), Woburn, MA)에서 배양하였다. CD40L-Tri를 3 내지 4일마다 보충하였다. 일부 실험을 위하여, CD40L-Tri 활성화 및 증량된 CD19⁺ B 세포를 APC로 사용하였다.

[0614] **환자 PBMC로부터의 항원-특이적 T 세포의 생성:** CLL 환자로 부터 펩티드-반응성 T 세포를 생성하기 위하여, 이식 전 및 이식 후 PBMC(CD8⁺ 마이크로비드, 밀테니이, Auburn, CA)로부터 면역자성적으로 선택된 CD8⁺ T 세포(5×10⁶개/웰)를 10% FBS 및 5 내지 10 ng/ml IL-7, IL-12 및 IL-15가 보충된 완전 배지 중 각각 자가 펩티드 풀-펄싱된 DC(40:1 비) 또는 CD40L-Tri-활성화 조사된 B 세포(4:1 비)와 함께 배양하였다. APC를 펩티드 풀을 사용하여 3시간 동안 펄싱시켰다(10 µM/펩티드/풀). CD8⁺ T 세포를 APC를 사용하여 주마다 재자극시켰다(7일에 시작하여, 1 내지 3주 동안).

[0615] **항원-특이적 T 세포의 검출:** 펩티드 풀에 대한 T 세포 특이성을 2차 및 4차 자극 10일 후에, IFN-γ ELISPOT 분석법에 의해 시험하였다. IFN-γ 방출을 ELISPOT 플레이트에서 24시간 동안 50,000개 CD8⁺ T 세포/웰(밀리포어, Billerica, MA)과 동시-인큐베이션시킨 시험 및 대조군 펩티드-펄싱된 CD40L-활성화 B 세포(50,000개 세포/웰)를 사용하여 검출하였다. IFN-γ를 지시된 바와 같이 포획 및 검출 항체를 사용하여 검출하고(Mabtech AB, Mariemont, OH), 영상화시켰다(이뮤노스팟 시리즈 어널라이저(ImmunoSpot Series Analyzer); Cellular Technology, Cleveland, OH). MHC 클래스 I에 대한 T 세포 반응성 의존성을 시험하기 위하여, ELISPOT 플레이트를 먼저 37°C에서 2시간 동안 클래스 I 블로킹 항체(W6/32)와 동시-인큐베이션시킨 APC로 코팅한 후에, T 세포를 웰에 도입하였다. MHC 클래스 I 사랑체를 사용하여 지시된 바와 같이 T 세포의 특이성을 시험하였다(에모리 유니버시티(Emory University), Atlanta GA). 사랑체 염색을 위하여, 5×10⁵개 세포를 4°C에서 60분 동안 1 µg/ml PE-표지된 사랑체와 인큐베이션시킨 다음, 항-CD3-FITC 및 항-CD8-APC 항체(비디 바이오사이언스즈(BD Biosciences), San Diego CA)를 첨가하여 4°C에서 다시 30분 동안 인큐베이션시켰다. 최소 100,000건의 사례를 시료마다 획득하였다. 배양된 CD8⁺ T 세포로부터의 GM-CSF 및 IL-2의 분비를 제조처의 권고에 따라(EMD 밀리포어, Billerica, MA) 루미넥스(Luminex) 다중 비드-기반의 기술을 사용하여 배양 상청액의 분석에 의해 검출하였다. 약술하면, 형광-표지된 미소구체를 특이적인 사이토카인 포획 항체로 코팅하였다. 배양 상청액 시료와 인큐베이션시킨 후에, 포획된 사이토카인을 비오틴화된 검출 항체에 의해 검출한 후, 스트렙트아비딘-PE 컨쥬게이트 및 중간값 형광 세기(MFI)를 측정하였다(루미넥스 200 비드 어레이 기기; 루미넥스 코퍼레이션, Austin TX). 표준 곡선에 기초하여, 사이토카인 수준을 비드 뷰(Bead View) 소프트웨어 프로그램(업스테이트(Upstate), EMD 밀리포어, Billerica, MA)에서 계산하였다. TCR Vβ 클로노타입의 검출 및 정량화를 위하여, mut-FNDC3B 특이적 T 세포를 제조처의 지시에 따라 그리고 이전에 기재된 바와 같이, IFN-γ 분비 분석법(밀테니이, Auburn, CA)을 사용하여 환자 2의 T 세포주로부터 농축시켰다.

[0616] **통계적 고려사항:** IFN-감마, GM-CSF 및 IL-2 방출 형태의 돌연변이 대 야생형 펩티드에 대한 T 세포 반응성에 대하여 이원 분산분석 모델을 구축하였으며, 적절한 경우 상호작용 항과 함께 고정 요인으로서 농도 및 돌연변이 상태를 포함시켰다. 터키(Tukey) 방법을 사용한 다중의 사후 비교를 위해 이들 모델에 대한 P-값을 조정하였다. IFN-감마의 정규화된 비교를 위하여, t-검정을 수행하여, 정규화된 비가 1과 같다는 가설을 검정하였다. 그

룹들 간의 연속 측정의 다른 비교를 위하여, 웰치(Welch) t-검정을 사용하였다. 보고된 모든 P-값은 양쪽이며, 다중의 비교를 위해 적절한 조정을 사용하여 0.05 수준에서 유의미한 것으로 고려한다. 분석을 SAS v9.2에서 수행하였다.

- [0617] **TCR V β 클로노타입의 검출 및 정량화:** mut-FNDC3B 특이적 TCR V β 를 검출하기 위하여, 펩티드-특이적 IFN- γ 농축 T 세포 집단으로부터 2-단계 네스티드 PCR을 수행하였다. 약술하면, 24개의 알려져 있는 V β 하위과 중에서 우세한 V β 하위과를 확인하였다. 먼저, 5개 풀의 V β 정방향 프라이머(풀 1: V β 1 내지 5.1; 풀 2: V β 5.2 내지 9; 풀 3: V β 10 내지 13.2; 풀 4: V β 14 내지 19; 및 풀 5: V β 20, 22 내지 25)를 생성하였다. T 세포 클론(QIAamp RNA 혈액 미니-키트; 퀴아젠(Qiagen), Valencia, CA)으로부터 추출된 RNA를 랜덤 헥사머를 사용하여 cDNA(슈퍼스크립트(Superscript), GIBCO BRL, Gaithersburg, MD)로 역 전사시키고, 5개의 개별 20 μ l 부피 반응에서 PCR 증폭시켰다. 두 번째로, FAM-컨쥬게이트된 C β 역(내부) 프라이머와 함께 양성 풀에 포함된 5개의 개별 프라이머 각각을 사용하여 T 세포 클론-유래의 cDNA를 재증폭시켰다. 이후에, 4 μ l의 이러한 PCR 산물을 20 μ l의 총 부피 중 1 μ l의 클론 CDR3 영역-특이적 프라이머 및 프로브, 및 10 μ l의 택맨 패스트 유니버설(Fast Universal) PCR 마스터 믹스(어플라이드 바이오시스템즈, Foster City, CA)를 사용하여 증폭시켰다. PCR 증폭 조건은 다음과 같았다: 95°C에서 20분 \times 1 사이클 및 95°C에서 3초에 이어서, 60°C에서 30초의 40 사이클(7500 패스트 리얼-타임 PCR 사이클러; 어플라이드 바이오시스템즈, Foster City, CA). 시험 전사물을 이전에 기재된 바와 같이 2^(S18 rRNA CT-표적 CT)를 계산함으로써 S18 리보솜 RNA 전사물에 비하여 정량화하였다.
- [0618] **분자 종양 부하량의 검출:** 환자 2의 클로노타입 IgH 서열을 이전에 기재된 바와 같이 VH-특이적 PCR 프라이머를 사용하여 확인하였다. 이러한 서열에 기초하여, 서열-특이적 프로브가 접합 다양성 영역에 위치하도록 정량적 택맨 PCR 분석법을 설계하였다(어플라이드 바이오시스템즈; Foster City, CA). 이러한 택맨 분석법을 종양 유래의 cDNA에 적용하였다. 모든 PCR 반응은 다음으로 이루어진다: 50°C에서 1분 \times 1 사이클, 95°C에서 10분 \times 1 사이클 및 95°C에서 15초에 이어서, 60°C에서 1분의 40 사이클. 모든 반응을 7500 패스트 리얼-타임 PCR 사이클러(어플라이드 바이오시스템즈, Foster City, CA)를 사용하여 수행하였다. 시험 전사물을 GAPDH에 비하여 정량화하였다.
- [0619] 참고문헌
- [0620] Zhang GL, Ansari HR, Bradley P, et al. Machine learning competition in immunology - Prediction of HLA class I binding peptides. *J Immunol Methods*. Nov 30 2011;374(1-2):1-4.
- [0621] Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Seminars in immunology*. Feb 2007;19(1):24-32.
- [0622] Adams S. Toll-like receptor agonists in cancer therapy. *Immunotherapy*. Nov 2009;1(6):949-964.
- [0623] Cheever MA. Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers. *Immunological reviews*. Apr 2008;222:357-368.
- [0624] Bogunovic D, Manches O, Godefroy E, et al. TLR4 engagement during TLR3-induced proinflammatory signaling in dendritic cells promotes IL-10-mediated suppression of antitumor immunity. *Cancer Res*. Aug 15 2011;71(16):5467-5476.
- [0625] Stahl-Hennig C, Eisenblatter M, Jasny E, et al. Synthetic double-stranded RNAs are adjuvants for the induction of T helper 1 and humoral immune responses to human papillomavirus in rhesus macaques. *PLoS pathogens*. Apr 2009;5(4):e1000373.
- [0626] Boscardin SB, Hafalla JC, Masilamani RF, et al. Antigen targeting to dendritic cells elicits long-lived T cell help for antibody responses. *The Journal of experimental medicine*. Mar 20 2006;203(3):599-606.
- [0627] Soares H, Waechter H, Glaichenhaus N, et al. A subset of dendritic cells induces CD4⁺ T cells to produce IFN- γ by an IL-12-independent but CD70-dependent mechanism in vivo. *The Journal of experimental medicine*. May 14 2007;204(5):1095-1106.
- [0628] Trumpfheller C, Caskey M, Nchinda G, et al. The microbial mimic poly IC induces durable and protective CD4⁺ T cell immunity together with a dendritic cell targeted vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 19 2008;105(7):2574-2579.

- [0629] Trumpfheller C, Finke JS, Lopez CB, et al. Intensified and protective CD4+ T cell immunity in mice with anti-dendritic cell HIV gag fusion antibody vaccine. *The Journal of experimental medicine*. Mar 20 2006;203(3):607-617.
- [0630] Salem ML, Kadima AN, Cole DJ, Gillanders WE. Defining the antigen-specific T-cell response to vaccination and poly(I:C)/TLR3 signaling: evidence of enhanced primary and memory CD8 T-cell responses and antitumor immunity. *J Immunother*. May-Jun 2005;28(3):220-228.
- [0631] Tough DF, Borrow P, Sprent J. Induction of bystander T cell proliferation by viruses and type I interferon in vivo. *Science*. Jun 28 1996;272(5270):1947-1950.
- [0632] Zhu X, Nishimura F, Sasaki K, et al. Toll like receptor-3 ligand poly-ICLC promotes the efficacy of peripheral vaccinations with tumor antigen-derived peptide epitopes in murine CNS tumor models. *Journal of translational medicine*. 2007;5:10.
- [0633] Flynn BJ, Kastenmuller K, Wille-Reece U, et al. Immunization with HIV Gag targeted to dendritic cells followed by recombinant New York vaccinia virus induces robust T-cell immunity in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 26 2011;108(17):7131-7136.
- [0634] Gaucher D, Therrien R, Kettaf N, et al. Yellow fever vaccine induces integrated multilineage and polyfunctional immune responses. *The Journal of experimental medicine*. Dec 22 2008;205(13):3119-3131.
- [0635] Caskey M, Lefebvre F, Filali-Mouhim A, et al. Synthetic double-stranded RNA induces innate immune responses similar to a live viral vaccine in humans. *The Journal of experimental medicine*. Nov 21 2011;208(12):2357-2366.
- [0636] Sabbatini P, Tsuji T, Ferran L, et al. Phase I trial of overlapping long peptides from a tumor self-antigen and poly-ICLC shows rapid induction of integrated immune response in ovarian cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Dec 1 2012;18(23):6497-6508.
- [0637] Robinson RA, DeVita VT, Levy HB, Baron S, Hubbard SP, Levine AS. A phase I-II trial of multiple-dose polyribonucleic-polyribocytidylic acid in patients with leukemia or solid tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. Sep 1976;57(3):599-602.
- [0638] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians*. Jan 2013;63(1):11-30.
- [0639] Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Dec 20 2009;27(36):6199-6206.
- [0640] Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al. Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer*. Jan 2012;48(2):218-225.
- [0641] Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer*. Oct 15 2011;117(20):4740-4706.
- [0642] Flaherty KT, Hodi FS, Fisher DE. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma. *Nat Rev Cancer*. May 2012;12(5):349-361.
- [0643] Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. Apr 7 2010;102(7):493-501.
- [0644] Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvant postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. *Dermatology*. 2004;208(1):43-48.
- [0645] Wheatley K, Ives N, Hancock B, Gore M, Eggermont A, Suci S. Does adjuvant interferon-alpha for high-

risk melanoma provide a worthwhile benefit? A meta-analysis of the randomised trials. *Cancer treatment reviews*. Aug 2003;29(4):241-252.

- [0646] Buckwalter MR, Srivastava PK. "It is the antigen(s), stupid" and other lessons from over a decade of vaccitherapy of human cancer. *Seminars in immunology*. Oct 2008;20(5):296-300.
- [0647] Baurain JF, Colau D, van Baren N, et al. High frequency of autologous anti-melanoma CTL directed against an antigen generated by a point mutation in a new helicase gene. *J Immunol*. Jun 1 2000;164(11):6057-6066.
- [0648] Chiari R, Foury F, De Plaen E, Baurain JF, Thonnard J, Coulie PG. Two antigens recognized by autologous cytolytic T lymphocytes on a melanoma result from a single point mutation in an essential housekeeping gene. *Cancer Res*. Nov 15 1999;59(22):5785-5792.
- [0649] Huang J, El-Gamil M, Dudley ME, Li YF, Rosenberg SA, Robbins PF. T cells associated with tumor regression recognize frameshifted products of the CDKN2A tumor suppressor gene locus and a mutated HLA class I gene product. *J Immunol*. May 15 2004;172(10):6057-6064.
- [0650] Karanikas V, Colau D, Baurain JF, et al. High frequency of cytolytic T lymphocytes directed against a tumor-specific mutated antigen detectable with HLA tetramers in the blood of a lung carcinoma patient with long survival. *Cancer Res*. May 1 2001;61(9):3718-3724.
- [0651] Lennerz V, Fatho M, Gentilini C, et al. The response of autologous T cells to a human melanoma is dominated by mutated neoantigens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Nov 1 2005;102(44):16013-16018.
- [0652] Zorn E, Hercend T. A natural cytotoxic T cell response in a spontaneously regressing human melanoma targets a neoantigen resulting from a somatic point mutation. *Eur J Immunol*. Feb 1999;29(2):592-601.
- [0653] Kannan S, Neelapu SS. Vaccination strategies in follicular lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*. Oct 2009;4(4):189-195.
- [0654] Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Phase I immunotherapeutic trial with long peptides spanning the E6 and E7 sequences of high-risk human papillomavirus 16 in end-stage cervical cancer patients shows low toxicity and robust immunogenicity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jan 1 2008;14(1):169-177.
- [0655] Kenter GG, Welters MJ, Valentijn AR, et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *The New England journal of medicine*. Nov 5 2009;361(19):1838-1847.
- [0656] Welters MJ, Kenter GG, Piersma SJ, et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Jan 1 2008;14(1):178-187.
- [0657] Lundegaard C, Lund O, Nielsen M. Prediction of epitopes using neural network based methods. *J Immunol Methods*. Nov 30 2011;374(1-2):26-34.
- [0658] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. Mar 25 2011;331(6024):1565-1570.
- [0659] Berger, M. et al. Melanoma genome sequencing reveals frequent PREX2 mutations. *Nature* 485, 502-6 (2012).
- [0660] Carter, SL. et al. Absolute quantification of somatic DNA alterations in human cancer. *Nat Biotechnol* 30, 413-21 (2012).
- [0661] Chapman, M.A. et al. Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma. *Nature* 471, 467-72 (2011).
- [0662] Cibulskis, K. et al. ContEst: estimating cross-contamination of human samples in next-generation

sequencing data. *Bioinformatics* 27, 2601-2 (2011).

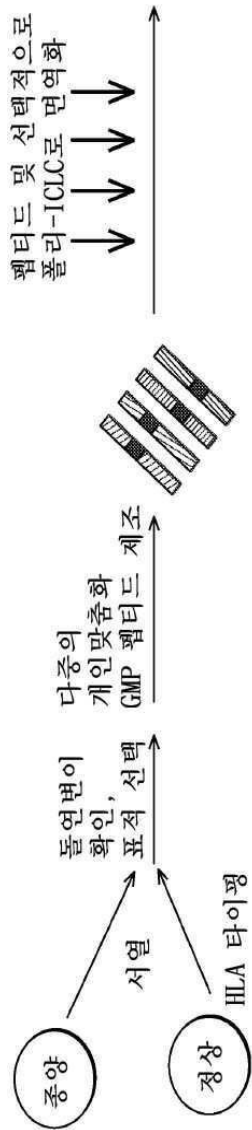
- [0663] Cibulskis, K. et al. Sensitive detection of somatic point mutations in impure and heterogeneous cancer samples. *Nature Biotech* (2013) Feb 10. doi: 10.1038/nbt.2514. [Epub ahead of print].
- [0664] DeLuca, DS. et al. RNA-SeQC: RNA-seq metrics for quality control and process optimization. *Bioinformatics* 28, 1530-2 (2012).
- [0665] DePristo, M. et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nature Genetics* 43, 491-498 (2011).
- [0666] Landau, DA. et al. Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* 152, 714-26 (2013).
- [0667] Langmead, B. et al. Ultrafast and memory-efficient alignment of short DNA sequences to the human genome. *Genome Biology* 10, R25 (2009).
- [0668] Li, B. et al. RSEM: accurate transcript quantification from RNA-Seq data with or without a reference genome. *BMC Bioinformatics* 12, 323 (2011).
- [0669] Li, H. et al. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics* 25, 2078-9 (2009).
- [0670] Li H. and Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler Transform. *Bioinformatics* 25, 1754-60 (2009).
- [0671] McKenna, A. et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 20, 1297-303 (2010).
- [0672] Robinson, JT. et al. Integrative genomics viewer. *Nature Biotech* 29, 24-26 (2011).
- [0673] Stransky, N. et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 333, 1157-60 (2011).
- [0674] Garraway, L.A. and Lander, E. S, Lessons from the cancer genome. *Cell*. 153, 17-37 (2013).
- [0675] Lundegaard, C. et al. Prediction of epitopes using neural network based methods. *J Immunol Methods*. 374, 26-34 (2011).
- [0676] Sette, A. et al., The relationship between class I binding affinity and immunogenicity of potential cytotoxic T cell epitopes. *J Immunol*. 153, 5586-5592 (1994).
- [0677] Lu, Y. C. et al., Mutated regions of nucleophosmin 1PPP1R3B Is Recognized by T Cells Used To Treat a Melanoma Patient Who Experienced a Durable Complete Tumor Regression. *J Immunol*. 190, 6034-6042 (2013).
- [0678] Sykulev, Y. et al., Evidence that a single peptide-MHC complex on a target cell can elicit a cytolytic T cell response. *Immunity*. 4, 565-571 (1996).
- [0679] Carter, S. L. et al., Absolute quantification of somatic DNA alterations in human cancer. *Nat. Biotechnology* 30: 413-21 (2012).
- [0680] Sidney, J. et al., HLA class I supertypes: a revised and updated classification. *BMC Immunol*. 9, 1 (2008).
- [0681] Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 489, 519-525 (2012).
- [0682] Ding, L. et al., Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 455, 1069-1075 (2008).
- [0683] Stransky, N. et al., The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 333, 1157-1160 (2011).
- [0684] Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 487, 330-337

(2012).

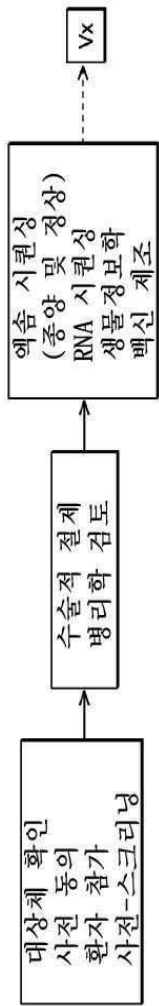
- [0685] Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature. 455, 1061-1068 (2008).
- [0686] Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 474, 609-615 (Jun 30, 2011).
- [0687] Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. Nature. 499, 43-49 (2013).
- [0688] Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 368, 2059-2074 (2013).
- [0689] Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. Nature. 490, 61-70 (2012).
- [0690] **다른 실시형태**
- [0691] 전술한 설명으로부터, 본원에 기재된 발명이 다양한 용도 및 조건에 맞도록, 본원에 기재된 발명에 대하여 변형 및 수정이 이루어질 수 있는 것이 명백해질 것이다. 또한, 그러한 실시형태는 하기의 청구범위의 범주 내에 있다.
- [0692] 본원에서 변수의 임의의 정의에서 요소를 나열하여 언급한 것은, 임의의 단일 요소 또는 나열된 요소의 조합(또는 하위조합)으로서 상기 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 실시형태의 언급은 임의의 단일의 실시형태, 또는 임의의 다른 실시형태 또는 그의 부분과 조합된 실시형태를 포함한다.
- [0693] **참조에 의한 포함**
- [0694] 본 명세서에 언급된 모든 특허 및 간행물은 각각의 독립적인 특허 및 간행물이 구체적이며 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시되는 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다.

도면

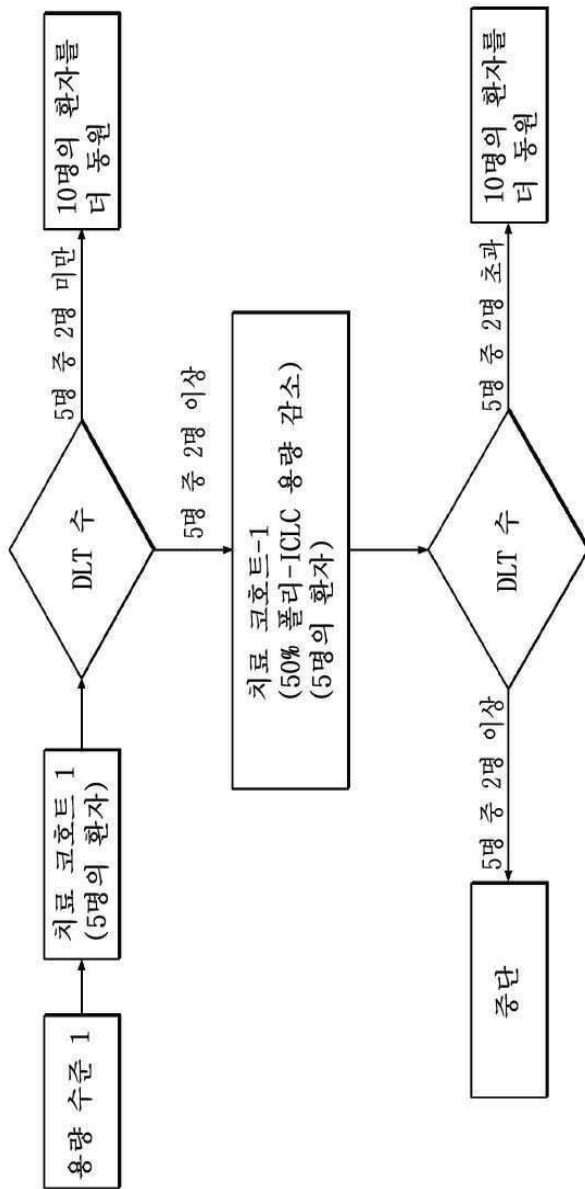
도면1



도면2



도면3



도면4a

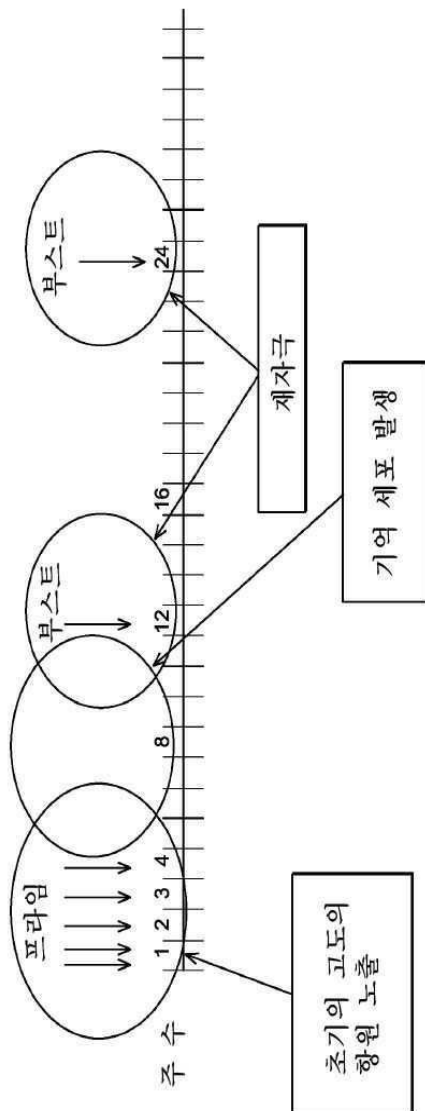
미스센스	...LTYSGRKTA...
	...LTYS <u>H</u> RKYA...
프레임내 InDel	...LTYSGRKTA...
	...LTYS <u>E</u> GRKTA...
	...LTYS <u>_</u> GRKTA...
프레임내 유전자 융합	...LTYSGRKTA...
	...LTYS <u>A</u> P <u>N</u> L <u>V</u> ...

↑

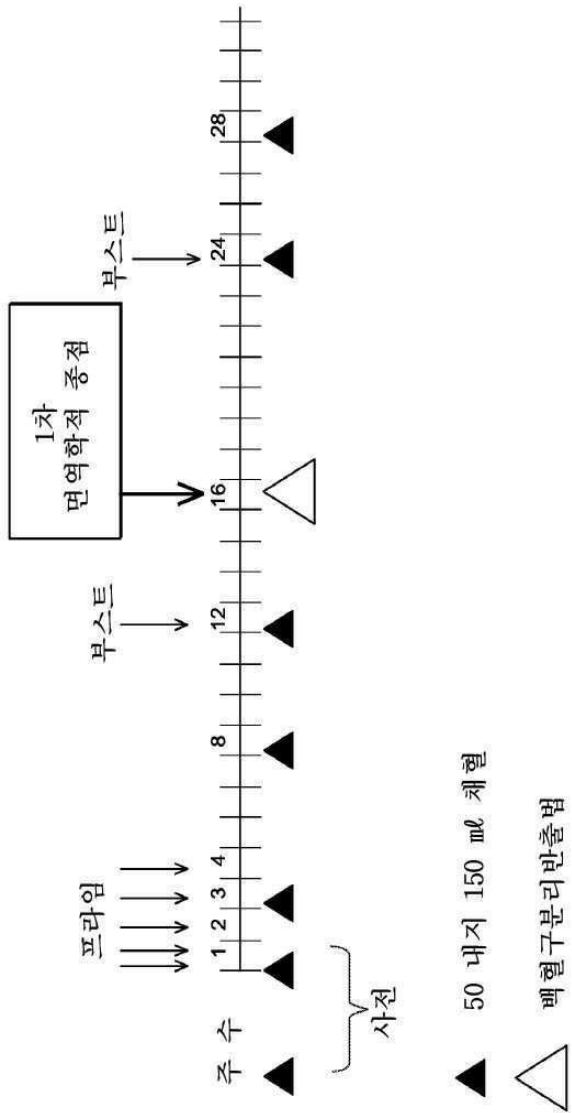
도면4b



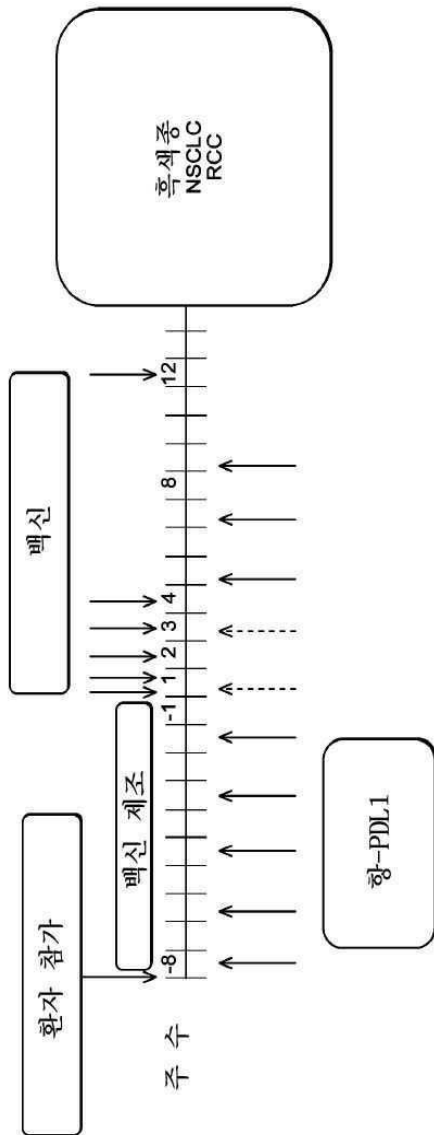
도면5



도면6



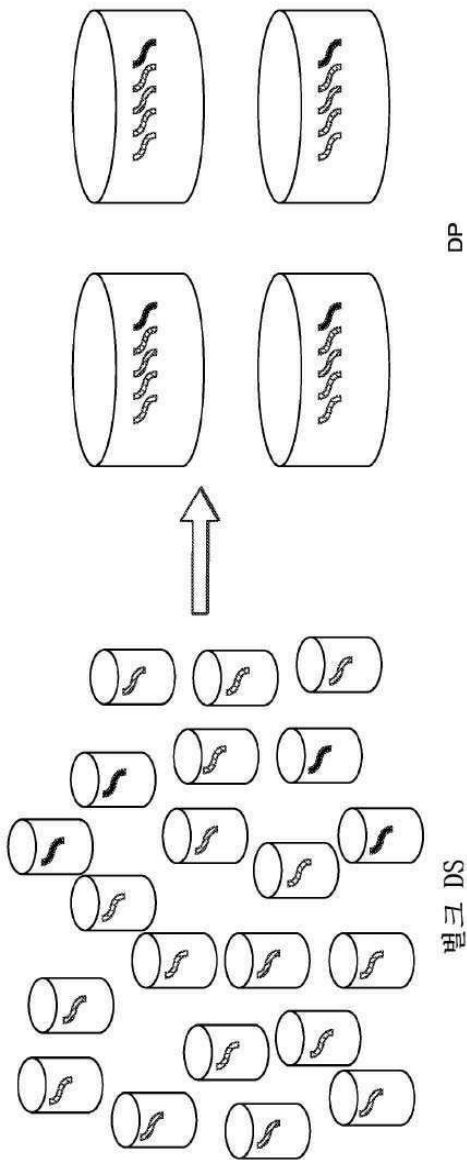
도면7



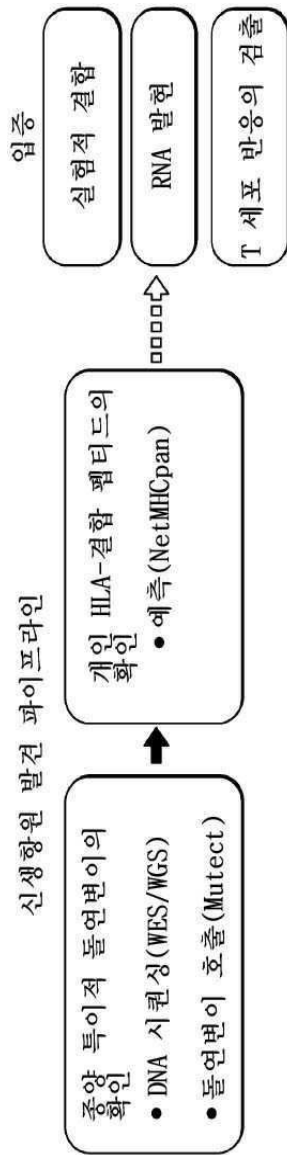
도면8

카테고리	돌연변이 유형	돌연변이 펩티드 K _d	고유 펩티드 K _d	RNA 수준
1	NeoORF	≤ 500 nM	NA	H/M/L/-
2	미스센스	≤ 150 nM	≥ 1000 nM	H/M/L
3	미스센스	≤ 150 nM	≤ 150 nM	H/M/L
4	NeoORF	>500 nM	NA	H/M/L
5	미스센스	150 ~ ≤ 500 nM	150 ~ ≤ 500 nM	H/M/L

도면9



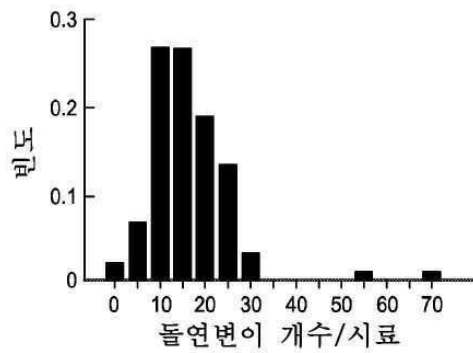
도면10



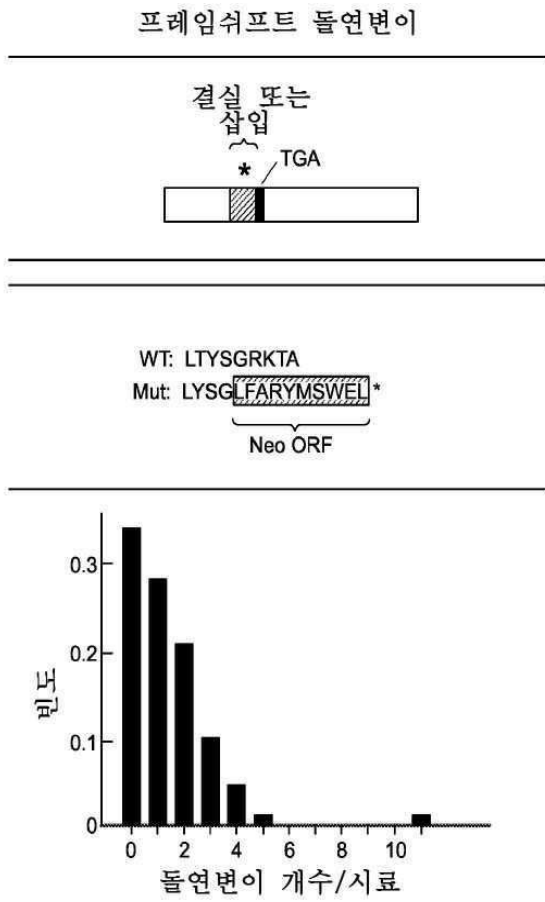
도면11a

미스센스 돌연변이

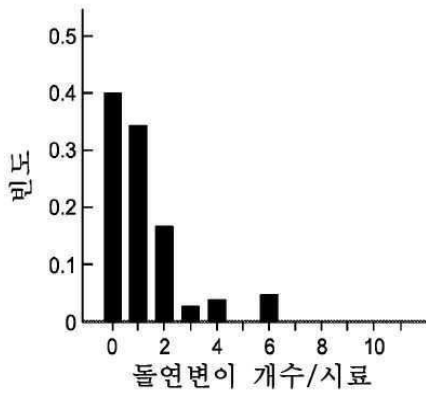
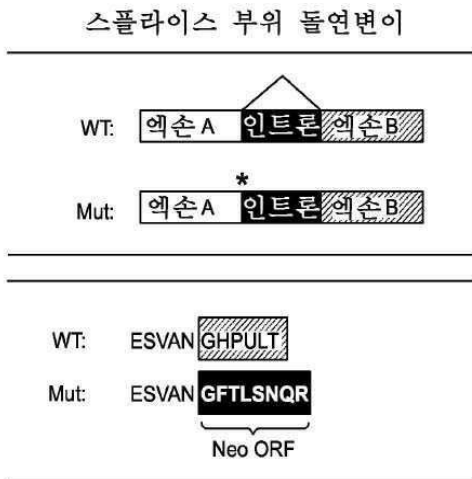
DNA	WT: CTTGATCGGATCGTAGCTACG Mut: CTTGA <u>A</u> CGGATCGTAGCTACG
a.a.	WT: LDRIVAT Mut: L <u>E</u> RIVAT



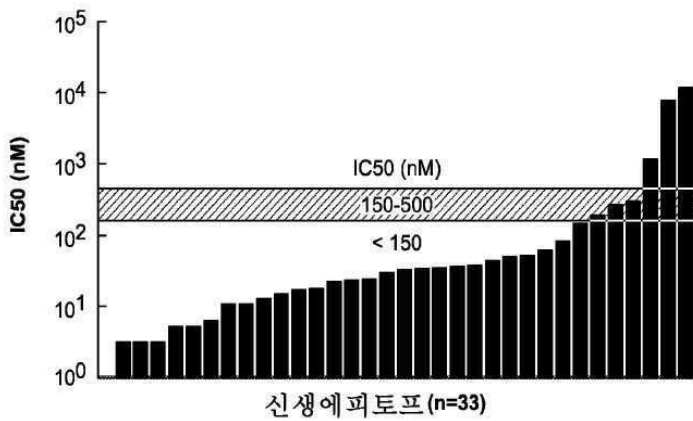
도면11b



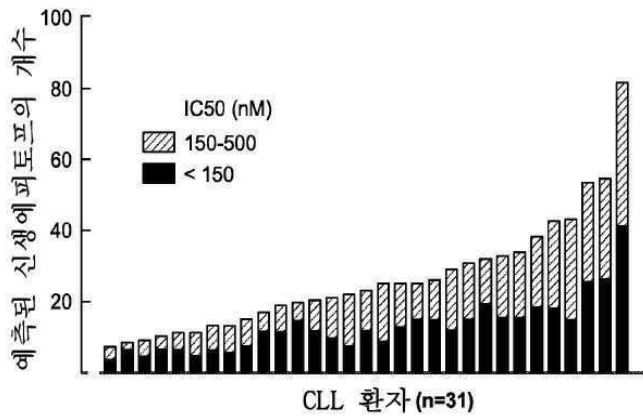
도면11c



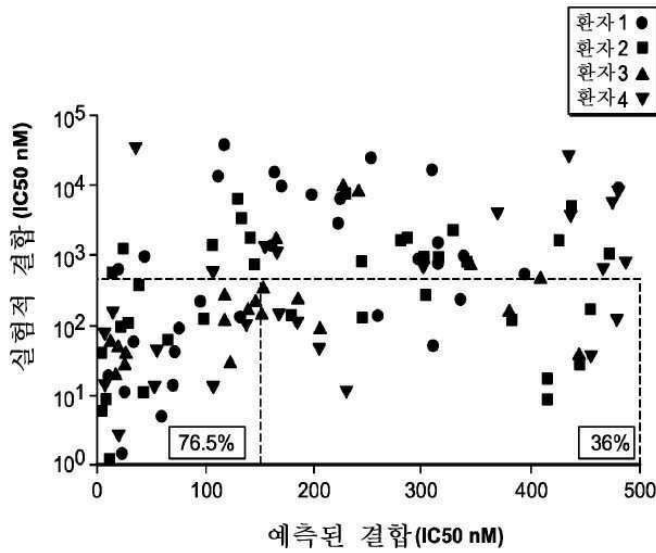
도면12a



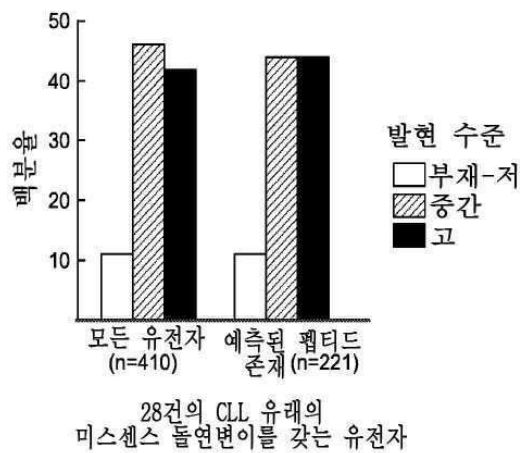
도면12b



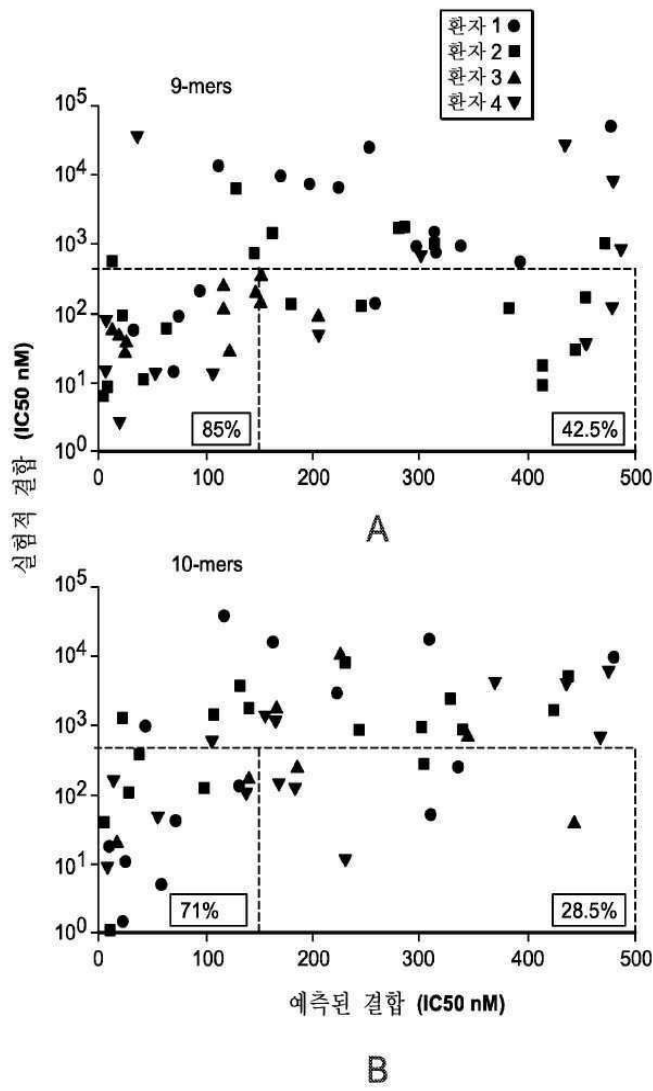
도면12c



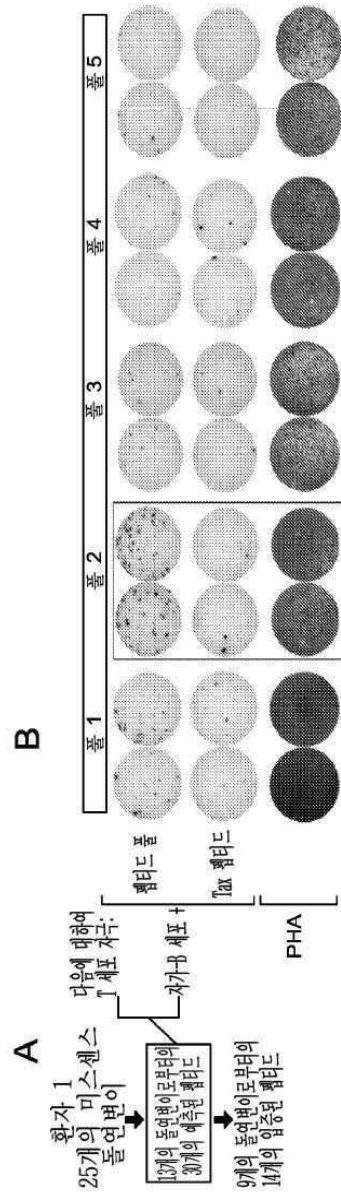
도면12d



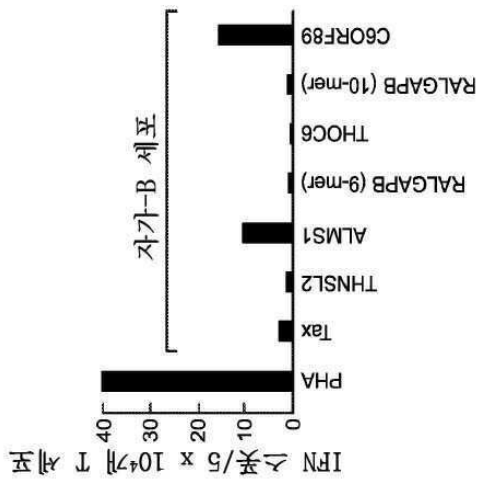
도면13



도면14ab



도면14c



예측된 실험적 IC50	
IC50	IC50
C6ORF89 (HLA-B*35:01)	
WT: (MPIEPGDIG Y)	2.75
Mut: (MPIEPGDIG G)	132.41
ALMS1 (HLA-B*35:01)	
WT: (TPTVPS G SF)	89.33
Mut: (TPTVPS S SF)	75.28
	666
	91

도면15

FNDC3B - VLSWAPPV

	241		260		280		300		320
Homo	GPGIKKTER	RARRSSPKNSD	LQEYELV	KRVQDILSG	EKPQVSNIQ	ARA	VLSWAPPV	GL	--SCPHSGLSFFPYSYEV
Mus	GPGIKKTER	RARRSSPKNSD	LQEYELV	KRVQDILSG	EKPQVSNIQ	ARA	VLSWAPPV	GL	--SCPHGGLSFFPYSYEV
Gallus	APGVKKPER	RARRSSPKNS	TEQEPHELD	SETKRVQDILSG	EKPQVSNIQ	AR	VLLSWS	PPAGLL	NTDRHNGL
Danio	KKPTRGARSS	PRSEPE	LQDHD	SEAKRVQVLSG	EKPQVSNIQ	SR	ARL	TWAPP	AGLQNR

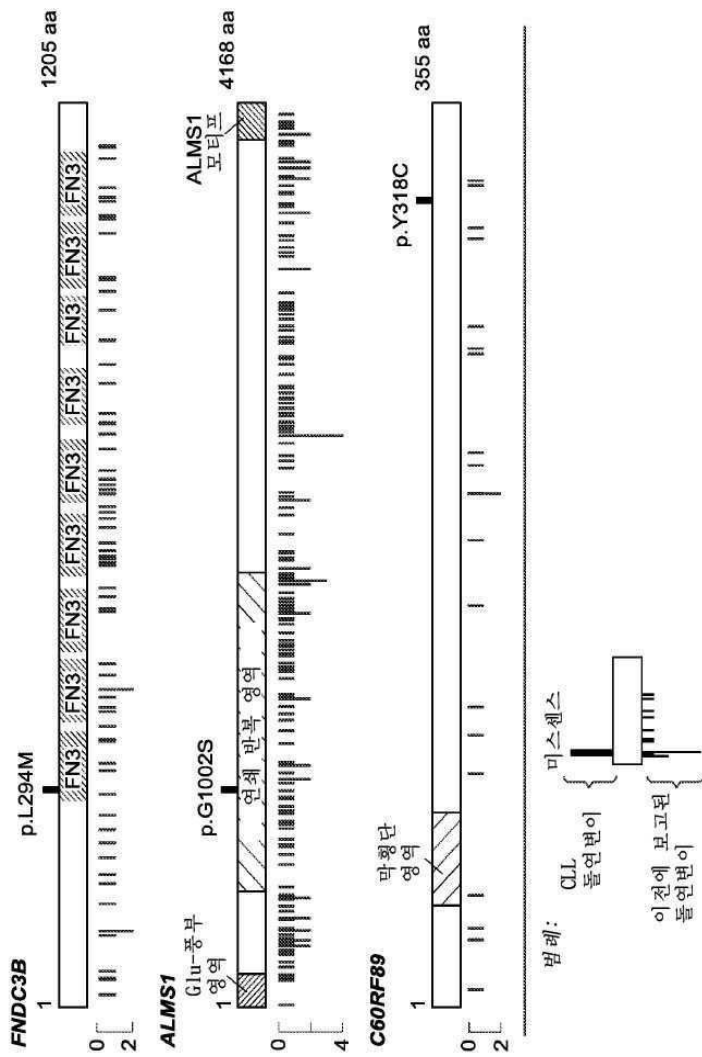
ALMS1 - TPTVPSGSF

	949		968		988		1008		1027
Homo	IPGLTDOKTV	FPTVTSGS	FSHREKP	-SIF	YQCEW	PDSYATE	KALKVST	GP	PADQKTEI
Mus	SEWLARPSEV	SEALIQATSE	TSSDLAM	SCF	SI	SHPLTE	GLQ	--KA	ESGVLTR
Gallus	EIKAE	LLLLS	ARKSGQ	AKGTR	SYSS	LAA	SVY	SC	QEADEH
Danio									

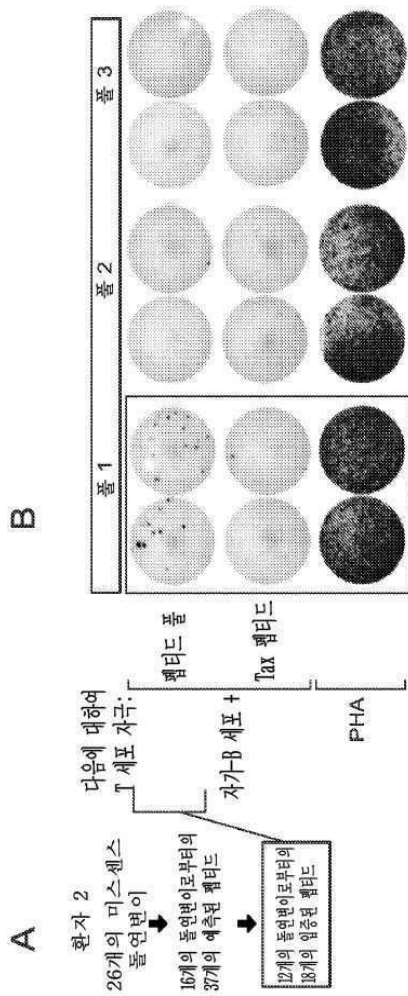
C6ORF89 - MPIEPGDIGY

	241		260		280		300		320
Homo	LFPFK--DA	SLNKCS	FLHPE	PVVGS	KMHK	MPDL	FTIGSG	EAM	LQLL
Mus	LFPFK--D	SSLNKC	FLIQ	PEVGS	KMK	VHDL	FTLIGSG	EAM	LQLL
Gallus	LSFPK--TV	SLNKCF	LIR	-HP	DLGN	KSYSL	HS	LV	VVGS
Danio	CPLLEI	WS	STLQ	RC	RLSS	RRPQ	--PS	RVQ	VLG

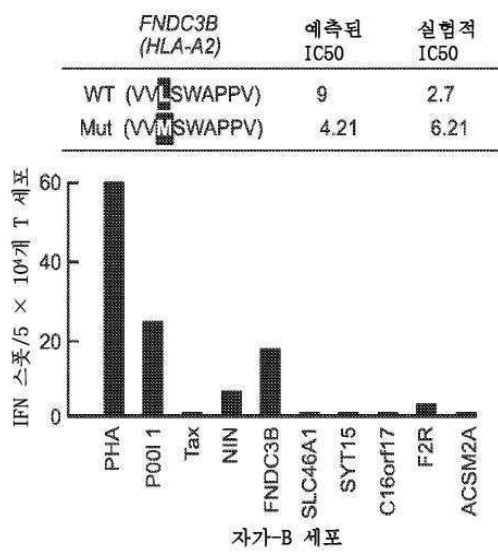
도면16



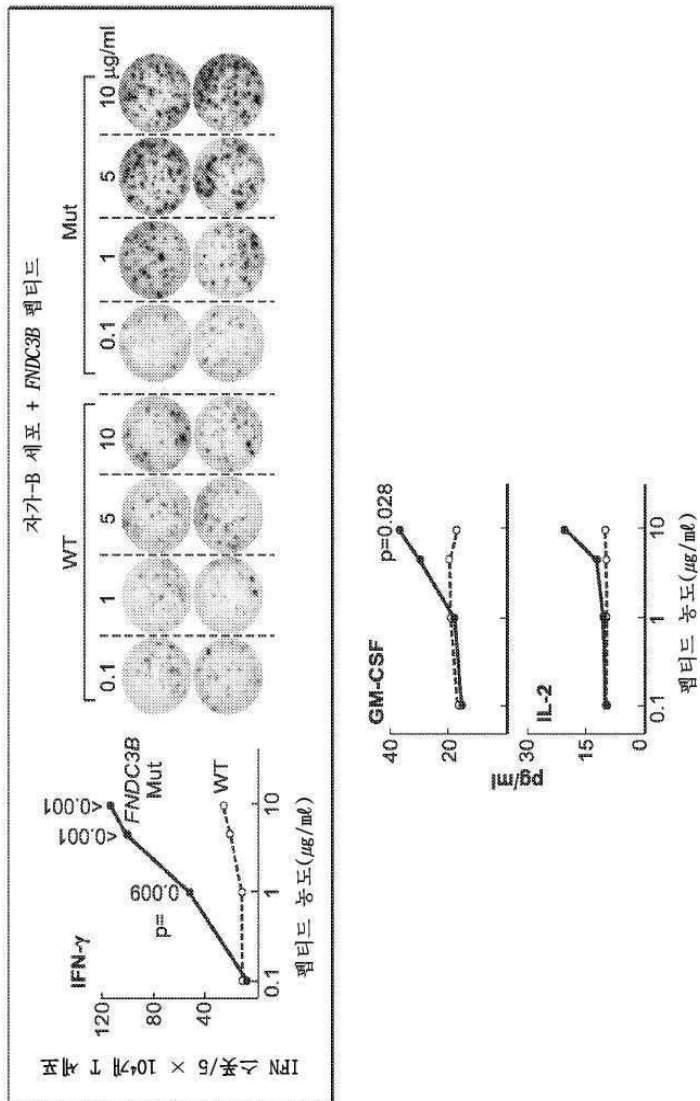
도면17ab



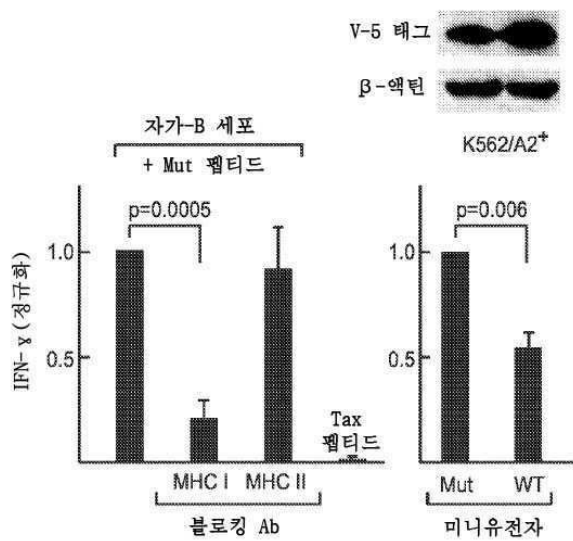
도면17c



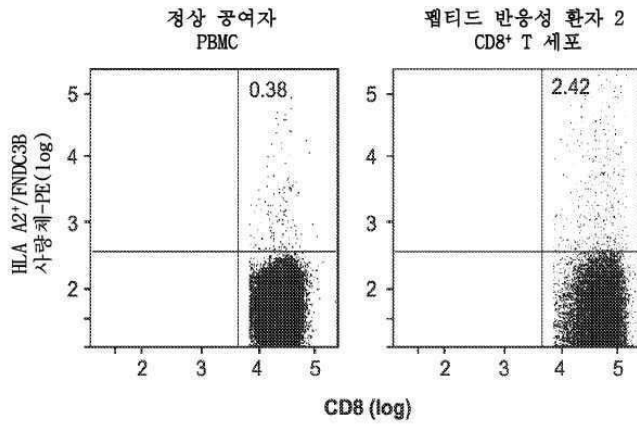
도면17d



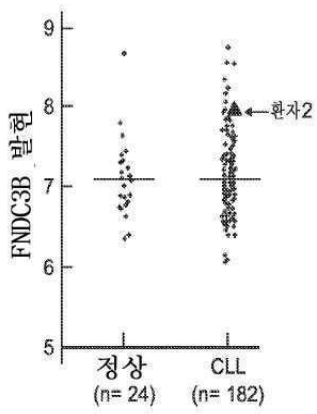
도면17e



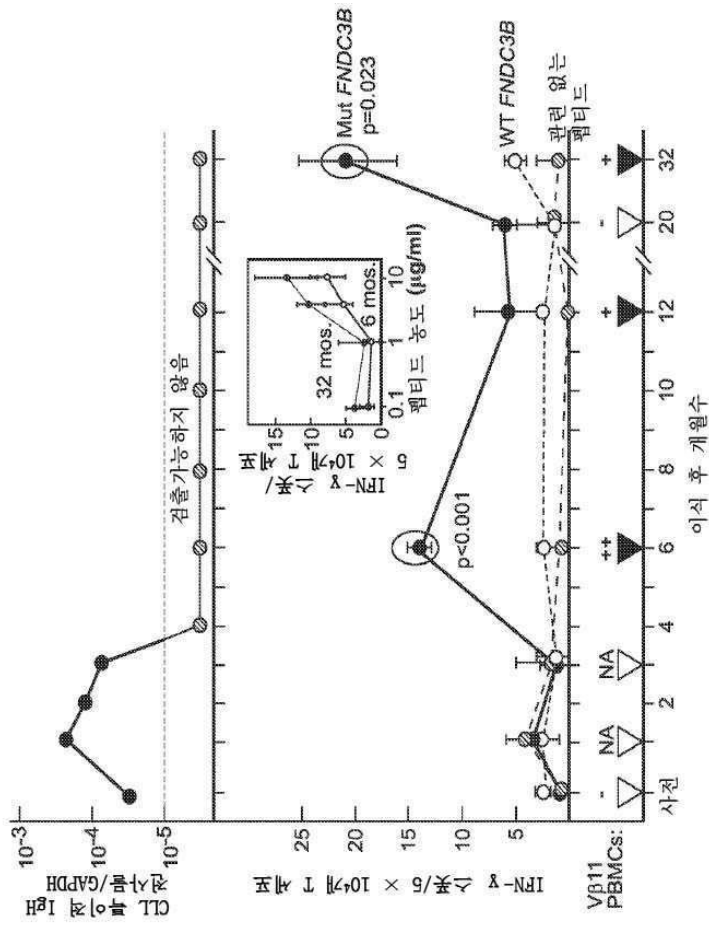
도면17f



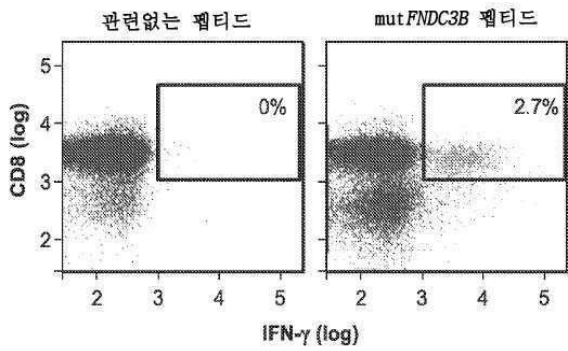
도면17g



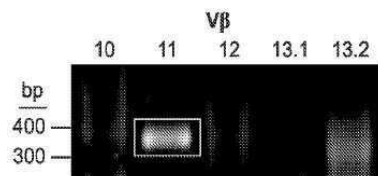
도면18



도면19a



도면19b



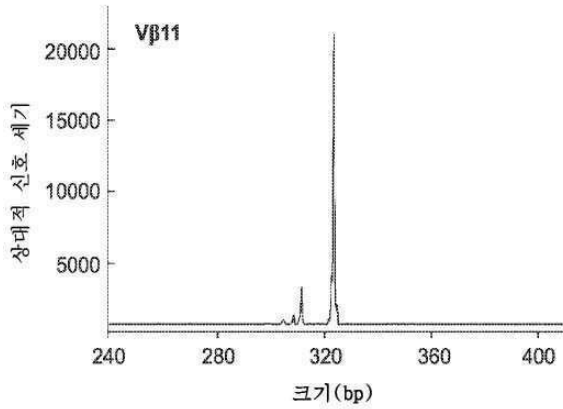
도면19c

Vβ11

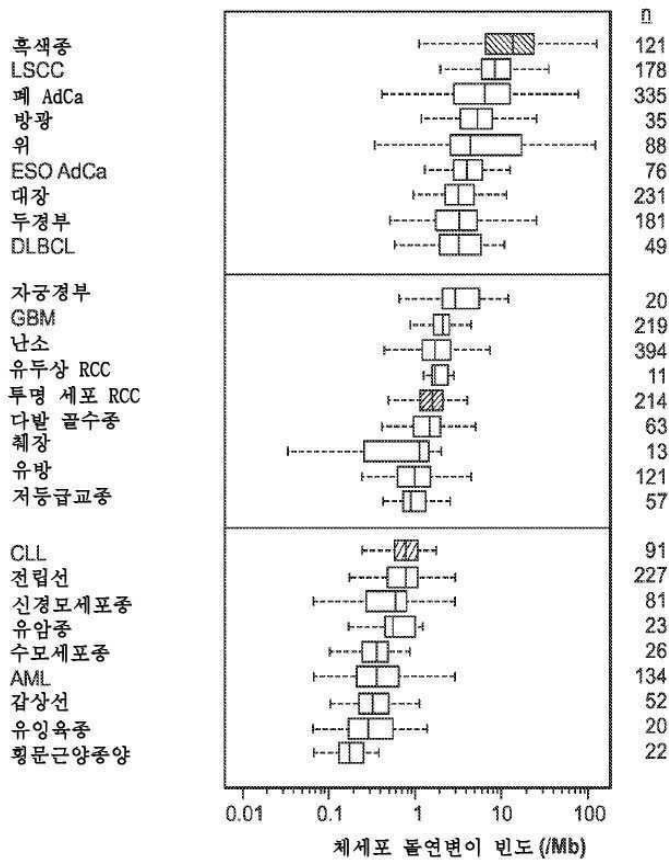
```

CAAGGCTTGACGACTCGGCGGTGTATCTCTGTGCCAGC
AGCTTAGN1TTTTCDGGGACAGGGN2TTCGTTTCGGGCTACGA
GCAGTACJTTCGGGCGGGCACCAGGCTCACGGTCACAGC
    
```

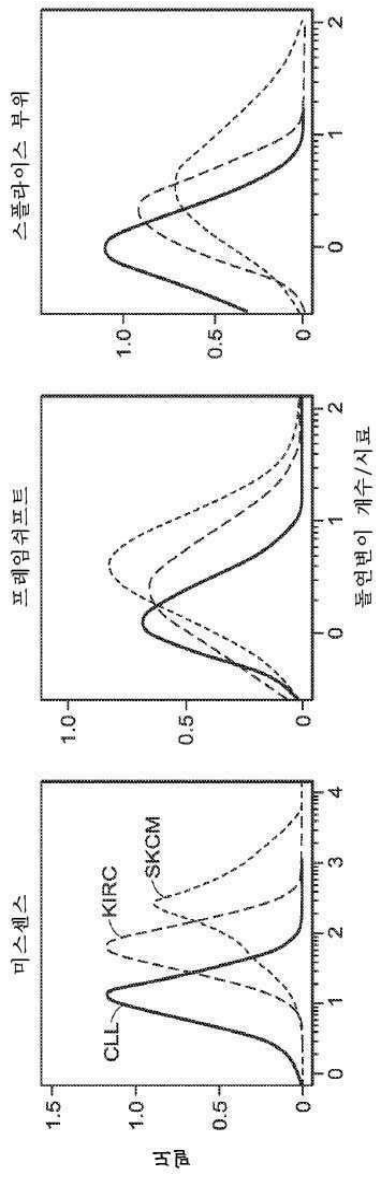
도면19d



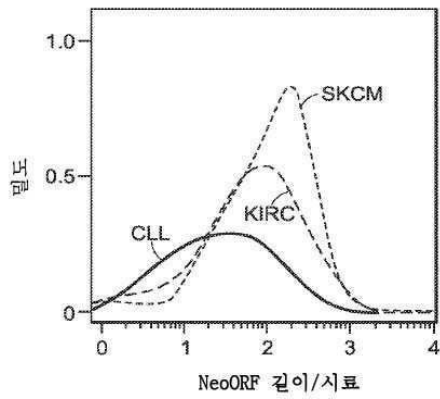
도면20a



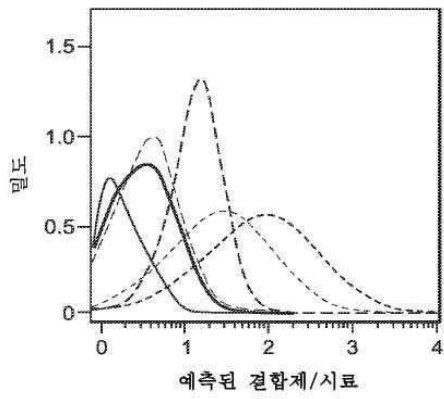
도면20b



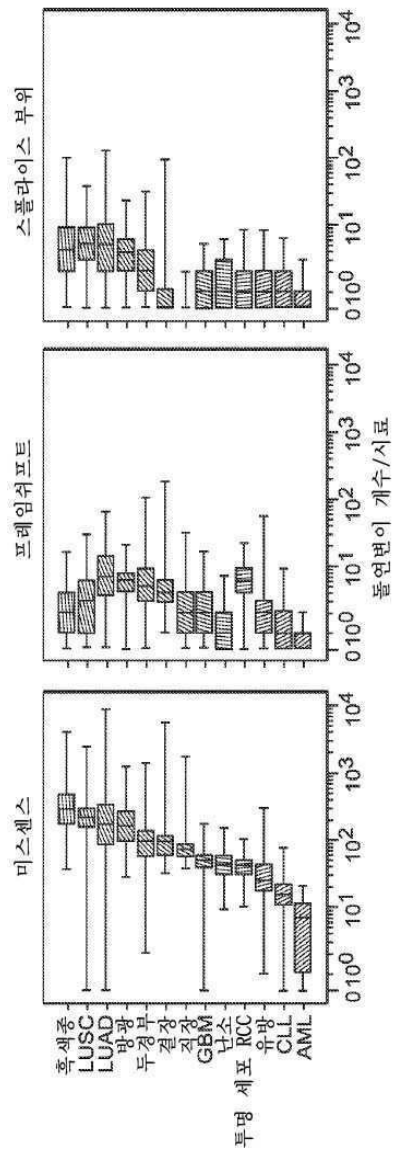
도면20c



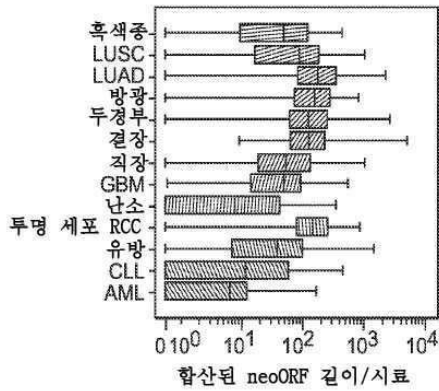
도면20d



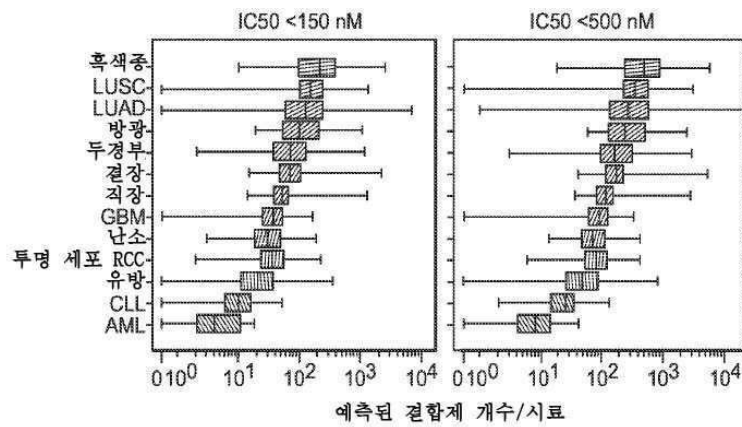
도면20e



도면20f



도면20g



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> THE BROAD INSTITUTE, INC.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR PERSONALIZED NEOPLASIA VACCINES

<130> 92784WO(314024)

<140> PCT/US2014/033185

<141> 2014-04-07

<150> 61/869,721

<151> 2013-08-15

<150> 61/809,406

<151> 2013-04-07

<160> 338

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag"

<400> 1
His His His His His His
1 5

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

Phe Leu Asp Glu Phe Met Glu Gly Val
1 5

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 3

Leu Thr Asp Asp Arg Leu Phe Thr Cys Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

Leu Leu Leu Asp Asp Leu Leu Val Ser Ile
1 5 10

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

Lys Thr Leu Thr Ser Val Phe Gln Lys

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Glu Ala Phe Ile Gln Pro Ile Thr Arg

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Arg Pro His Val Pro Glu Ser Ala Phe

1 5

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Ser Leu Ala Asp Glu Ala Glu Val Tyr Leu

1 5 10

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Lys Ile Phe Ser Glu Val Thr Leu Lys

1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Glu Thr Val Ser Glu Gln Ser Asn Val

1 5

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Gly Ile Val Glu Gly Leu Ile Thr Thr Val

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Ser Leu Phe Glu Gly Ile Asp Ile Tyr Thr

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Phe Ile Ala Ser Asn Gly Val Lys Leu Val

1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Cys Ile Leu Gly Lys Leu Phe Thr Lys

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Gln Thr Ala Cys Glu Val Leu Asp Tyr

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Ile Leu Asn Ala Met Ile Ala Lys Ile

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Tyr Thr Asp Phe His Cys Gln Tyr Val

1 5

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ser Glu Leu Phe Arg Ser Gly Leu Asp Ser Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ala Glu Pro Ile Asp Ile Gln Thr Trp

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Thr Leu Asp Trp Leu Leu Gln Thr Pro Lys

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Leu Phe Gly Asp Ile Tyr Leu Ala Ile

1 5 10

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Leu Asp Lys Val Leu Val His Leu

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Phe

1 5

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Ile Leu Asp Ala Val Val Ala Gln Lys

1 5 10

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Lys Glu Leu Glu Gly Ile Leu Leu Leu

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Lys Ile Asn Lys Asn Pro Lys Tyr Lys

1 5

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 27

Phe Leu Glu Gly Asn Glu Val Gly Lys Thr Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ala Gln Gln Ile Thr Lys Thr Glu Val

1 5

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Ala Cys Asp Pro His Ser Gly His Phe Val

1 5 10

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Phe Leu Asp Glu Phe Met Glu Ala Val

1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Leu Thr Asp Asp Arg Leu Phe Thr Cys His

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Leu Leu Leu Asp Asp Ser Leu Val Ser Ile

1 5 10

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Glu Thr Leu Thr Ser Val Phe Gln Lys

1 5

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Glu Ala Ser Ile Gln Pro Ile Thr Arg

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Gly Pro His Val Pro Glu Ser Ala Phe

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Ser Leu Ala Asp Glu Ala Glu Val His Leu

1 5 10

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Lys Ile Phe Ser Glu Val Thr Pro Lys

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Glu Thr Val Ser Glu Glu Ser Asn Val

1 5

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Gly Ile Val Glu Gly Leu Met Thr Thr Val

1 5 10

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Ser Leu Phe Glu Gly Ile Asp Phe Tyr Thr

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Phe Ile Ala Ser Lys Gly Val Lys Leu Val

1 5 10

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Cys Ile Leu Gly Glu Leu Phe Thr Lys

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Gln Thr Thr Cys Glu Val Leu Asp Tyr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Ile Leu Asn Ala Met Ile Thr Lys Ile

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Tyr Thr Asp Phe Pro Cys Gln Tyr Val

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Ser Glu Leu Phe Arg Ser Arg Leu Asp Ser Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Ala Glu Pro Ile Asn Ile Gln Thr Trp

1 5

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Thr Leu Gly Trp Leu Leu Gln Thr Pro Lys

1 5 10

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Gly Ser Phe Gly Asp Ile Tyr Leu Ala Ile

1 5 10

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Ile Leu Asp Lys Val Leu Val His Pro

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Ser

1 5

<210> 52

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Lys Ile Leu Asp Ala Val Val Ala Gln Glu

1 5 10

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Lys Glu Leu Glu Gly Ile Leu Leu Pro

1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Glu Ile Asn Lys Asn Pro Lys Tyr Lys

1 5

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Phe Leu Gly Gly Asn Glu Val Gly Lys Thr Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Ala Gln Gln Ile Thr Gln Thr Glu Val

1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ala Arg Asp Pro His Ser Gly His Phe Val

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Arg Pro His Ala Ile Arg Arg Pro Leu Ala Leu

1 5 10

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Val Leu His Asp Asp Leu Leu Glu Ala

1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Asp Tyr Leu Gln Tyr Val Leu Gln Ile

1 5

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Lys Glu Phe Glu Asp Asp Ile Ile Asn Trp

1 5 10

<210> 62

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Glu Glu Lys Arg Gly Ser Leu His Val Trp

1 5 10

<210> 63

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Arg Pro Arg Ala Ile Arg Arg Pro Leu Ala Leu

1 5 10

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Val Leu Arg Asp Asp Leu Leu Glu Ala

1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Asp Tyr Leu Gln Cys Val Leu Gln Ile

1 5

<210> 66

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Lys Glu Phe Glu Asp Gly Ile Ile Asn Trp

1 5 10

<210> 67

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Glu Glu Lys Arg Gly Ser Leu Tyr Val Trp

1 5 10

<210> 68
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 68
 Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg
 1 5 10

<210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 69
 Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg
 1 5 10

<210> 70
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 70
 Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg
 1 5 10

<210> 71
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 71
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe Ser His Arg
 1 5 10

<210> 72
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 72
 Glu Val Gln Ala Ser Lys His Thr Lys

1 5
<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 73
Trp Val Cys Tyr Gln Tyr Ser Gly Tyr Arg

1 5 10
<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 74
Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5
<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 75
Ala Thr Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5 10
<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76
Thr Pro Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe

1 5
<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213>
> Homo sapiens

<400> 77

Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr

1 5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Asp Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5 10

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp Ile Gly Cys

1 5 10

<210> 81

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Leu Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Arg

1 5 10

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Tyr Gln Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Tyr

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Leu Leu Asn Glu Val Gln Ala Ser Lys

1 5

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Asp Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5 10

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Arg

1 5

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Lys Thr Val Val Asn Lys Leu Phe Lys

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Asn Ser Ala Glu Asn Gly Asp Ala Lys

1 5

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5

<210> 89

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Val Gln Lys Ile Phe His Ile Asn Pro Arg

1 5 10

<210> 90

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5 10

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Ser Ser Ser Phe Ser His Arg Glu Lys

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe Ser His Arg

1 5 10

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Thr Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Met Ile Trp Asn Val Gln Lys Ile Phe

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr

1 5
 <210> 97
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 97
 Ser Ser Ile Arg Ser Phe Val Leu Gln Tyr
 1 5 10
 <210> 98
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 98
 Phe Leu Gln Glu Glu Thr Leu Thr Gln Met
 1 5 10
 <210> 99
 <211> 9
 <212> PRT

 <213> Homo sapiens
 <400> 99
 Val Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val
 1 5
 <210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 100
 Cys Ser Asp Ser Lys Leu Ile Gly Tyr
 1 5
 <210> 101
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 101

Glu Met Leu Ile Lys Pro Lys Glu Leu

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Ile Leu Leu Met Thr Val Thr Ser Ile

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ser Leu Met Glu His Trp Ala Leu Gly

1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Leu Leu Arg Val His Thr Glu His Val

1 5

<210> 105

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Ser Leu Met Glu His Trp Ala Leu Gly Ala

1 5 10

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Lys Met Thr Phe Leu Phe Pro Asn Leu

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Gly Leu Val Asp Glu Gln Gln Glu Val

1 5

<210> 108

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Ala Leu Pro Asp Pro Ile Leu Gln Ser Ile

1 5 10

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Gly Val Trp Ala Leu Pro Asp Pro Ile

1 5

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Ala Val Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5 10

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Thr Ser Ile Asp Arg Phe Leu Ala Val

1 5

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Gly Pro Ser Trp Gly Leu Ser Leu Met

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Leu Leu Arg Val His Thr Glu His Val

1 5

<210> 114

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

Trp Val Asn Cys Ser Ser Met Thr Phe Leu

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val Gly Leu

1 5 10

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

Ile Leu Tyr Lys Asp Asp Met Gly Val

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

Asn Ile Gln Ala Arg Ala Val Val Met

1 5

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

His Val Arg Cys Lys Ser Gly Asn Lys Phe

1 5 10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Leu Pro Asp Pro Ile Leu Gln Ser Ile Leu

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Ser Ile Leu Leu Met Thr Val Thr Ser Ile

1 5 10

<210> 121

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Leu Met Glu His Trp Ala Leu Gly Ala

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Leu Pro Asp Pro Ile Leu Gln Ser Ile

1 5

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Val Leu Leu Arg Val His Thr Glu His Val

1 5 10

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Phe Pro Asn Leu Lys Asp Arg Asp Phe Leu

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Met Leu Ile Lys Pro Lys Glu Leu Val

1 5

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Ile Leu Cys Ser Leu Met Glu His Trp Ala

1 5 10

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Phe Pro Asn Leu Lys Asp Arg Asp Phe

1 5

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Ser Ile Leu Tyr Lys Asp Asp Met Gly Val

1 5 10

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Asn Thr Phe Arg His Arg Val Val Val

1 5

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 130
Glu Val Arg Thr Ile Ser Ala Leu Ala Ile
1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Val Pro Thr Lys Leu Ser Pro Ile Ser Ile

1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Leu Leu Leu Gln Asp Ser Glu Cys Lys Ala
1 5 10

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Ser Gln Pro Gly Pro Ser Trp Gly Leu
1 5

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Ile Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr

1 5

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Ile Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys

1 5 10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Phe Ser Asn Ser Asn Ile Tyr Lys

1 5

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Leu Thr Arg Gly Thr Phe Ala Asn Ile Lys

1 5 10

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Leu Thr Asp Phe Gly Leu Ser Lys Ile Met

1 5 10

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Leu Thr Asp Phe Gly Leu Ser Lys Ile

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Lys Leu Thr Asp Phe Gly Leu Ser Lys

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Ser Leu Ser Leu Gly Ala His Gln Lys

1 5

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Phe Leu Lys His Lys Gln Ser Cys Ala Val

1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Gly Val Met Thr Ser Cys Phe Leu Lys

1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Phe Leu Lys His Lys Gln Ser Cys Ala

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Gly Leu Leu Cys Ala Phe Thr Leu Lys

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

His Leu Cys Gly Leu Leu Cys Ala Phe

1 5

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Leu Ser Ile Phe Lys Ile Ser Ser Leu

1 5

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Val Met Thr Ser Cys Phe Leu Lys His Lys

1 5 10

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Thr Ser Cys Phe Leu Lys His Lys

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Lys Ile Ser Ser Leu Glu Gly Arg Ser Lys

1 5 10

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Leu Ser Ile Phe Lys Ile Ser Ser Leu

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Arg Pro Thr Phe Tyr Arg Gln Gly Leu

1 5

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Glu Val Ala Gly Phe Val Phe Asp Lys

1 5

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Glu Val Ala Gly Phe Val Phe Asp Lys Lys

1 5 10

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Phe Thr Ala Gly Gly Glu Pro Cys Leu Tyr

1 5 10

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Phe Ser Ile Val Gly Gly Tyr Gly Arg

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Tyr Met Lys Lys Ala Glu Ala Pro Leu

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Ala Pro Ile Thr Thr Thr Thr Thr Val

1 5

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 160

His Ser Ile Pro Leu Arg Gln Ser Val Lys

1 5 10

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ile Ser Tyr Leu Gly Arg Asp Arg Leu Arg

1 5 10

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Ala Pro Gly Phe Asn Thr Thr Pro Ala

1 5

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Lys Ala Phe Phe Cys Asp Asp His Thr Arg

1 5 10
 <210> 164
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 Arg Pro His Gly Asp Leu Pro Ile Tyr Val
 1 5 10
 <210> 165
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 Arg Leu Arg Gln Glu Val Tyr Leu Ser Leu
 1 5 10
 <210> 166
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 166
 Tyr Met Lys Lys Ala Glu Ala Pro Leu Leu
 1 5 10
 <210> 167

 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 167
 Arg Leu Arg Gln Glu Val Tyr Leu Ser Leu
 1 5 10
 <210> 168
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 168

Cys Leu Thr Lys Arg Ser Ile Ala Phe

1 5

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Phe Thr Ala Gly Gly Glu Pro Cys Leu Tyr

1 5 10

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Glu Tyr Val Leu Asn Thr Thr Ala Arg

1 5

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

Asp Pro Lys Leu Gly Thr Ala Gln Pro Leu

1 5 10

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Gln Thr His Glu Pro Glu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Ala Pro Ile Thr Thr Thr Thr Thr Val Thr
1 5 10

<210> 174

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Glu Ala Pro Leu Leu Glu Glu Gln Arg
1 5

<210> 175

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Cys Leu Thr Lys Arg Ser Ile Ala Phe Leu
1 5 10

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Ala Pro Gly Phe Asn Thr Thr Pro Ala Thr
1 5 10

<210> 177

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Thr Thr Ala Pro Ile Thr Thr Thr Thr

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Tyr Met Lys Lys Ala Glu Ala Pro Leu

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

Ile Pro Gly Phe Lys Phe Asp Asn Leu

1 5

<210> 180

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5 10

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5 10

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5 10

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe Ser His Arg

1 5 10

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Val Gln Ala Ser Lys His Thr Lys

1 5

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Trp Val Cys Tyr Gln Tyr Ser Gly Tyr Arg

1 5 10

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Ala Thr Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5 10

<210> 188

<211> 9

<212

> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Thr Pro Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Glu Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr

1 5

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Asp Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5 10

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp Ile Gly Cys

1 5 10

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Leu Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Arg

1 5 10

<210> 194

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Tyr Gln Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Tyr

1 5

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Leu Leu Asn Glu Val Gln Ala Ser Lys

1 5

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Asp Trp Ile Met Val Leu Val Leu Pro Lys

1 5 10

<210> 197

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Arg

1 5

<210> 198

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Lys Thr Val Val Asn Lys Leu Phe Lys

1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Asn Ser Ala Glu Asn Gly Asp Ala Lys

1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Leu Trp Cys Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5

<210> 201

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Val Gln Lys Ile Phe His Ile Asn Pro Arg

1 5 10

<210> 202

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5 10

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Ser Ser Ser Phe Ser His Arg Glu Lys

1 5

<210> 204

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr Arg

1 5

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe Ser His Arg

1 5 10

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Thr Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Met Ile Trp Asn Val Gln Lys Ile Phe

1 5

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Ser Ser Tyr

1 5

<210> 209

<211> 10

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 209

Ser Ser Ile Arg Ser Phe Val Leu Gln Tyr

1 5 10

<210> 210

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Glu Leu Trp Arg Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5 10

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Glu Leu Trp Arg Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5 10
<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 212
Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Pro Ser Tyr Arg

1 5 10
<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 213
Thr Val Pro Ser Gly Ser Phe Ser His Arg

1 5 10
<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 214
Glu Val Gln Ala Ser Glu His Thr Lys

1 5
<210> 215
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 215
Trp Val Cys Tyr Gln Tyr Pro Gly Tyr Arg

1 5 10
<210> 216
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Ser Tyr Cys Glu Pro Pro Ser Tyr Arg

1 5

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Ala Ala Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5 10

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Thr Pro Thr Val Pro Ser Gly Ser Phe

1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Trp Ile Met Ala Leu Val Leu Pro Lys

1 5

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Glu Leu Trp Arg Arg Gln Pro Pro Tyr

1 5

<210> 221

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens
<400> 221
Asp Trp Ile Met Ala Leu Val Leu Pro Lys
1 5 10
<210> 222
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 222
Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp Ile Gly Tyr
1 5 10
<210> 223
<211> 10
<
212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 223
Leu Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Pro
1 5 10
<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 224
Tyr Gln Tyr Pro Gly Tyr Arg Gly Tyr
1 5
<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 225
Leu Leu Asn Glu Val Gln Ala Ser Glu
1 5
<210> 226
<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Asp Trp Ile Met Ala Leu Val Leu Pro Lys

1 5 10

<210> 227

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Ile Ser Ala Cys Lys Asp Gly Lys Pro

1 5

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Lys Thr Val Val Asn Lys Leu Phe Glu

1 5

<210> 229

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Asn Pro Ala Glu Asn Gly Asp Ala Lys

1 5

<210> 230

<211> 9

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 230

Leu Trp Arg Arg Gln Pro Pro Tyr Arg

1 5

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ala Gln Lys Ile Phe His Ile Asn Pro Arg

1 5 10

<210> 232

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Pro Ser Tyr Arg

1 5 10

<210> 233

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Ser Gly Ser Phe Ser His Arg Glu Lys

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Ser Tyr Cys Glu Pro Pro Ser Tyr Arg

1 5

<210> 235

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Thr Val Pro Ser Gly Ser Phe Ser His Arg

1 5 10

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Ala Ile Glu Ser Val Gln Gly Ala Lys

1 5

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Met Ile Trp Asn Ala Gln Lys Ile Phe

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Gln Ser Tyr Cys Glu Pro Pro Ser Tyr

1 5

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Ser Ser Ile Arg Gly Phe Val Leu Gln Tyr

1 5 10

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Phe Leu Gln Glu Glu Thr Leu Thr Gln Met

1 5 10

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Val Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Cys Ser Asp Ser Lys Leu Ile Gly Tyr

1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Glu Met Leu Ile Lys Pro Lys Glu Leu

1 5

<210> 244

<211> 9

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 244

Ile Leu Leu Met Thr Val Thr Ser Ile

1 5

<210> 245

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Ser Leu Met Glu His Trp Ala Leu Gly

1 5

<210> 246

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Leu Leu Arg Val His Thr Glu His Val

1 5

<210> 247

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Ser Leu Met Glu His Trp Ala Leu Gly Ala

1 5 10

<210> 248

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Lys Met Thr Phe Leu Phe Pro Asn Leu

1 5

<210> 249

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Gly Leu Val Asp Glu Gln Gln Glu Val

1 5

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Ala Leu Pro Asp Pro Ile Leu Gln Ser Ile

1 5 10

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Gly Val Trp Ala Leu Pro Asp Pro Ile

1 5

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Ala Val Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5 10

<210> 253

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Thr Ser Ile Asp Arg Phe Leu Ala Val

1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Gly Pro Ser Trp Gly Leu Ser Leu Met

1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Leu Leu Arg Val His Thr Glu His Val

1 5

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Trp Val Asn Cys Ser Ser Met Thr Phe Leu

1 5 10

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val Gly Leu

1 5 10

<210> 258

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Phe Leu Gln Glu Glu Arg Leu Thr Gln Met

1 5 10

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Val Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5
<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 260
Cys Trp Asp Ser Lys Leu Ile Gly Tyr

1 5
<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 261
Glu Met Leu Ser Lys Pro Lys Glu Leu

1 5
<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213>
> Homo sapiens
<400> 262
Ile Leu Leu Met Thr Val Ile Ser Ile

1 5
<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 263
Ser Leu Met Glu Pro Trp Ala Leu Gly

1 5
<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 264

Leu Leu Arg Val His Thr Glu Gln Val

1 5

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Ser Leu Met Glu Pro Trp Ala Leu Gly Ala

1 5 10

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Lys Met Thr Phe Leu Phe Ala Asn Leu

1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Gly Leu Val Asp Glu Gln Gln Lys Val

1 5

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Ala Leu Pro Gly Pro Ile Leu Gln Ser Ile

1 5 10

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

Gly Val Trp Ala Leu Pro Gly Pro Ile

1 5

<210> 270

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Ala Val Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5 10

<210> 271

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Ile Ser Ile Asp Arg Phe Leu Ala Val

1 5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Gly Pro Ser Arg Gly Leu Ser Leu Met

1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Leu Leu Arg Val His Thr Glu Gln Val

1 5

<210> 274

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Trp Val Asn Arg Ser Ser Met Thr Phe Leu

1 5 10

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val Gly Leu

1 5 10

<210> 276

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 276

gcacaacagt tcctgactt gcac

24

<210> 277

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer"

<400> 277

tcatcaacca tgcaagcctg acct

24

<210> 278

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 278
 gtctctagag agaagaagga gcgc 24
 <210> 279
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 279
 acatatgaga gtggatttgt catt 24
 <210> 280
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 280
 atacttcagt gagacacaga gaaac 25
 <210> 281
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 281
 ttcctaact atagctctga gctg 24
 <210> 282

<211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 282
 aggcctgagg gatccgtctc 20
 <210> 283
 <211
 > 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 283
 cctgaatgcc ccaacagctc tc 22
 <210> 284
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 284
 atttacttta acaacaacgt tccg 24
 <210> 285
 <211> 24
 <212> DNA

 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"

<400> 285
cctaaatctc cagacaaagc tcac 24
<210> 286
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 286
ccacggagtc aggggacaca gcac 24
<210> 287
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 287
tccaacctgc aaagcttgag gact 24
<210> 288
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"
<400> 288
catgggctga ggctgatc 18
<210> 289
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 289

caaggagaag tccccaat 18

<210> 290

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 290

ggtgaggta caactgcc 18

<210> 291

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 291

gtctctcga aagagaagag gaat 24

<210> 292

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 292

agtgtctctc gacaggcaca ggct 24

<210> 293

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 293
 aaagagtcta aacaggatga gtcc 24

<210> 294
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 294
 ggagatatag ctgaaggta 20

<210> 295
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 295
 gatgagtcag gaatgccaaa ggaa 24

<210> 296
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 296
 tcctctcact gtgacatcgg ccca 24
 <210> 297
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 297
 agctctgagg tgccccagaa tctc 24
 <210> 298
 <211
 > 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 298
 aagtgatctt gcgctgtgtc ccca 24
 <210> 299
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 299
 aggaccccca gttctcatt tc 22
 <210> 300
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 300
 cccagtttgg aaagccagtg accc 24
 <210> 301
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 301
 tcaacagtct ccagaataag gacg 24
 <210> 302
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 302
 gacagcggaa gtggttcggt ggt 23
 <210> 303
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"
 <400> 303
 cgggctgctc cttgaggggc tgcg 24
 <210> 304
 <211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 304

gacgtcggat cccacatgg gtcccgaat taagaaaca gag

43

<210> 305

<211> 61

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"

<400> 305

cccggggcgg cgcctaata gtagatggta tggtagacatt ctaattcttc tccactgtaa

60

a

61

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Leu Thr Tyr Ser Gly Arg Lys Thr Ala

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

Leu Thr Tyr Ser His Arg Lys Tyr Ala

1 5

<210> 308

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Leu Thr Tyr Ser Glu Gly Arg Lys Thr Ala

1 5 10

<210> 309

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Leu Thr Tyr Ser Ala Pro Asn Leu Val

1 5

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Leu Thr Tyr Ser Gly Leu Phe Ala Arg Tyr Met Ser Trp Glu Leu

1 5 10 15

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Glu Ser Val Ala Asn Gly His Pro Val Leu Thr

1 5 10

<210> 312

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Glu Ser Val Ala Asn Gly Phe Thr Leu Ile Ser Asn Gln Arg

1 5 10

<210> 313

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Asn Gly His Ser Glu

1 5

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Asn Gly His Ser Glu Ser Leu Lys His Ile Val Ala Asn Ser Glu

1 5 10 15

<210> 315

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 315

cttgatcgga tcgtagctac g 21

<210

> 316

<211> 21

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 316

cttgaacgga tcgtagctac g 21

<210> 317

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Leu Asp Arg Ile Val Ala Thr

1 5

<210> 318

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Leu Glu Arg Ile Val Ala Thr

1 5

<210> 319

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Leu Tyr Ser Gly Leu Phe Ala Arg Tyr Met Ser Trp Glu Leu

1 5 10

<210> 320

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Glu Ser Val Ala Asn Gly Phe Thr Leu Ser Asn Gln Arg

1 5 10

<210> 321

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp Ile Gly Tyr

1 5 10

<210> 322

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp Ile Gly Cys

1 5 10

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Thr Pro Thr Val Pro Ser Gly Ser Phe

1 5

<210> 324

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Thr Pro Thr Val Pro Ser Ser Ser Phe

1 5

<210> 325

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Val Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5

<210> 326

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

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

1 5 10 15

Ser Asn Asp Ser Asp Leu Gln Glu Tyr Glu Leu Glu Val Lys Arg Val

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ala Val Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val Gly Leu Ser Cys
 50 55 60

Gly Pro His Ser Gly Leu Ser Phe Pro Tyr Ser Tyr Glu Val

65 70 75

<210> 327

<211> 78

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 327

Gly Pro Gly Ile Lys Lys Thr Glu Arg Arg Ala Arg Ser Ser Pro Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Ser Asp Leu Gln Glu Tyr Glu Leu Glu Val Lys Arg Val
 20 25 30

Gln Asp Ile Leu Ser Gly Ile Glu Lys Pro Gln Val Ser Asn Ile Gln
 35 40 45

Ala Arg Ala Val Val Leu Ser Trp Ala Pro Pro Val Gly Leu Ser Cys
 50 55 60

Gly Pro His Gly Gly Leu Ser Phe Pro Tyr Ser Tyr Glu Val

65 70 75

<210> 328

<211> 80

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 328

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

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

Gln Asp Ile Leu Ser Gly Met Glu Lys Pro Gln Val Thr Asn Ile Gln
 35 40 45

Ala Arg Thr Val Leu Leu Ser Trp Ser Pro Pro Ala Gly Leu Leu Asn
 50 55 60

<210> 331

<211> 77

<212> PRT

<213> *Mus musculus*

<400> 331

Ser Glu Trp Leu Ala Arg Pro Ser Glu Val Ser Glu Ala Leu Ile Gln

1 5 10 15

Ala Thr Ser Glu Thr Ser Ser Asp Leu Ala Asn Ser Cys Phe Ser Ile

20 25 30

Ser Gln His Pro Leu Thr Glu Gly Leu Gln Gly Lys Ala Glu Ser Gly

35 40 45

Val Leu Thr Arg Cys Gly Asp Ala Lys Tyr Ser Ser Leu Tyr Glu Asn

50 55 60

Leu Gly Ala Gln Ser Glu Arg Ile Ala Val Leu Gln Arg

65 70 75

<210> 332

<211> 76

<212> PRT

<213> *Gallus gallus*

<400> 332

Glu Ile Lys Ala Glu Leu Leu Leu Ser Ala Lys Lys Ser Gly Gln Ala

1 5 10 15

Lys Gly Thr Arg Ser Tyr Ser Ser Leu Ala Ala Ser Val Tyr Ser Cys

20 25 30

Asn Gln Glu Ala Asp Glu Glu His Ser Lys Ala Ser Ser Asp Lys Arg

35 40 45

Phe His Ser Asp Ser Gln Thr Gln Ala Phe Arg Thr Lys Glu Leu Leu

50 55 60

Glu Pro Ser Leu Gln His Val Val Pro Leu Tyr Arg

65 70 75

<210> 333

<211> 78

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Leu Pro Phe Pro Lys Asp Ala Ser Leu Asn Lys Cys Ser Phe Leu His

1 5 10 15

Pro Glu Pro Val Val Gly Ser Lys Met His Lys Met Pro Asp Leu Phe

 20 25 30

Ile Ile Gly Ser Gly Glu Ala Met Leu Gln Leu Ile Pro Pro Phe Gln

 35 40 45

Cys Arg Arg His Cys Gln Ser Val Ala Met Pro Ile Glu Pro Gly Asp

 50 55 60

Ile Gly Tyr Val Asp Thr Thr His Trp Lys Val Tyr Val Ile

65 70 75

<210> 334

<211> 78

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 334

Leu Pro Phe Pro Lys Asp Ser Ser Leu Asn Lys Cys Phe Leu Ile Gln

1 5 10 15

Pro Glu Pro Val Val Gly Ser Lys Met His Lys Val His Asp Leu Phe

 20 25 30

Thr Leu Gly Ser Gly Glu Ala Met Leu Gln Leu Ile Pro Pro Phe Gln

 35 40 45

Cys Arg Thr His Cys Gln Ser Val Ala Met Pro Ile Glu Ser Gly Asp

 50 55 60

Ile Gly Tyr Ala Asp Ala Ala His Trp Lys Val Tyr Ile Val

65 70 75

<210> 335

<211> 77

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 335

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

Gly Tyr Ala Ser Met Asp Tyr Trp Met Met Ser Phe Val
 65 70 75

<210> 336

<211> 78

<212> PRT

<213> Danio rerio

<400> 336

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

 Cys Arg Lys His Cys Arg Ser Phe Ser Leu Arg Leu Glu Pro Gly Asp
 50 55 60

Met Val Phe Ala Asp Ser Gln Ile Trp Leu Met Glu Leu Ser
 65 70 75

<210> 337

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Val Val Met Ser Trp Ala Pro Pro Val

1 5

<210> 338

<211> 114

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 338

caaggcttga cgactcggcc gtgtatctct gtgccagcag cttagttttc gggacagggt 60

tcgtttcggg ctacgagcag tacttcgggc cgggcaccag gctcacggtc acag 114