

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 335**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

C07K 14/045 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2011 PCT/EP2011/004674**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12038055**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2011 E 11761508 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2618835**

54 Título: **Receptores de células T específicos de antígeno y epítomos de células T**

30 Prioridad:

05.01.2011 EP 11000045
20.09.2010 EP 10009990

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2017

73 Titular/es:

BIONTECH CELL & GENE THERAPIES GMBH
(50.0%)

An der Goldgrube 12

55131 Mainz, DE y

TRON - TRANSLATIONALE ONKOLOGIE AN DER

UNIVERSITÄTSMEDIZIN DER JOHANNES

GUTENBERG- UNIVERSITÄT MAINZ

GEMEINNÜTZIGE GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

SAHIN, UGUR;

TÜRECI, ÖZLEM;

SIMON, PETRA y

OMOKOKO, TANA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 635 335 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Receptores de células T específicos de antígeno y epítopos de células T

Antecedentes de la invención

5 La evolución del sistema inmune resultó en vertebrados en una red altamente eficaz basada en dos tipos de defensa: la inmunidad innata y la adoptiva

En contraste con el sistema inmune innato evolutivo antiguo que se basa en receptores invariantes que reconocen patrones moleculares comunes asociados con patógenos, la inmunidad adoptiva se basa en receptores de antígenos altamente específicos en células B (linfocitos B) y células T (linfocitos T) y selección clonal.

10 Aunque las células B aumentan las respuestas inmunes humorales por secreción de anticuerpos, las células T median las respuestas inmunitarias celulares que conducen a la destrucción de células reconocidas.

Las células T desempeñan un papel central en la inmunidad mediada por células en seres humanos y animales. El reconocimiento y la unión de un antígeno particular está mediada por los receptores de células T (TCR) expresados en la superficie de células T.

15 El receptor de células T (TCR) de una célula T es capaz de interactuar con péptidos inmunogénicos (epítopos) unidos a moléculas de complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y presentes en la superficie de células diana. La unión específica de TCR desencadena una cascada de señales dentro de la célula T que conduce a la proliferación y diferenciación en una célula T efectora madura. Para que se pueda dirigir una gran variedad de antígenos, los receptores de células T necesitan tener una gran diversidad.

20 Esta diversidad se obtiene mediante reordenamiento genético de diferentes segmentos discontinuos de genes que codifican las diferentes regiones estructurales de los TCR. Los TCR están compuestos de una cadena α y una cadena β o de una cadena γ y una cadena δ . Las cadenas α/β de TCR están compuestas por una región variable altamente polimórfica N-terminal implicada en el reconocimiento de antígenos y una región constante invariante. En el nivel genético, estas cadenas están separadas en varias regiones, una región variable (V), una región de diversidad (D) (sólo cadena β y δ), una región de unión (J) y una región constante (C). Los genes de cadena β humana contienen más de 60 variables (V), 2 diversidades (D), más de 10 segmentos de unión (J) y 2 segmentos de región constante (C). Los genes de la cadena β humana contienen más de 50 segmentos V, y más de 60 segmentos J, pero sin segmentos D, así como un segmento C. Los genes de la cadena β murina contienen más de 30 variables (V), 2 diversidades (D), más de 10 segmentos de unión (J) y 2 segmentos de región constante (C). Los genes de la cadena α murina contienen casi 100 segmentos V, 60 segmentos J, sin segmentos D, pero un segmento C. Durante la diferenciación de las células T, se crean genes específicos de receptores de células T mediante el reordenamiento de un gen de la región V, uno D (sólo β y δ), uno de J y uno de C. La diversidad de los TCR se amplifica adicionalmente mediante un reordenamiento impreciso de V- (D) -J en el que se introducen y/o suprimen nucleótidos aleatorios en los sitios de recombinación. Dado que la reordenación de los locus del gen TCR se produce en el genoma durante la maduración de las células T, cada célula T madura sólo expresa un TCR δ/β o TCR γ/δ específico.

35 La unión de MHC y el antígeno está mediada por las regiones determinantes complementarias 1, 2 y 3 (CDR1, CDR2, CDR3) de TCR. La CDR3 de la cadena β que es más crítica para el reconocimiento y la unión del antígeno está codificada por la unión V-D-J del gen de la cadena β de TCR reordenado.

40 El TCR es una parte de una maquinaria de señalización compleja, que incluye el complejo heterodimérico de las cadenas α y β de TCR, el coreceptor CD4 o CD8 y el módulo de transducción de señal CD3 (Figura 1). Mientras que las cadenas CD3 transfieren la señal de activación dentro de la célula, el heterodímero α/β de TCR es el único responsable del reconocimiento del antígeno. De este modo, la transferencia de las cadenas α/β de TCR ofrece la oportunidad de redirigir las células T hacia cualquier antígeno de interés.

Inmunoterapia

45 La inmunoterapia específica de antígeno tiene como objetivo potenciar o inducir respuestas inmunes específicas en pacientes para controlar enfermedades infecciosas o malignas. La identificación de un número creciente de antígenos asociados a patógenos y tumores (TAA) condujo a una amplia colección de dianas apropiadas para la inmunoterapia. Las células presentadoras de péptidos inmunogénicos (epítopos) derivados de estos antígenos pueden ser específicamente dirigidas por estrategias de inmunización activa o pasiva. La inmunización activa tiende a inducir y expandir células T específicas de antígeno en el paciente, que son capaces de reconocer y destruir específicamente células enfermas. En contraste, la inmunización pasiva se basa en la transferencia adoptiva de células T, que fueron expandidas y opcionalmente genéticamente modificadas in vitro (terapia de células T adoptiva).

Vacunación

Las vacunas de tumores tienen como objetivo inducir respuestas inmunitarias específicas de tumores endógenos mediante inmunización activa. Se pueden utilizar diferentes formatos de antígeno para la vacunación de tumores incluyendo células de cáncer completas, proteínas, péptidos o vectores de inmunización tales como ARN, ADN o vectores virales que pueden ser aplicados ya sea directamente in vivo o in vitro por pulsación de DC después de la transferencia al paciente.

El número de estudios clínicos en los que se pueden identificar respuestas inmunitarias inducidas por terapia se aumenta de manera constante debido a mejoras en las estrategias de inmunización y en los métodos para la detección de respuestas inmunitarias específicas de antígeno (Connerotte, T. et al. (2008). *Cancer Res.* 68, 3931-3940; Schmitt, M. et al. (2008) *Blood* 111, 1357-1365; Speiser, D.E. et al. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 105, 3849-3854; Adams, S. et al. (2008) *J. Immunol.* 181, 776-784). Sin embargo, en la mayoría de los casos, las respuestas inmunitarias detectadas no se pueden correlacionar sistemáticamente con los resultados clínicos (Curigliano, G. et al. (2006) *Ann. Oncol.* 17, 750-762; Rosenberg, S.A. et al. (2004) *Nat. Med.* 10, 909-915).

La definición exacta de los epítopos peptídicos derivados de los antígenos tumorales puede por lo tanto contribuir a mejorar la especificidad y la eficacia de las estrategias de vacunación, así como los métodos para el inmunomonitorio.

15 Transferencia celular adoptiva (ACT)

La inmunoterapia basada en ACT se puede definir ampliamente como una forma de inmunización pasiva con células T previamente sensibilizadas que se transfieren a receptores no inmunes o al huésped autólogo después de la expansión ex vivo desde frecuencias precursoras bajas a números de células clínicamente relevantes. Los tipos de células que se han utilizado para los experimentos de ACT son células asesinas activadas por linfocinas (LAK) (Mule, J.J. et al. (1984) *Science* 225, 1487-1489; Rosenberg, S.A. et al. (1985) *N. Engl. J. Med.* 313, 1485-1492), linfocitos que infiltran tumores (TILs) (Rosenberg, S.A. et al. (1994) *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 1159-1166), linfocitos donantes después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) así como clones o líneas de células T específicas de tumores (Dudley, M.E. et al. (2001) *J. Immunother.* 24, 363-373; Yee, C. et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 16168-16173).

Se demostró que la transferencia de células T adoptiva tiene actividad terapéutica frente a infecciones virales humanas tales como CMV. Mientras que la infección por CMV y la reactivación de virus latentes endógenos está controlada por el sistema inmunológico en individuos sanos, resulta en una morbilidad y mortalidad significativas en individuos inmunodeficientes tales como receptores de trasplante o pacientes con AIDS. Riddell y colaboradores demostraron la reconstitución de la inmunidad viral mediante terapia de células T adoptivas en pacientes suprimidos inmunológicamente después de la transferencia de clones de células T específicos de CD8+ CMV derivados de donantes de trasplantes seropositivos para CMV coincidente con HLA (Riddell, S.R. (1992) *Science* 257, 238-241).

Como un enfoque alternativo, las poblaciones de células T específicas derivadas de CMV o EBV derivadas de donantes policlonales se transfirieron a receptores de trasplante, dando como resultado una persistencia incrementada de células T transferidas (Rooney, C.M. et al. (1998) *Blood* 92, 1549-1555; Peggs, K.S. et al. (2003) *Lancet* 362, 1375-1377).

Para la inmunoterapia adoptiva del melanoma, Rosenberg y colaboradores establecieron un enfoque de ACT basado en la infusión de linfocitos infiltrantes de tumores autólogos expandidos in vitro (TIL) aislados de tumores extirpados en combinación con una quimioterapia linfosuprimida no mielosupresora e IL2 de dosis alta. Un estudio clínico publicado recientemente dio como resultado una velocidad de respuesta objetiva de ~50% de los pacientes tratados que padecen de melanoma metastásico (Dudley, M.E. et al. (2005) *J. Clin. Oncol.* 23: 2346-2357).

Sin embargo, los pacientes deben cumplir varias premisas para ser elegibles para inmunoterapia con ACT. Deben tener tumores que se pueden extirpar. Los tumores deben generar TIL viables bajo condiciones de cultivo celular. Los TIL deben ser reactivos contra los antígenos tumorales, y deben expandirse in vitro a un número suficiente. Especialmente en otros cánceres que el melanoma, es difícil obtener tales TIL reactivos con tumores. Además, la repetición de la estimulación in vitro y la expansión clonal de los linfocitos T humanos normales da como resultado una disminución progresiva de la actividad de la telomerasa y un acortamiento de los telómeros que resulta en senescencia replicativa y disminución del potencial de persistencia de células T transferidas (Shen, X. et al. (2007) *J. Immunother.* 30: 123-129).

Una estrategia que supera las limitaciones de ACT es la transferencia adoptiva de células T autólogas reprogramadas para expresar un TCR reactivo con tumores de especificidad definida durante un cultivo ex vivo de corta duración seguido de reinfusión en el paciente. Esta estrategia hace que ACT sea aplicable a una variedad de neoplasias malignas comunes incluso si las células T reactivas al tumor están ausentes en el paciente. Dado que la especificidad antigénica de las células T descansa totalmente en el complejo heterodimérico de la cadena α y β de TCR, la transferencia de genes de TCR clonados en células T ofrece la posibilidad de redirigirlos hacia cualquier antígeno de interés. Por lo tanto, la terapia génica de TCR proporciona una estrategia atractiva para desarrollar inmunoterapia específica de antígeno con linfocitos autólogos como opción de tratamiento. Las ventajas principales de la transferencia génica de TCR son la creación de cantidades terapéuticas de células T específicas de antígeno en unos pocos días y la posibilidad de introducir especificidades que no están presentes en el repertorio de TCR endógeno del paciente.

5 Varios grupos demostraron que la transferencia génica de TCR es una estrategia atractiva para redirigir la especificidad de antígeno de las células T primarias (Morgan, R.A. et al. (2003) J. Immunol. 171, 3287-3295; Cooper, L.J. et al. (2000) J. Virol. 74, 8207-8212; Fujio, K. et al. (2000) J. Immunol. 165, 528-532; Kessels, H.W. et al. (2001) Nat. Immunol. 2, 957-961; Dembic, Z. et al. (1986) Nature 320, 232-238). El documento WO 2006/026002 A2 describe métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por linfocitos, proliferativos o infecciosos que implican proporcionar una cadena β del receptor de células T (TCR β) que tiene un mayor reconocimiento de la sensibilidad del antígeno que una cadena β de TCR de tipo salvaje e introducir la TCR cadena β directa o indirectamente a un sujeto que tiene la enfermedad en condiciones eficaces para tratar la enfermedad.

10 La factibilidad de la terapia génica de TCR en humanos se demostró recientemente en ensayos clínicos para el tratamiento del melanoma maligno por Rosenberg y su grupo. La transferencia adoptiva de linfocitos autólogos transducidos retroviralmente con TCR específicos de antígeno de melanocitos/melanoma dio como resultado una regresión del cáncer en hasta 30% de los pacientes tratados con melanoma (Morgan, R.A. et al. (2006) Science 314, 126-129; Johnson, L.A. et al. (2009) Blood 114, 535-546).

Estructuras diana para la inmunoterapia específica del antígeno

15 El descubrimiento de múltiples antígenos asociados a tumores (TAA) ha proporcionado la base para los conceptos de inmunoterapia específica de antígeno (Novellino, L. et al. (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54, 187-207). Las TAA son proteínas inusuales expresadas en células tumorales debido a su inestabilidad genética, que no tienen expresión o limitada en células normales. Estas TAA pueden conducir al reconocimiento específico de células malignas por el sistema inmune.

20 La clonación molecular de TAA mediante la detección de bibliotecas de expresión de ADNc derivadas de tumores utilizando células T específicas de tumores autólogas (van der Bruggen, P. et al. (1991) Science 254, 1643-1647) o anticuerpos de circulación (Sahin, U. et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 92, 11810-11813), los enfoques de inmunología inversa, los métodos bioquímicos (Hunt, D.F. et al. (1992) Science 256, 1817-1820), análisis de expresión génica o en las estrategias de clonación in silico (Helftenbein, G. et al. (2008) Gene 414, 76-84) condujo a un número significativo de candidatos diana para estrategias de inmunoterapia. Las TAA caen en varias categorías, incluyendo antígenos de diferenciación, antígenos sobreexpresados, variantes de empalme específicas de tumores, productos génicos mutados, antígenos virales y los llamados antígenos de cáncer de testículo (CTA). La familia de testículos de cáncer es una categoría muy prometedora de TAA, ya que su expresión está restringida a los testículos y una multitud de entidades tumorales diferentes (Scanlan, M.J. et al. (2002) Immunol. Rev. 188, 22-32). Hasta ahora se han descrito más de 50 genes CT (Scanlan, M.J. et al. (2004) Cancer Immun. 4, 1), y algunos de ellos han sido tratados en estudios clínicos (Adams, S. et al. (2008) J. Immunol. 181, 776-784; Atanackovic, D. et al. (2004) J. Immunol. 172, 3289-3296; Chen, Q. et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 101, 9363-9368; Connerotte, T. et al. (2008). Cancer Res. 68, 3931-3940; Davis, I.D. et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 101, 10697-10702; Jager, E. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 97, 12198-12203; Marchand, M. et al. (1999) Int. J. Cancer 80, 219-230; Schuler-Thurner, B. et al. (2000) J. Immunol. 165, 3492-3496).

40 A pesar del creciente número de estructuras diana atractivas para estrategias inmunoterapéuticas, clones o líneas de células T específicos de restricción de HLA definida, sólo existen unos pocos de ellos ((Chaux, P. et al. (1999) J. Immunol. 163, 2928-2936; Zhang, Y. et al. (2002) Tissue Antigens 60, 365-371; Zhao, Y. et al. (2005) J. Immunol. 174, 4415-4423). Para la mayoría de los CTA, incluyendo TPTE, incluso la evidencia para respuestas de células T específicas está ausente.

Descripción de la invención.

Resumen de la invención

45 Las estrategias inmunoterapéuticas son opciones prometedoras para el tratamiento de enfermedades infecciosas y cáncer. La identificación de un número creciente de antígenos asociados a patógenos y tumores condujo a una amplia colección de dianas apropiadas para inmunoterapia.

50 Mediante la transferencia adoptiva de células T modificadas genéticamente para expresar un receptor de células T (TCR) específico de antígeno definido, estos antígenos pueden ser específicamente dirigidos, conduciendo así a la destrucción selectiva de células malignas o infectadas diana. Dado que la especificidad de TCR está restringida por moléculas MHC altamente polimórficas, la amplia aplicabilidad de la transferencia adoptiva de TCR depende de la generación de una multitud de reactivos de TCR para uso "listo para usar", cubriendo una amplia gama de antígenos y restricciones de MHC. Sin embargo, hasta ahora sólo se ha identificado un número limitado de candidatos TCR apropiados. Esto se debe principalmente al establecimiento laborioso de clones de células T para el aislamiento del gen de TCR.

55 La presente invención se refiere a métodos eficaces para proporcionar células linfoides específicas de antígeno. Estas células linfoides se pueden usar para proporcionar receptores de células T específicos de antígenos que tienen una restricción definida de MHC y para identificar epítopos de células T inmunológicamente relevantes.

La presente invención se refiere a un método para proporcionar células linfoides específicas de antígeno que comprende las etapas:

- 5 (a) proporcionar una única célula T reactiva al antígeno a partir de una muestra que comprende células T, en la que dicha muestra se obtiene de un sujeto previamente expuesto a dicho antígeno y en el que dicha única célula T reactiva al antígeno se aísla de la muestra que comprende células T usando citometría de flujo;
- (b) proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno; y
- (c) introducir dicho ácido nucleico en una célula linfóide para proporcionar dichas células linfoides específicas de antígeno.
- 10 En una realización, el método comprende además la etapa de determinar la especificidad de epítipo de dichas células linfoides específicas del antígeno y/o la etapa de determinar la restricción de MHC de dichas células linfoides específicas de antígeno.
- 15 En una realización preferida, dicha única célula T reactiva al antígeno y dicho ácido nucleico que codifica un receptor de célula T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno son reactivos con un antígeno administrado a un sujeto.
- 20 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicho epítipo es un péptido presentado por MHC. En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha etapa de determinar la especificidad de epítipo de dichas células linfoides específicas de antígeno comprende determinar la reactividad de dichas células linfoides específicas de antígeno a moléculas de MHC expuestas, preferiblemente pulsadas, es decir cargadas con, un péptido derivado del antígeno. Preferiblemente, dichas moléculas de MHC son moléculas de MHC expresadas en el sujeto. Preferiblemente, dichas moléculas de MHC están presentes en las células diana. Dicho péptido puede ser parte de una biblioteca de péptidos derivada del antígeno y la biblioteca de péptidos puede comprender un conjunto de péptidos solapados derivados de dicho antígeno. Preferiblemente, el conjunto de péptidos solapados cubre toda la secuencia de dicho antígeno.
- 25 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha etapa de determinar la restricción de MHC de dichas células linfoides específicas de antígeno comprende determinar la reactividad de dichas células linfoides específicas de antígeno a moléculas de MHC seleccionadas. Preferiblemente, dichas moléculas de MHC seleccionadas están presentes en las células diana. Preferiblemente, dichas moléculas de MHC seleccionadas son moléculas de MHC expresadas en el sujeto. Preferiblemente, dichas moléculas seleccionadas de MHC están presentes en células diana que expresan el antígeno o una parte de los mismos. Preferiblemente, dichas células linfoides específicas de antígeno o su receptor de células T están restringidos a moléculas de MHC expresadas en el sujeto.
- 30 Preferiblemente, la determinación de la reactividad de células linfoides específicas de antígeno comprende determinar la secreción de citoquinas por las células linfoides, en la que dicha citoquina puede ser interferón- γ (IFN γ). Otros marcadores de activación que se pueden usar son, por ejemplo, CD154 y/o CD137.
- 35 En una realización particularmente preferida del método de acuerdo con la presente invención, dicho ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva a antígeno es ARN, preferiblemente ARN transcrito in vitro. Preferiblemente, dicha célula linfóide carece de expresión de la superficie de un TCR endógeno o es específica para un antígeno no relacionado. En una realización, dicha célula linfóide es un linfocito, preferiblemente una célula T.
- 40 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha etapa de proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno comprende proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que comprende al menos las secuencias de CDR, preferiblemente al menos la región variable del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno.
- 45 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha etapa de proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno comprende aislar ARN, preferiblemente poly-A⁺ -ARN, a partir de dicha única célula T reactiva al antígeno o una de sus poblaciones clonales, y preferiblemente comprende además la obtención de ADNc a partir de dicho ARN. En una realización, dicha etapa de proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno comprende además amplificar al menos una parte del ADNc que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos las secuencias de CDR, preferiblemente al menos la región variable del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno.
- 50

En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicho sujeto es seropositivo para dicho antígeno o un agente que comprende dicho antígeno. La seropositividad del sujeto se puede determinar determinando una respuesta inmune al antígeno o agente o un componente del mismo.

5 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dichas células T antes de proporcionar una única célula T reactiva al antígeno se someten a una expansión y reexposición específica del antígeno, en el que puede realizarse la expansión y la reexposición específicas del antígeno, exponiendo las células T a células presentadoras de antígenos preferiblemente autólogas que presentan un antígeno. En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha única célula T reactiva al antígeno es positiva para un marcador de activación tal como IFN γ o CD137 y CD8 o CD4.

10 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicha única célula T reactiva al antígeno se aísla de la muestra que comprende células T usando citometría de flujo, en el que la clasificación se efectúa sobre la base de la positividad para un marcador de activación, en particular IFN γ o CD137, y CD8 o CD4.

En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicho receptor de células T comprende las cadenas α y β del receptor del receptor de células T.

15 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicho ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos las secuencias de CDR, preferiblemente al menos la región variable del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno.

20 En una realización del método de acuerdo con la presente invención, dicho sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano. Preferiblemente, dicho sujeto tiene una enfermedad que implica células que expresan el antígeno, preferiblemente una enfermedad relacionada con células T. Dicha enfermedad se puede seleccionar del grupo que consiste en trastornos del sistema inmune, infecciones y enfermedades malignas.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

25 Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que comúnmente se entienden por un experto en la técnica.

30 Preferiblemente, los términos usados en este documento se definen como se describe en "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", H.G.W. Leuenberger, B. Nagel, and H. Kölbl, Eds., (1995) Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, métodos convencionales de bioquímica, biología celular, inmunología y técnicas de ADN recombinante que se explican en la bibliografía en el campo (véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, J. Sambrook et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989).

35 A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo exija de otro modo, la palabra "comprende" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un miembro declarado, número entero o etapa o grupo de miembros, números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro miembro, número entero o etapa o grupo de miembros, números enteros o etapas, aunque en algunas realizaciones dicho otro miembro, entero o etapas o grupo de miembros, Excluido, es decir, el objeto
40 consiste en la inclusión de un miembro, número entero o etapa o grupo de miembros, números enteros o etapas se pueden incluir. Los términos "un" y "una" y "el" y referencia similar utilizados en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se deben interpretar para abarcar tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o claramente contradicho por el contexto.

45 Todos los métodos descritos en este documento se pueden llevar a cabo en cualquier orden apropiado a menos que se indique lo contrario en este documento o que de otro modo se contradiga claramente con el contexto. El uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o un lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como"), proporcionado en este documento se pretende meramente ilustrar mejor la invención.

50 El término "recombinante" en el contexto de la presente invención significa "hecho mediante ingeniería genética". Preferiblemente, un "objeto recombinante" tal como una célula recombinante en el contexto de la presente invención no es de origen natural.

El término "de origen natural" como se usa en este documento se refiere al hecho de que un objeto se puede encontrar en la naturaleza. Por ejemplo, se produce naturalmente un péptido o ácido nucleico que está presente en un organismo

(incluyendo virus) y que puede ser aislado de una fuente en la naturaleza y que no ha sido intencionalmente modificado por el hombre en el laboratorio.

El término "respuesta inmune" se refiere a una respuesta corporal integrada a un antígeno y preferiblemente se refiere a una respuesta inmune celular o a una respuesta inmune tanto celular como humoral. La respuesta inmune puede ser protectora/preventiva/profiláctica y/o terapéutica.

"Inducir una respuesta inmune" puede significar que no hubo respuesta inmune contra un antígeno particular antes de la inducción, pero también puede significar que había un cierto nivel de respuesta inmune contra un antígeno particular antes de la inducción y después de la inducción de dicha respuesta inmune está mejorado. De este modo, "inducir una respuesta inmune" también incluye "potenciar una respuesta inmune". Preferiblemente, después de inducir una respuesta inmune en un sujeto, dicho sujeto está protegido contra el desarrollo de una enfermedad tal como una enfermedad infecciosa, en particular una enfermedad viral como la descrita en este documento, o una enfermedad maligna o la enfermedad se mejora mediante la inducción de una respuesta inmune. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra un antígeno viral tal como hCMV-pp65 en un paciente que tiene una enfermedad viral o en un sujeto que está en riesgo de desarrollar una enfermedad viral. Por ejemplo, se puede inducir una respuesta inmune contra un antígeno asociado a tumor tal como NY-ESO-1, TPTE o PLAC1 en un paciente que tiene una enfermedad maligna o en un sujeto que está en riesgo de desarrollar una enfermedad maligna. Inducir una respuesta inmune en este caso puede significar que se mejora la condición de la enfermedad del sujeto, que el sujeto no desarrolla metástasis, o que el sujeto que está en riesgo de desarrollar una enfermedad maligna no desarrolla una enfermedad maligna.

Se entiende que una "respuesta inmune celular", una "respuesta celular", una "respuesta celular contra un antígeno" o un término similar significan que incluye una respuesta celular dirigida a células caracterizadas por la presentación de un antígeno con MHC de clase I o clase II. La respuesta celular se refiere a células llamadas células T o linfocitos T que actúan ya sea como "ayudantes" o "asesinos". Las células T auxiliares (también denominadas células T CD4⁺) juegan un papel central regulando la respuesta inmune y las células asesinas (también denominadas células T citotóxicas, células T citolíticas, células T CD8⁺ o CTL) matan células enfermas tales como células infectadas o células malignas, impidiendo la producción de células más enfermas.

El término "antígeno" se refiere a un agente que comprende un epítipo contra el que se genera una respuesta inmune. Preferiblemente, un antígeno en el contexto de la presente invención es una molécula que, opcionalmente después del procesamiento, induce una reacción inmune, que es preferiblemente específica para el antígeno. El término "antígeno" incluye en particular proteínas, péptidos, polisacáridos, ácidos nucleicos, especialmente ARN y ADN, y nucleótidos.

Un antígeno es preferiblemente un producto que corresponde a o se deriva de un antígeno de origen natural. Tales antígenos de origen natural pueden incluir o se pueden derivar de alérgenos, virus, bacterias, hongos, parásitos y otros agentes infecciosos y patógenos o un antígeno también puede ser un antígeno asociado a tumor. De acuerdo con la presente invención, un antígeno puede corresponder a un producto de origen natural, por ejemplo, una proteína viral, o una parte de la misma.

El término "agente que comprende un antígeno" se refiere a una entidad que comprende un antígeno tal como un virus que comprende un antígeno viral. Un ejemplo es hCMV que comprende hCMV-pp65.

En una realización preferida, un antígeno es un antígeno asociado a tumor, esto es, un constituyente de células malignas que puede derivarse del citoplasma, la superficie celular y el núcleo celular, en particular los antígenos que se producen, preferiblemente en gran cantidad, intracelular o como antígenos de superficie en las células malignas.

En particular, el antígeno o sus péptidos deben ser reconocibles por un receptor de células T. Preferiblemente, el antígeno o péptido, si es reconocido por un receptor de células T, es capaz de inducir en presencia de señales coestimuladoras apropiadas, expansión clonal de la célula T que lleva el receptor de células T reconociendo específicamente el antígeno o péptido. En el contexto de las realizaciones de la presente invención, el antígeno se presenta preferiblemente por una célula, preferiblemente por una célula presentadora de antígeno y/o una célula enferma, en el contexto de moléculas de MHC, lo que da como resultado una reacción inmune contra el antígeno.

En el contexto de la presente invención, los términos "antígeno asociado a tumor" o "antígeno tumoral" se refieren a proteínas que están bajo condiciones normales expresadas específicamente en un número limitado de tejidos y/u órganos o en etapas de desarrollo específicas, por ejemplo, el antígeno asociado con el tumor puede estar en condiciones normales expresadas específicamente en tejido estomacal, preferiblemente en la mucosa gástrica, en órganos reproductores, por ejemplo, en testículos, en tejido trofoblástico, por ejemplo, en placenta o en células de líneas germinales, y se expresan o se expresan aberrantemente en uno o más tejidos tumorales o cancerígenos. En este contexto, "un número limitado" significa preferiblemente no más de 3, más preferiblemente no más de 2. Los antígenos asociados a tumores en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, antígenos de diferenciación, preferiblemente antígenos de diferenciación específicos de tipo celular, esto es, proteínas que están bajo condiciones normales expresadas específicamente en cierto tipo de células en una cierta etapa de diferenciación, antígenos de cáncer/testículo, esto es, proteínas que están bajo condiciones normales expresadas específicamente en testículos y a

veces en placenta y antígenos específicos de líneas germinales. En el contexto de la presente invención, el antígeno asociado a tumor está asociado preferiblemente con la superficie celular de una célula maligna y preferiblemente no es o sólo se expresa rara vez en tejidos normales. Preferiblemente, el antígeno asociado a tumor o la expresión aberrante del antígeno asociado a tumor identifica las células malignas. En el contexto de la presente invención, el antígeno asociado a tumor que se expresa por una célula maligna en un sujeto, por ejemplo, un paciente que sufre de una enfermedad maligna es preferiblemente una autoproteína en dicho sujeto. En las realizaciones preferidas, el antígeno asociado a tumor en el contexto de la presente invención se expresa bajo condiciones normales específicamente en un tejido u órgano que no es esencial, esto es, tejidos u órganos que cuando se dañan por el sistema inmune no conducen a la muerte del sujeto, o en órganos o estructuras del cuerpo que no son o solo apenas accesibles por el sistema inmune. Preferiblemente, la secuencia de aminoácidos del antígeno asociado a tumor es idéntica entre el antígeno asociado a tumor que se expresa en tejidos normales y el antígeno asociado a tumor que se expresa en tejidos malignos. Preferiblemente, un antígeno asociado a tumor se presenta por una célula maligna en la que se expresa.

En las realizaciones preferidas, un antígeno es un antígeno viral tal como hCMV-pp65 y la presente invención implica la estimulación de una respuesta de CTL frente a células infectadas que expresan dicho antígeno viral y que presenta preferiblemente dicho antígeno viral con MHC de clase I.

El citomegalovirus es un género herpesvirus del grupo herpesvirus. En humanos es comúnmente conocido como hCMV o Herpesvirus humano 5 (HHV-5). Todos los herpesvirus comparten una capacidad característica de permanecer latente dentro del cuerpo durante largos períodos.

Las infecciones por hCMV se asocian frecuentemente con las glándulas salivales, aunque pueden encontrarse en todo el cuerpo. La infección por hCMV también puede ser mortal para pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes con HIV, receptores de trasplante de órganos o neonatos). Otros virus CMV se encuentran en varias especies de mamíferos, pero las especies aisladas de animales difieren de hCMV en términos de estructura genómica, y no se ha informado que causan enfermedad humana.

El hCMV se encuentra en todas las localizaciones geográficas y grupos socioeconómicos, e infecta entre el 50% y el 80% de los adultos en los Estados Unidos (40% en todo el mundo), como lo indica la presencia de anticuerpos en gran parte de la población general. El hCMV es también el virus más frecuentemente transmitido a un feto en desarrollo. La infección por hCMV está más extendida en los países en desarrollo y en las comunidades con menor nivel socioeconómico y representa la causa viral más importante de defectos de nacimiento en los países industrializados.

Dos proteínas CMV, fosfoproteína 65 (pp65, CMV-pp65) y proteína temprana inmediata 1 (IE-1), son objetivos principales de la respuesta inmune celular.

El término "hCMV-pp65" se refiere preferiblemente a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 1 o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

Siempre que de acuerdo con la invención hCMV-pp65, en particular la SEQ ID NO: 1, una secuencia de epítomos de hCMV-pp65, en particular SEQ ID NO: 108-110, o una secuencia de receptores de células T específica para hCMV-pp65, en particular SEQ ID NOs: 4-29, se implique, el objetivo es preferiblemente inducir o determinar una respuesta inmune contra hCMV o una célula diana infectada por hCMV y preferiblemente caracterizada por la presentación de hCMV-pp65, y para diagnosticar, tratar o prevenir una infección por hCMV. Preferiblemente, la respuesta inmune implica la estimulación de una respuesta de CTL anti-hCMV-pp65 frente a células infectadas que expresan hCMV-pp65 y preferiblemente que presentan hCMV-pp65 con MHC de clase I.

En las realizaciones preferidas, un antígeno es un antígeno asociado a tumor tal como NY-ESO-1, TPTE o PLAC1 y la presente invención implica la estimulación de una respuesta CTL antitumoral contra células malignas que expresan dicho antígeno asociado a tumor y que presenta preferiblemente dicho antígeno asociado a tumor con MHC de clase I.

NY-ESO-1 es un antígeno de cáncer/testículo expresado en tejidos adultos normales únicamente en las células germinales testiculares de adultos normales y en diversos cánceres. Induce la inmunidad humoral y celular específica en pacientes con cáncer que expresa NY-ESO-1.

El término "NY-ESO-1" se refiere preferiblemente a la NY-ESO-1 humana y, en particular, a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 2 de la lista de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

Siempre que de acuerdo con la invención NY-ESO-1, en particular SEQ ID NO: 2, una secuencia de epítipo de NY-ESO-1, en particular SEQ ID NOs: 111-117 y 175 o una secuencia de receptor de células T específica para NY-ESO-1, en particular SEQ ID NOs: 30-47, 140-151, 176 y 177 se implique, el objetivo es preferiblemente inducir o determinar una respuesta inmune contra células malignas que expresan NY-ESO-1 y preferiblemente caracterizada por la presentación de NY-ESO-1, y para diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad maligna que implica células que expresan NY-ESO-1. Preferiblemente, la respuesta inmune implica la estimulación de una respuesta de CTL anti-NY-

ESO-1 frente a células malignas que expresan NY-ESO-1 y que presentan preferiblemente NY-ESO-1 con MHC de clase I.

El término "TPTE" se refiere a "fosfatasa transmembrana con homología de tensina". El término "TPTE" se refiere preferiblemente a TPTE humana y, en particular, a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 3 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

La expresión de TPTE en tejidos sanos se limita a los testículos y las cantidades de transcripción están por debajo del límite de detección en todos los demás especímenes de tejido normal. Por el contrario, la expresión de TPTE se encuentra en diferentes tipos de cáncer incluyendo melanoma maligno, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, carcinoma de células renales y cáncer cervical.

La transcripción de TPTE se inicia durante el curso de la transformación maligna por hipometilación de ADN asociada al cáncer. Además, TPTE promueve la progresión del cáncer y la diseminación metastásica de las células cancerosas. En particular, TPTE es vital para la quimiotaxis eficiente, un procedimiento que está implicado en múltiples aspectos de la progresión del cáncer, incluyendo la invasión del cáncer y metástasis con impacto en el retorno linfocítico dirigido y el destino metastásico de las células cancerosas. La expresión de TPTE en tumores primarios se asocia con una velocidad significativamente mayor de enfermedad metastásica.

Siempre que de acuerdo con la invención TPTE, en particular SEQ ID NO: 3, una secuencia de epítipo de TPTE, en particular SEQ ID NOs: 118-139 y 178-187, o una secuencia de receptor de célula T específica para TPTE, en particular SEQ ID NOs: 48-107 y 188-193 se implique, el objetivo es preferiblemente inducir o determinar una respuesta inmune contra células malignas que expresan TPTE y preferiblemente caracterizada por la presentación de TPTE, y para diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad maligna implicando células que expresan TPTE. Preferiblemente, la respuesta inmune implica la estimulación de una respuesta de CTL anti-TPTE contra células malignas que expresan TPTE y preferiblemente que presentan TPTE con MHC de clase I.

El término "PLAC1" se refiere a "proteína 1 específica de placenta". El término PLAC1 se refiere preferiblemente a PLAC1 humano y, en particular, a una proteína que comprende la secuencia de aminoácidos de acuerdo con SEQ ID NO: 174 del listado de secuencias o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

PLAC1 es un gen específico de placenta que con frecuencia se activa aberrantemente y se expresa altamente en una variedad de tipos de tumores. La expresión de PLAC1 se ha encontrado, por ejemplo, en cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer pancreático, cáncer de células renales, cáncer hepático, sarcoma, cáncer de tiroides y cáncer de cabeza y cuello. PLAC1 se expresa en el 82% de los pacientes con cáncer de mama. En cuanto al cáncer de pulmón y al cáncer gástrico, PLAC1 se expresa en 42 y 58% de los casos, respectivamente.

El silenciamiento mediado por ARNi de PLAC1 en células de cáncer de mama MCF-7 y BT-549 perjudica profundamente la motilidad, migración e invasión e induce un bloqueo del ciclo celular G1/S con una abrogación casi completa de la proliferación. La modificación genética de PLAC1 se asocia con disminución de la expresión de ciclina D1 y fosforilación reducida de AKT quinasa. PLAC1 está implicado no sólo en la proliferación celular sino también en la motilidad, migración e invasión celular.

Siempre que de acuerdo con la invención PLAC1, en particular SEQ ID NO: 174, una secuencia de epítipo de PLAC1, en particular SEQ ID NOs: 172, 173 y 196, o una secuencia de receptor de célula T específica para PLAC1, en particular SEQ ID NOs: 152-171, 194 y 195 se implique, el objetivo es preferiblemente inducir o determinar una respuesta inmune contra células malignas que expresan PLAC1 y preferiblemente caracterizada por la presentación de PLAC1, y para diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad maligna que implica células que expresan PLAC1. Preferiblemente, la respuesta inmune implica la estimulación de una respuesta de CTL anti-PLAC1 frente a células malignas que expresan PLAC1 y preferiblemente que presentan PLAC1 con MHC de clase I.

Las secuencias antigénicas descritas anteriormente incluyen cualquier variante de dichas secuencias, en particular mutantes, variantes de empalme, conformaciones, isoformas, variantes alélicas, variantes de especies y homólogos de especies, en particular aquellos que están presentes naturalmente. Una variante alélica se refiere a una alteración en la secuencia normal de un gen, cuya significación a menudo no está clara. La secuenciación genética completa a menudo identifica numerosas variantes alélicas para un gen dado. Un homólogo de especie es un ácido nucleico o secuencia de aminoácidos con una especie de origen diferente a la de un ácido nucleico dado o secuencia de aminoácidos. Los términos "CMV-pp65", "NY-ESO-1", "TPTE" y "PLAC1" abarcarán (i) variantes de empalme, (ii) variantes modificadas postraduccionalmente, incluyendo particularmente variantes con diferente glicosilación tal como estado de N-glicosilación, (iii) variantes de conformación, y (iv) variantes relacionadas con la enfermedad y no relacionadas con la enfermedad. Preferiblemente, "CMV-pp65", "NY-ESO-1", "TPTE" o "PLAC1" está presente en su conformación nativa.

"Célula diana" significará una célula que es un objetivo para una respuesta inmune tal como una respuesta inmune celular. Las células diana incluyen células presentadoras de un antígeno o un epítipo de antígeno, esto es, un fragmento de péptido derivado de un antígeno, e incluyen cualquier célula indeseable tal como una célula infectada con

virus o una célula maligna como se ha descrito anteriormente. En realizaciones preferidas, la célula diana es una célula que expresa un antígeno como se describe en este documento y que presenta preferiblemente dicho antígeno con MHC de clase I.

5 El término "sujeto expuesto previamente a un antígeno" significa un sujeto tal como un ser humano que previamente tiene contacto con un antígeno y que es preferiblemente seropositivo para el antígeno y/o un agente que comprende el antígeno. Dicha seropositividad se puede determinar determinando una respuesta inmune al antígeno o un agente que comprende el antígeno o un componente de dicho agente distinto del antígeno, por ejemplo, otro antígeno, en el sujeto. Dicha determinación de una respuesta inmune preferiblemente comprende determinar una respuesta de anticuerpo tal como una respuesta de IgG.

10 El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico en una molécula tal como un antígeno, esto es, a una parte o fragmento de la molécula que es reconocida por el sistema inmune, por ejemplo, que es reconocida por una célula T, en particular cuando se presentan en el contexto de moléculas de MHC. Un epítipo de una proteína tal como un antígeno asociado a tumor o antígeno viral comprende preferiblemente una parte continua o discontinua de dicha proteína y está preferiblemente entre 5 y 100, preferiblemente entre 5 y 50, más preferiblemente entre 8 y 30, más
15 preferiblemente entre 10 y 25 aminoácidos de longitud, por ejemplo, el epítipo puede ser preferiblemente 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 aminoácidos de longitud. Se prefiere particularmente que el epítipo en el contexto de la presente invención es un epítipo de las células T.

20 Los términos "epítipo", "fragmento de un antígeno", "péptido antigénico" y "péptido" se usan indistintamente en este documento y preferiblemente se refieren a una representación incompleta de un antígeno que es preferiblemente capaz de provocar una respuesta inmune contra el antígeno o una célula que expresa o comprende y presenta preferiblemente el antígeno. Preferiblemente, los términos se refieren a una parte inmunogénica de un antígeno. Preferiblemente, es una parte de un antígeno que se reconoce (esto es, se une específicamente) mediante un receptor de células T, en particular si se presenta en el contexto de moléculas de MHC. Ciertas porciones inmunogénicas preferidas se unen a una molécula de MHC de clase I o de clase II. Como se usa en este documento, se dice que una parte inmunogénica se
25 "une a" una molécula de MHC de clase I o de clase II si tal unión es detectable usando cualquier ensayo conocido en la técnica.

Preferiblemente, los péptidos antigénicos descritos en este documento que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196 o una variante de dicha secuencia de aminoácidos son capaces de estimular una respuesta inmune, preferiblemente una respuesta
30 celular contra el antígeno del que se derivan o células caracterizadas por la expresión del antígeno y preferiblemente caracterizadas por la presentación del antígeno. Preferiblemente, un péptido antigénico es capaz de estimular una respuesta celular frente a una célula caracterizada por la presentación del antígeno con MHC de clase I y preferiblemente es capaz de estimular un CTL sensible al antígeno. Preferiblemente, los péptidos antigénicos descritos en este documento son péptidos presentes en MHC de clase I y/o clase II o se pueden procesar para producir péptidos presentes en MHC de clase I y/o clase II. Preferiblemente, la secuencia unida a la molécula de MHC se selecciona de
35 SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196.

Si se va a presentar directamente un péptido antigénico, esto es sin procesamiento, en particular sin escisión, tiene una longitud que es apropiada para la unión a una molécula de MHC, en particular una molécula de MHC de clase I, y preferiblemente es 7-20 aminoácidos de longitud, más preferiblemente 7-12 aminoácidos de longitud, más
40 preferiblemente 8-11 aminoácidos de longitud, en particular 9 o 10 aminoácidos de longitud. Preferiblemente, la secuencia de un péptido antigénico que va a estar presente directamente corresponde sustancialmente y es preferiblemente completamente idéntica a una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196.

Si está presente un péptido antigénico después del procesamiento, en particular después de la escisión, el péptido producido por procesamiento tiene una longitud que es apropiada para la unión a una molécula MHC, en particular una molécula de MHC de clase, y preferiblemente es 7-20 aminoácidos de longitud, más preferiblemente 7-12 aminoácidos de longitud, más preferiblemente 8-11 aminoácidos de longitud, en particular 9 o 10 aminoácidos de longitud. Preferiblemente, la secuencia del péptido que se va a presentar después del procesamiento corresponde
45 sustancialmente y es preferiblemente completamente idéntica a una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196. De este modo, un péptido antigénico descrito en este documento en una realización comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196 y después del procesamiento del péptido antigénico forma una secuencia seleccionada de SEQ ID NOs: 108 a 139, 172, 173, 175, 178 a 187 y 196.

Los péptidos que tienen secuencias de aminoácidos que se corresponden sustancialmente con una secuencia de un péptido que se presenta por moléculas de MHC pueden diferir en uno o más residuos que no son esenciales para el reconocimiento de TCR del péptido como se presenta por el MHC o por la unión de péptidos a MHC. Tales péptidos sustancialmente correspondientes son preferiblemente también capaces de estimular una respuesta celular específica de antígeno tal como CTL específico de antígeno. Los péptidos que tienen secuencias de aminoácidos que difieren de un péptido presente en residuos que no afectan al reconocimiento de TCR, pero mejoran la estabilidad de unión a MHC

5 pueden mejorar la inmunogenicidad del péptido antigénico, y se pueden denominar en este documento como "péptidos optimizados". Utilizando el conocimiento existente acerca de cuáles de estos residuos pueden tener más probabilidades de afectar la unión a MHC o al TCR, se puede emplear un enfoque racional para el diseño de péptidos sustancialmente correspondientes. Los péptidos resultantes que son funcionales se contemplan como péptidos antigénicos. Las secuencias, como se ha discutido anteriormente, están abarcadas por el término "variante" utilizado en este documento.

10 Un péptido antigénico se puede unir a moléculas de MHC tales como moléculas de MHC en la superficie de una célula y, de este modo, puede ser un "péptido de unión a MHC". El término "péptido de unión a MHC" se refiere a un péptido que se une a una molécula de MHC clase I y/o MHC clase II. En el caso de complejos de péptido/MHC de clase I, los péptidos de unión son por lo general de 8-10 aminoácidos de longitud, aunque pueden ser eficaces péptidos más largos o más cortos. En el caso de los complejos de MHC/péptido de clase II, los péptidos de unión tienen por lo general 10-25 aminoácidos de longitud y son en particular de 13-18 aminoácidos de longitud, mientras que los péptidos más largos y más cortos pueden ser eficaces.

15 El término "parte" se refiere a una fracción. Con respecto a una estructura particular tal como una secuencia o proteína de aminoácidos, el término "parte" de la misma puede designar una fracción continua o discontinua de dicha estructura. Preferiblemente, una parte de una secuencia de aminoácidos comprende al menos 1%, al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, preferiblemente al menos 40%, preferiblemente al menos 50%, más preferiblemente al menos 60%, más preferiblemente al menos 70%, incluso más preferiblemente al menos 80%, y más preferiblemente al menos 90% de los aminoácidos de dicha secuencia de aminoácidos. Preferiblemente, si la parte es una fracción discontinua dicha fracción discontinua se compone de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más partes de una estructura, siendo cada
20 parte un elemento continuo de la estructura. Por ejemplo, una fracción discontinua de una secuencia de aminoácidos puede estar compuesta de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o más, preferiblemente no más de 4 partes de dicha secuencia de aminoácidos, en la que cada parte preferiblemente comprende al menos 5 aminoácidos continuos, al menos 10 aminoácidos continuos, preferiblemente al menos 20 aminoácidos continuos, preferiblemente al menos 30 aminoácidos continuos de la secuencia de aminoácidos.

25 Los términos "parte" y "fragmento" se usan indistintamente en este documento y se refieren a un elemento continuo. Por ejemplo, una parte de una estructura tal como una secuencia de aminoácidos o una proteína se refiere a un elemento continuo de dicha estructura. Una porción, una parte o un fragmento de una estructura preferiblemente comprende una o más propiedades funcionales de dicha estructura. Por ejemplo, una porción, una parte o un fragmento de un epítipo, péptido o proteína es preferiblemente inmunológicamente equivalente al epítipo, péptido o proteína de la que se deriva.
30 En el contexto de la presente invención, una "parte" de una estructura tal como una secuencia de aminoácidos comprende preferiblemente, preferiblemente, consiste en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 92%, al menos 94%, al menos 96%, al menos 98%, al menos 99% de toda la estructura o secuencia de aminoácidos. Las porciones, partes o fragmentos como se ha expuesto anteriormente se abarcan por el término "variante" utilizado en este documento.
35

"Procesamiento de antígeno" se refiere a la degradación de un antígeno en productos de procesión, que son fragmentos de dicho antígeno (por ejemplo, la degradación de una proteína en péptidos) y la asociación de uno o más de estos fragmentos (por ejemplo, mediante unión) con moléculas de MHC para presentación por células, preferiblemente células presentadoras de antígeno a células T específicas.

40 Una célula presentadora de antígeno (APC) es una célula que muestra antígeno en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en su superficie. Las células T pueden reconocer este complejo usando su receptor de células T (TCR). Las células presentadoras de antígenos procesan antígenos y los presentan a las células T.

45 Las células presentadoras de antígenos profesionales son muy eficaces en el antígeno de internalización, ya sea por fagocitosis o por endocitosis mediada por receptores, y luego exhiben un fragmento del antígeno, unido a una molécula de MHC de clase II, en su membrana. La célula T reconoce e interactúa con el complejo de moléculas MHC de clase II-antígeno en la membrana de la célula presentadora de antígeno. Entonces se produce una señal coestimuladora adicional por la célula presentadora de antígeno, que conduce a la activación de la célula T. La expresión de moléculas coestimuladoras es una característica definitoria de las células profesionales que presentan antígenos.

50 Los principales tipos de células presentadoras de antígenos profesionales son células dendríticas, que tienen el intervalo más amplio de presentación de antígenos, y son probablemente las células presentadoras de antígenos más importantes, macrófagos, células B y ciertas células epiteliales activadas.

Las células presentadoras de antígeno no profesionales no expresan constitutivamente las proteínas de MHC de clase II requeridas para la interacción con células T naïve; estos se expresan sólo mediante la estimulación de las células presentadoras de antígenos no profesionales por ciertas citoquinas tales como IFN γ .

55 Las células dendríticas (DC) son poblaciones de leucocitos que presentan antígenos capturados en tejidos periféricos a células T a través de ambas vías de presentación de antígenos de MHC de clase II y I. Es bien sabido que las células

dendríticas son potentes inductores de respuestas inmunes y la activación de estas células es una etapa crítica para la inducción de inmunidad antitumoral.

5 Se pueden obtener células dendríticas y progenitores a partir de sangre periférica, médula ósea, células infiltrantes de tumores, células infiltrantes de tejidos peritumorales, ganglios linfáticos, bazo, piel, sangre de cordón umbilical o cualquier otro tejido o fluido apropiado. Por ejemplo, las células dendríticas se pueden diferenciar ex vivo adicionando una combinación de citoquinas tales como GM-CSF, IL-4, IL-13 y/o TNF α a cultivos de monocitos cosechados de sangre periférica. Alternativamente, las células CD34 positivas recolectadas de sangre periférica, sangre de cordón umbilical o médula ósea se pueden diferenciar en células dendríticas mediante la adición a las combinaciones de medio de cultivo de GM-CSF, IL-3, TNF α , ligando CD40, LPS, ligando flt3 y/u otro(s) compuesto(s) que inducen la diferenciación, maduración y proliferación de células dendríticas.

10 Las células dendríticas se clasifican convenientemente como células "inmaduras" y "maduras", que se pueden usar como una forma sencilla de discriminar entre dos fenotipos bien caracterizados. Sin embargo, esta nomenclatura no debe ser interpretada para excluir todas las posibles etapas intermedias de diferenciación.

15 Las células dendríticas inmaduras se caracterizan como células presentadoras de antígeno con una alta capacidad para la captación y procesamiento del antígeno, que se correlaciona con la alta expresión del receptor de Fc γ y del receptor de manosa. El fenotipo maduro se caracteriza por lo general por una menor expresión de estos marcadores, pero una alta expresión de moléculas de superficie celular responsables de la activación de células T, tales como MHC de clase I y clase II, moléculas de adhesión (por ejemplo, CD54 y CD11) y moléculas coestimuladoras (por ejemplo, CD40, CD80, CD86 y 4-1 BB).

20 La maduración de células dendríticas se denomina como estado de activación de células dendríticas en el que tales células dendríticas que presentan antígenos conducen a cebado de células T, mientras que la presentación por células dendríticas inmaduras resulta en tolerancia. La maduración de las células dendríticas es causada principalmente por biomoléculas con características microbianas detectadas por receptores innatos (ADN bacteriano, ARN viral, endotoxina, etc.), citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IFN), unión de CD40 sobre la superficie celular dendrítica por CD40L, y sustancias liberadas de células sometidas a una muerte celular estresante. Las células dendríticas se pueden derivar cultivando células de médula ósea in vitro con citoquinas, tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral alfa.

30 Células tales como células presentadoras de antígeno o células diana se pueden cargar con péptidos presentes en MHC de clase I exponiendo, esto es pulsando, las células con el péptido o transduciendo las células con ácido nucleico, preferiblemente ARN, codificando un péptido o proteína que comprende el péptido que se puede presentar, por ejemplo, un ácido nucleico que codifica el antígeno.

35 En algunas realizaciones, una composición farmacéutica como se describe en este documento comprende una célula presentadora de antígeno cargada con péptido antigénico. A este respecto, los protocolos se pueden basar en el cultivo in vitro/diferenciación de células dendríticas modificadas genéticamente de tal manera que presenten artificialmente el péptido antigénico. La producción de células dendríticas modificadas genéticamente puede implicar la introducción de ácidos nucleicos que codifican antígenos o péptidos antigénicos en células dendríticas. La transfección de células dendríticas con ARNm es una técnica prometedora de carga de antígeno para estimular una fuerte inmunidad antitumoral. Dicha transfección puede tener lugar ex vivo, y una composición farmacéutica que comprende dichas células transfectadas puede utilizarse a continuación con fines terapéuticos. Alternativamente, se puede administrar a un paciente un vehículo de administración génica que se dirige a una célula dendrítica u otra célula presentadora de antígeno, dando como resultado una transfección que se produce in vivo. La transfección in vivo y ex vivo de células dendríticas, por ejemplo, se puede llevar a cabo generalmente utilizando cualquier método conocido en la técnica, tal como los descritos en el documento WO 97/24447, o el enfoque de pistola génica descrito por Mahvi et al., Immunology and cell Biology 75: 456-460, 1997. La carga de antígeno de células dendríticas se puede lograr incubando células dendríticas o células progenitoras con antígeno, ADN (desnudo o dentro de un vector plasmídico) o ARN; o con bacterias o virus recombinantes que expresan antígenos (por ejemplo, vectores de vacuna, fowlpox, adenovirus o lentivirus).

El término "inmunogenicidad" se refiere a la eficacia relativa de un antígeno para inducir una reacción inmune.

50 El término "célula inmunorreactiva" en el contexto de la presente invención se refiere a una célula que ejerce funciones efectoras durante una reacción inmune. Una "célula inmunorreactiva" es preferiblemente capaz de unirse a un antígeno o una célula caracterizada por la presentación de un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno y mediando una respuesta inmune. Por ejemplo, tales células secretan citoquinas y/o quimiocinas, matan microbios, secretan anticuerpos, reconocen células infectadas o cancerosas, y opcionalmente eliminan tales células. Por ejemplo, las células inmunorreactivas comprenden células T (células T citotóxicas, células T auxiliares, células T infiltrantes de tumores), células B, células asesinas naturales, neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. Preferiblemente, en el contexto de la presente invención, las "células inmunorreactivas" son células T, preferiblemente células T CD4⁺ y/o CD8⁺.

Preferiblemente, una "célula inmunorreactiva" reconoce un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno con cierto grado de especificidad, en particular si se presenta en el contexto de moléculas MHC tales como en la superficie de las células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células malignas o células infectadas con virus. Preferiblemente, dicho reconocimiento permite que la célula que reconoce un antígeno o un péptido antigénico derivado de dicho antígeno sea sensible o reactiva. Si la célula es una célula T auxiliar (célula T CD4⁺) portadora de receptores que reconocen un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno en el contexto de moléculas MHC de clase II, tal sensibilidad o reactividad puede implicar la liberación de citoquinas y/o la activación de linfocitos CD8⁺ (CTL) y/o células B. Si la célula es un CTL, tal sensibilidad o reactividad puede implicar la eliminación de células presentadas en el contexto de moléculas de MHC clase I, esto es, células caracterizadas por la presentación de un antígeno con MHC de clase I, por ejemplo, a través de apoptosis o lisis de células mediadas por perforina. De acuerdo con la invención, la sensibilidad de CTL puede incluir flujo sostenido de calcio, división celular, producción de citoquinas tales como IFN- γ y TNF- α , inducción de la expresión de marcadores de activación tales como CD44 y CD69, y muerte citolítica específica de células diana que expresan antígeno. La sensibilidad de CTL también se puede determinar usando un informador artificial que indique con precisión la sensibilidad de CTL. Tales CTL que reconocen un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno y son sensibles o reactivos también se denominan "CTL sensible al antígeno" en este documento. Si la célula es una célula B, tal sensibilidad puede implicar la liberación de inmunoglobulinas.

De acuerdo con la invención, el término "célula inmunorreactiva" también incluye una célula que puede madurar en una célula inmune (tal como una célula T, en particular una célula T auxiliar o una célula T citolítica) con estimulación apropiada. Las células inmunorreactivas comprenden células madre hematopoyéticas CD34⁺, células T inmaduras y maduras y células B inmaduras y maduras. Si se desea una producción de células T auxiliares o citolíticas que reconocen un antígeno, la célula inmunorreactiva se pone en contacto con una célula que presenta un antígeno o un péptido antigénico en condiciones que favorecen la producción, diferenciación y/o selección de células T citolíticas y de células T auxiliares. La diferenciación de los precursores de células T en una célula T citolítica, cuando se expone a un antígeno, es similar a la selección clonal del sistema inmune.

Una "célula linfoide" es una célula que, opcionalmente después de una modificación apropiada, por ejemplo, después de la transferencia de un receptor de células T, es capaz de producir una respuesta inmune tal como una respuesta inmune celular, o una célula precursora de dicha célula, e incluye linfocitos, preferiblemente linfocitos T, linfoblastos y células plasmáticas. Una célula linfoide puede ser una célula inmunorreactiva como se describe en este documento. Una célula linfoide preferida es una célula T que carece de expresión endógena de un receptor de células T y que puede ser modificada para expresar dicho receptor de células T sobre la superficie celular.

Los términos "células T" y "linfocitos T" se usan indistintamente en este documento e incluyen células T auxiliares (células T CD4⁺) y células T citotóxicas (CTL, células T CD8⁺) que comprenden células T citolíticas.

Las células T pertenecen a un grupo de glóbulos blancos conocidos como linfocitos y juegan un papel central en la inmunidad mediada por células. Se pueden distinguir de otros tipos de linfocitos, tales como células B y células asesinas naturales por la presencia de un receptor especial en su superficie celular llamado receptores de células T (TCR). El timo es el principal órgano responsable de la maduración de las células T de las células T. Se han descubierto varios subconjuntos de células T, cada uno con una función distinta.

Las células T auxiliares ayudan a otros glóbulos blancos en procesos inmunológicos, incluyendo la maduración de células B en células plasmáticas y la activación de células T citotóxicas y macrófagos, entre otras funciones. Estas células también se conocen como células T CD4⁺ porque expresan la proteína CD4 en su superficie. Las células T auxiliares se activan cuando se presentan con antígenos peptídicos por moléculas MHC de clase II que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígeno (APC). Una vez activados, se dividen rápidamente y secretan pequeñas proteínas llamadas citoquinas que regulan o ayudan en la respuesta inmune activa.

Las células T citotóxicas destruyen células tumorales y células viralmente infectadas, y también están implicadas en el rechazo de trasplantes. Estas células también se conocen como células T CD8⁺, ya que expresan la glicoproteína CD8 en su superficie. Estas células reconocen sus dianas uniéndose al antígeno asociado con el MHC de clase I, que está presente en la superficie de casi todas las células del cuerpo.

Una mayoría de las células T tienen un receptor de células T (TCR) existente como un complejo de varias proteínas. El receptor de células T real se compone de dos cadenas peptídicas separadas, que se producen a partir de los genes independientes de receptores de células T alfa y beta (TCR α y TCR β) y se denominan cadenas de TCR α y β . Las células T $\gamma\delta$ (células T delta gamma) representan un pequeño subconjunto de células T que poseen un receptor de células T (TCR) distinto en su superficie. Sin embargo, en las células T $\gamma\delta$, el TCR está formado por una cadena γ y una cadena δ . Este grupo de células T es mucho menos común (2% del total de células T) que las células T $\alpha\beta$.

La estructura del receptor de células T es muy similar a los fragmentos Fab de inmunoglobulina, que son regiones definidas como la cadena ligera y pesada combinada de un brazo de anticuerpo. Cada cadena de TCR es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulina y posee un dominio (V) de variable de inmunoglobulina (Ig) N-terminal, un

dominio (C) de constante de Ig, una región transmembrana/ que atraviesa la membrana celular y una cola citoplasmática corta en el extremo C-terminal.

De acuerdo con la invención, el término "región variable de un receptor de células T" se refiere a los dominios variables de las cadenas de TCR.

- 5 El dominio variable tanto de la cadena α de TCR como de la cadena β tiene tres regiones determinantes de hipervariables o complementarias (CDR), mientras que la región variable de la cadena β tiene un área adicional de hipervariabilidad (HV4) que normalmente no contacta el antígeno y por lo tanto no se considera una CDR. CDR3 es la CDR principal responsable de reconocer el antígeno procesado, aunque también se ha demostrado que la CDR1 de la cadena α interactúa con la parte N-terminal del péptido antigénico, mientras que CDR1 de la cadena β interactúa con la parte C-terminal del péptido. Se cree que la CDR2 reconoce el MHC. No se cree que la CDR4 de la cadena β participe en el reconocimiento del antígeno, pero se ha demostrado que interactúa con los superantígenos.

De acuerdo con la invención, el término "al menos una de las secuencias CDR" significa preferiblemente al menos la secuencia CDR3. El término "secuencias CDR de una cadena de receptores de células T" se refiere preferiblemente a CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena α o cadena β de un receptor de células T.

- 15 El dominio constante del dominio TCR consiste en secuencias de conexión cortas en las que un residuo de cisteína forma enlaces disulfuro, que forma un enlace entre las dos cadenas.

- 20 Todas las células T se originan a partir de células madre hematopoyéticas en la médula ósea. Los progenitores hematopoyéticos derivados de células madre hematopoyéticas pueblan el timo y se expanden por división celular para generar una gran población de timocitos inmaduros. Los primeros timocitos no expresan ni CD4 ni CD8, y por lo tanto se clasifican como células doblemente negativas (CD4⁻ CD8⁻). A medida que avanza a través de su desarrollo, se convierten en timocitos doblemente positivos (CD4⁺ CD8⁺), y finalmente maduran a timocitos positivos simples (CD4⁺ CD8⁺ o CD4⁻CD8⁺) que luego son liberados del timo a los tejidos periféricos.

- 25 La primera señal en la activación de células T se proporciona mediante la unión del receptor de células T a un péptido corto presentado por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en otra célula. Esto asegura que sólo se activa una célula T con un TCR específico para ese péptido. La célula asociada suele ser una célula presentadora de antígenos profesional (APC), normalmente una célula dendrítica en el caso de respuestas ingenuas, aunque las células B y los macrófagos pueden ser APCs importantes. Los péptidos presentes en las células T CD8⁺ por moléculas del MHC clase I tienen una longitud de 8-10 aminoácidos; Los péptidos presentes en las células T CD4⁺ por moléculas del MHC clase II son más largos, ya que los extremos de la hendidura de unión de la molécula del MHC clase II están abiertos.

- 30 Las células T se pueden preparar generalmente in vitro o ex vivo, usando procedimientos estándar. Por ejemplo, las células T pueden estar presentes dentro (o aisladas de) médula ósea, sangre periférica o una fracción de médula ósea o sangre periférica de un mamífero, tal como un paciente, usando un sistema de separación de células comercialmente disponible. Alternativamente, las células T se pueden derivar de humanos relacionados o no relacionados, animales no humanos, líneas celulares o cultivos. Una "muestra que comprende células T" puede ser, por ejemplo, células mononucleares de sangre periférica (PBMC).

- 35 Las células T se pueden estimular con antígeno, péptido, ácido nucleico y/o una célula presentadora de antígeno (APC) que expresan un antígeno. Dicha estimulación se realiza bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la generación de células T que son específicas para un antígeno, un péptido y/o células presentadoras de un antígeno o un péptido.

- 40 La activación específica de células T CD4⁺ o CD8⁺ puede ser detectada de una variedad de maneras. Los métodos para detectar la activación de células T específicas incluyen la detección de la proliferación de células T, la producción de citoquinas (por ejemplo, linfoquinas) o la generación de actividad citolítica. Para las células T CD4⁺, un método preferido para detectar la activación de células T específicas es la detección de la proliferación de células T. Para las células T CD8⁺, un método preferido para detectar la activación específica de células T es la detección de la generación de actividad citolítica.

Con el fin de generar líneas de células T CD8⁺, se pueden usar células presentadoras de antígeno, preferiblemente células presentadoras de antígenos autólogas, transfectadas con un ácido nucleico que produce el antígeno, como células estimuladoras.

- 50 Los ácidos nucleicos tales como las cadenas de receptor de células T (TCR) codificadoras de ARN se pueden introducir en células linfoides tales como células T u otras células con potencial lítico. En una realización apropiada, las cadenas α y β de TCR se clonan a partir de una línea de células T específicas de antígeno y se usan para la terapia de células T adoptivas. Se describen en este documento receptores de células T específicos para un antígeno o péptido antigénico descrito en este documento. En general, los receptores de células T se describen en este documento que reconocen o

se unen a péptidos antigénicos presentes en el contexto de MHC. Los ácidos nucleicos que codifican las cadenas α y β de un receptor de células T, por ejemplo, un receptor de células T descrito en este documento, puede estar contenido en moléculas de ácido nucleico separadas tales como vectores de expresión o, alternativamente, en una molécula de ácido nucleico única. De acuerdo con lo anterior, el término "un ácido nucleico que codifica un receptor de células T" se refiere a moléculas de ácido nucleico que codifican las cadenas de receptores de células T en el mismo o preferiblemente en diferentes moléculas de ácido nucleico.

El término "célula inmunorreactiva reactiva con un péptido" se refiere a una célula inmunorreactiva que cuando reconoce el péptido, en particular si se presenta en el contexto de moléculas de MHC tales como en la superficie de células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células malignas o células infectadas por virus, ejerce funciones efectoras de células inmunorreactivas como se ha descrito anteriormente.

El término "receptor de células T reactivo con un péptido" se refiere a un receptor de células T que cuando está presente en una célula inmunorreactiva reconoce el péptido, en particular si se presenta en el contexto de moléculas de MHC tales como en la superficie de células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células malignas o células infectadas con virus, de manera que la célula inmunorreactiva ejerce funciones efectoras de células inmunorreactivas como se ha descrito anteriormente.

El término "célula T reactiva al antígeno" se refiere a una célula T que reconoce un antígeno si se presenta en el contexto de moléculas MHC tales como en la superficie de células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células malignas o células infectadas por virus y ejerce funciones efectoras de células T como se ha descrito anteriormente.

El término "célula linfóide específica de antígeno" se refiere a una célula linfóide que, en particular cuando se proporciona con un receptor de células T específico de antígeno, reconoce el antígeno si se presenta en el contexto de moléculas de MHC tales como en la superficie de células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células malignas o células infectadas con virus y preferiblemente ejerce funciones efectoras de células T como se ha descrito anteriormente. Se considera que las células T y otras células linfoides son específicas para el antígeno si las células destruyen células diana que expresan un antígeno y/o presentan un péptido antigénico. La especificidad de células T se puede evaluar usando cualquiera de una variedad de técnicas estándar, por ejemplo, dentro de un ensayo de liberación de cromo o ensayo de proliferación. Alternativamente, se puede medir la síntesis de linfoquinas (tales como interferón- γ)

El término "complejo principal de histocompatibilidad" y la abreviatura "MHC" incluyen moléculas MHC clase I y MHC clase II y se refieren a un complejo de genes que se produce en todos los vertebrados. Las proteínas o moléculas de MHC son importantes para la señalización entre linfocitos y células presentadoras de antígeno o células enfermas en reacciones inmunitarias, en donde las proteínas o moléculas de MHC unen péptidos y los presentan para su reconocimiento por receptores de células T. Las proteínas codificadas por el MHC se expresan en la superficie de las células y muestran tanto antígenos propios (fragmentos peptídicos de la misma célula) como antígenos no autónomos (por ejemplo, fragmentos de microorganismos invasores) a una célula T.

La región MHC se divide en tres subgrupos, clase I, clase II y clase III. Las proteínas MHC clase I contienen una cadena α y β 2-microglobulina (no parte del MHC codificado por el cromosoma 15). Presentan fragmentos de antígeno a células T citotóxicas. En la mayoría de las células del sistema inmune, específicamente en las células presentadoras de antígeno, las proteínas MHC de clase II contienen cadenas α y β y presentan fragmentos de antígeno a células T auxiliares. La región MHC de clase III codifica para otros componentes inmunes, tales como componentes del complemento y algunos que codifican citoquinas.

En seres humanos, los genes en la región del MHC que codifican las proteínas presentadoras de antígenos en la superficie celular se denominan como genes del antígeno leucocitario humano (HLA). Sin embargo, la abreviatura MHC se utiliza a menudo para referirse a los productos del gen HLA. Los genes HLA incluyen los nueve genes denominados MHC clásicos: [HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA, y HLA-DRB1.

En una realización preferida de la invención, una molécula de MHC es una molécula de HLA.

Por "célula caracterizada por la presentación de un antígeno", "célula presentadora de un antígeno", "antígeno presentado por una célula", "antígeno presentado" o expresiones similares se entiende una célula tal como una célula enferma tal como una célula infectada por virus o una célula maligna, o una célula presentadora de antígeno que presenta el antígeno que expresa o un fragmento derivado de dicho antígeno, por ejemplo, por procesamiento del antígeno, en el contexto de moléculas de MHC, en particular moléculas de MHC de Clase I. De manera similar, los términos "enfermedad caracterizada por la presentación de un antígeno" indican una enfermedad que implica células caracterizadas por la presentación de un antígeno, en particular con MHC de clase I. La presentación de un antígeno por una célula se puede realizar transfectando la célula con un ácido nucleico tal como ARN que codifica el antígeno.

Por "fragmento de un antígeno que se presenta" o expresiones similares se entiende que el fragmento se puede presentar por MHC clase I o clase II, preferiblemente MHC clase I, por ejemplo, cuando se adiciona directamente a las células presentadoras de antígeno. En una realización, el fragmento es un fragmento que se presenta naturalmente por células que expresan un antígeno.

5 Algunos métodos terapéuticos se basan en una reacción del sistema inmune de un paciente, que da como resultado una lisis de células enfermas que presentan un antígeno con MHC de clase I. A este respecto, por ejemplo, se pueden administrar linfocitos T citotóxicos autólogos específicos para un complejo de un péptido antigénico y una molécula de MHC a un paciente que tiene una enfermedad. Se conoce la producción de tales linfocitos T citotóxicos in vitro. Un ejemplo de un método de diferenciación de células T se puede encontrar en el documento WO-A-9633265. Generalmente, una muestra que contiene células tal como células sanguíneas se toma del paciente y las células se ponen en contacto con una célula que presenta el complejo y que puede causar la propagación de linfocitos T citotóxicos (por ejemplo, células dendríticas). La célula diana puede ser una célula transfectada tal como una célula COS. Estas células transfectadas presentan el complejo deseado en su superficie y, cuando se ponen en contacto con linfocitos T citotóxicos, estimulan la propagación de este último. Los linfocitos T citotóxicos autólogos expandidos por clonación se administran entonces al paciente.

En otro método de selección de linfocitos T citotóxicos, se usan tetrámeros fluorogénicos de complejos de péptido/molécula MHC de clase I para obtener clones de linfocitos T citotóxicos específicos (Altman et al. (1996), Science 274:94-96; Dunbar et al. (1998), Curr. Biol. 8:413-416, 1998).

Además, las células presentadoras del complejo deseado (por ejemplo, células dendríticas) se pueden combinar con linfocitos T citotóxicos de individuos sanos u otra especie (por ejemplo, ratón) que pueden dar lugar a la propagación de linfocitos T citotóxicos específicos con alta afinidad. El receptor de células T de alta afinidad de estos linfocitos T específicos propagados puede clonarse y opcionalmente humanizarse en una extensión diferente, y los receptores de células T así obtenidos se transducen a continuación por transferencia génica, por ejemplo, utilizando vectores retrovirales, en células T de pacientes. La transferencia adoptiva puede entonces llevarse a cabo utilizando estos linfocitos T modificados genéticamente (Stanislawski et al. (2001), Nat Immunol. 2:962-70; Kessels et al. (2001), Nat Immunol. 2:957-61).

Los linfocitos T citotóxicos también se pueden generar in vivo de una manera conocida per se. Un método utiliza células no proliferativas que expresan un complejo MHC de clase I/péptido. Las células usadas aquí serán aquellas que expresan normalmente el complejo, tales como células tumorales irradiadas o células transfectadas con uno o ambos genes necesarios para la presentación del complejo (esto es, el péptido antigénico y la molécula MHC presentadora). Otra forma preferida es la introducción de un antígeno en forma de ARN recombinante que puede ser introducido en células por transferencia liposómica o por electroporación, por ejemplo. Las células resultantes presentan el complejo de interés y son reconocidas por linfocitos T citotóxicos autólogos que luego se propagan.

Se puede conseguir un efecto similar combinando un antígeno o un péptido antigénico con un adyuvante con el fin de hacer posible la incorporación en células presentadoras de antígenos in vivo. El antígeno o péptido antigénico se puede representar como proteína, como ADN (por ejemplo, dentro de un vector) o como ARN. El antígeno se puede procesar para producir un péptido asociado para la molécula de MHC, mientras que se puede presentar un fragmento del mismo sin necesidad de procesamiento adicional. Este último es el caso en particular, si estos se pueden unir a moléculas de MHC. Se da preferencia a formas de administración en las que el antígeno completo es procesado in vivo por una célula dendrítica, ya que esto también puede producir respuestas de células T auxiliares que son necesarias para una respuesta inmune eficaz (Ossendorp et al., Immunol Lett. (2000), 74:75-9; Ossendorp et al. (1998), J. Exp. Med. 187:693-702. En general, es posible administrar una cantidad eficaz del antígeno asociado a tumor a un paciente mediante inyección intradérmica, por ejemplo. Sin embargo, la inyección también se puede llevar a cabo intranodalmente en un ganglio linfático (Maloy et al. (2001), Proc Natl Acad Sci USA 98:3299-303).

De acuerdo con la invención, se puede usar una "referencia" tal como una muestra de referencia o un organismo de referencia para correlacionar y comparar los resultados obtenidos en los métodos de la invención a partir de una muestra de ensayo o un organismo de ensayo. Por lo general, el organismo de referencia es un organismo sano, en particular un organismo que no padece una enfermedad tal como una enfermedad maligna o una enfermedad viral. Un "valor de referencia" o "nivel de referencia" se puede determinar a partir de una referencia empíricamente midiendo un número suficientemente grande de referencias. Preferiblemente, el valor de referencia se determina midiendo al menos 2, preferiblemente al menos 3, preferiblemente al menos 5, preferiblemente al menos 8, preferiblemente al menos 12, preferiblemente al menos 20, preferiblemente al menos 30, preferiblemente al menos 50, o preferiblemente al menos 100 referencias.

El término "inmunoglobulina" se refiere a proteínas de la superfamilia de inmunoglobulina, preferiblemente a receptores de antígenos tales como anticuerpos o al receptor de células B (BCR). Las inmunoglobulinas se caracterizan por un dominio estructural, esto es, el dominio de la inmunoglobulina, que tiene un pliegue de inmunoglobulina (Ig) característico. El término abarca inmunoglobulinas unidas a la membrana, así como inmunoglobulinas solubles. Las inmunoglobulinas unidas a membrana también se denominan inmunoglobulinas de superficie o inmunoglobulinas de membrana, que generalmente son parte del BCR. Las inmunoglobulinas solubles se denominan generalmente

anticuerpos. Las inmunoglobulinas generalmente comprenden varias cadenas, por lo general dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas que están unidas mediante enlaces disulfuro. Estas cadenas se componen principalmente de dominios de inmunoglobulina, tales como el dominio V_L (cadena ligera variable), dominio C_L (cadena ligera constante) y los dominios C_H (cadena pesada constante) C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} y C_{H4} . Hay cinco tipos de cadenas pesadas de inmunoglobulina de mamífero, esto es, α , δ , ϵ , γ y μ que explican las diferentes clases de anticuerpos, esto es, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. A diferencia de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas solubles, las cadenas pesadas de inmunoglobulinas de membrana o de superficie comprenden un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático corto en su extremo carboxi. En mamíferos hay dos tipos de cadenas ligeras, esto es, lambda y kappa. Las cadenas de inmunoglobulina comprenden una región variable y una región constante. La región constante se conserva esencialmente dentro de los diferentes isotipos de las inmunoglobulinas, en donde la parte variable es muy diversa y explica el reconocimiento de antígenos.

El término "anticuerpo" se refiere a una glicoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, e incluye cualquier molécula que comprende una parte de unión a antígeno del mismo. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales y fragmentos o derivados de los mismos, incluyendo, sin limitación, anticuerpos monoclonales humanos, anticuerpos monoclonales humanizados, anticuerpos monoclonales quiméricos, anticuerpos de cadena única, por ejemplo, fragmentos de anticuerpo unidos a antígenos y scFv tales como fragmentos Fab y Fab' y también incluye todas las formas recombinantes de anticuerpos, por ejemplo, anticuerpos expresados en procariontes, anticuerpos no glicosilados y cualquier fragmento y derivado de anticuerpo que se une al antígeno. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de cadena pesada (abreviada en este documento como V_H) y una región constante de cadena pesada. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de cadena ligera (abreviada en este documento como V_L) y una región constante de cadena ligera. Las regiones V_H y V_L se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que son más conservadas, denominadas regiones de marco (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDR y cuatro FRs, dispuestas de terminal amino a terminal carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interactúa con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos o factores huésped, incluyendo diversas células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema clásico de complemento.

De acuerdo con la presente invención, un receptor de células T o un anticuerpo es capaz de unirse a una diana predeterminada si tiene una afinidad significativa para dicho objetivo predeterminado y se une a dicho objetivo predeterminado en ensayos estándar. La "afinidad" o "afinidad de unión" se mide a menudo por constante de disociación de equilibrio (K_D). Un receptor de células T o un anticuerpo no es (sustancialmente) capaz de unirse a una diana si no tiene afinidad significativa para dicha diana y no se une significativamente a dicha diana en ensayos convencionales.

Un receptor de células T o un anticuerpo es preferiblemente capaz de unirse específicamente a una diana predeterminada. Un receptor de células T o un anticuerpo es específico para una diana predeterminada si es capaz de unirse a dicha diana predeterminada mientras que no es (sustancialmente) capaz de unirse a otras dianas, es decir, no tiene afinidad significativa con otras dianas y no se une significativamente a otras dianas en ensayos estándar.

El término "inmunológicamente equivalente" significa que la molécula inmunológicamente equivalente tal como la secuencia de aminoácidos inmunológicamente equivalente exhibe las mismas o esencialmente las mismas propiedades inmunológicas y/o ejerce los mismos o esencialmente los mismos efectos inmunológicos, por ejemplo, con respecto al tipo de efecto inmunológico tal como la inducción de una respuesta inmune humoral y/o celular, la fuerza y/o duración de la reacción inmune inducida, o la especificidad de la reacción inmune inducida. En el contexto de la presente invención, el término "inmunológicamente equivalente" se usa preferiblemente con respecto a los efectos inmunológicos o propiedades de un péptido o variante de péptido usado para la inmunización. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos es inmunológicamente equivalente a una secuencia de aminoácidos de referencia si dicha secuencia de aminoácidos cuando se expone al sistema inmune de un sujeto induce una reacción inmune que tiene una especificidad de reacción con la secuencia de aminoácidos de referencia.

El término "funciones efectoras inmunitarias" en el contexto de la presente invención incluye cualesquiera funciones mediadas por componentes del sistema inmune que resultan, por ejemplo, en la muerte de células infectadas por virus o células tumorales, o en la inhibición de tumores de crecimiento y/o inhibición del desarrollo del tumor, incluyendo la inhibición de la diseminación del tumor y la metástasis. Preferiblemente, las funciones efectoras inmunitarias en el contexto de la presente invención son funciones efectoras mediadas por células T. Tales funciones comprenden en el caso de una célula T auxiliar (célula T $CD4^+$) el reconocimiento de un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno en el contexto de moléculas MHC de clase II por receptores de células T, la liberación de citocinas y/o activación de linfocitos $CD8^+$ (CTL) y/o células B, y en el caso de CTL el reconocimiento de un antígeno o un péptido antigénico derivado de un antígeno en el contexto de moléculas de MHC clase I por receptores de células T, la eliminación de células presentadas en el contexto de las moléculas de MHC de clase I, esto es, células caracterizadas por la presentación de un antígeno con MHC de clase I, por ejemplo, a través de apoptosis o lisis de células mediadas

por perforina, producción de citoquinas tales como IFN- γ y TNF- α , y la muerte citolítica específica de las células diana que expresan el antígeno.

El término "receptor de células T que tiene la especificidad de otro receptor de células T" significa que los dos receptores de células T, en particular cuando están presentes en una célula inmunorreactiva, reconocen el mismo epítipo, en particular cuando se presentan en el contexto de moléculas de MHC tales como en la superficie de células presentadoras de antígeno o células enfermas tales como células infectadas con virus o células malignas y proporcionan preferiblemente la célula inmunorreactiva con funciones efectoras como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, la especificidad de unión y/o la afinidad de unión de los receptores de células T son similares o idénticas. En una realización preferida, un "receptor de células T que tiene la especificidad de otro receptor de células T" se refiere a un receptor de células T que comprende al menos las regiones CDR, preferiblemente al menos la región variable del otro receptor de células T. En una realización, los dos receptores de células T son esencialmente idénticos o idénticos.

De acuerdo con la invención, un ácido nucleico es preferiblemente ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), más preferiblemente ARN, más preferiblemente ARN transcrito in vitro (ARN IVT). Los ácidos nucleicos incluyen de acuerdo con la invención ADN genómico, ADNc, ARNm, moléculas preparadas de forma recombinante y sintetizadas químicamente. Un ácido nucleico puede de acuerdo con la invención estar en forma de una molécula que es monocatenaria o bicatenaria y lineal o cerrada covalentemente para formar un círculo. Se puede emplear un nucleico para su introducción en, esto es, transfección de células, por ejemplo, en la forma de ARN que se puede preparar mediante transcripción in vitro a partir de una plantilla de ADN. Además, el ARN se puede modificar antes de su aplicación por secuencias estabilizadoras, taponamiento y poliadenilación.

Los ácidos nucleicos descritos en este documento pueden estar comprendidos en un vector. El término "vector", como se utiliza en este documento, incluye cualquier vector conocido para el experto en la materia incluyendo vectores plasmídicos, vectores cósmidos, vectores fago tales como fago lambda, vectores virales tales como vectores adenovirales o baculovíricos o vectores cromosómicos artificiales tales como cromosomas bacterianos artificiales (BAC), cromosomas artificiales de levadura (YAC), o cromosomas artificiales P1 (PAC). Dichos vectores incluyen expresión, así como vectores de clonación. Los vectores de expresión comprenden plásmidos, así como vectores virales y generalmente contienen una secuencia codificante deseada y secuencias de ADN apropiadas necesarias para la expresión de la secuencia codificante unida operativamente en un organismo huésped particular (por ejemplo, bacterias, levaduras, plantas, insectos o mamíferos) o en sistemas de expresión in vitro. Los vectores de clonación se utilizan generalmente para generar y amplificar un cierto fragmento de ADN deseado y pueden carecer de secuencias funcionales necesarias para la expresión de los fragmentos de ADN deseados.

Como vector para la expresión de un receptor de células T, cualquiera de un tipo de vector en el que las cadenas de receptor de células T están presentes en diferentes vectores o un tipo de vector en el que las cadenas de receptor de células T están presentes en el mismo vector puede ser usado.

En los casos de la invención en los que una molécula de MHC presenta un antígeno o un péptido antigénico, un ácido nucleico también puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica dicha molécula de MHC. La secuencia de ácido nucleico que codifica la molécula de MHC puede estar presente en la misma molécula de ácido nucleico que la secuencia de ácido nucleico que codifica para el antígeno o el péptido antigénico o ambas secuencias de ácido nucleico pueden estar presentes en diferentes moléculas de ácido nucleico. En este último caso, las dos moléculas de ácido nucleico pueden cotransfectarse en una célula. Si una célula huésped no expresa ni el antígeno ni el péptido antigénico ni la molécula del MHC, ambas secuencias de ácido nucleico que codifican por lo tanto se pueden transfectar en la célula ya sea en la misma molécula de ácido nucleico o en diferentes moléculas de ácido nucleico. Si la célula ya expresa la molécula de MHC, sólo la secuencia de ácido nucleico que codifica para el antígeno o el péptido antigénico se puede transfectar en la célula.

Como se usa en este documento, el término "ARN" significa una molécula que comprende al menos un residuo de ribonucleótido. Por "ribonucleótido" se entiende un nucleótido con un grupo hidroxilo en la posición 2' de una unidad estructural beta-D-ribo-furanosa. El término incluye ARN bicatenario, ARN monocatenario, ARN aislado, tal como ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de forma recombinante, así como ARN alterado que difiere del ARN de origen natural por adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos. Tales alteraciones pueden incluir la adición de material no nucleótido, tal como al extremo o los extremos de un ARN o internamente, por ejemplo, en uno o más nucleótidos del ARN. Los nucleótidos en moléculas de ARN también pueden comprender nucleótidos no estándar, tales como nucleótidos no naturales o nucleótidos o desoxinucleótidos sintetizados químicamente. Estos ARN alterados se pueden denominar como análogos o análogos del ARN de origen natural.

De acuerdo con la presente invención, el término "ARN" incluye y preferiblemente se refiere a "ARNm" que significa "ARN mensajero" y se refiere a un "transcrito" que se puede producir usando ADN como plantilla y que codifica un péptido o proteína. El ARNm por lo general comprende una región no traducida 5', una región codificante de proteína o péptido y una región no traducida 3'. El ARNm tiene un tiempo medio limitado en las células e in vitro. Preferiblemente, el ARNm se produce mediante transcripción in vitro usando una plantilla de ADN. En una realización de la invención, el ARN que se va a introducir en una célula se obtiene mediante transcripción in vitro de una plantilla de ADN apropiada.

En el contexto de la presente invención, el término "transcripción" se refiere a un procedimiento, en el que el código genético en una secuencia de ADN se transcribe en ARN. Posteriormente, el ARN puede traducirse en proteína. De acuerdo con la presente invención, el término "transcripción" comprende "transcripción in vitro", en el que el término "transcripción in vitro" se refiere a un procedimiento en el que ARN, en particular ARNm, se sintetiza in vitro en un sistema libre de células, preferiblemente usando extractos celulares apropiados. Preferiblemente, se aplican vectores de clonación para la generación de transcritos. Estos vectores de clonación se designan generalmente como vectores de transcripción y están de acuerdo con la presente invención abarcados por el término "vector". De acuerdo con la presente invención, el ARN se puede obtener mediante transcripción in vitro de una plantilla de ADN apropiada. El promotor para controlar la transcripción puede ser cualquier promotor para cualquier ARN polimerasa. Ejemplos particulares de ARN polimerasas son las ARN polimerasas T7, T3 y SP6. Se puede obtener una plantilla de ADN para transcripción in vitro clonando un ácido nucleico, en particular ADNc, e introduciéndolo en un vector apropiado para la transcripción in vitro. El ADNc se puede obtener por transcripción inversa de ARN. Preferiblemente, se usan vectores de clonación para producir transcritos que generalmente se designan como vectores de transcripción.

El modelo de vector que contiene ADNc puede comprender vectores que llevan diferentes insertos de ADNc que después de la transcripción da como resultado una población de diferentes moléculas de ARN opcionalmente capaces de expresar diferentes factores o pueden comprender vectores que portan sólo una especie de inserto de ADNc que tras la transcripción sólo da como resultado una población de una especie de ARN capaz de expresar sólo un factor. De este modo, es posible producir ARN capaz de expresar un solo factor o producir composiciones de diferentes ARN.

Los ácidos nucleicos descritos de acuerdo con la invención se han aislado preferiblemente. El término "ácido nucleico aislado" significa de acuerdo con la invención que el ácido nucleico fue (i) amplificado in vitro, por ejemplo, por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), (ii) producido de forma recombinante por clonación, (iii) purificado, por ejemplo, por escisión y fraccionamiento electroforético en gel, o (iv) sintetizado, por ejemplo, por síntesis química. Un ácido nucleico aislado es un ácido nucleico que está disponible para la manipulación mediante técnicas de ADN recombinante.

Los ácidos nucleicos pueden, de acuerdo con la invención, estar presentes solos o en combinación con otros ácidos nucleicos, que pueden ser homólogos o heterólogos. En realizaciones preferidas, un ácido nucleico está funcionalmente unido a secuencias de control de expresión que pueden ser homólogas o heterólogas con respecto a dicho ácido nucleico. El término "homólogo" significa que los ácidos nucleicos están también funcionalmente ligados de forma natural y el término "heterólogo" significa que los ácidos nucleicos no están funcionalmente unidos de forma natural.

Un ácido nucleico y una secuencia de control de expresión están "funcionalmente" unidos entre sí, si están unidos covalentemente entre sí de tal manera que la expresión o transcripción de dicho ácido nucleico está bajo el control o bajo la influencia de dicha secuencia de control de expresión. Si el ácido nucleico que se va a traducirse en una proteína funcional, entonces, con una secuencia de control de expresión unida funcionalmente a una secuencia codificante, la inducción de dicha secuencia de control de expresión da como resultado la transcripción de dicho ácido nucleico, sin causar un cambio de marco en la secuencia codificante o dicha secuencia codificante no es capaz de ser traducida a la proteína o péptido deseado.

El término "secuencia de control de expresión" o "elemento de control de expresión" comprende de acuerdo con la invención promotores, sitios de unión a ribosomas, potenciadores y otros elementos de control que regulan la transcripción de un gen o la traducción de un ARNm. En realizaciones particulares de la invención, las secuencias de control de expresión pueden ser reguladas. La estructura exacta de las secuencias de control de la expresión puede variar en función de la especie o tipo de célula, pero generalmente comprende secuencias no transcritas en 5' y no traducidas en 5' y 3' que están implicadas en la iniciación de la transcripción y la traducción respectivamente, tales como caja TATA, secuencia taponadora, secuencia CAAT, y similares. Más específicamente, las secuencias de control de expresión no transcritas en 5' comprenden una región promotora que incluye una secuencia promotora para el control transcripcional del ácido nucleico unido funcionalmente. Las secuencias de control de expresión también pueden comprender secuencias potenciadoras o secuencias activadoras en dirección 5'.

De acuerdo con la invención, el término "promotor" o "región promotora" se refiere a una secuencia de ácido nucleico que está situada en dirección 5' (5') con respecto a la secuencia de ácido nucleico que se expresa y controla la expresión de la secuencia proporcionando un reconocimiento y sitio de unión para ARN-polimerasa. La "región promotora" puede incluir sitios de reconocimiento y unión adicionales para otros factores que están implicados en la regulación de la transcripción de un gen. Un promotor puede controlar la transcripción de un gen procariótico o eucariótico. Además, un promotor puede ser "inducible" y puede iniciar la transcripción en respuesta a un agente inductor o puede ser "constitutivo" si la transcripción no está controlada por un agente inductor. Un gen que está bajo el control de un promotor inducible no se expresa o sólo se expresa en una pequeña extensión si un agente inductor está ausente. En presencia del agente inductor, el gen se activa o el nivel de transcripción aumenta. Esto está mediado, en general, por unión de un factor de transcripción específico.

Los promotores que se prefieren de acuerdo con la invención incluyen promotores para la polimerasa SP6, T3 y T7, promotor de ARN U6 humano, promotor CMV, y promotores híbridos artificiales de los mismos (por ejemplo, CMV) donde una parte o partes están fusionadas a una parte o partes de promotores de genes de otras proteínas celulares

tales como, por ejemplo, GAPDH humana (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), e incluyendo o no incluyendo un intrón o intrones adicionales.

El término "expresión" se usa en este documento en su significado más amplio y comprende la producción de ARN o de ARN y proteína o péptido. Con respecto al ARN, el término "expresión" o "traducción" se refiere en particular a la producción de péptidos o proteínas. La expresión puede ser transitoria o puede ser estable. De acuerdo con la invención, el término expresión también incluye una "expresión aberrante" o "expresión anormal".

"Expresión aberrante" o "expresión anormal" significa de acuerdo con la invención que la expresión se altera, preferiblemente aumentada, en comparación con una referencia, por ejemplo, un estado en un sujeto que no tiene una enfermedad asociada con expresión aberrante o anormal de una cierta proteína, por ejemplo, un antígeno asociado a tumor. Un aumento en la expresión se refiere a un aumento de al menos 10%, en particular al menos 20%, al menos 50% o al menos 100%, o más. En una realización, la expresión sólo se encuentra en un tejido enfermo, mientras que la expresión en un tejido sano se reprime.

El término "específicamente expresado" significa que una proteína está esencialmente expresada solamente en un tejido u órgano específico. Por ejemplo, un antígeno asociado a tumor expresado específicamente en mucosa gástrica significa que dicha proteína se expresa principalmente en la mucosa gástrica y no se expresa en otros tejidos o no se expresa de forma significativa en otros tipos de tejidos u órganos. De este modo, una proteína que se expresa exclusivamente en células de la mucosa gástrica y en una medida significativamente menor en cualquier otro tejido, tal como el testículo, se expresa específicamente en células de la mucosa gástrica. En algunas realizaciones, también se puede expresar específicamente un antígeno asociado a tumor en condiciones normales en más de un tipo u órgano de tejido, tal como en 2 o 3 tipos u órganos de tejido, pero preferiblemente en no más de 3 tipos diferentes de tejidos u órganos. En este caso, el antígeno asociado a tumor se expresa entonces expresamente en estos órganos. Por ejemplo, si un antígeno asociado a tumor se expresa en condiciones normales, preferiblemente en una extensión aproximadamente igual en pulmón y estómago, dicho antígeno asociado a tumor se expresa específicamente en pulmón y estómago.

El término "traducción" de acuerdo con la invención se refiere al procedimiento en los ribosomas de una célula mediante la cual una cadena de ARN mensajero dirige el ensamblaje de una secuencia de aminoácidos para formar una proteína o un péptido.

De acuerdo con la invención, el término "codificación de ácido nucleico codificante" significa que el ácido nucleico, si está presente en el entorno apropiado, preferiblemente dentro de una célula, puede expresarse para producir una proteína o péptido que codifica.

De acuerdo con la invención, la estabilidad y la eficacia de la traducción del ARN introducido en una célula se pueden modificar según se requiera. Por ejemplo, el ARN se pueden estabilizar y su traducción aumentada por una o más modificaciones que tienen efectos estabilizadores y/o aumento de la eficacia de la traducción del ARN. Tales modificaciones se describen, por ejemplo, en el documento PCT/EP2006/009448 incorporado en este documento como referencia.

Por ejemplo, el ARN que tiene una secuencia poly-A no enmascarada se traduce más eficientemente que el ARN que tiene una secuencia poly-A enmascarada. El término "secuencia poly-A" o "poly-A+" se refiere a una secuencia de residuos de adenilo (A) que por lo general se encuentra en el extremo 3' de una molécula de ARN y "secuencia poly-A no enmascarada" significa que la secuencia poly-A en el extremo 3' de una molécula de ARN termina con una A de la secuencia poly-A y no es seguida por nucleótidos distintos de A situados en el extremo 3', esto es, en dirección 3', de la secuencia poly-A. Además, una secuencia de poly-A larga de aproximadamente 120 pares de bases da como resultado una estabilidad transcripcional óptima y una eficacia de traducción del ARN.

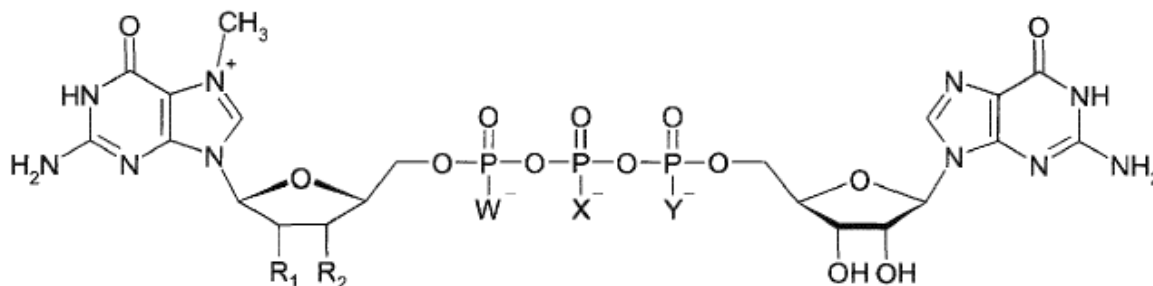
Por lo tanto, con el fin de aumentar la estabilidad y/o la expresión del ARN utilizado de acuerdo con la presente invención, puede ser modificado para estar presente junto con una secuencia poly-A, preferiblemente con una longitud de 10 a 500, más preferiblemente de 30 a 300, incluso más preferiblemente de 65 a 200 y especialmente de 100 a 150 residuos de adenosina. En una realización especialmente preferida, la secuencia poly-A tiene una longitud de aproximadamente 120 residuos de adenosina. Para aumentar adicionalmente la estabilidad y/o la expresión del ARN utilizado de acuerdo con la invención, la secuencia poly-A se puede desenmascarar.

Además, la incorporación de una región no traducida en 3' (UTR) en la región no traducida en 3' de una molécula de ARN puede dar como resultado una mejora en la eficacia de la traducción. Se puede conseguir un efecto sinérgico incorporando dos o más de tales regiones no traducidas en 3'. Las regiones no traducidas en 3' pueden ser autólogas o heterólogas al ARN en el que se introducen. En una realización particular, la región no traducida en 3' se deriva del gen de la β -globina humana.

Una combinación de las modificaciones descritas anteriormente, esto es, la incorporación de una secuencia poly-A, el desenmascaramiento de una secuencia poly-A y la incorporación de una o más regiones no traducidas en 3', tiene una influencia sinérgica sobre la estabilidad del ARN y aumento de la eficiencia de la traducción.

Con el fin de aumentar la expresión del ARN utilizado de acuerdo con la presente invención, se puede modificar dentro de la región codificante, esto es, la secuencia que codifica el factor expresado, preferiblemente sin alterar la secuencia del factor expresado, para aumentar el contenido de GC y de este modo, mejorar la traducción en las células.

- 5 En realizaciones adicionales de la invención, el ARN que se va a introducir en una célula tiene, en su extremo 5', una estructura Cap o una secuencia reguladora, que promueve la traducción en la célula huésped. Preferiblemente, el ARN está tapado en su extremo 5' por una 7-metilguanosina opcionalmente modificada unida por un puente 5'-5' al primer nucleótido transcrito de la cadena de ARNm. Preferiblemente, el extremo 5' del ARN incluye una estructura Cap que tiene la siguiente fórmula general:



- 10 en la que R_1 y R_2 son independientemente hidroxilo o metoxi y W-, X- e Y- son independientemente oxígeno o azufre. En una realización preferida, R_1 y R_2 son hidroxilo y W-, X- e Y- son oxígeno. En una realización preferida adicional, uno de R_1 y R_2 , preferiblemente R_1 es hidroxilo y el otro es metoxi y W-, X- e Y- son oxígeno. En una realización preferida adicional, uno de R_1 y R_2 , preferiblemente R_2 es hidroxilo y el otro es metoxi y uno de W-, X e Y-, preferiblemente X- es azufre mientras que el otro es oxígeno. En todas las realizaciones descritas anteriormente, en particular en aquellas realizaciones donde X- se define como azufre, X- puede ser alternativamente boro o selenio.

En la fórmula anterior, el nucleótido en el lado derecho está conectado a la cadena de ARN a través de su grupo 3'.

Esas estructuras Cap en las que al menos uno de W-, X- e Y- es azufre, esto es, que tienen una unidad estructural fosforotioato, existen en diferentes formas diastereoisómeras, todas las cuales están incluidas en este documento. Además, la presente invención abarca todos los tautómeros y estereoisómeros de la fórmula anterior.

Naturalmente, si de acuerdo con la presente invención se desea disminuir la estabilidad y/o la eficacia de la traducción del ARN, es posible modificar el ARN para interferir con la función de los elementos como se ha descrito anteriormente, incrementando la estabilidad y/o eficacia de la traducción del ARN.

- 25 De acuerdo con la presente invención, se puede usar cualquier técnica útil para introducir, esto es, transferir o transfectar, ácidos nucleicos en células. Preferiblemente, el ARN se transfecta en células mediante técnicas estándar. Tales técnicas incluyen electroporación, lipofección y microinyección. En una realización particularmente preferida de la presente invención, el ARN se introduce en células por electroporación.

- 30 La electroporación o electroporación se refiere a un aumento significativo de la conductividad eléctrica y la permeabilidad de la membrana plasmática celular causada por un campo eléctrico aplicado externamente. Se utiliza generalmente en biología molecular como una manera de introducir algo de sustancia en una célula.

- 35 La electroporación se hace habitualmente con electroporadores, aparatos que crean un campo electromagnético en la solución celular. La suspensión de células se pipetea en una cubeta de vidrio o plástico que tiene dos electrodos de aluminio en sus lados. Para la electroporación, se usa por lo general una suspensión celular de aproximadamente 50 microlitros. Antes de la electroporación se mezcla con el ácido nucleico que se va a transfectar. La mezcla se pipetea en la cubeta, se ajusta la tensión y la capacitancia y se inserta la cubeta en el electroporador. Preferiblemente, el medio líquido se adiciona inmediatamente después de la electroporación (en la cubeta o en un tubo eppendorf) y el tubo se incuba a la temperatura óptima de las células durante una hora o más para permitir la recuperación de las células y opcionalmente la expresión de resistencia a los antibióticos.

- 40 De acuerdo con la invención, se prefiere que la introducción de ácido nucleico que codifica una proteína o péptido en células da como resultado la expresión de dicha proteína o péptido.

El término "péptido" comprende oligo y polipéptidos y se refiere a sustancias que comprenden dos o más, preferiblemente 3 o más, preferiblemente 4 o más, preferiblemente 6 o más, preferiblemente 8 o más, preferiblemente 9 o más, preferiblemente 10 o más, preferiblemente 13 o más, preferiblemente 16 más, preferiblemente 21 o más y hasta preferiblemente 8, 10, 20, 30, 40 o 50, en particular 100 aminoácidos unidos covalentemente por enlaces peptídicos. El

término "proteína" se refiere a péptidos grandes, preferiblemente a péptidos con más de 100 residuos de aminoácidos, pero en general los términos "péptidos" y "proteínas" son sinónimos y se usan indistintamente en este documento.

Preferiblemente, se han aislado las proteínas y péptidos descritos de acuerdo con la invención. Los términos "proteína aislada" o "péptido aislado" significan que la proteína o péptido ha sido separado de su entorno natural. Una proteína o péptido aislado puede estar en un estado esencialmente purificado. El término "esencialmente purificado" significa que la proteína o péptido está esencialmente libre de otras sustancias con las que está asociado en la naturaleza o in vivo.

La enseñanza dada en este documento con respecto a secuencias de aminoácidos específicas, por ejemplo, Los que se muestran en el listado de secuencias, deben ser interpretados de modo que se refieran también a modificaciones, esto es, variantes, de dichas secuencias específicas que resultan en secuencias que son funcionalmente equivalentes a dichas secuencias específicas, por ejemplo, secuencias de aminoácidos que presentan propiedades idénticas o similares a las de las secuencias de aminoácidos específicas. Una propiedad importante es retener la unión de un péptido a una molécula de MHC y/o a un receptor de células T o de un receptor de células T a su diana o para mantener las funciones efectoras de una célula T. Preferiblemente, una secuencia modificada con respecto a una secuencia específica, cuando reemplaza la secuencia específica en un receptor de células T retiene la unión de dicho receptor de células T a la diana y preferiblemente funciona de dicho receptor de células T o células T que llevan el receptor de células T como se describe en este documento.

Los expertos en la técnica apreciarán que en particular las secuencias de las secuencias CDR, regiones hipervariables y variables se pueden modificar sin perder la capacidad de unirse a una diana. Por ejemplo, las secuencias CDR serán ya sea idénticas o altamente homólogas a las secuencias CDR especificadas en este documento.

Una "variante" de péptido puede retener la inmunogenicidad de un péptido dado (por ejemplo, la capacidad de la variante para reaccionar con líneas o clones de células T no disminuye sustancialmente con relación al péptido dado). En otras palabras, la capacidad de una variante para reaccionar con líneas o clones de células T puede ser aumentada o no cambiada, con relación al péptido dado, o se puede disminuir en menos del 50%, y preferiblemente menos del 20%, con respecto al péptido dado.

Una variante se puede identificar evaluando su capacidad para unirse a una molécula de MHC. En una realización preferida, un péptido variante tiene una modificación tal que la capacidad del péptido variante para unirse a una molécula de MHC se incrementa con relación al péptido dado. La capacidad del péptido variante para unirse a una molécula de MHC se puede aumentar al menos 2 veces, preferiblemente al menos 3 veces, 4 veces o 5 veces con respecto a la de un péptido dado. De acuerdo con lo anterior, dentro de ciertas realizaciones preferidas, un péptido comprende una variante en la que reside 1 a 3 aminoácidos dentro de una parte inmunogénica, son sustituidos de manera que la capacidad de reaccionar con líneas o clones de células T es estadísticamente mayor que la del péptido no modificado. Tales sustituciones están preferiblemente situadas dentro de un sitio de unión a MHC del péptido. Las sustituciones preferidas permiten un aumento de la unión a las moléculas del MHC clase I o clase II. Ciertas variantes contienen sustituciones conservadoras.

Por "altamente homólogo" se contempla que se pueden hacer de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 4, tales como 1 a 3 o 1 ó 2 sustituciones.

El término "variante" de acuerdo con la invención también incluye mutantes, variantes de empalme, conformaciones, isoformas, variantes alélicas, variantes de especies y homólogos de especies, en particular los que están naturalmente presentes. Una variante alélica se refiere a una alteración en la secuencia normal de un gen, cuya significación a menudo no está clara. La secuenciación genética completa a menudo identifica numerosas variantes alélicas para un gen dado. Un homólogo de especie es un ácido nucleico o secuencia de aminoácidos con una especie diferente de origen a la de un ácido nucleico dado o secuencia de aminoácidos.

Para los propósitos de la presente invención, las "variantes" de una secuencia de aminoácidos comprenden variantes de inserción de aminoácidos, variantes de adición de aminoácidos, variantes de delección de aminoácidos y/o variantes de sustitución de aminoácidos. Las variantes de delección de aminoácidos que comprenden la delección en el extremo N-terminal y/o C-terminal de la proteína también se denominan variantes de truncamiento N-terminal y/o C-terminal.

Las variantes de inserción de aminoácidos comprenden inserciones de uno o dos o más aminoácidos en una secuencia de aminoácidos particular. En el caso de variantes de secuencia de aminoácidos que tienen una inserción, se insertan uno o más residuos de aminoácidos en un sitio particular en una secuencia de aminoácidos, aunque también es posible la inserción aleatoria con una selección apropiada del producto resultante.

Las variantes de adición de aminoácidos comprenden fusiones amino y/o carboxi terminales de uno o más aminoácidos, tales como 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50 o más aminoácidos.

Las variantes de delección de aminoácidos se caracterizan por la eliminación de uno o más aminoácidos de la secuencia, tal como mediante la eliminación de 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 50 o más aminoácidos. Las delecciones pueden estar en cualquier posición de la proteína.

Las variantes de sustitución de aminoácidos se caracterizan por al menos un residuo en la secuencia que se retira y se inserta otro residuo en su lugar. Se da preferencia a las modificaciones que están en posiciones en la secuencia de aminoácidos que no se conservan entre proteínas homólogas o péptidos y/o reemplazar aminoácidos por otros que tienen propiedades similares. Preferiblemente, los cambios de aminoácidos en las variantes de proteínas son cambios conservadores de aminoácidos, esto es, sustituciones de aminoácidos cargados de forma similar o no cargados. Un cambio conservador de aminoácidos implica la sustitución de una familia de aminoácidos que están relacionados en sus cadenas laterales. Los aminoácidos de origen natural se dividen generalmente en cuatro familias: aminoácidos ácidos (aspartato, glutamato), básicos (lisina, arginina, histidina), no polares (alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano) y polares no cargados (glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina). La fenilalanina, el triptófano y la tirosina se clasifican a veces conjuntamente como aminoácidos aromáticos.

Preferiblemente, el grado de similitud, preferiblemente la identidad entre una secuencia de aminoácidos dada y una secuencia de aminoácidos que es una variante de dicha secuencia de aminoácidos dada será al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%. El grado de similitud o identidad se da preferiblemente para una región de aminoácidos que es al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o aproximadamente 100% de la longitud total de la secuencia de aminoácidos de referencia. Por ejemplo, si la secuencia de aminoácidos de referencia consiste en 200 aminoácidos, el grado de similitud o identidad se da preferiblemente por al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 60, al menos aproximadamente 80, al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 120, al menos aproximadamente 140, al menos aproximadamente 160, al menos aproximadamente 180, o aproximadamente 200 aminoácidos, preferiblemente aminoácidos continuos. En realizaciones preferidas, el grado de similitud o identidad se da para la longitud total de la secuencia de aminoácidos de referencia. La alineación para determinar la similitud de secuencia, preferiblemente la identidad de secuencia se puede hacer con herramientas conocidas en la técnica, preferiblemente usando la mejor alineación de secuencias, por ejemplo, usando Align, usando parámetros estándar, preferiblemente EMBOSS:: needle, Matrix: Blosum62, Gap Open 10.0, Gap Extend 0.5.

"Similitud de secuencia" indica el porcentaje de aminoácidos que ya sea son idénticos o que representan sustituciones conservadoras de aminoácidos. La "identidad de secuencia" entre dos secuencias de aminoácidos indica el porcentaje de aminoácidos o nucleótidos que son idénticos entre las secuencias.

El término "identidad de porcentaje" pretende indicar un porcentaje de residuos de aminoácidos que son idénticos entre las dos secuencias que se van a comparar, obtenidos después de la mejor alineación, siendo este porcentaje puramente estadístico y estando distribuidas las diferencias entre las dos secuencias aleatoriamente y en toda su longitud. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de aminoácidos se llevan a cabo convencionalmente comparando estas secuencias después de haberlas alineadas óptimamente, realizándose dicha comparación por segmento o por "ventana de comparación" para identificar y comparar regiones locales de similitud de secuencia. La alineación óptima de las secuencias para la comparación se puede producir, además manualmente, por medio del algoritmo de homología local de Smith and Waterman, 1981, *Ads App. Math.* 2, 482, by means of the local homology algorithm of Neddleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443, by means of the similarity search method of Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 85, 2444, o mediante programas informáticos que utilizan estos algoritmos ((GAP, BESTFIT, FASTA, BLAST P, BLAST N and TFASTA en Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, Wis.).

El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones idénticas entre las dos secuencias que se comparan, dividiendo este número por el número de posiciones comparadas y multiplicando el resultado obtenido por 100 para obtener el porcentaje de identidad entre estas dos secuencias.

Las secuencias de aminoácidos homólogas presentan de acuerdo con la invención al menos un al menos 40%, en particular al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% y preferiblemente al menos 95%, al menos 98 o al menos 99% de identidad de los residuos de aminoácidos.

Las variantes de secuencia de aminoácidos descritas en este documento se pueden preparar fácilmente por el experto en la materia, por ejemplo, mediante manipulación de ADN recombinante. La manipulación de secuencias de ADN para preparar proteínas y péptidos que tienen sustituciones, adiciones, inserciones o deleciones, se describe en detalle en Sambrook et al. (1989), por ejemplo. Además, los péptidos y variantes de aminoácidos descritos en este documento se pueden preparar fácilmente con la ayuda de técnicas conocidas de síntesis de péptidos tales como, por ejemplo, mediante síntesis en fase sólida y métodos similares.

La invención incluye derivados de los péptidos o proteínas descritos en este documento que están comprendidos por los términos "péptido" y "proteína". De acuerdo con la invención, los "derivados" de proteínas y péptidos son formas modificadas de proteínas y péptidos. Tales modificaciones incluyen cualquier modificación química y comprenden sustituciones, supresiones y/o adiciones individuales o múltiples de cualquier molécula asociada con la proteína o péptido, tales como carbohidratos, lípidos y/o proteínas o péptidos. En una realización, los "derivados" de proteínas o

- péptidos incluyen aquellos análogos modificados resultantes de la glicosilación, acetilación, fosforilación, amidación, palmitoilación, miristoilación, isoprenilación, lipidación, alquilación, derivatización, introducción de grupos protectores/bloqueantes, escisión proteolítica o unión a un anticuerpo o a otro ligando celular. El término "derivado" también se extiende a todos los equivalentes químicos funcionales de dichas proteínas y péptidos. Preferiblemente, un péptido modificado tiene una estabilidad incrementada y/o una inmunogenicidad incrementada.
- También se incluyen miméticos de péptidos. Tales miméticos pueden comprender aminoácidos unidos a uno o más miméticos de aminoácidos (esto es, uno o más aminoácidos dentro del péptido pueden ser reemplazados por un mimético de aminoácidos) o pueden ser completamente miméticos no péptidos. Un mimético de aminoácidos es un compuesto que es conformacionalmente similar a un aminoácido, por ejemplo, de manera que puede sustituirse por un aminoácido sin disminuir sustancialmente la capacidad de reaccionar con líneas o clones de células T. Un mimético no péptido es un compuesto que no contiene aminoácidos, y que tiene una conformación global que es similar a un péptido, por ejemplo, de tal manera que la capacidad del mimético para reaccionar con líneas o clones de células T no disminuye sustancialmente con relación a la capacidad de un péptido dado.
- De acuerdo con la invención, una variante, derivado, forma modificada, fragmento, parte o porción de una secuencia de aminoácidos, péptido o proteína preferiblemente tiene una propiedad funcional de la secuencia de aminoácidos, péptido o proteína, respectivamente, de la cual se ha derivado, esto es, es funcionalmente equivalente. En una realización, una variante, derivado, forma modificada, fragmento, parte o porción de una secuencia de aminoácidos, péptido o proteína es inmunológicamente equivalente a la secuencia de aminoácidos, péptido o proteína, respectivamente, de la que se ha derivado. En una realización, la propiedad funcional es una propiedad inmunológica.
- Una propiedad particular es la capacidad de formar un complejo con moléculas de MHC y, cuando sea apropiado, generar una respuesta inmune, preferiblemente estimulando células citotóxicas o células T auxiliares.
- El término "derivado" significa de acuerdo con la invención que una entidad particular, en particular una secuencia particular, está presente en el objeto del que se deriva, en particular un organismo o molécula. En el caso de secuencias de aminoácidos, especialmente regiones de secuencia particulares, "derivado" en particular significa que la secuencia de aminoácidos relevante se deriva de una secuencia de aminoácidos en la que está presente.
- El término "célula" o "célula huésped" es preferiblemente una célula intacta, esto es, una célula con una membrana intacta que no ha liberado sus componentes intracelulares normales tales como enzimas, organelos o material genético. Preferiblemente, una célula intacta es una célula viable, esto es, una célula viva capaz de llevar a cabo sus funciones metabólicas normales. Preferiblemente, dicho término se refiere de acuerdo con la invención a cualquier célula que pueda ser transformada o transfectada con un ácido nucleico exógeno. El término "célula" incluye, de acuerdo con la invención, células procariotas (por ejemplo, *E. coli*) o células eucariotas (por ejemplo, células dendríticas, células B, células CHO, células COS, células K562, células HEK293, células HELA, células de levadura y células de insecto). El ácido nucleico exógeno se puede encontrar dentro de la célula (i) libremente dispersado como tal, (ii) incorporado en un vector recombinante, o (iii) integrado en el genoma de la célula huésped o ADN mitocondrial. Se prefieren particularmente células de mamífero, tales como células de seres humanos, ratones, hámsteres, cerdos, cabras y primates. Las células se pueden derivar de un gran número de tipos de tejido e incluyen células primarias y líneas celulares. Ejemplos específicos incluyen queratinocitos, leucocitos de sangre periférica, células madre de médula ósea y células madre embrionarias. En realizaciones adicionales, la célula es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica, un monocito o un macrófago.
- Una célula que comprende una molécula de ácido nucleico expresa preferiblemente el péptido o proteína codificada por el ácido nucleico.
- La célula puede ser una célula recombinante y puede secretar el péptido o proteína codificados, puede expresarla en la superficie y preferiblemente puede expresar adicionalmente una molécula de MHC que se une a dicho péptido o proteína o un producto de procesamiento del mismo. En una realización, la célula expresa la molécula de MHC endógenamente. En una realización adicional, la célula expresa la molécula de MHC y/o el péptido o proteína o el producto de procesamiento del mismo de una manera recombinante. La célula es preferiblemente no proliferativa. En una realización preferida, la célula es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica, un monocito o un macrófago. El término "expansión clonal" se refiere a un procedimiento en el que se multiplica una entidad específica. En el contexto de la presente invención, el término se usa preferiblemente en el contexto de una respuesta inmunológica en la que los linfocitos son estimulados por un antígeno, proliferan y se amplifica el linfocito específico que reconoce dicho antígeno. Preferiblemente, la expansión clonal conduce a la diferenciación de los linfocitos.
- Una enfermedad asociada con la expresión del antígeno puede ser detectada en base a la presencia de células T que reaccionan específicamente con un péptido en una muestra biológica. Dentro de ciertos métodos, se incubaba una muestra biológica que comprende células T CD4+ y/o CD8+ aisladas de un paciente con un péptido como se describe en este documento, un ácido nucleico que codifica dicho péptido y/o una célula presentadora de antígeno que expresa y/o presenta al menos, una parte inmunogénica de dicho péptido y se detecta la presencia o ausencia de activación específica de las células T. Las muestras biológicas apropiadas incluyen, pero no se limitan a, células T aisladas. Por ejemplo, las células T se pueden aislar de un paciente mediante técnicas de rutina (tal como, mediante centrifugación en

- 5 gradiente de densidad Ficoll/Hypaque de linfocitos de sangre periférica). Para las células T CD4+, la activación se detecta preferiblemente mediante la evaluación de la proliferación de las células T. Para las células T CD8+, la activación se detecta preferiblemente evaluando la actividad citolítica. Un nivel de proliferación que es al menos dos veces mayor y/o un nivel de actividad citolítica que es al menos 20% mayor que en sujetos libres de enfermedad indica la presencia de una enfermedad asociada con la expresión de antígeno en el sujeto.
- "Reducir" o "inhibir" como se usa en este documento significa la capacidad de causar una disminución global, preferiblemente de 5% o más, 10% o más, 20% o más, más preferiblemente de 50% o más, y más preferiblemente de 75% o más, en el nivel. El término "inhibir" o frases similares incluye una inhibición completa o esencialmente completa, esto es una reducción a cero o esencialmente a cero.
- 10 Los términos tales como "aumentar" o "mejorar" se refieren preferiblemente a un aumento o mejora de aproximadamente al menos 10%, preferiblemente al menos 20%, preferiblemente al menos 30%, más preferiblemente al menos 40%, más preferiblemente al menos 50%, incluso más preferiblemente al menos 80%, y más preferiblemente al menos 100%.
- 15 Los agentes, composiciones y métodos descritos en este documento se pueden usar para tratar a un sujeto con una enfermedad, por ejemplo, una enfermedad caracterizada por la presencia de células enfermas que expresan un antígeno y que presentan un péptido antigénico. Ejemplos de enfermedades que pueden ser tratadas y/o prevenidas abarcan todas las enfermedades que expresan uno de los antígenos descritos en este documento. Las enfermedades particularmente preferidas son las enfermedades virales tales como la infección por hCMV y las enfermedades malignas.
- 20 Los agentes, composiciones y métodos descritos en este documento también se pueden utilizar para inmunización o vacunación para prevenir una enfermedad descrita en el presente documento.
- De acuerdo con la invención, el término "enfermedad" se refiere a cualquier estado patológico, incluyendo infecciones virales y enfermedades malignas, en particular aquellas formas de infecciones víricas y enfermedades malignas descritas en este documento.
- 25 Los términos "tejido normal" o "condiciones normales" se refieren al tejido sano o las condiciones en un sujeto sano, esto es, condiciones no patológicas, en las que "sano" significa preferiblemente no viralmente infectado o no canceroso.
- 30 "Enfermedad que implica células que expresan un antígeno" significa de acuerdo con la invención que la expresión del antígeno en las células de un tejido u órgano enfermo se incrementa preferiblemente en comparación con el estado en un tejido u órgano sano. Un aumento se refiere a un aumento de al menos 10%, en particular al menos 20%, al menos 50%, al menos 100%, al menos 200%, al menos 500%, al menos 1000%, al menos 10000% o incluso más. En una realización, la expresión sólo se encuentra en un tejido enfermo, mientras que la expresión en un tejido sano se reprime. De acuerdo con la invención, las enfermedades que implican o están asociadas con células que expresan un antígeno incluyen infecciones virales y enfermedades malignas, en particular las formas de infecciones víricas y enfermedades malignas descritas en este documento.
- 35 La malignidad es la tendencia de una afección médica, especialmente tumores, a empeorar progresivamente y potencialmente resultar en muerte. Se caracteriza por las propiedades de anaplasia, invasividad y metástasis. Maligno es un término médico adjetivo correspondiente utilizado para describir una enfermedad grave y progresivamente empeorando. El término "enfermedad maligna", como se utiliza en este documento, se refiere preferiblemente a cáncer o a una enfermedad tumoral. De manera similar, el término "células malignas" como se usa en este documento
- 40 preferiblemente se refiere a células cancerosas o células tumorales. Un tumor maligno puede ser contrastado con un tumor benigno no canceroso en que una malignidad no es autolimitada en su crecimiento, es capaz de invadir en tejidos adyacentes, y puede ser capaz de extenderse a tejidos distantes (metástasis), mientras que un tumor benigno tiene ninguna de esas propiedades. El tumor maligno es esencialmente sinónimo de cáncer. La malignidad, la neoplasia maligna y el tumor maligno son esencialmente sinónimo de cáncer.
- 45 De acuerdo con la invención, el término "tumor" o "enfermedad tumoral" se refiere a un hinchamiento o lesión formada por un crecimiento anormal de células (llamadas células neoplásicas o células tumorales). Por "célula tumoral" se entiende una célula anormal que crece por una proliferación celular rápida, incontrolada y continúa creciendo después de que cesen los estímulos que iniciaron el nuevo crecimiento. Los tumores muestran parcial o total falta de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal, y generalmente forman una masa distinta de
- 50 tejido, que puede ser benigna, premaligna o maligna.
- Un tumor benigno es un tumor que carece de las tres propiedades malignas de un cáncer. De este modo, por definición, un tumor benigno no crece de manera ilimitada, agresiva, no invade los tejidos circundantes y no se extiende a tejidos no adyacentes (metástasis). Ejemplos comunes de tumores benignos incluyen lunares y fibromas uterinos.
- 55 El término "benigno" implica una enfermedad leve y no progresiva, y, de hecho, muchos tipos de tumores benignos son inofensivos para la salud. Sin embargo, algunas neoplasias que se definen como "tumores benignos" porque carecen de

las propiedades invasivas de un cáncer, pueden producir efectos negativos para la salud. Ejemplos de esto incluyen tumores que producen un "efecto de masa" (compresión de órganos vitales tales como vasos sanguíneos) o tumores "funcionales" de tejidos endocrinos, que pueden sobreproducir ciertas hormonas (ejemplos incluyen adenomas tiroideos, adenomas adrenocorticales, y adenomas hipofisarios).

5 Los tumores benignos por lo general están rodeados por una superficie externa que inhibe su capacidad para comportarse de una manera maligna. En algunos casos, ciertos tumores "benignos" pueden dar lugar posteriormente a cánceres, que resultan de cambios genéticos adicionales en una subpoblación de células neoplásicas del tumor. Un ejemplo destacado de este fenómeno es el adenoma tubular, un tipo común de pólipo del colon que es un precursor importante para el cáncer de colon. Las células en los adenomas tubulares, como la mayoría de los tumores que con frecuencia progresan al cáncer, muestran ciertas anomalías de maduración celular y aparición colectivamente conocidas como displasia. Estas anomalías celulares no se observan en los tumores benignos que rara vez o nunca se convierten en cancerosos, pero se observan en otras anomalías precancerosas del tejido que no forman masas discretas, tales como las lesiones precancerosas del cuello uterino. Algunas autoridades prefieren referirse a los tumores displásicos como "pre malignos", y reservar el término "benigno" para los tumores que rara vez o nunca dan lugar a cáncer.

15 La neoplasia es una masa anormal de tejido como resultado de una neoplasia. La neoplasia (nuevo crecimiento en griego) es la proliferación anormal de células. El crecimiento de las células excede, y es descoordinado con el de los tejidos normales alrededor de este. El crecimiento persiste de la misma manera excesiva incluso después del cese de los estímulos. Por lo general, causa un bulto o tumor. Las neoplasias pueden ser benignas, premalignas o malignas.

20 El "crecimiento de un tumor" o "crecimiento tumoral" de acuerdo con la invención se refiere a la tendencia de un tumor a aumentar su tamaño y/o a la tendencia de las células tumorales a proliferar.

Preferiblemente, una "enfermedad maligna" de acuerdo con la invención es una enfermedad de cáncer o enfermedad de tumor, y una célula maligna es una célula de cáncer o célula de tumor. Preferiblemente, una "enfermedad maligna" se caracteriza por células que expresan un antígeno asociado a tumor tal como NY-ESO-1, TPTE o PLAC1.

25 Cáncer (término médico: neoplasia maligna) es una clase de enfermedades en las que un grupo de células muestra un crecimiento incontrolado (división más allá de los límites normales), invasión (intrusión y destrucción de tejidos adyacentes) y algunas veces metástasis (propagación a otras localizaciones en el cuerpo vía linfa o sangre). Estas tres propiedades malignas de los cánceres los diferencian de los tumores benignos, que son autolimitados, y no invaden ni metastatizan. La mayoría de los cánceres forman un tumor, pero algunos, como la leucemia, no lo hacen.

30 Los cánceres se clasifican por el tipo de célula que se asemeja al tumor y, por lo tanto, al tejido que se supone es el origen del tumor. Estas son la histología y la ubicación, respectivamente.

35 El término "cáncer" de acuerdo con la invención comprende leucemias, seminomas, melanomas, teratomas, linfomas, neuroblastomas, gliomas, cáncer de recto, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, cáncer suprarrenal, cáncer de la tiroides, cáncer de sangre, cáncer de piel, cáncer del cerebro, cáncer cervical, cáncer intestinal, cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de estómago, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, cáncer gastrointestinal, cáncer de ganglios linfáticos, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de oído, de nariz y de garganta (ENT), cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer del útero, cáncer de ovario y cáncer de pulmón y metástasis de los mismos. Ejemplos de los mismos son carcinomas de pulmón, carcinomas de mama, carcinomas de próstata, carcinomas de colon, carcinomas de células renales, carcinomas cervicales o metástasis de los tipos de cáncer o los tumores descritos anteriormente. El término cáncer de acuerdo con la invención también comprende metástasis de

40 cáncer.

Los principales tipos de cáncer de pulmón son el carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC) y el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Existen tres subtipos principales de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas: carcinoma de pulmón de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de pulmón de células grandes. Los adenocarcinomas representan aproximadamente el 10% de los cánceres de pulmón. Este cáncer generalmente se observa periféricamente en los pulmones, en oposición al cáncer de pulmón de células pequeñas y al cáncer de pulmón de células escamosas, que ambos tienden a ser localizados más centralmente.

45 El cáncer de piel es un crecimiento maligno en la piel. Los cánceres de piel más comunes son el cáncer de células basales, el cáncer de células escamosas y el melanoma. El melanoma maligno es un tipo grave de cáncer de piel. Se debe al crecimiento incontrolado de células de pigmento, llamadas melanocitos.

50 De acuerdo con la invención, un "carcinoma" es un tumor maligno derivado de células epiteliales. Este grupo representa los cánceres más comunes, incluyendo las formas comunes de mama, próstata, pulmón y cáncer de colon.

55 El "carcinoma bronquiolar" es un carcinoma del pulmón, que se cree derivado del epitelio de los bronquiolos terminales, en el que el tejido neoplásico se extiende a lo largo de las paredes alveolares y crece en pequeñas masas dentro de los alvéolos. La mucina puede ser demostrada en algunas de las células y en el material en los alvéolos, que también incluye células desnudadas.

- El "adenocarcinoma" es un cáncer que se origina en el tejido glandular. Este tejido también es parte de una categoría de tejido más grande conocida como tejido epitelial. El tejido epitelial incluye piel, glándulas y una variedad de otros tejidos que recubren las cavidades y los órganos del cuerpo. El epitelio se deriva embriológicamente de ectodermo, endodermo y mesodermo. Para ser clasificadas como adenocarcinoma, las células no necesariamente necesitan ser parte de una glándula, siempre y cuando tengan propiedades secretoras. Esta forma de carcinoma puede ocurrir en algunos mamíferos superiores, incluyendo humanos. Los adenocarcinomas bien diferenciados tienden a parecerse al tejido glandular de los que se derivan, mientras que los mal diferenciados no pueden. Al teñir las células de una biopsia, un patólogo determinará si el tumor es un adenocarcinoma o algún otro tipo de cáncer. Los adenocarcinomas pueden surgir en muchos tejidos del cuerpo debido a la naturaleza omnipresente de las glándulas dentro del cuerpo. Mientras que cada glándula puede no secretar la misma sustancia, mientras exista una función exocrina a la célula, se considera glandular y su forma maligna por lo tanto se denomina adenocarcinoma. Los adenocarcinomas malignos invaden otros tejidos y a menudo metastatizan dado el tiempo suficiente para hacerlo. El adenocarcinoma ovárico es el tipo más común de carcinoma ovárico. Incluye los adenocarcinomas serosos y mucinosos, el adenocarcinoma de células claras y el adenocarcinoma endometrioide.
- El carcinoma de células renales también conocido como cáncer de células renales o adenocarcinoma de células renales es un cáncer de riñón que se origina en el revestimiento del túbulo contorneado proximal, los tubos muy pequeños en el riñón que filtran la sangre y eliminan los productos de desecho. El carcinoma de células renales es con mucho el tipo más común de cáncer de riñón en adultos y el más letal de todos los tumores genitourinarios. Distintos subtipos de carcinoma de células renales son el carcinoma de células renales de células claras y el carcinoma de células renales papilares. El carcinoma de células renales de células claras es la forma más común de carcinoma de células renales. Cuando se observan bajo un microscopio, las células que forman el carcinoma de células renales de células claras aparecen muy pálidas o claras. El carcinoma de células renales papilares es el segundo subtipo más común. Estos cánceres forman pequeñas proyecciones parecidas a los dedos (llamadas papilas) en algunos, si no la mayoría, de los tumores.
- El linfoma y la leucemia son malignidades derivadas de células hematopoyéticas (formadoras de sangre).
- El tumor blástico o blastoma es un tumor (usualmente maligno) que se asemeja a un tejido inmaduro o embrionario. Muchos de estos tumores son más comunes en los niños.
- Por "metástasis" se entiende la diseminación de células cancerosas desde su sitio original a otra parte del cuerpo. La formación de metástasis es un procedimiento muy complejo y depende de la separación de las células malignas del tumor primario, la invasión de la matriz extracelular, la penetración de las membranas basales endoteliales para entrar en la cavidad corporal y los vasos y luego, después de ser transportado por la sangre, infiltración de órganos diana. Por último, el crecimiento de un nuevo tumor, esto es, un tumor secundario o tumor metastásico, en el sitio diana depende de la angiogénesis. La metástasis tumoral a menudo ocurre incluso después de la extirpación del tumor primario porque las células tumorales o componentes pueden permanecer y desarrollar potencial metastásico. En una realización, el término "metástasis" de acuerdo con la invención se refiere a "metástasis a distancia" que se refiere a una metástasis que está alejada del tumor primario y del sistema de ganglios linfáticos regionales.
- Las células de un tumor secundario o metastásico son como las del tumor original. Esto significa, por ejemplo, que, si el cáncer de ovario se metastatiza en el hígado, el tumor secundario se compone de células ováricas anormales, no de células hepáticas anormales. El tumor en el hígado se denomina cáncer de ovario metastásico, no cáncer de hígado.
- En el cáncer de ovario, la metástasis puede ocurrir de las siguientes maneras: por contacto directo o extensión, puede invadir tejidos cercanos u órganos situados cerca o alrededor del ovario, tales como las trompas de Falopio, útero, vejiga, recto, etc.; por la siembra o el vertimiento en la cavidad abdominal, que es la forma más común de propagación del cáncer de ovario. Las células cancerosas rompen la superficie de la masa ovárica y "caen" a otras estructuras en el abdomen tal como el hígado, el estómago, el colon o el diafragma; librándose de la masa ovárica, invadiendo los vasos linfáticos y luego propagándose a otras áreas del cuerpo u órganos distantes tales como el pulmón o el hígado; librándose de la masa ovárica, invadiendo el sistema sanguíneo y propagándose a otras áreas del cuerpo u órganos distantes.
- De acuerdo con la invención, el cáncer de ovario metastásico incluye cáncer en las trompas de Falopio, cáncer en órganos del abdomen tales como cáncer en el intestino, cáncer en el útero, cáncer en la vejiga, cáncer en el recto, cáncer en el hígado, cáncer en el estómago, cáncer en el colon, cáncer en el diafragma, cáncer en los pulmones, cáncer en el revestimiento del abdomen o pelvis (peritoneo), y cáncer en el cerebro. Del mismo modo, el cáncer de pulmón metastásico se refiere a cáncer que se ha diseminado desde los pulmones a sitios distantes y/o varios sitios en el cuerpo e incluye cáncer en el hígado, cáncer en las glándulas suprarrenales, cáncer en los huesos y cáncer en el cerebro.
- Una recaída o recurrencia ocurre cuando una persona es afectada de nuevo por una afección que los afectó en el pasado. Por ejemplo, si un paciente ha sufrido de una enfermedad tumoral, ha recibido un tratamiento exitoso de dicha enfermedad y de nuevo desarrolla dicha enfermedad, dicha enfermedad recién desarrollada puede considerarse como recaída o recurrencia. Sin embargo, de acuerdo con la invención, una recaída o recurrencia de una enfermedad tumoral

5 puede, pero no necesariamente ocurre en el sitio de la enfermedad tumoral original. De este modo, por ejemplo, si un paciente ha sufrido de tumor de ovario y ha recibido un tratamiento exitoso una recaída o recurrencia puede ser la aparición de un tumor de ovario o la aparición de un tumor en un sitio diferente al ovario. Una recaída o recurrencia de un tumor también incluye situaciones en las que un tumor se produce en un sitio diferente al sitio del tumor original, así como en el sitio del tumor original. Preferiblemente, el tumor original para el cual el paciente ha recibido un tratamiento es un tumor primario y el tumor en un sitio diferente al sitio del tumor original es un tumor secundario o metastásico.

10 Por "tratamiento" se entiende administrar un compuesto o composición como se describe en este documento a un sujeto con el fin de prevenir o eliminar una enfermedad, incluyendo la reducción del tamaño de un tumor o el número de tumores en un sujeto; detener o retardar una enfermedad en un sujeto; inhibir o retardar el desarrollo de una nueva enfermedad en un sujeto; disminuir la frecuencia o gravedad de los síntomas y/o recurrencias en un sujeto que actualmente tiene o que previamente ha tenido una enfermedad; y/o prolongar, esto es, aumentar la vida útil del sujeto.

En particular, el término "tratamiento de una enfermedad" incluye curar, acortar la duración, mejorar, prevenir, retardar o inhibir la progresión o empeoramiento, o prevenir o retrasar la aparición de una enfermedad o los síntomas de los mismos.

15 Por "estar en riesgo" se entiende un sujeto, esto es un paciente, que se identifica como teniendo una probabilidad mayor que la normal de desarrollar una enfermedad, en particular cáncer, en comparación con la población general. Además, un sujeto que ha tenido o tiene actualmente una enfermedad, en particular el cáncer, es un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad, ya que tal sujeto puede continuar desarrollando una enfermedad. Los sujetos que actualmente tienen, o que han tenido, un cáncer, también tienen un mayor riesgo de metástasis de cáncer.

20 El término "inmunoterapia" se refiere a un tratamiento que implica una reacción inmune específica. En el contexto de la presente invención, términos tales como "proteger", "prevenir", "profiláctico", "preventivo" o "protector" se refieren a la prevención o tratamiento o ambos de la aparición y/o la propagación de una enfermedad en un sujeto y, en particular, minimizar la posibilidad de que un sujeto desarrollará una enfermedad o retrasa el desarrollo de una enfermedad. Por ejemplo, una persona en riesgo de un tumor, como se describió anteriormente, sería un candidato para la terapia para prevenir un tumor.

25 Una administración profiláctica de una inmunoterapia, por ejemplo, una administración profiláctica de la composición descrita en este documento protege preferiblemente al receptor del desarrollo de una enfermedad. Una administración terapéutica de una inmunoterapia, por ejemplo, una administración terapéutica de la composición descrita en este documento puede conducir a la inhibición del progreso/crecimiento de la enfermedad. Esto comprende la desaceleración del progreso/crecimiento de la enfermedad, en particular una interrupción de la progresión de la enfermedad, que conduce preferiblemente a la eliminación de la enfermedad.

30 La inmunoterapia se puede realizar utilizando cualquiera de una variedad de técnicas, en las que los agentes proporcionados en este documento funcionan para eliminar células que expresan antígenos de un paciente. Tal eliminación puede tener lugar como resultado de aumentar o inducir una respuesta inmune en un paciente específico para un antígeno o una célula que expresa un antígeno.

35 En ciertas realizaciones, la inmunoterapia puede ser inmunoterapia activa, en la que el tratamiento se basa en la estimulación in vivo del sistema inmune endógeno del huésped para reaccionar contra células enfermas con la administración de agentes modificadores de la respuesta inmune (tales como péptidos y ácidos nucleicos como se describe en este documento).

40 En realizaciones adicionales, la inmunoterapia puede ser inmunoterapia pasiva, en la que el tratamiento implica la administración de agentes con una reactividad inmunitaria tumoral establecida (tales como células efectoras) que pueden mediar directa o indirectamente los efectos antitumorales y no necesariamente dependen de un sistema inmune de huésped intacto. Ejemplos de células efectoras incluyen linfocitos T (tales como linfocitos T citotóxicos CD8+ y linfocitos auxiliares T CD4+), y células presentadoras de antígenos (tales como células dendríticas y macrófagos). Los receptores de células T específicos para los péptidos indicados en este documento se pueden clonar, expresar y transferir a otras células efectoras para inmunoterapia adoptiva.

45 Como se ha indicado anteriormente, los péptidos inmunorreactivos como se describen en este documento se pueden utilizar para expandir rápidamente cultivos de células T específicas de antígenos con el fin de generar un número suficiente de células para inmunoterapia. En particular, las células presentadoras de antígeno, tales como células dendríticas, macrófagos, monocitos, fibroblastos y/o células B, pueden ser pulsadas con péptidos inmunorreactivos o transfectadas con uno o más ácidos nucleicos usando técnicas estándar bien conocidas en la técnica. Las células efectoras cultivadas para uso en terapia deben ser capaces de crecer y distribuirse ampliamente, y sobrevivir a largo plazo in vivo. Los estudios han demostrado que las células efectoras cultivadas se pueden inducir a crecer in vivo y a sobrevivir a largo plazo en cantidades sustanciales mediante estimulación repetida con antígeno suplementado con IL-2 (véase, por ejemplo, Cheever et al., 1997, Immunological Reviews 157, 177).

Alternativamente, un ácido nucleico que expresa un péptido indicado en este documento se puede introducir en células presentadoras de antígeno tomadas de un paciente y propagadas por clonación ex vivo para el trasplante de nuevo al mismo paciente.

- 5 Las células transfectadas se pueden reintroducir en el paciente utilizando cualquier medio conocido en la técnica, preferiblemente en forma estéril por administración intravenosa, intracavitaria, intraperitoneal o intratumoral.

Los métodos descritos en este documento pueden implicar la administración de células T autólogas que se han activado en respuesta a una célula presentadora del antígeno que expresa el péptido o del péptido. Tales células T pueden ser CD4+ y/o CD8+, y se pueden proliferar como se ha descrito anteriormente. Las células T se pueden administrar al sujeto en una cantidad eficaz para inhibir el desarrollo de una enfermedad.

- 10 Los agentes y composiciones descritos en este documento se pueden usar solos o en combinación con regímenes terapéuticos convencionales tales como cirugía, irradiación, quimioterapia y/o trasplante de médula ósea (autólogos, singénicos, alogénicos o no relacionados).

El término "inmunización" o "vacunación" describe el procedimiento de tratar un sujeto con el fin de inducir una respuesta inmune por razones terapéuticas o profilácticas.

- 15 El término "in vivo" se refiere a la situación en un sujeto.

- 20 Los términos "sujeto", "individuo", "organismo" o "paciente" se usan indistintamente y se refieren a vertebrados, preferiblemente mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos en el contexto de la presente invención son seres humanos, primates no humanos, animales domesticados tales como perros, gatos, ovejas, ganado vacuno, cabras, cerdos, caballos, etc., animales de laboratorio tales como ratones, ratas, conejos, cobayas, etc., así como animales en cautiverio tales como animales de zoológicos. El término "animal", como se utiliza en este documento, también incluye seres humanos. El término "sujeto" también puede incluir un paciente, esto es, un animal, preferiblemente un ser humano que tiene una enfermedad, preferiblemente una enfermedad como se describe en este documento.

- 25 El término "autólogo" se utiliza para describir cualquier cosa que se derive del mismo sujeto. Por ejemplo, "trasplante autólogo" se refiere a un trasplante de tejido u órganos derivados del mismo sujeto. Tales procedimientos son ventajosos porque superan la barrera inmunológica que de otro modo da como resultado el rechazo.

El término "heterólogo" se utiliza para describir algo que consta de múltiples elementos diferentes. Como ejemplo, la transferencia de la médula ósea de un individuo a un individuo diferente constituye un trasplante heterólogo. Un gen heterólogo es un gen derivado de una fuente distinta del sujeto.

- 30 Como parte de la composición para una inmunización o una vacunación, preferiblemente uno o más agentes como se describe en este documento se administran junto con uno o más adyuvantes para inducir una respuesta inmune o para aumentar una respuesta inmune. El término "adyuvante" se refiere a compuestos que prolongan o mejoran o aceleran una respuesta inmune. Sin embargo, la composición descrita en este documento preferiblemente ejerce su efecto sin adición de adyuvantes. Sin embargo, la composición descrita en la presente puede contener cualquier adyuvante conocido. Los adyuvantes comprenden un grupo heterogéneo de compuestos tales como emulsiones de aceite (por ejemplo, adyuvantes de Freund), compuestos minerales (tales como alumbre), productos bacterianos (tales como toxina de *Bordetella pertussis*), liposomas y complejos inmunoestimulantes. Ejemplos de adyuvantes son monofosforil-lípido-A (MPL SmithKline Beecham), Saponinas tales como QS21 (SmithKline Beecham), DQS21 (SmithKline Beecham, WO 96/33739), QS7, QS17, QS18 y QS-L1 (So et al., 1997, Mol. Cells 7: 178-186), adyuvante incompleto de Freund (MPL SmithKline Beecham), vitamina E, montanide, alumbre, oligonucleótidos CpG (Krieg et al., 1995, Nature 374: 546-549), y diversas emulsiones de agua en aceite que se preparan a partir de aceites biológicamente degradables tales como escualeno y/o tocoferol.

- 45 De acuerdo con la invención, una "muestra" puede ser cualquier muestra útil de acuerdo con la presente invención, en particular una muestra biológica como una muestra de tejido, incluyendo fluidos corporales, y/o una muestra celular y se puede obtener en el método convencional tal como por biopsia de tejido, incluyendo biopsia por punción, y tomando sangre, aspiración bronquial, esputo, orina, heces u otros fluidos corporales. De acuerdo con la invención, el término "muestra" también incluye muestras procesadas tales como fracciones o aislados de muestras biológicas, por ejemplo, ácido nucleico y aislados de péptido/proteína.

- 50 También se pueden administrar otras sustancias que estimulan una respuesta inmune del paciente. Es posible, por ejemplo, usar citocinas en una vacunación, debido a sus propiedades reguladoras sobre los linfocitos. Tales citoquinas comprenden, por ejemplo, interleuquina-12 (IL-12) que se ha demostrado que aumenta las acciones protectoras de las vacunas (véase Science 268:1432-1434, 1995), GM-CSF e IL-18.

Existen varios compuestos que potencian una respuesta inmune y que por lo tanto pueden ser utilizados en una vacunación. Dichos compuestos comprenden moléculas coestimulantes proporcionadas en forma de proteínas o ácidos nucleicos tales como B7-1 y B7-2 (CD80 y CD86, respectivamente).

Los agentes terapéuticamente activos descritos en este documento se pueden administrar por cualquier vía convencional, incluyendo por inyección o infusión. La administración se puede llevar a cabo, por ejemplo, por vía oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o transdérmica.

- 5 Los agentes descritos en este documento se administran en cantidades eficaces. Una "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad que logra una reacción deseada o un efecto deseado solo o junto con dosis adicionales. En el caso de tratamiento de una enfermedad particular o de una afección particular, la reacción deseada se refiere preferiblemente a la inhibición del curso de la enfermedad. Esto comprende retardar el progreso de la enfermedad y, en particular, interrumpir o revertir el progreso de la enfermedad. La reacción deseada en un tratamiento de una enfermedad o de una afección también puede ser un retraso del inicio o una prevención del inicio de dicha enfermedad o de dicha afección.
- 10 Una cantidad eficaz de un agente descrito en este documento dependerá de la afección que se va a tratar, de la gravedad de la enfermedad, de los parámetros individuales del paciente, incluyendo la edad, el estado fisiológico, el tamaño y el peso, la duración del tratamiento, el tipo de una terapia acompañante (si está presente), la vía de administración específica y factores similares. De acuerdo con lo anterior, las dosis administradas de los agentes descritos en este documento pueden depender de diversos de tales parámetros. En el caso de que una reacción en un
- 15 paciente sea insuficiente con una dosis inicial, se pueden usar dosis más altas (o dosis efectivamente más altas logradas por una vía de administración diferente, más localizada).

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento son preferiblemente estériles y contienen una cantidad eficaz de la sustancia terapéuticamente activa para generar la reacción deseada o el efecto deseado.

- 20 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se administran generalmente en cantidades farmacéuticamente compatibles y en una preparación farmacéuticamente compatible. El término "farmacéuticamente compatible" se refiere a un material no tóxico que no interactúa con la acción del componente activo de la composición farmacéutica. Las preparaciones de este tipo pueden contener normalmente sales, sustancias reguladoras, conservantes, portadores, que complementan sustancias que mejoran la inmunidad tales como adyuvantes, por ejemplo, Oligonucleótidos CpG, citoquinas, quimiocinas, saponina, GM-CSF y/o ARN y, cuando sea apropiado, otros
- 25 compuestos terapéuticamente activos. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente compatibles. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente compatibles se pueden utilizar para preparar sales farmacéuticamente compatibles y se incluyen. Las sales farmacológica y farmacéuticamente compatibles de este tipo comprenden de manera no limitativa las preparadas a partir de los ácidos siguientes: ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, cítrico, fórmico, malónico, succínico y similares. Las sales farmacéuticamente compatibles también se pueden preparar como sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, sales de potasio o sales de calcio.
- 30

- Una composición farmacéutica descrita en este documento puede comprender un portador farmacéuticamente compatible. El término portador se refiere a un componente orgánico o inorgánico, de una naturaleza natural o sintética, en el que el componente activo se combina para facilitar la aplicación. El término "portador farmacéuticamente
- 35 compatible" como se utiliza en este documento incluye uno o más materiales de relleno, diluyentes o sustancias encapsulantes sólidos o líquidos compatibles, que son apropiados para la administración a un paciente. Los componentes de la composición farmacéutica descrita en este documento son usualmente tales que no se produce ninguna interacción que afecte sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

- 40 Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden contener sustancias reguladoras apropiadas tales como ácido acético en una sal, ácido cítrico en una sal, ácido bórico en una sal y ácido fosfórico en una sal.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener también, cuando sea apropiado, conservantes apropiados tales como cloruro de benzalconio, clorobutanol, parabeno y timerosal.

- 45 Las composiciones farmacéuticas se proporcionan usualmente en una forma de dosificación uniforme y se pueden preparar de una manera conocida per se. Las composiciones farmacéuticas como se describen en este documento pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o en forma de una emulsión, por ejemplo.

- 50 Las composiciones apropiadas para administración parenteral comprenden usualmente una preparación estéril acuosa o no acuosa del compuesto activo, que es preferiblemente isotónica para la sangre del receptor. Ejemplos de soportes y solventes compatibles son la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, usualmente se usan aceites fijos estériles como medio de solución o suspensión.

Figuras

Figura 1: Representación del complejo TCR-CD3. Los motivos de activación a base de tirosina inmunorreceptor CD3 intracitoplasmáticos (ITAM) están indicados como cilindros (adaptados de "The T cell receptor facts book", MP Lefranc, G Lefranc, 2001).

Figura 2. Plataforma tecnológica para el aislamiento/validación de TCR. El enfoque integra todas las etapas desde el aislamiento de células T específicas de antígeno (parte superior) hasta la clonación de TCR (parte central) y la validación de TCR (parte inferior). Los pacientes son examinados para determinar las respuestas de los autoanticuerpos contra el antígeno de interés por CrELISA (ensayo de inmunoabsorción de enzima ligada de lisado en bruto). Las células T específicas de antígeno de donantes seropositivos se estimulan con DC autólogas cargadas de ARN o péptido y las células T CD8⁺ o CD4⁺ que segregan IFN γ se aíslan mediante citometría de flujo (parte superior). Las células únicas se recogen en placas de pozos múltiples y se someten a síntesis y enriquecimiento de ADNc de primera cadena mediante una etapa de amplificación de PCR global. Las regiones variables de α/β de TCR se clonan en vectores para la transcripción in vitro (IVT) que contiene los casetes de la región constante (parte central). Los ARN de la cadena de TCR α/β se transfieren en células T CD4⁺ o CD8⁺, cocultivadas con APC que expresa el antígeno apropiado y las moléculas de HLA y se ensayan para la reprogramación funcional de células T modificadas genéticamente (parte inferior).

Figura 3. Clasificación por citometría de flujo de células T CD8⁺ específicas de pp65 de un donante seropositivo para CMV después de una semana de expansión. Las células T CD8⁺ secretoras de IFN γ se aislaron después de la reintroducción con iDC autólogas pp65 ARN transfectadas. Control: iDC transfectadas con ARN de eGFP.

Figura 4. Verificación de la expresión de la superficie de TCR en células SupT1 transfectadas con TCR analizadas por citometría de flujo. Las células SupT1 electroporadas con ARN de cadena α/β de TCR fueron teñidas con un anticuerpo del pan TCR y analizadas por citometría de flujo. Las células SupT1 electroporadas sin ARN sirvieron como un control negativo.

Figura 5. Pruebas de especificidad de TCR obtenidos de células T CD8⁺ específicas de CMV-pp65 de un donante seropositivo para CMV después de la expansión in vitro mediante IFN γ -ELISPOT. Se probaron células IVSB modificadas genéticamente por TCR en iDC autólogas cargadas con antígeno y células K562-A*0201 para reconocimiento específico de ARN pp65 IVT, pp65₄₉₅₋₅₀₃ o mezcla de péptidos pp65. Los péptidos parcialmente solapados derivados de TPTE se usaron como mezcla de péptidos control y se usó SSX-2₂₄₁₋₂₄₉ como control de péptido único. El epítipo Tyr₃₆₈₋₃₇₆ derivado de tirosinasa se aplicó como un control positivo. TCR control: TCR clonado de un donante seronegativo para CMV.

Figura 6. Determinación de la restricción de HLA y la especificidad de péptido de TCR_{CD8}-CMV#1 por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB TCR-transgénicas fueron analizadas para el reconocimiento de las células K562 que expresan alelos de HLA clase I seleccionados del donante pulsado con péptidos solapados de pp65 o sin antígeno como un control. Las células K562-B*3501 se usaron posteriormente para analizar el reconocimiento mediado por TCR_{CD8}-CMV#1 de péptidos 15-mer individuales derivados de CMV-pp65.

Figura 7. Pruebas de especificidad de TCR clonados de células T CD8⁺ específicas de CMV-pp65 aisladas ex vivo de un donante seropositivo para CMV por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB fueron transfectadas con ARN de cadena α/β TCR y estimulado con K562-A*0201 pulsado con pp65₄₉₅₋₅₀₃. El péptido no relacionado SSX-2₂₄₁₋₂₄₉ y un TCR clonado de un donante seronegativo para CMV sirvió como negativo, el epítipo Tyr₃₆₈₋₃₇₆ derivado de tirosinasa sirvió como control positivo.

Figura 8. Muerte específica de células diana mediante células T transfectadas con TCR analizadas por ensayo de citotoxicidad con luciferasa. Se usaron células diana K562 pulsadas con péptidos que expresan el alelotipo HLA apropiado como dianas para células IVSB modificadas genéticamente con TCR específicos de CMV-pp65. Como referencia, se analizó la muerte de células diana pulsadas con Tyr₃₆₈₋₃₇₆ mediada por el receptor endógeno. Se usó un TCR obtenido de un donante seronegativo para CMV como control para excluir la lisis inespecífica. E:T:proporción efector-objetivo.

Figura 9. Prueba de especificidad de TCR aislados de células T CD8⁺ específicas de NY-ESO-1 por IFN γ -ELISPOT. TCR_{CD8}-NY#2 y -# 5 se transfirieron a células IVSB y se probaron para el reconocimiento de las iDC autólogas cargadas con ARN NY-ESO-1 o mezcla de péptidos. Controles negativos: iDC pulsadas con mezcla de péptidos TPTE; un TCR control aislado de un donante sano. Control positivo: K562-A*0201 pulsado con Tyr₃₆₈₋₃₇₆.

Figura 10. Identificación de elementos restrictivos de HLA para los TCR específicos de NY-ESO-1 por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB modificadas genéticamente por TCR fueron analizadas por IFN γ -ELISPOT para el reconocimiento de las células K562 transfectadas con alelos individuales de HLA clase I del donante y pulsado con mezcla de péptidos NY-ESO-1. Controles negativos: mezcla de péptidos de HIV-gag; K562 electroporadas sin ARN de HLA (simulado). Control positivo: Péptido Tyr₃₆₈₋₃₇₆.

Figura 11: Identificación de péptidos 15mer reconocidos por los TCR específicos de NY-ESO-1 por IFN γ -ELISPOT. Las células T IVSB transfectadas con TCR se analizaron para el reconocimiento de las células K562 que expresan el alelo de HLA clase I apropiado y pulsado con 15mers individuales parcialmente solapados derivados de NY-ESO-1.

- Figura 12. Cartografía de epítomos para los TCR específicos de NY-ESO-1 por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB transfectadas con TCR_{CD8}-NY#5, #6, #8 o #15 se analizaron para el reconocimiento de las células K562-B*3508 pulsadas con péptidos nonamer individuales que cubrían los aminoácidos 77-107 de la proteína NY-ESO-1.
- 5 Figura 13. Muerte específica de células diana mediada por TCR_{CD8}-NY#2 analizada por ensayo de citotoxicidad con luciferasa. Se analizó la lisis específica de células K562-A*6801 pulsadas con mezcla de péptidos NY-ESO-1 por células IVSB transfectadas con TCR_{CD8}-NY#2 usando diferentes proporciones efector-objetivo (E:T). Control: células diana pulsadas con mezcla de péptidos TPTE.
- 10 Figura 14: Determinación de los elementos de restricción de HLA para los TCR específicos de NY-ESO-1 obtenidos a partir de células T CD4+ por IFN γ -ELISPOT. Se analizaron células T CD4+ transfectadas con TCR para el reconocimiento de K562 que expresan alelos individuales HLA de clase II del paciente pulsado con mezcla de péptidos de ya sea NY-ESO-1 o HIV-gag como control negativo.
- Figura 15. Cartografía de epítomos para TCR_{CD4}-NY # 5 por IFN γ -ELISPOT. Se probaron células T CD4+ modificadas genéticamente con TCR para el reconocimiento de las células K562 que expresan el alelo HLA de clase II apropiado y pulsado con 15-mers solapados parcialmente representando la proteína NY-ESO-1.
- 15 Figura 16. Determinación de la restricción de HLA y especificidad del péptido de TCR_{CD8}-TPT#3 por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB transfectadas con TCR se analizaron para el reconocimiento de células K562 que expresan moléculas HLA de clase I del paciente pulsadas con mezcla de péptidos TPTE (parte superior). Se usaron las células K562-B*3501 pulsadas con 15mer individual que representa el antígeno completo (parte central) y péptidos 9-mer que cubrían los aminoácidos 521-535 de TPTE (parte inferior) para definir el epítipo reconocido por TCR_{CD8}-TPT # 3. Los aminoácidos de anclaje del epítipo reconocido para la unión a HLA B*3501 se muestran en negrita.
- 20 Figura 17. Determinación de los elementos de restricción de HLA para TCR específicos de TPTE aislados de células T CD4+ por IFN γ -ELISPOT. Se analizaron células T CD4+ transfectadas con TCR para el reconocimiento de células K562 transfectadas con alelos HLA de clase II del paciente y pulsadas con péptidos solapados correspondientes a TPTE o HIV-gag como control.
- 25 Figura 18. Cartografía de epítomos para TCR específicos de TPTE aislados de células T CD4+ por IFN γ -ELISPOT. Las localizaciones de epítipo de TCR se determinaron usando células T CD4+ transfectadas con TCR en combinación con células K562 transfectadas con el antígeno HLA clase II apropiado y pulsadas con péptidos 15-mer individuales parcialmente solapados que cubren la proteína TPTE.
- 30 Figura 19. Clasificación por citometría de flujo de células T CD8+ específicas de PLAC1 obtenidas de ratones inmunizados. Se pulsaron células de bazo de ratones transgénicos HLA A*0201 inmunizados con PLAC1 (ratones A2.1/DR1) con péptidos solapados correspondientes a PLAC1 o un antígeno control (WT1). 24 h después las células se cosecharon, se tiñeron con anticuerpos conjugados con fluorocromo y se aislaron células CD3+/CD8+/CD137+. Los gráficos de histograma fueron cerradas en células CD3+/CD8+. M1-5: ratones inmunizados con PLAC1; Con1-3: ratones de control.
- 35 Figura 20. Prueba de especificidad de TCRs clonados de células T CD8+ de ratones inmunizados con PLAC1 por IFN γ -ELISPOT. Se probaron células IVSB modificadas con TCR para el reconocimiento de células K562-A*0201 pulsadas con péptidos solapados que corresponden a PLAC1 o NY-ESO-1 como antígeno control. Como control positivo, se analizó la secreción de IFN γ en respuesta a las células diana pulsadas con Tyr₃₆₈₋₃₇₆.
- 40 Figura 21. Determinación de la especificidad peptídica de TCR_{CD8}-PI # 8 por IFN γ -ELISPOT. Se ensayaron células T CD8+ transfectadas con TCR para el reconocimiento específico de células K562-A*0201 pulsadas con péptidos 15-mer individuales parcialmente solapados que cubren la proteína PLAC1.
- Figura 22. Definición de epítomos inmunodominantes restringidos por A*0201 reconocidos por TCR específicos de PLAC1 por IFN γ -ELISPOT. Las células IVSB transfectadas con TCR se analizaron para el reconocimiento de células K562-A*0201 pulsadas con péptidos 9-mer individuales que cubren los aminoácidos 25-43 de PLAC1 para definir el epítipo reconocido por TCR_{CD8}-PI # 11. Los péptidos reconocidos se muestran en negrita. Control positivo: péptido PLAC1 15-mer 7.
- 45
- Ejemplos
- Las técnicas y métodos usados se describen en este documento o se llevan a cabo de una manera conocida per se y como se describe, por ejemplo, en Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. Todos los métodos incluyendo el uso de kits y reactivos se
- 50 llevan a cabo según la información del fabricante, a menos que se indique específicamente.

Ejemplo 1: Materiales y métodos

Serotipificación

Se utilizó un ELISA basado en lisados en bruto de bacterias (ensayo de inmunoabsorción de enzima ligada lisado en bruto o CrELISA) que expresaba ya sea NY-ESO-1 de longitud completa o el extremo N-terminal de TPTE (aminoácidos 1-51) de acuerdo con un protocolo descrito anteriormente para la determinación de autoanticuerpos IgG (Tureci, O. et al. (2004), J. Immunol., Methods 289, 191-199). La seropositividad a CMV se analizó mediante un ELISA estándar que detecta respuestas de IgG policlonales específicas de CMV.

Líneas celulares y reactivos

Las líneas celulares de linfoma humano SupT1 (ATCC no. CRL-1942) o Jurkat76 (Heemskerk, M.H. et al. (2003), Blood 102, 3530-3540), ambas carentes de expresión de la superficie de TCR endógeno, se cultivaron bajo condiciones estándar la línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón NIH3T3 (DSMZ no. ACC 59) y la línea celular de leucemia mieloide crónica humana K562 (Lozzio, C.B. & Lozzio, B.B (1975), Blood 45, 321-334). Se usaron células K562 transitoriamente o establemente transfectadas con alelotipos HLA (Britten, C.M. et al. (2002), J. Immunol. Methods 259, 95-110) (denominadas, por ejemplo, como K562-A*0201) para ensayos de validación. La línea celular primordial de fibroblastos de prepucio recién nacido humano primario CCD-1079Sk (ATCC No. CRL-2097) se cultivó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La línea de células CTL monoespecíficas IVSB específica para el epítipo derivado de la tirosinasa restringida por HLA A*0201 Tyr₃₆₈₋₃₇₆ (Wolfel, T. et al. (1993), Int. J. Cancer 55, 237-244; Wolfel, T. et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24, 759-764) se cultivó en medio AIM-V (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) con suero AB humano al 10% (Lonza, Basilea, Suiza), 350 IU/ml de IL-2 (Richter-Helm BioLogics, Hamburgo, Alemania), 5 ng/ml de IL-7 (PeproTech, Frankfurt, Alemania) y 10 ng/ml de IL-15 (R&D Systems, Wiesbaden-Nordenstadt, Alemania) y estimulados semanalmente con células SK29-Mel y AK-EBV irradiadas.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), monocitos y células dendríticas (DC)

Las PBMC se aislaron mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll-Hypaque (Amersham Biosciences, Uppsala, Suecia) a partir de capas leucocitarias o de muestras de sangre. Los alelotipos HLA se determinaron por métodos estándar de PCR. Los monocitos se enriquecieron con microperlas anti-CD 14 (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Alemania). Las DC inmaduras (iDC) se obtuvieron diferenciando los monocitos durante 5 días en medio de cultivo suplementado con citoquina como se describe en Kreiter et al. (2007), Cancer Immunol. Immunother., CII, 56, 1577-87.

Péptidos y pulsos peptídicos de células estimuladoras

Las mezclas de péptidos 15-mer libres de N y C-terminal con 11 solapamientos de aminoácidos correspondientes a secuencias de CMV-pp65, HIV-gag, TPTE, NY-ESO-I o PLAC1 (denominado como mezcla de péptidos antigénicos) fueron sintetizados por química estándar en fase sólida (JPT GmbH, Berlín, Alemania) y disueltos en DMSO hasta una concentración final de 0.5 mg/ml. Los péptidos nonamer fueron reconstituídos en PBS al 10% de DMSO. Para estimular las células de estimulación se cosecharon durante 1 h a 37°C en medio de cultivo utilizando diferentes concentraciones de péptidos.

Vectores para la transcripción in vitro (IVT) de ARN

Todas las construcciones son variantes del plásmido pST1-sec-insert-2βgUTR-A(120)-Sap1 descrito previamente (Holtkamp, S. et al. (2006), Blood 108, 4009-4017). Para obtener plásmidos que codifican cadenas de TCR humanas, el ADNc que codifica las regiones constantes de TCR-α o TCR-β₁ y TCR-β₂ se amplificó a partir de células T CD8+ humanas y se clonó en este esqueleto. Para la generación de plásmidos que codifican cadenas TCR murinas, se ordenaron ADNc que codifican para las regiones constantes TCR-α, -β₁ y -β₂ de un proveedor comercial y se clonaron análogamente (números de acceso de GenBank M14506, M64239 y X67127, respectivamente). Se introdujeron productos de PCR V(D)J específicos en tales casetes para producir cadenas TCR de longitud completa (denominadas como pST1-humano/murino TCRαβ-2βgUTR-A(120)).

Análogamente, se insertaron en este esqueleto los alelos individuales de HLA clase I y II clonados de PBMCs de donantes y ADNc de beta-2-microglobulina (B2M) de DC humanas (denominadas como pST1-HLA clase I/II-2βgUTR-A (120) y pST1-B2M-2βgUTR-A (120)).

Los plásmidos que codifican el antígeno pp65 de CMV (pST1-sec-pp65-MITD-2βgUTR-A(120)) y NY-ESO-I (pST1-sec-NY-ESO-1-MITD-2βgUTR-A(120)) unido a una señal de secreción (sec) y la señal de tráfico de MHC clase I (MITD) se describieron previamente (Kreiter, S. et al. (2008), J. Immunol. 180, 309-318). Se generó el plásmido codificante PLAC1 pST1-sec-PLAC1-MITD-2βgUTR-A(120) por clonación de un ADNc obtenido de un proveedor comercial (número de acceso GenBank NM_021796) en el Kreiter et al. esqueleto. Se generaron los plásmidos que codifican TPTE pST1-□gUTR-TPTE-2βgUTR-A(120) y pST1-αgUTR-TPTE-MITD-2βgUTR-A(120) por clonación de un ADNc obtenido de un proveedor comercial (número de acceso GenBank AF007118) en una variante del vector Holtkamp et al. presentadora de una región alfa-globina 5'-no traducida adicional.

Los cebadores se compraron a Operon Biotechnologies, Colonia, Alemania.

Generación de ARN transcrito (IVT) in vitro y transferencia a células

- 5 La generación de ARN de IVT se realizó como se ha descrito anteriormente (Holtkamp, S. et al. (2006), Blood 108, 4009-4017) y se adicionó a células suspendidas en medio X-VIVO 15 (Lonza, Basilea, Suiza) en una cubeta de electroporación estéril pre-enfriada de brecha de 4 mm (Bio-Rad Laboratories GmbH, Munich, Alemania). La electroporación se realizó con un aparato Gene-Pulser-II (Bio-Rad Laboratories GmbH, Munich, Alemania) (células T 450 V/250 μ F, células IVSB T 350 V/200 μ F SupT1 ATCC No. CRL-1942): 300 V/200 μ F, DC humana: 300 V/150 μ F, K562: 200 V/300 μ F).

La expansión in vitro de células T específicas de antígeno

- 10 Se sembraron 2.5×10^6 PBMCs/pozo en placas de 24 pozos, se pulsaron con mezcla de péptidos y se cultivaron durante 1 semana en medio de cultivo completo suplementado con suero AB al 5%, 10 U/ml del IL-2 y 5 ng/ml de IL-7. Para algunos experimentos, se purificaron células T CD8+ o CD4+ de PBMC mediante clasificación por células magnéticas positivas (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Alemania) y luego se expandieron mediante cocultivo de 2×10^6 efectores con 3×10^5 DC autólogas, ya sea electroporadas con ARN que codifican el antígeno o pulsadas con la mezcla de péptidos solapados, durante 1 semana en medio completo suplementado con suero AB al 5%, 10 U/ml de IL-2, y 5 ng/ml de IL-7.

Clasificación de célula única de células T CD8+ o CD4+ específicas de antígeno después del ensayo de secreción de IFN γ

- 20 La clasificación por citometría de flujo de células T CD8+ o CD4+ específicas de antígeno únicas se realizó ya sea directamente ex vivo a partir de células T recién aisladas o PBMC o después de una semana de expansión específica de antígeno. Se estimularon 2×10^6 células T o PBMC o con 3×10^5 DC autólogas cargadas con mezcla de péptidos o transfectadas con ARN de IVT que codifica el antígeno respectivo o un antígeno control durante 4 a 15 horas dependiendo del modo de estimulación. Las células se cosecharon, se trataron con un anticuerpo anti-IFN γ conjugado con ficoeritrina (PE), un anticuerpo anti-CD8 conjugado con fluoresceinisotiocianato (FITC) y un anticuerpo anti-CD4 conjugado con alofocianina (APC) de acuerdo con el kit de ensayo de secreción de IFN γ (Miltenyi Biotech, Bergisch-Gladbach, Alemania). La clasificación se realizó en un citómetro de flujo BD FACS Aria (BD Biosciences, Heidelberg, Alemania). Se clasificaron células doblemente positivas para IFN γ y CD8 o CD4 y se recogió una célula por pozo en una placa de fondo en forma en V de 96 pozos (Greiner Bio-One GmbH, Solingen, Alemania) que contiene fibroblastos de ratón NIH3T3 como células alimentadoras, se centrifugaron a 4°C y se almacenaron inmediatamente a -80°C.

- 30 Imprimación in vivo de células T por inmunización intranodal de ratones HLA A2.1/DR1 con ARN de IVT

- Las células T de ratones A2.1/DR1 (Pajot A. et al. (2004), Eur. J. Immunol. 34, 3060-69) se imprimieron in vivo contra el antígeno de interés mediante inmunización intranodal repetitiva usando ARN de IVT que codifica el antígeno (Kreiter S. et al. (2010), Cancer Research 70, 9031-40). Para las inmunizaciones intranodales, los ratones se anestesiaron con xilazina/ketamina. El ganglio linfático inguinal fue expuesto quirúrgicamente, se inyectaron lentamente 10 μ L de ARN (20 μ g) diluido en solución de Ringer y se inyectaron lentamente agua libre de Rnasa utilizando una jeringa de 0.3 ml de un solo uso con una aguja ultrafina (31G, BD Biosciences) y la herida se cerró. Después de seis ciclos de inmunización, los ratones se sacrificaron y se aislaron células de bazo.

Cosecha de células del bazo

- 40 Después de su disección bajo condiciones estériles, los bazos se transfirieron a tubos falcon que contienen PBS. Los bazos se rompieron mecánicamente con fórceps y las suspensiones celulares se obtuvieron con un filtro celular (40 μ m). Los esplenocitos se lavaron con PBS centrifugado y se resuspendieron en una solución reguladora hipotónica para la lisis de los eritrocitos. Después de 5 min de incubación a RT, la reacción se detuvo adicionando 20-30 ml de medio o PBS. Las células del bazo se centrifugaron y lavaron dos veces con PBS.

Clasificación de célula única de células T CD8+ específicas del antígeno después de la tinción con CD137

- 45 Para la restimulación específica de antígeno se sembraron células de bazo de 2.5×10^6 /pozo de ratones A2.1/DR1 inmunizados en una placa de 24 pozos y se pulsaron con una mezcla de péptidos solapados que codifican el antígeno de interés o un antígeno control. Después de 24 h se cosecharon las células de incubación, se tiñeron con un anticuerpo anti-CD3 conjugado con FITC, un anticuerpo anti-CD4 conjugado con PE, un anticuerpo anti-CD8 conjugado con PerCP-Cy5.5 y un anticuerpo anti-CD137 conjugado con Dylight-649. La clasificación se realizó en un citómetro de flujo BD FACS Aria (BD Biosciences). Se clasificaron las células positivas para CD137, CD3 y CD8 o CD4, se cosechó una célula por pozo en una placa de fondo en V de 96 pozos (Greiner Bio-One) que contiene células CCD-1079Sk humanas como células alimentadoras, se centrifugaron a 4°C y se almacena inmediatamente a -80°C.

Extracción de ARN, síntesis de ADNc basada en SMART y amplificación inespecífica de células clasificadas

El ARN de células T clasificadas se extrajo con el Kit RNeasy Micro (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Se utilizó un protocolo BD SMART modificado para la síntesis de ADNc: se combinó la transcriptasa inversa BD PowerScript (BD Clontech, Mountain View, CA) con un cebador oligo(dT)-T largo para imprimación de la reacción de síntesis de primera cadena y TS-short (Eurogentec SA, Seraing, Bélgica), introduciendo una secuencia oligo(riboG) para permitir la creación de una plantilla extendida mediante la actividad transferasa terminal de la transcriptasa inversa y para el cambio de plantilla (Matz, M. et al. (1999) *Nucleic Acids Res.* 27, 1558-1560). El ADNc de primera cadena sintetizado de acuerdo con las instrucciones del fabricante se sometió a 21 ciclos de amplificación con 5 U de Polimerasa de ADN PfuUltra Hotstart High-Fidelity (Stratagene, La Jolla, CA) y cebador 0.48 μ M de cebador TS-PCR en presencia de dNTP 200 μ M (condiciones de ciclo: 2 min a 95°C, durante 30 s a 94°C, 30 s a 65°C, 1 min a 72°C para una extensión final de 6 min a 72°C). Se controló la amplificación exitosa de los genes de TCR con cebadores específicos de región TCR- β específica de la región murina o humana y se realizaron solo PCR de V α -V β humanos o murinos consecutivos si se detectaron bandas fuertes.

Se sintetizó ADNc de primera cadena para la amplificación de secuencias de HLA de clase I o II con cebador de SuperScriptII transcriptasa inversa (Invitrogen) y Oligo(dT) con 1-5 μ g de ARN extraído de PBMC derivadas de pacientes.

Diseño de cebadores de PCR para la amplificación de TCR y HLA

Para el diseño de cebadores de consenso TCR humanos, todos los genes 67 TCR-V β y 54 TCR-V α (marcos de lectura abierta y pseudogenes) como se enumeran en la base de datos ImMunoGeneTics (IMGT) (<http://www.imgt.org>.) Junto con sus secuencias líderes correspondientes se alinearon con el editor de alineación de secuencia BioEdit (por ejemplo, <http://www.bio-soft.net>). Se diseñaron cebadores hacia adelante de 24 a 27 pb de longitud con un máximo de 3 bases degeneradas, un contenido de GC entre 40-60% y un G o C en el extremo 3' se diseñaron para hibridar a tantas secuencias de líder como sea posible y se equipan con una extensión 5' de 15 pb que presenta un sitio de enzimas de restricción raro y la secuencia de Kozak. Los cebadores inversos se diseñaron para hibridar a los primeros exones de los genes de región constante, con el cebador TRACex1_as uniéndose a secuencias correspondientes a los aminoácidos 7 a 16 de C α y TRBCex1_as a aminoácidos (aa) 8 a 16 en C β_1 y C β_2 . Ambos oligonucleótidos se sintetizaron con un fosfato 5'. Los cebadores se empaquetaron en piscinas de 2-5 oligos directos con temperatura de hibridación idéntica.

Esta estrategia se repitió para el diseño de cebadores de consenso de TCR murinos, alineando 129 TCR-V α enumerados y 35 genes TCR-V β enumerados. Los cebadores inversos mTRACex1_as y mTRBCex1_as son homólogos a secuencias correspondientes a aa 24 a 31 y 8 a 15, respectivamente.

Los cebadores de consenso de HLA se diseñaron alineando todas las secuencias de HLA clase I y II enumeradas en Anthony Nolan Research Institute website (www.anthonynolan.com) con el editor de alineación de secuencias BioEdit. Los cebadores hacia adelante de 23 a 27 pb de longitud con un máximo de 3 bases degeneradas, pero que conservan el código de hibridación tanto como sea posible las secuencias HLA de un locus fueron equipados con una 5'-fosfato y extensión de la secuencia de Kozak. Los cebadores inversos se diseñaron de forma análoga, pero sin introducción de bases oscilantes y equipados con una extensión 5' de 14 pb que codifica un sitio de enzima de restricción AsiSI.

Amplificación por PCR y clonación de las secuencias V(D)J y HLA

Se sometieron 3-6 μ l de ADNc preamplificado de células T aisladas a 40 ciclos de PCR en presencia de 0.6 μ M de mezcla de oligo específico para V α /V β , 0.6 μ M de C α o C β -oligo, 200 μ M de dNTP Y 5 U Pfu de polimerasa (condiciones de ciclación: 2 min a 95°C, 30 s a 94°C, 30 s, temperatura de hibridación, 1 min a 72°C, tiempo de extensión final de 6 min a 72°C). Los productos de PCR se analizaron usando el sistema de electroforesis capilar de Qiagen. Las muestras con bandas de 400-500 pb se fraccionaron por tamaño en geles de agarosa, se extirparon las bandas y se purificaron usando un kit de extracción de gel (Qiagen, Hilden, Alemania). El análisis de secuencias se realizó para revelar la secuencia tanto del dominio V(D)J como de la región constante β , como cebador TRBCex1_as y mTRBCex1_as, respectivamente, coinciden con ambos genes β_1 y β_2 de región constante TCR en humanos y ratón, respectivamente. El ADN se digirió y se clonó en los vectores IVT que contienen el esqueleto apropiado para una cadena $\alpha\beta$ de TCR completa.

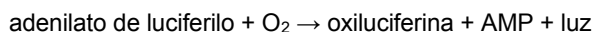
Las secuencias de HLA se amplificaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante con 2.5 U de Pfu de polimerasa a partir de ADNc específico del donante usando cebadores específicos sentido y antisentido de HLA clase I o II. Como la transcripción de los genes DRB3 es al menos cinco veces menor que la de los genes DRB1 (Berdoz, J. et al. (1987) *J. Immunol.* 139, 1336-1341), la amplificación de los genes DRB3 se llevó a cabo en dos etapas usando un enfoque de PCR anidado. Los fragmentos de PCR se purificaron, se digirieron con AsiSI y se clonaron en el vector IVT digerido con EcoRV y AsiSI. Los sitios EciI o SapI dentro de los insertos fueron mutados utilizando kits de mutagénesis de sitio dirigida QuikChange (Stratagene, La Jolla, CA).

Análisis de citometría de flujo

- La expresión de la superficie celular de los genes TCR transfectados se analizó por citometría de flujo utilizando anticuerpo anti-TCR conjugado con PE contra la familia de la región variable apropiada o la región constante de la cadena β TCR (Beckman Coulter Inc., Fullerton, EE.UU.) y anticuerpos anti-CD8/-CD4 marcados con FITC/APC (BD Biosciences). Los antígenos HLA se detectaron mediante tinción con anticuerpos específicos de HLA clase II marcados con FITC (Beckman Coulter Inc., Fullerton, USA) y anticuerpos específicos de HLA clase II marcados con PE (BD Biosciences). El análisis de citometría de flujo se realizó en un citómetro de flujo analítico FACS Calibur utilizando el software Cellquest-Pro (BD Biosciences).

Ensayo de citotoxicidad por luciferasa

- Para la evaluación de la citotoxicidad mediada por células, se estableció un ensayo basado en bioluminiscencia como una alternativa y optimización para la liberación de ^{51}Cr . En contraste con el ensayo estándar de liberación de cromo, este ensayo mide la actividad lítica de las células efectoras calculando el número de células diana que expresan luciferasa viables después de la coincubación. Las células diana se transfectaron estable o transitoriamente con el gen de luciferasa que codifica la luciferasa de la luciérnaga de la luciérnaga *Photinus pyralis* (EC 1.13.12.7). La luciferasa es una enzima que cataliza la oxidación de la luciferina. La reacción es dependiente de ATP y tiene lugar en dos etapas:



- Las células diana se sembraron en placas a una concentración de 10^4 células por pozo en placas blancas de 96 pozos (Nunc, Wiesbaden, Alemania) y se cocultivaron con un número variable de células T transfectadas con TCR en un volumen final de 100 μl . Se adicionaron a las células 3 h más tarde 50 μl de una mezcla de reacción que contiene D-Luciferina (BD Biosciences) (Luciferina (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$), solución reguladora HEPES (50 mM, pH), Adenosina 5'-trifosfatasa (ATPasa, 0.4 mU/ μl , Sigma -Aldrich, St. Louis, EE.UU.). Mediante la adición de la ATPasa a la mezcla de reacción, se redujo la luminiscencia resultante de la luciferasa liberada de las células muertas.

- Después de un tiempo de incubación total de 4 h, se midió la bioluminiscencia emitida por células viables usando el lector Tecan Infinite 200 (Tecan, Crailsheim, Alemania). La actividad de eliminación de células se calculó con respecto a los valores de luminiscencia obtenidos después de la lisis celular completa inducida por la adición de Triton-X 100 al 2% y en relación con la luminiscencia emitida por las células diana solas. La producción de datos se realizó en cuenta por segundo (CPS) y el porcentaje de lisis específica se calculó como sigue:

$$(1 - (\text{CPS}_{\text{exp}} - \text{CPS}_{\text{min}}) / (\text{CPS}_{\text{max}} - \text{CPS}_{\text{min}})) * 100.$$

- Se evaluó la luminiscencia máxima (conteos máximos por segundo, CPS_{max}) después de la incubación de células diana sin efectores y se evaluó una luminiscencia mínima (CPS_{min}) después del tratamiento de dianas con detergente Triton-X-100 para lisis completa.

ELISPOT (Ensayo inmunoSPOT ligado a enzimas)

- Las placas de microtitulación (Millipore, Bedford, MA, USA) se recubrieron durante la noche a temperatura ambiente con un anticuerpo anti-IFN γ 1-D1k (Mabtech, Estocolmo, Suecia) y se bloquearon con albúmina humana al 2% (CSL Behring, Marburg, Alemania). Se sembraron en placas 2-5x10⁴/pozo de células estimuladoras presentadoras de antígenos por triplicado junto con 0.3-3x10⁵/pozo de células efectoras CD4+ o CD8+ transfectadas con TCR de 24 h después de la electroporación. Las placas se incubaron durante la noche (37°C, 5% de CO₂), se lavaron con PBS al 0.05% de Tween 20 y se incubaron durante 2 horas con el anti-IFN γ biotinilado mAB 7-B6-1 (Mabtech) a una concentración final de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 37°C. Se adicionó a los pozos peroxidasa H de rábano picante ligada a avidina (Vectastain Elite Kit, Vector Laboratories, Burlingame, EE.UU.), se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente y se desarrolló con 3-amino-9-etilcarbazol (Sigma, Deisenhofen, Alemania).

Ejemplo 2: Aislamiento de los TCR específicos para el antígeno viral CMV-pp65

- El protocolo de aislamiento/validación de TCR (Figura 2) se estableció utilizando el citomegalovirus humano (CMV) - fosfoproteína 65 (CMV-pp65, pp65, fosfoproteína de matriz inferior de 65kDa, UL83) como antígeno modelo, que es conocido por inducir altas frecuencias de células T específicas de antígeno en la sangre periférica de donantes sanos.

- El CMV es un β -herpesvirus omnipresente que infecta al huésped a través de fluidos corporales tales como sangre o saliva. En individuos sanos, la infección primaria por CMV y la reactivación de virus latentes endógenos está controlada por el sistema inmunológico, mientras que, en individuos inmunocomprometidos, tales como receptores de trasplante o pacientes con AIDS, resulta en morbilidad y mortalidad significativas.

La proteína de tegumento viral pp65 es uno de los objetivos principales de linfocitos T citotóxicos específicos de CMV, que están presentes en altas frecuencias en la sangre periférica de individuos seropositivos no inmunocomprometidos (Kern, F. et al. (1999), J. Virol. 73, 8179-8184; Wills, M.R. et al. (1996), J. Virol. 70, 7569-7579; Laughlin-Taylor, E. et al. (1994), J. Med. Virol. 43, 103-110). Se aislaron células T CD8⁺ secretoras de IFN γ específicas de CMV-pp65 de un donante sano seropositivo mediante citometría de flujo después de una semana de expansión específica de antígeno y reexposición con DC autólogas transfectadas con ARN de IVT que codifican el antígeno pp65 completo (Figura 2 parte superior, Figura 3).

Las regiones variables α/β de TCR se amplificaron a partir de células T únicas usando un conjunto de oligonucleótidos parcialmente degenerados, específicos de secuencia. Los productos de amplificación se clonaron dirigidos al sitio en vectores que contienen las regiones constantes α/β de TCR proporcionando plantillas de longitud completa para la transcripción in vitro instantánea (Figura 2 parte central).

Para la verificación de la expresión de la superficie celular se transfirieron ARN α/β de TCR en células SupT1 que de otro modo carecían de expresión de cadenas endógenas de TCR y se analizaron por citometría de flujo (Figura 4).

Para la validación funcional de los TCR clonados, se transfectó la línea de células T monoespecíficas IVSB que reconoce el epítipo derivado de tirosinasa Tyr₃₆₈₋₃₇₆ (Wölfel T. et al. (1994), Eur. J. Immunol 24, 759-64) con ARN de TCR y se analizó la secreción de citoquinas específicas en respuesta al antígeno pp65 por IFN γ -ELISPOT (Figura 2 en la parte inferior, Figura 5). Cuando los TCR se generaron por estimulación con antígeno completo, se evaluaron para mediar el reconocimiento específico de DC autólogas ya sea pulsadas con mezcla de péptidos pp65 o pp65 codificando ARN de IVT. Se usó una mezcla de péptidos de TPTE no relacionado como control. TCR_{CD8}-CMV#1 y TCR_{CD8}-CMV#4, ambas células diana que expresan pp65 específicamente reconocidas en comparación con un TCR control aislado de un donante seronegativo para CMV.

Para determinar el elemento restrictivo de HLA, se analizaron células IVSB transfectadas con TCR_{CD8}-CMV#1 para la secreción de IFN γ específica después de cocultivo con células K562 pulsadas con péptidos que expresan alelos HLA seleccionados del paciente (Figura 6 parte superior). HLA B*3501 se identificó como elemento de restricción. El análisis de 15-mers individuales de la mezcla de péptidos pp65 reveló el reconocimiento de los péptidos P30, P31 y P32, con la reactividad disminuyendo gradualmente (Figura 6 parte inferior). Esto localizó el epítipo reconocido por TCR_{CD8}-CMV#1 dentro de la región de los aminoácidos 117-131 de pp65, lo que sugiere su identidad con el epítipo restringido de HLA-B*3501-restringido anteriormente reportado y altamente inmunogénico CMV-pp65₁₂₃₋₁₃₁ (Seq. IPSINVHHY) (Gavin, M.A. et al. (1993), J. Immunol. 151, 3971-3980).

Después de un aislamiento exitoso de TCR de células T CD8⁺ específicas de pp65 expandidas in vitro a una alta frecuencia, el protocolo de aislamiento de TCR se aplicó a células T clasificadas ex vivo presentes con frecuencias más bajas.

Se estimularon células T CD8⁺ purificadas magnéticamente a partir de PBMC de un donante positivo HLA A*0201 con células diana autólogas pulsadas con el epítipo inmunodominante restringido de HLA A*0201, pp65₄₉₅₋₅₀₃ y las células T secretoras activadas de IFN γ se clasificaron por citometría de flujo.

Se analizó la especificidad de los TCR obtenidos ex vivo a partir de las células T CD8⁺ después de la presensibilización con pp65₄₉₅₋₅₀₃ en un ensayo IFN γ -ELISPOT. Como se muestra en la figura 7, cuatro de los seis TCR fueron capaces de redirigir las células IVSB para reconocer las células K562-A*0201 pulsadas con pp65₄₉₅₋₅₀₃ en comparación con un péptido de control. Por el contrario, las células IVSB equipadas con un TCR control aislado de un donante seronegativo para CMV no secretaron IFN γ sobre cocultivo con células K562-A*0201 pulsadas con pp65₄₉₅₋₅₀₃.

Con el fin de demostrar que los TCR específicos de pp65 clonados son también capaces de mediar la función efectora citolítica, se llevó a cabo un ensayo de citotoxicidad basado en luciferasa utilizando células IVSB transfectadas con TCR_{CD8}-CMV#1 o TCR_{CD8}-CMV#14.

Se comparó la muerte específica de células diana apropiadas (células K562-B*3501 pulsadas con células pp65₁₁₇₋₁₃₁ y K562-A*0201 pulsadas con péptido pp65₄₉₅₋₅₀₃, respectivamente) con la muerte de células K562-A*0201 pulsadas con Tyr₃₆₈₋₃₇₆ mediadas por el TCR endógeno de los efectores IVSB (Figura 8).

La titulación de la proporción efector-objetivo (E:T) confirmó que las células diana pulsadas con el péptido pp65 apropiado se lisaron específicamente mediante células IVSB transfectadas con TCR. Hasta el 85% de las células diana se mataron por células IVSB transfectadas con TCR_{CD8}-CMV#1 y TCR_{CD8}-CMV#14, respectivamente. Sorprendentemente, los TCR recombinantes mediaron la lisis igualmente eficaz como el TCR natural en una amplia gama de proporciones E:T.

En resumen, se aislaron 13 TCR específicos de hCMV-pp65 a partir de células T CD4⁺ y CD8⁺ obtenidas de cuatro diferentes donantes seropositivos de CMV, ya sea ex vivo o después de la expansión específica del antígeno, como se muestra en la tabla 1.

Ejemplo 3 Aislamiento de los TCR específicos para el antígeno tumoral NY-ESO-1

Después de estudios de prueba de concepto usando CMV-pp65 como un antígeno de modelo viral generando altas frecuencias de células T específicas de antígeno, se evaluó la capacidad de nuestro enfoque para clonar TCR de poblaciones de células T específicas de antígeno tumoral de baja abundancia. Las frecuencias de células T preexistentes contra las autoproteínas asociadas a tumores son generalmente mucho más bajas que las frecuencias de células T provocadas por virus persistentes. Para la aplicación de nuestro método a la configuración del tumor se recurrió al antígeno tumoral altamente inmunogénico NY-ESO-1.

NY-ESO-1 es un antígeno de cáncer/testículo expresado en tejidos adultos normales únicamente en las células germinales testiculares. NYESO-1 (sinónimos: CTG, CTAG, CTAG1, ESO1, LAGE-2, LAGE2, LAGE2A, LAGE2B, OTTHUMP00000026025, OTTHUMP00000026042) es uno de los antígenos de cáncer de testículo mejor caracterizados identificados por SEREX (Chen, Y.T. et al. (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 94, 1914-1918), que se expresa en una variedad de neoplasmas malignos, incluyendo melanomas, esófago, mama, próstata, tracto urinario, cáncer de ovario y pulmón (Chen, Y.T. et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 94, 1914-1918; Jungbluth, A.A. et al. (2001) Int. J. Cancer 92, 856-860; Schultz-Thater, E. et al. (2000) Br. J. Cancer 83, 204-208). Debido a su inmunogenicidad natural es favorecido como antígeno modelo para las estrategias de vacunación tumoral. NY-ESO-1 frecuentemente provoca respuestas de anticuerpos de alto título en pacientes que portan tumores que expresan NY-ESO-1 y se demostró que las respuestas de autoanticuerpos frente a NY-ESO-1 están frecuentemente asociadas con la presencia de células T CD8+ y CD4+ específicas de antígeno (Zeng, G. et al. (2001), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 98, 3964-3969; Jager, E. et al. (1998), J. Exp. Med. 187, 265-270; Gnjjatic, S. et al. (2003), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 100, 8862-8867; Valmori, D. et al. (2007), Clin. Immunol. 122, 163-172).

Se seleccionó un paciente con NSCLC basado en su reactividad de autoanticuerpos contra NY-ESO-1, pulsó sus PBMC en masa con mezcla de péptidos NY-ESO-1 y se expandió durante una semana. Después de la exposición a las DC transfectados con ARN NY-ESO-1 autólogas, se clasificaron células T CD8+ que secretan IFN γ y se clonaron los TCR de células únicas. La validación de los TCR identificados para el reconocimiento específico de las células diana que expresan NY-ESO-1 mediante el ensayo IFN γ ELISPOT dio como resultado siete TCR específicos de NY-ESO-1 funcionales obtenidos de este paciente. Como se muestra en la figura 9, los TCR reconocieron a las DC pulsadas con mezcla de péptidos NY-ESO-1 o transfectados con ARN NY-ESO-1, confirmando este último el reconocimiento de un epítipo naturalmente procesado.

Las restricciones de HLA de los TCR específicos de NY-ESO-1 se determinaron mediante IFN γ -ELISPOT utilizando los efectores de IVSB transfectados con TCR cocultivados con células K562 que expresan alelos HLA de clase I individuales del paciente y pulsadas con mezcla de péptidos NY-ESO-1. Un resultado representativo se muestra en la figura 10.

Para la cartografía de epítipos, las células T de IVSB se transfectaron con TCR específico de NY-ESO-1 y se cocultivaron con células K562 que expresan el antígeno HLA apropiado pulsado con péptidos 15mer individuales solapados que abarcaban la proteína NY-ESO-1. La reactividad de células T transfectadas con TCR frente a los péptidos NY-ESO-1 se ensayó en ensayos IFN γ -ELISPOT (Figura 11).

Sorprendentemente, los epítipos de los siete TCR se localizaron en los aminoácidos 85-111 de la proteína NY-ESO-1 (Figura 11, 12). Se sabe que esta región experimenta una escisión proteosómica eficiente debido a secuencias hidrófobas y se procesa en múltiples epítipos con diversas restricciones de HLA (Valmori, D. et al. (2007), Clin. Immunol. 122, 163-172). Mediante la selección de nonameros en serie, se redujo el epítipo restringido HLA-B*3508 de TCR_{CD8}-NY#5, #6, #8 y #15 NY-ESO-1₉₂₋₁₀₀ (seq. LAMPFATPM) (Figura 12).

Con el fin de demostrar que los TCR específicos de NY-ESO-1 aislados a partir de células T CD8+ son capaces de mediar las funciones efectoras citolíticas, se analizaron células IVSB transgénicas de TCR para la muerte específica de células K562-A*6801 pulsadas con péptido. Como se muestra en la figura 13, los efectores IVSB fueron reprogramados por TCR_{CD8}-NY#2 para lisar específicamente células diana a diferentes proporciones E:T.

La validación de TCR aislados de células T CD4+ de otros dos pacientes con NSCLC seropositivos dio como resultado la clonación de 9 TCRs funcionales independientes específicos de NY-ESO-1. La determinación de los elementos de restricción (figura 14) y el confinamiento de las localizaciones de los epítipos (Figura 15) revelaron que 7 de estos epítipos reconocidos por TCR en un tramo de péptido que comprende aa 117-147 en el contexto de diferentes alelotipos HLA de clase II, sugiriendo un punto caliente para epítipos de células T auxiliares (Tabla 5).

Hasta la fecha, se clonaron 16 TCR específico de NY-ESO-1 a partir de CD4+ y CD8+ derivados de tres pacientes con NSCLC diferentes y se caracterizaron con respecto a la restricción de HLA y la especificidad del péptido (Tabla 2).

Ejemplo 4: Aislamiento de TCR específicos para el antígeno tumoral TPTE

TPTE (fosfatasa transmembrana con homología de Tensin, sinónimos: CT44, PTEN2, EC 3.1.3.48, OTTHUMP00000082790), es una fosfatasa lipídica específica de células de esperma que se transcribe aberrantemente en muchos cánceres humanos (Chen, H. et al. (1999), Hum. Genet. 105, 399-409; Dong, X.Y. et al. (2003), Br. J. Cancer 89, 291-297; Singh, A.P. et al. (2008), Cancer Lett. 259, 28-38), pero se sabe poco sobre su inmunogenicidad y las respuestas de células T no se han informado hasta el momento.

Con el fin de aislar TCR específicos de TPTE, se seleccionaron 3 pacientes con NSCLC que mostraban valores de absorbancia significativos en la preselección por CrELISA para la expansión específica de antígeno y clasificación por citometría de flujo de células T CD8+ y CD4+ específicas de TPTE.

Los TCR aislados de células T CD8+ se validaron para el reconocimiento de células diana que expresan TPTE y se caracterizaron con respecto a la restricción de HLA y la especificidad de epítipo como se muestra de forma de ejemplo para TCR_{CD8}TPT#3 en la figura 16. Se mostró que este TCR reprogramaba células IVSB para reconocimiento específico de péptidos TPTE presentadores de células K562 en HLA B*3501 (Figura 16 parte superior). El epítipo restringido por HLA-B*3501 podía localizarse en TPTE 15-mers P130, P131 y P132, con mayor reactividad al péptido P131 que representaba los aminoácidos 521-535 de TPTE (figura 16 parte central). Mediante el análisis de nonameros en serie que cubren esta región, se podría definir el nuevo epítipo TPTE₅₂₇₋₅₃₅ (seq. YPSDFAVEI), que cumple con los requisitos de un motivo de unión B*3501 con prolina como residuo de anclaje en la posición 2, ácido aspártico como un residuo cargado en la posición 4 e isoleucina como un aminoácido hidrófobo en la posición 9 (Falk, K. et al. (1993), Immunogenetics 38, 161-162) (Figura 16 parte inferior).

Análogamente, los TCR aislados de células T CD4+ se validaron para el reconocimiento específico de células K562 que expresan TPTE y alelos individuales de HLA clase II del donante (Figura 17). Después de la determinación de TCR específico de TPTE de restricciones HLA fueron analizados para el reconocimiento de péptidos 15mer TPTE con el fin de localizar los epítopos reconocidos (Figura 18).

Hasta el momento se identificaron un total de 31 TCR reactivos a TPTE funcionales, de los cuales dos se derivan de células CD8+ y 29 se derivan de células T CD4+ de tres pacientes NSCLC diferentes (Tabla 3). La cartografía fina de los epítopos mediante el uso de células diana K562 que expresan el alelo HLA pulsado de un solo péptido, describe que los epítopos estaban distribuidos por toda la secuencia de la proteína TPTE (Tabla 5).

Ejemplo 5: Aislamiento de TCR específicos de PLAC1 de alta afinidad de células T de ratones A2.1/DR1 inmunizados

El gen específico de trofoblasto PLAC1 (PLACenta-specific 1, sinónimos: OTTHUMP00000024066, antígeno de cáncer/testículo 92) es un nuevo miembro de genes placentarios asociados al cáncer (Koslowski M. et al. (2007), Cancer Research 67, 9528-34). PLAC1 se expresa ectópicamente en una amplia gama de tumores malignos humanos, más frecuentemente en cáncer de mama, y está esencialmente involucrado en la proliferación, migración e invasión de células cancerosas.

Para obtener TCRs específicos para PLAC1, se cambia la fuente de células T específicas de antígeno. Como los TCR aislados del repertorio natural de pacientes con cáncer son usualmente de baja afinidad debido a mecanismos de tolerancia central, se aplicó un enfoque alternativo que evita la tolerancia para generar células T de alta afinidad específicas para PLAC1. Las células T de ratones transgénicos HLA A2.1/DR1 (Pajot A. et al. (2004), Eur. J. Immunol. 34, 3060-69) se imprimieron in vivo contra el antígeno PLAC1 humano mediante inmunización intranodal repetitiva usando ARN de IVT codificante de PLAC1 (Kreiter S. et al. (2010), Cancer Research 70, 9031-40). Las células de bazo obtenidas de estos ratones se reiniciaron con péptidos solapados de PLAC1, después de la detección y aislamiento de células T específicas de antígeno basadas en su regulación positiva inducida por la activación de CD137 (Figura 19). En particular, en los cinco ratones un porcentaje significativo de PLAC1 células T específicas (que van desde 16-48% de las células CD8+) se pudo establecer por inmunización intranodal con ARN de IVT PLAC1.

Para la validación de TCR clonados de células T CD8+ murinas, se analizaron células IVSB modificadas genéticamente con TCR para determinar la secreción específica de citoquinas en respuesta a células K562-A*0201 pulsadas con péptido PLAC1 por IFN γ -ELISPOT (Figura 20). Se demostró que un total de 11 TCR median el reconocimiento específico de células K562-A*0201 pulsadas con péptidos derivados de PLAC1 en comparación con un antígeno control. Sorprendentemente, la secreción de IFN γ mediada por los TCR específicos de PLAC1 fue incluso mayor en comparación con los mediados por el TCR endógeno de los efectores de IVSB. La cartografía de epítopos mediante el uso de células diana K562 que expresan el alelo HLA pulsado de péptido único, reveló que todos los TCR específicos de PLAC1 identificados reconocen los péptidos 15mer 7 y 8 que representan el aminoácido 25-43 de PLAC1 (Figura 21). Por selección de nonameros serie que cubre esta región, se identificaron dos epítopos restringidos de HLA-A*0201: PLAC1 aminoácidos 28-36 y aminoácidos 30-41, con mejor reconocimiento de los aminoácidos 31-39 (Figura 22, Tabla 5). De forma notable, todos los TCR específicos de PLAC1 obtenidos a partir de 4 ratones diferentes mostraron reconocer estos dos epítopos indicando procesión preferente de estos péptidos PLAC1, así como unión y presentación eficaces en HLA A*0201. Todos los TCR mediaron aumento de la secreción de IFN γ en respuesta a los aminoácidos 31-39 en comparación con los aminoácidos 28-36. Este último fue reconocido adecuadamente por algunos de los TCR solamente.

Por clonación de 11 TCRs específicos de PLAC1 (Tabla 4) e identificación de dos epítomos PLAC1 inmunodominantes presentes en HLA A*0201 (Tabla 5) podríamos mostrar que las células T de ratones A2/DR1 cebados in vivo por vacunación intranodal con el ARN IVT que codifica el antígeno son explotables como fuente para el aislamiento de TCR.

Conclusión

- 5 Hemos sido capaces de establecer una tecnología de plataforma versátil para clonación eficiente y rápida caracterización de TCR inmunológicamente relevantes de pequeñas poblaciones de células T específicas de antígeno sin necesidad de generación de clones o líneas de células T y conocimiento previo de elementos de restricción o epítomos de células T.
- 10 El uso de nuestro método de aislamiento/validación de TCR para antígenos virales y tumorales dio como resultado el descubrimiento de más de 70 TCR específicos de antígenos (Tabla 1, 2, 3, 4), de los cuales más de la mitad estaban dirigidos contra nuevos HLA presentes en epítomos (Tabla 5).
- De forma notable, a partir de donantes individuales se han clonado en paralelo varias especificidades de TCR derivadas de linfocitos T CD8+ así como CD4+ y se ha demostrado que reprograman los efectores de células T para el reconocimiento del antígeno respectivo.
- 15 Este enfoque permite la generación de una gran biblioteca de TCRs de manera oportuna para uso "listo para usar" llenando la brecha entre la disponibilidad de una gran cantidad de estructuras diana y el número pequeño de candidatos de TCR apropiados para las aproximaciones de la terapia específica del antígeno en el campo del cáncer, la autoinmunidad y las enfermedades infecciosas.

Tablas

20 Tabla 1: TCR específico de hCMV pp65

Designación	Cadena alfa ^a de TCR	cadena beta ^a de TCR	restricción ^b de clase I/II HLA	Región reconocida
TCRCD8-CMV#1	V1.2 J24_2 C	V3.1 D2 J2.1 C2	B*3501	aa 117-139, mejor 117-131
TCR _{CD8} -CNW#4	V3 J43 C	V6.5 D1 J1.2 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#8	V22 J58 C	V10.1 D J1.4 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#9	V19 J26 C	V 13 D2 J2.1 C2	pendiente	pendiente
TCR _{CD8} -CMV#10	V24 J49 C	V6.5 D1 J1.2 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#11	V16 J36 C	V25.1 D1 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#12	V39 J58 C	V9 D2 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#14	V24 J21 C	V3.1 D2 J2.2 C2	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#15	V12.3 J43 C	V12.4 D1 J1.4 C1 ^o	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD8} -CMV#16	V13.1 2 J50 C	V25.1 J1.3 C1	A*0201	aa 495-503
TCR _{CD4} -CMV#1	V21 J43 C	V3.1 D1 J1.1 C1	DRB1*0701	aa 117-139
TCR _{CD4} -CMV#3	V8.6_2 J37_2.C	V6.1 D1 J1.2 C1	DRB1*0701	aa 337-359
TCR _{CD4} -CMV#5	V22 J49 C	V6.2 D2 J2.3 C2 ^d	DRB1*0701	aa 337-359

Tabla 2: TCR específico de NY-ESO-1

Designación	Cadena alfa ^a de TCR	Cadena beta ^a de TCR	Restricción ^b de clase I/II HLA	Región reconocida
-------------	---------------------------------	---------------------------------	--	-------------------

ES 2 635 335 T3

TCRCD8-NY#2	V3 J28 C	V20.1 2 J2.3 C2	A*6801	aa 93-107
TCR _{CD8} -NY#5	V24 J3 C	V7.6 D2 J2.2 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#6	V17_J47_2 C	V12.3 D2 J2.1 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#8	V8.6_2_J9 C	V28.1 D1 J1.1 C1	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD8} -NY#12	V1.1 J23 C	V4.1 D2 J2.1 C2	B*0702	aa 97-111
TCR _{CD8} -NY#13	V5 J33 C	V5.5_2 D1 J2.5 C2	A*6801	aa 93-107
TCR _{CD8} -NY#15	V12.2_2 J53 C	V4.1 D2 J2.5 C2	B*3508	aa 92-100
TCR _{CD4} -NY#1	V22_J20 C	V9 D1 J1.1 C1	DRB1*0401	aa 165-180
TCR _{CD4} -NY#3	V12.3_J54 C	V11.2 D2 J2.2 C2	DRB1*0401	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#5	V8.4_3_J48 C	V4.1D1 J1.5 C1	DRB1*1101	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#7	V8.6_2J13_2 C	V20.1 D2 J2.5 C2	DRB1*1101 DRB1*1601	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#10	V9.2 3 J42 C	V7.9 3 D2 J2.7 C2	DRB5*0202	aa 85-99
TCR _{CD4} -NY#11	V8.1 J23 C	V11.2 D1 J1.2 C1	DRB1*1101	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#13	V21 2 J24 2 C	V7.9 3 D1 J2.3 C2	DRB5*0202	aa 129-147
TCR _{CD4} -NY#16	V8.4_3 J10 C	V20.1 D1 J1.5 C1	DRB3 *0201	aa 117-139
TCR _{CD4} -NY#14	V8.4_3 J37_2 C	V3.1 D2 J1.3 C1	DRB3 *0201	aa 121-135

Tabla 3: TCR específico de TPTE

Designación	Cadena alfa ^a de TCR	Cadena beta ^a de TCR	Restricción ^b de clase I/II HLA	Región reconocida
TCR _{CD8} -TPT#3	V27 J16 C	V7.9 D2 J2.2 C2	B*3501	aa 527-535
TCR _{CD8} -TPT#35	V19 J17 C	V6.2/V6.3 D1 J1.2 C1d	B*0702	aa 188-196
TCR _{CD4} -TPT#4	V14/DV4 J48 C	V29.1 D1 J1.2 C1	DRB4*0101	aa 405-423
TCR _{CD4} -TPT#5	V38.2/DV8 J40 C	V4.2 D2 J2.7 C2	DRB1*1401	aa 417-435
TCR _{CD4} -TPT#6	V12.3 J35 C	V5.4 D1 J1.3 C1	DRB1*1401	aa 53-71
TCR _{CD4} -TPT#8	V38.1 J45 C	V3.1 D1 J2.7 C2	DRB3*0201/2	aa 181-195
TCR _{CD4} -TPT#11	V17 J27 C	V6.6 2 D1 J2.3 C2	DRB1*0701	aa 109-127
TCR _{CD4} -TPT#13	V20_2 J29 C	V 19 D2 J2.1 C2	DRB1*1401	aa 497-515
TCR _{CD4} -TPT#17	V29/DV5 J49 C	V7.2 D1 J2.7 C2	DRB5*0202	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#27	V13.1_2 J45 C	V19 D1 J1.1 C1	DRB3*0301	aa 181-195
TCR _{CD4} -TPT#33	V29/DV5 J42 C	V24.1 D2 J2.1 C2	DRB5*0202	aa 217-231

ES 2 635 335 T3

TCR _{CD4} -TPT#38	V39 J18 C	V5.5 2 D1 J1.4 C1	DRB1*1601	aa 277-291
TCR _{CD4} -TPT#42	V25 J10 C	V7.8 D2 J2.7 C2	DRB1*1301	aa 269-283
TCR _{CD4} -TPT#45	V 13.2 J23 C	V20.1 D1 J1.2 C1	DRB1*1501	aa 413-427
TCR _{CD4} -TPT#48	V8.3 J43 C	V28 D1 J1.1 C1	DRB1*1501	aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#49	V38.1 J49 C	V19 D2 J2.2 C2	DRB1*1501	aa 393-411
TCR _{CD4} -TPT#51	V13.1_2 J53 C	V14 D1 J1.1 C1	DRB1*1301	aa 217-231
TCR _{CD4} -TPT#52	V8.3 J54 C	V6.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 117-135
TCR _{CD4} -TPT#54g	V9.2 J23 C	V20.1 D1 J1.1 C1	DQB1*0602/03; DQA*0102/03	aa 53-67 aa 77-91 aa 245-259
TCR _{CD4} -TPT#55	V38.2/DV8 J34 C	V5.1 J2.1 C2	DRB1*1301	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#57	V8.1 J27 C	V5.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 81-95
TCR _{CD4} -TPT#59	V39 J49 C	V7.9_3 D2 J2.4 C2	DRB1*1301	aa 141-155
TCR _{CD4} -TPT#67	V12.3 J9 C	V5.1 D2 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#76	V8.3 J57 C	V19 D2_2 J2.7 C2	DQA1*0102/DQB1*0602 DQA1*0103/DQB1*0602 DQA1*0103/DQB1*0603	aa 453-467
TCR _{CD4} -TPT#77	V14/DV4_3 J50 C	V20.1 D2 J2.2 C2	DRB1*1301	aa 417-435
TCR _{CD4} -TPT#78	V8.6_2 J21 C	V2 D1 J1.6_2 C1	DRB1*1301	aa 221-235
TCR _{CD4} -TPT#79g	V38.2/DV8 J39 C	V5.1 D2 J2.1 C2	DRB1*1501	aa 149-163 aa 157-171 aa 173-187
TCR _{CD4} -TPT#82	V38.2/DV8 J39 C	V19 D1 J2.7 C2	DRB1*1301	aa 409-423
TCR _{CD4} -TPT#87	V39 J31 C	V5.1 J2.6 C2	DRB1*1301	aa 177-195
TCR _{CD4} -TPT#91	V20_2 J53 C	V6.1 D1 J2.7 C2	DRB1*1501	aa 173 -187
TCR _{CD4} -TPT#9g	V23/DV6 J49 C	V3.1 D1 J1.2 C1	DRB1*0701	aa 121-135 aa 145-159

Tabla 4: TCR específico de PLAC1

Designación	Cadena alfa ^a de TCR	Cadena beta ^a de TCR	Restricción ^b de clase I/II HLA	Región reconocida
TCR _{CD8} -mP1#2	V6D.6_5 J33 C	V2 D1 J1.3 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39

TCR _{CD8} -mP1#8	V9D.1 J12 Ce	V5 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#9	V4D.4_2 J44 C	V2 D2 J2.7 C2	A*0201	aa 25-43
TCR _{CD8} -mP1#11	V6D.6_2 J9_2 C	V2 D1 J1.3 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#12	V4D.4_2 J27 C	V30 D1 J2.2 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#14	V9D.1_2 J12 C	V5 D1 J1.1 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#17	V14.1 J31 Cf	V 13.2 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#19	V6D.3 J22 C	V13.3 D1 J1.6 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#20	V12.3_3 J38 C	V5 D2 J1.1 C1	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#22	V13D.2 J34_2 C	V20 D1 J2.1 C2	A*0201	aa 28-36, 30-41, mejor 31-39
TCR _{CD8} -mP1#25	V8.1_3 J21 C	V31 D2 J2.1 C2	A*0201	aa 25-43
"Designaciones de los genes TCR V(D)J de acuerdo con la nomenclatura IMGT; Ejemplo: Vβ7.9 es el noveno gen del subgrupo 7 del gen Vβ, mientras que V7.9_3 es el tercer alelo del gen 9 del subgrupo 7. Los alelos son sólo especificados por un subrayado, si difieren del alelo 1. ^bDesignaciones de los alelos HLA comienzan con HLA- y el nombre del locus, luego * y un número de dígitos que especifican el alelo. Los dos primeros dígitos especifican un grupo de alelos. Los dígitos de la tercera a la cuarta especifican un alelo sinónimo. Los dígitos cinco a seis indican cualquier mutación sinónima dentro del marco de codificación del gen. Los séptimos y octavos dígitos distinguen mutaciones fuera de la región codificante ^c El gen beta de TCR es V12.4_1 o V12.4_2 ^d El gen beta de TCR es V6.2 o V6.3 ^e El gen TCR alfa es V9D.1_1 o V9D.1_2 ^f El gen tCR alfa es J31_1 o J31_2 ^g TCR promiscuos que reconocen más de un epítipo aa = aminoácidos				

Tabla 5: Epítipos de células T derivados de los antígenos hCMV pp65, NY-ESO-I, TPTE, PLAC1

Antígeno	Epítipo	Secuencia de aminoácidos	Restricción de HLA clase I/II	SEQ ID NO:
hCMV pp65	aa 117-139, mejor 117-131	PLKMLNIPSINVHHYPSAAERKH	B*3501	108
	aa 495-503	NLVPMVATV	A*0201	109
	aa 117-139	PLKMLNIPSINVHHYPSAAERKH	DRB1*0701	108
	aa 337-359	VELRQYDPVAALFFFDIDLLQQR	DRB1*0701	110

ES 2 635 335 T3

NY-ESO-I	aa 92-100	LAM+PFATPM	B*3508	111
	aa 93-107	AMPFATPMEAELARR	A*6801	112
	aa 97-111	ATPMEAELARRSLAQ	B*0702	113
	aa 85-99	SRLLIFYLAMPFATP	DRB5*0202	114
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTA	DRB1*0401	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTA	DRB1*1101	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTA	DRB1*1601	115
	aa 117-139	PVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTA	DRB3*0201	115
	aa 129-147	SGNILTIRLTAADHRQLQL	DRB5*0202	116
	aa 165-180	CFLPVFLAQPPSGQRR	DRB1*0401	117
	aa 121-135	VLLKEFTVSGNILT	DRB3*0201	175
TPTE aa	aa 185-199	RNIPRWTHLLRLLRL	B*0702	118
	aa 527-535	YPSDFAVEI	B*3501	119
	aa 53-71	SPISESVLARLSKFEVEDA	DRB1*1401	120
	aa 81-95	IKKIVHSIVSSFAFG	DRB1*1501	121
	aa 109-127	ILADLIFTDSKLYIPLEYR	DRB1*0701	122
	aa 117-135	DSKLYIPLEYRSISLAIAL	DRB1*1501	123
	aa 141-155	VLLRVFVERRQQYFS	DRB1*1301	124
	aa 173-187	DVVYIFFDIKLLRNI	DRB1*1501	125
	aa 177-191	IFFDIKLLRNIPRWT	DRB1*1501	126
	aa 177-195	IFFDIKLLRNIPRWTHLLR	DRB1*1301	127
	aa 177-195	IFFDIKLLRNIPRWTHLLR	DRB5*0202	127
	aa 181-195	IKLLRNIPRWTHLLR	DRB3*0201/2	128
	aa 181-195	IKLLRNIPRWTHLLR	DRB3*0301	128
	aa 217-231	KLIRRRVSENKRRYT	DRB1*1301	129
	aa 217-231	KLIRRRVSENKRRYT	DRB5*0202	129
	aa 221-235	RRVSENKRRYTRDGF	DRB1*1301	130
	aa 269-283	RFLDKKHRNHYRVYN	DRB1*1301	131
	aa 277-291	NHYRVYNLCSERAYD	DRB1*1601	132
	aa 393-411	YVAYFAQVKHLYNWNLPPR	DRB1*1501	133
	aa 405-423	NWNLPPRRILFIKHFIIS	DRB4*0101	134

	aa 409-423	PPRRILFIKHFIYS	DRB1*1301	135
	aa 413-427	ILFIKHFIYSIPRY	DRB1*1501	136
	aa 417-435	KHFIYSIPRYVRDLKIQI	DRB1*1301	137
	aa 417-435	KHFIYSIPRYVRDLKIQI	DRB1*1401	137
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0102/B1*0602	138
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0103/B1*0602	138
	aa 453-467	VLDNITTDKILIDVF	DQA1*0103/B1*0603	138
	aa 497-515	WLHTSFIENNRLYLKPNEL	DRB1*1401	139
	aa 102-110	VLLDVTLLIL	A*0201	178
	aa 164-172	AIIVILLLV	A*0201	179
	aa 188-196	PRWTHLLRL	B*0702	180
	aa 53-67	SPISESVLARLSKFE	DQA1*0102/DQB1*0 602	181
	aa 77-91	YDSKIKKIVHSIVSS	DQA1*0102/DQB1*0 602	182
	aa 121-135	YIPLEYRSISLAIAL	DRB1*0701	183
	aa 145-159	VFVERRQQYFSDLFN	DRB1*0701	184
	aa 149-163	RRQQYFSDLFNILDT	DRB1*1501	185
	aa 157-171	LFNILDTAIVILLL	DRB1*1501	186
	aa 245-259	RIIAMSFPSSGRQSF	DQA1*0102/DQB1*0	187
PLAC1	aa 28-36	VLCSIDWFM	A*0201	172
	aa 30-41, mejor 31-39	CSIDWFMVTVHP	A*0201	173
	aa 25-43	PMTVLCSIDWFMVTVHPFM	A*0201	196

A continuación, se muestran las secuencias receptoras de células T obtenidas. Las secuencias subrayadas son las secuencias del CDR, en las que la primera secuencia en cada cadena de receptores de células T es CDR1, seguida por CDR2 y CDR3.

5 1. Receptores de células T específicos de hCMV pp65

TCR_{CD8}-CMV#1:

SEQ ID NO:4; >V α 1.2 J24_2 C (V->A)

MWGAFLLYVSMKMGTTGQNIDQPTMTATEGAIVQINCTYQTSGENGLFWYQQH
 AGEAPTFLSYNVLDGLEEKGRFSSFLSRSGYSYLLKELQMKDSASYLC~~AVADSWG~~
~~KLOFGAGTQVVVTPDIQNPDP~~AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVY
 ITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVE
 KSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILLK~~VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:5; >V β 3.1 D2 J2.1 C2 (C->T)

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVFNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQ
EGLAGASNNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRN
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-CMV#4:

SEQ ID NO:6; >V α 3 J43 C

MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV
QYPNRLQLFLKYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVS
ASNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:7; >V β 6.5 D1 J1.2 C1 (S->R)

MRIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWY
RQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCAS
SPOTGASENYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG
FFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPR
NHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI
LYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDF*

TCR_{CD8}-CMV#8:

SEQ ID NO:8; >V α 22 J58 C

MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQ
NPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSQTTDGVSFYFCAVVRWETS
GSRLTFGEGTQLTVNPDQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLV
EKSFEETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:9; >V β 10.1 D J1.4 C1

MGTRLFFFYVAICLLWAGHRDAEITQSPRHKITETGRQVTLACHQTWNNHNNMFWYRQ
DLGHGLRLIHYSYGVQDTNKGVSVDGYSVSRNTEDLPLTLESAASSQTSVYFCASSD
PTEEKLFFGSGTQLSVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
LSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSAVLMMAMVKRKDF*

TCR_{CD8}-CMV#9:

SEQ ID NO:10; >V α 19 J26 C

MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDVCVYETTRDTTYYLFWY
KQPPSGELVFLIRNSFDEQNEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFCALSE
GGSYGQNFVFGPGTRLVLPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

15 SEQ ID NO:11; >V β 13 D2 J2.1 C2 (MLSLPDSAWN->MG)

MGTRLLCRVMLCLLGAGSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKCYPIPRHDTVYWYQQ
GPGQDPQFLISFEYKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSELNMSSELGDSALYFCASSL
RDEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL
SWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQ
FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSAVLVLMAMVКRKDSRG*

TCR_{CD8}-CMV#10:

SEQ ID NO:12; >Vα24 J49 C

MEKNPLAAPLLILWFHLDVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCARN
TGNOEYFGTGTSLTVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:13; >Vβ6.5 D1 J1.2 C1

MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYR
QDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCATO
LATGTNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
RCVQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVКRKDF*

TCR_{CD8}-CMV#11:

SEQ ID NO:14; >Vα16 J36 C

MKPTLISVLVIIFILRGTRAQRVTQPEKLLSVFKGAPVELKCNYSYSGSPELFWYVQYS
RQRLQLLLRHISRESIKGFTADLNKGETSFHLKKPFAQEEDSAMYYCALGWANNLEF
GTGTRLTVPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKT
VLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFET
DTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:15; >Vβ25.1 D1 J2.2 C2 (T->G; M->G)

MGTRLLCYGGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMYWYQ
QDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASTE
GTGHTGELEFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
CQVQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSAVLVLMAMVКRKDSRG*

TCR_{CD8}-CMV#12:

SEQ ID NO:16; >Vα39 J58 C

MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVDIETS
GSRLTFGEGTQLTVNPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV
EKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:17; >Vβ9 D2 J2.2 C2 (F->T)

MGTRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQS
LDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSAL
GGAGTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
HVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-CMV#14:

SEQ ID NO:18; >Vα24 J21 C

MEKNPLAAPLLILWFHLDCVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPEDSATYLCAFIN
FNKFYFGSGTKLNVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
VYTDTKTVDLMDRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5

SEQ ID NO:19; >Vβ3.1 D2 J2.2 C2 (C->T)

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSO
VLGPGELEFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
VELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-CMV#15:

SEQ ID NO:20; >Vα12.3 J43 C

MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
VNNNNDMRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLMDRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10

SEQ ID NO:21; >Vβ12.4 D1 J1.4 C1

MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHDYLFWYRQT
MMRGLELLIYFNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQSEPRDSAVYFCASSY
GTYEKLEFFGSGTQLSVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
ELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
KATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDF*

TCR_{CD8}-CMV#16:

SEQ ID NO:22; >Vα13.1_2 J50 C

MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQ
ELGKRPQLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAATYDK
VIFGPGTSLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITD
KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEKSF
ETDTNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:23; >Vβ25.1 J1.3 C1 (TI->GT)

MGTRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMYWYQ
QDPGMELHLIHYSGVNSTEKGDLSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTSQYLCASSE
TSFSGNTIYFGECSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH

VELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRLHFRQ
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLVLMAMVVRKDF*

5 TCR_{CD4}-CMV#1:

SEQ ID NO:24; >Vα21 J43 C

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPQIPALSVPEGENLVNCSFTDSAIYNLQWFRQ
DPGKGLTSLLLIOSSOREQTSGRNLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCVAKDND
MRFGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKLVEK
SFETDTNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:25; >Vβ3.1 D1 J1.1 C1 (C->T)

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCAASSQ
EKRGAEFGQGTTLVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRLHFRQVQ
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSAVLVLMAMVVRKDF*

10 TCR_{CD4}-CMV#3:

SEQ ID NO:26; >Vα8.6_2 J37_2 C

MLLLLVPFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSSY
GSSNTGKLIFGQGTTLQVKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCD
VKLVEKSFETDTNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:27; >Vβ6.1 D1 J1.2 C1 (I->L)

MSLGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWY
RQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPGYNSRLNKRFSRLRESAAPSQTSVYFCA
SSTAGGRNYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
FPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRL
HFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVISAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVVRKDF*

TCR_{CD4}-CMV#5:

SEQ ID NO:28; >V α 22 J49 C

MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQ
NPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLLYISSSQTTDSGVYFCAAAGSNTGN
QFYFGTGTSLTVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVDYIT
DKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKS
FETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:29; >V β 6.2 D2 J2.3 C2 (G->A)

MSLGLLCCAAFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSMITLLCAQDMMNHEYMYWY
RQDPGMGLRLIHYSVGEGTTAKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCA
SSSRGYGTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

5

2. Receptores de células T específicos de NY-ESO-I

TCR_{CD8}-NY#2:

SEQ ID NO:30; >V α 3 J28 C

MASAPISMLAMLFTLSGLRAQSVAQPEDQVNVAEGNPLTVKCTYSVSGNPYLFWYV
QYPNRLQLFLKYYITGDNLVKGSYGFEAEFNKSQTSFHLKKPSALVSDSALYFCAVRP
LYSGAGSYQITFGKGTKLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ
SKDSVDYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS
CDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:31; >V β 20.1_2 J2.3 C2

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSRVICKSGTSVKIECRSLDEQATTMFWYRQFPKQSL
MLMATSNESKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTVTSAHPEDSSFYICSSARNLPLT
DTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS
WVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
HFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKAT
LYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-NY#5:

SEQ ID NO:32; >V α 24 J3 C

MEKNPLAAPLLILWFHLDVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWY
RWETAKSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSLYIKGSQPEDSATYLCAST
SYSSASKIIFGSGTRLSIRPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

15 SEQ ID NO:33; >V β 7.6 D2 J2.2 C2 (S->R)

MGTRLLCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVTKRGQDVALRCDPISGHVSLYWYR
QALGQGPEFLTYFNYEAAQDDKSGLPNDRFSAERPEGSISTLTIQRTQORDSAMYRCAS
SHSSGGAGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
DHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKKDSRG*

TCR_{CD8}-NY#6:

SEQ ID NO:34; >V α 17 J47_2C

METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNC SYKTSINN LQWYR
QNSGRGLVHLILRSNEREKHSGRLRVTLDTSKSSSLLITASRAADTASYFCATDEYQ
NKL VFGAGTILRVKSYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDV
YITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLV
EKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:35; >V β 12.3 D2 J2.1 C2 (F->L)

MDSWTLCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFWYRQT
MMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFS AKMPNASFSTLKIQPSEPRDSAVYFCASSY
PGFNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHV
ELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНFRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSAVLMMAMVKKKDSRG*

TCR_{CD8}-NY#8:

SEQ ID NO:36; >V α 8.6_2 J9 C (A->V)

MLLLLVPVFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVK GINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFC AVSDQ
GTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:37; >V β 28.1 D1 J1.1 C1

MGIRLLCRVAFCLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQDMDHENMFWYR
QDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASR
GTVTSSLMNTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATG
FFPDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРН
NHFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATI
LYEILLGKATLYAVLVSAVLMMAMVKKKDF*

TCR_{CD8}-NY#12:

SEQ ID NO:38; >V α 1.1 J23 C

MWGAFLLYVSMKMGGTAGQSLEQPSEVTAVEGAIVQINCTYQTSGFYGLSWYQQH
DGGAPTFLSYNALDGLEETGRFSSFLSRSDSYGYLLLQELQMKDSASYFC~~AVRDKOG~~
~~GKLIFGQGT~~ELSVKPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVY
ITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDVKLVE
KSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:39; >Vβ4.1 D2 J2.1 C2 (C->S)

MGSRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMGMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWY
KQKAKKPELMFVYSEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHALQPEDSALYLCAS
MGKRGGNEQFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-NY#13:

5 SEQ ID NO:40; >Vα5 J33 C

MKTFAGFSFLFLWLQDCMSRGEDVEQSLFSLVREGDSSVINCTYTDSSSTYLYWYK
QEPGAGLQLLTYIESNMDMKQDQRLTVLLNKKDKHLSLRIADTQTGDSAIYFCAERG
ODSNYQLIWGAGTKLIKPDQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:41; >Vβ5.5_2 D1 J2.5 C2 (PG->TR; C->F)

MGTRLLFWVLLCLLGAGPVDAGVTQSPHLLIKTRGQHVTLRCSPISGHKSVSWYQQV
LGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSELNVNALLGDSALYLCASSG
WTGRSEGGGAQYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРН
HFRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD8}-NY#15:

10 SEQ ID NO:42; >Vα12.2_2 J53 C (K->I)

MISLRVLLVILWLQLSWVWSQKQVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQSFY
RQYSGKSPELIMSYSNQDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSATYLCAPYY
WSSGGSNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPVAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:43; >Vβ4.1 D2 J2.5 C2 (C->S)

MGSRLCCAVLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMGMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWY
KQKAKKPELMFVYSEKLSINESVPSRFSPECNSSLNLHLHALQPEDSALYLCASS
OSGLEETOYFGPGTRLLVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTVIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-NY#1:

SEQ ID NO:44; >V α 22 J20 C (Donante SNP N->K)

MKRILGALLGLLSAQVCCVRGIQVEQSPPDLILQEGANSTLRCNFSDSVNNLQWFHQ
NPWGQLINLFYIPSGTKQNGRLSATTVATERYSLYISSSQTTDSGVYFCAVNDYKLS
FGAGTTVTVRANIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSVYITD
KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSF
ETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:45; >V β 9 D1 J1.1 C1 (F->T)

MGTRLLCCVAFCLLGAGPVDSGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGDLSVYWYQQS
LDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDSALYFCASSPG
VSGITTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDF*

5

TCR_{CD4}-NY#3:

SEQ ID NO:46; >V α 12.3 J54 C

MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
SKGAOKLVFGQGTRLTINPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:47; >V β 11.2 D2 J2.2 C2

MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQI
LGQGPKLLIQFONNGVVDSDQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSL
GDSNTGELEFGEGSRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
HVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

10

TCR_{CD4}-NY#5:

SEQ ID NO: 140; >V α 8.4_3 J48 C

MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCAVSR
ANFGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO: 141; >V β 4.1 D1 J1.5 C1 (GCKL→SNQV)

MSNQVLCCA⁻VLCLLGAVPIDTEVTQTPKHLVMGMTNKKSLKCEQHMGHRAMYWY
KQKAKKPP⁻ELMFVYSYEKISINESVPSRFSPECNSSLNLHLHALQPEDSALYLCASS
ODPRGGPOHFGDGTRL⁻SILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA⁻TFWQNP⁻RNHFRC
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSA⁻LVLMAMVVKRKDF*

TCR_{CD4}-NY#7:

SEQ ID NO:142; >Va8.6_2 J13_2 C

MLLLLVP⁻AFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKGINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVSKS
GGYOKVTFGTGT⁻KLQVIPNIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO: 143; >Vβ20.1 D2 J2.5 C2

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHP⁻SWVICKSGTSVKIECRSLDEOATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGV⁻EKDKFLINHASLT⁻SLTLTVTSAHPEDSSFYICSAAPGLA
GGOGGSOYFGPGTRLLVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY⁻PDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA⁻TFWQNP⁻RNHFRC
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSA⁻LVLMAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-NY#10:

SEQ ID NO: 144; >Vα9.2_3 J42 C

MN⁻YSPGLVSLI⁻LLLLGR⁻TRGDSVTQMEGPVTLSEEAF⁻LTINCTYTATGYP⁻SLFWYVQY
PGEGLQLLLKATKADDKGSNKGFEATYRKETTSFHLEKGSVQVSDSAVYFCARAVN
YGGSOGNLIFGGKTKLSVKPNIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO: 145; >Vβ7.9_3 D2 J2.7 C2 (S→R)

MG⁻TRLLCWMALCLLGADHAD⁻TGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAQLEKSRL⁻LSDRFSAERP⁻KGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCAS
SLGHEQYFGPGTRLT⁻VTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY⁻PDHV
ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA⁻TFWQNP⁻RNHFRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSA⁻LVLMAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-NY11:

SEQ ID NO: 146; >Vα8.1 J23 C

MLLLLIPVLGMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNLFWYVQ
YPGQHLQLLLKYFSGDPLVKGIKGFEAEFIKSKFSFNL⁻RKPSVQWSDTAEYFCAVNRR
TGNOGGKLIFGQGT⁻ELSVKPNIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO: 147; >Vβ11.2 D1 J1.2 C1

MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIIKRQSVAFWCNPISGHATLYWYQQI
LGQGPKLLIQFONNGVVDSDQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLEDSAVYLCASSI
GPYIDGAGCTFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF*

TCR_{CD4}-NY#13:

SEQ ID NO: 148; >Vα21_2 J24_2 C

METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTPIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQ
DPGKGLTSLLLIOSSOREQTSGRLNASLKDSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCVPTDS
WGKLOFGAGTQVVVTPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5

SEQ ID NO: 149; >Vβ7.9_3 D1 J2.3 C2 (S→R)

MGTRLLCWMALCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISSEHNRLYWYR
QTLGGQPEFLTYFONEAQLEKSRLSDRFSAERPFGSFSTLEIQRTEQGD SAMYLCA
SSKLTGIPGTDTOYFGPGTRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLAT
GFYPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSAT
ILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-NY#16:

SEQ ID NO: 150; >Vα8.4_3 J10 C

MLLLLVPVLEVIFTLGGTRAQSVTQLGSHVSVSEALVLLRCNYSSSVPPYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVKGINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFCVKK
GGGNKLTFGTGTQLKVELNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10

SEQ ID NO: 151; >Vβ20.1 D1 J1.5 C1

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDEOATTFWYRQFPKQS
LMLMATSNESKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTVTSAHPEDSSFYICSATGPSE
HOPQHFGDGTRLSILEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP
YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKAT
LYAVLVSALVLMAMVKRKDF*

TCR_{CD4}-NY#14:

SEQ ID NO: 176; >Vα8.4_3 J37 2 C

MLLLLVPVLEVI⁻FTLGG⁻TRAQ⁻SVTQLGSHVSVSE⁻GA⁻LVLRLCNYSSSVPPYLF⁻WYVQ
YPNQGLQLLLKYTTGATLVK⁻GINGFEAEFKKSETSFHLTKPSAHMSDAAEYFC⁻AVSK
GSSNTGKLI⁻FGQGTTLQVKPDIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSD⁻FACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO: 177; >Vβ3.1 D2 J1.3 C1

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGN⁻DKSIKCEQN⁻LGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYN⁻NKELI⁻NETV⁻PNRFS⁻PKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSQ
DPGGAGNTIYFGEGSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV⁻SATFWQNP⁻RNH
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAK⁻PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSALVLMAMV⁻KRKDF*

3. Receptores de células T específicos de TPTE:

5 TCR_{CD8}-TPT#3:

SEQ ID NO:48; >Vα27 J16 C

MVLKFSVSILW⁻IQLA⁻WVSTQLLEQSPQFLSIQEGENLT⁻VYCNSSSVFESSLQWYRQEPG
EGPVLLVTYVTGGGEVKKL⁻KRLTFQFGDARKDSSLHITAAQPGDTGLYLCA⁻GAOGOK
LLFARGTMLKVDLNIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDVYI
TDKT⁻VLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSD⁻FACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCDVKLVEK
SFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:49; >Vβ7.9 D2 J2.2 C2

MGTRLLCWMALCLLGADHADTGV⁻SQNPRHKITKRGQNV⁻TFRCDPISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYFONEAQLEKSRLLSDRFSAERP⁻KGSFSTLEIQRTEQGDSAMYLCA⁻S
SHLAGGNTGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGF
YPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV⁻SATFWQNP⁻RN
HFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK⁻PVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATIL
YEILLGKATLYAVLVSALVLMAMV⁻KRKDSRG*

10 TCR_{CD8}-TPT#35:

SEQ ID NO:50; >Vα19 J17 C

MLTASLLRAVIASICVVSMAQKV⁻TQAQTEISVVEKEDVTLD⁻CVYETRD⁻TTYLFWY
KQPPSGELVFLIRRNSEDEONEISGRYSWN⁻FQKSTSSFNFTITASQVVD⁻SAVYFCALIE
AAAGNKLT⁻FGGGTRVLVKPNIQNPDP⁻AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA⁻VAWSNKSD⁻FACANAFNNSIIPEDTFFPSP⁻ESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL⁻SVIGFRILLK⁻VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:51; >Vβ12.4 D2 J2.7 C2 (L->F)

MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGH⁻DYLFWYRQT
MMRGLELLIYENNNVPIDDSGMPEDRFS⁻AKMPNASFSTLKIQSEPRDSAVYFCAGSL
RLAGAAEQYFGPGTRLT⁻VTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPYD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV⁻SATFWQNP⁻RNH
CQVQFYGLSENDEWTQDRAK⁻PVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSALVLMAMV⁻KRKDSRG*

15 TCR_{CD4}-TPT#4:

SEQ ID NO:52; >V α 14/DV4 J48 C

MSLSLLKVVVTASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCTYDTSDPSYGLFWY
KQPSSGEMIFLIYOGSYDOQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAT
ASNEGNEKLTFGTGTRLTIIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:53; >V β 29.1 D1 J1.2 C1

MLSLLLLLLGLGSVFSAVISQKPSRDICQRGTSLTIQCQVDSOVTMMFWYRQQPGQSL
TLIATANOGSEATYESGFVIDKFPISRPNTTFSTLTVSNMSPEDSSIYLCSDVDRDREDGY
TFGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWV
NGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNHFRCQVQFYGLS
ENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LV SALVLMAMVKRKDF*

5 TCR_{CD4}-TPT#5:

SEQ ID NO:54; >V α 38.2/DV8 J40 C

MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTL SCTYDTSESDDYYLFWY
KQPPSRQMILVIRQEA YKQONATENRFSVNFQKA AKSFS LKISDSQLGDAAMYFCAY

SRTSGTYKYIFGTGTRLKVLANIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS
KSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
DVKLVEKSFETDTNLFONLSVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:55; >V β 4.2 D2 J2.7 C2 (GCRL->SNQV)

MSNQVLCCAVLCLLGAVPMETGVTQTPRHLVMGMTNKKSLKCEQHLGHNA MYWY
KQS AKKPLELMFVYNEKEQ TENNSVPSRFSPEC PNSSHLFLHLHTLQPEDSALYLCAS
SOEISGSSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRV SATFWQNP RNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLV SALVLMAMVKRKDSRG*

10 TCR_{CD4}-TPT#6:

SEQ ID NO:56; >V α 12.3 J35 C

MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGPLSVPEGAI VSLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAM
SAVSFGNVLHCGSGTQVIVLPHIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQS
KSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
DVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:57; >V β 5.4 D1 J1.3 C1 (PG->TR)

MGTRLLCWVLLCLLGAGSVETGVTQSPHLLIKTRGQQVTLRCSSQSGHNTVSWYQQ
ALGQGPQFIFQYYREEENGRGNFPFRFSGLQFPNYSSSELNVNALELDDSAFYLCASSE
GENTYFGEQSWLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPVNHFRQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDF*

TCR_{CD4}-TPT#8:

SEQ ID NO:58; >V α 38.1 J45 C

MTRVSLWVAVVVSTCLESMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSENYYLFW
YKQPPSRQMLVIRQAYKQONATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCA
FMKHPSGGGADGLTFGKGTHLIQPYIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN
VSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:59; >V β 3.1 D1 J2.7 C2 (C->T)

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLVTQMGNDSIKCEQNLGHDTMYWYK
QDSKKFLKIMFSYNNKELIINETVFNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFCASSH
ERGGAYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPD
HVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPVNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#11:

SEQ ID NO:60; >V α 17 J27 C

METLLGVSLVILWLQLARVNSQQGEEDPQALSIQEGENATMNCYSYKTSINNQLQWYR
QNSGRGLVHLILRSNEREKHSGRLRVTLDTSKKSSSLITASRAADTASYFCAGYNT
NAGKSTFGDGTTLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVK
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:61; >V β 6.6_2 D1 J2.3 C2 (IS->LG)

MSLGLLCCAAFPLLWAGPVNAGVTQTPKFRILKIGQSMTLQCAQDMNHNMYWYR
QDPGMGLKLIYYSVGAGITDKGEVPGYNGVSRSTTEDFPLRLELAAPSQTSVYFCASS

EGQVWADTOYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPVNH
FRQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#13:

SEQ ID NO:62; >V α 20_2 J29 C

MEKMLECAFIVLWLQ¹LGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSYTVSGLRGLFW
YRQHPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLT²KKESFLHITAPKPEDSATYLC³AVOAS
NSGNTPLVFGKGTRLSVIANIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDV
KLVEKSFETDTNLFONLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:63; >Vβ19 D2 J2.1 C2

MSNQVLCCVVL⁴CFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSC⁵EQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYY⁶SOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLC⁷ASS
APHORGTNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP⁸NRNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK⁹PVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGATLYAVLV¹⁰SALVLMAMV¹¹KRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#17:

5 SEQ ID NO:64; >Vα29/DV5 J49 C

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQV¹²KQNSPSLSVQEGRISILNCDYTNSMF
DYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKS¹³AKHLSLHIVPSQPGDSAVYF
CAASPNTGNOFYFGTGTSLTVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNL¹⁴SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:65; >Vβ7.2 D1 J2.7 C2

MGTRLLFWVAFCLLGADHTGAGVSQSPSNKVTEKGKDVELRCDPISGHTALYWYRQ
SLGQGLEFLIY¹⁵EOGNSAPDKSGLPSDRFSAERTGGSVSTLTIQRTQQEDSAVYLC¹⁶ASSI
TGGPYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP¹⁷NRNHFRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAK¹⁸PVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLV¹⁹SALVLMAMV²⁰KRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#27:

10 SEQ ID NO:66; >Vα13.1_2 J45 C (Donante SNP N->K)

MTSIRAVFIFLWLQDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYS²¹DSASNYFPWYKQ
ELGKRPQLIIDIRS²²NVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFS²³SLHITETQPEDSAVYFCAALYSGG
GADGLTFGKGTHLIQPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPRESSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNL²⁴SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:67; >Vβ19 D1 J1.1 C1

MSNQVLCCVVL²⁵CFLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSC²⁶EQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYY²⁷SOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLC²⁸ASSI
GGGVNTEA²⁹FFGQGTRLTVVEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD
HVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP³⁰NRNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAK³¹PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL
LGKATLYAVLV³²SALVLMAMV³³KRKDF*

TCR_{CD4}-TPT#33:

SEQ ID NO:68; >V α 29/DV5 J42 C (Donante SNP N->K)

MAMLLGASVLILWLQPDWVNSQQKNDDQQVKQNSPSSLVQEGRISILNCDYTNNSME
DYFLWYKKYPAEGPTFLISISSIKDKNEDGRFTVFLNKS AKHLSLHIVPSQPGDSAVYF
CAARSYGGSOGNLIFGKGTKLSVKPNIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTN
 VSQKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP
 ESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:69; >V β 24.1 D2 J2.1 C2

MASLLFFCGAFHLLGTGSMADADVQTTPRNRITKTGKRIMLECSQTKGHDRMYWYRQ
 DPGLGLRLIYYSEVDKDINKGEISDGYSVSRQAQAKFSLSESAIPNQALYFCATSDT
GTSRNEOFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPH
 VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
 QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
 GKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG*

5 TCR_{CD4}-TPT#38:

SEQ ID NO:70; >V α 39 J18 C (Donante SNP N->K)

MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
 PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITA AVHDLSATYFCAVGERG
STLGRLYFGRGTQLTVPDIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
 SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDV
 KLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:71; >V β 5.5_2 D1 J1.4 C1 (PG->TR)

MGTRLLCWVLLCLLGAGPVDAGVTQSPTHLIKTRGQHVTLRCSPISSGHKSSVSWYQQ
 VLGQGPQFIFQYYEKEERGRGNFPDRFSARQFPNYSSSELNVNALLLGDSALYLCASS
WGOGNEKLEFGSGTQLSVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPD
 HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
 CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEIL
 LGKATLYAVLV SALVLMAMV KRKDF*

10 TCR_{CD4}-TPT#42:

SEQ ID NO:72; > V α 25 J10 C

MLLITSMVLVLMQLSQVNGQQVMQIPQYQHVQEGEDFTTYCNSSTLSNIQWYKQR
 PGGHPVFLIQLYKSGEVKKQKRLTFQFGEAKKNSSLHITATQT TDVGTYFCAGSTGG
GNKLTFGTGTQLKVELNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQKSD
 VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSP ESSCDVKL
 VEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:73; > V β 7.8 D2 J2.7 C2 (GTR->DIW; L->V)

MDIWLVCWVVLGFLGTDHTGAGVSQSPRYKVAKRQDVALRCDPISSGHVSSLFWYQ
 QALGQGPEFLTYFQNEAQLDKSGLPDRFFAERPEGSVSTLKIQTQQEDSAVYLCCAS
SDFYEOYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHV
 ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
 VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
 KATLYAVLV SALVLMAMV KRKDSRG*

15 TCR_{CD4}-TPT#45:

SEQ ID NO:74; > V α 13.2 J23 C

MAGIRALFMYLWLQLDWVSRGESVGLHLPTLSVQEGDNSIINCAYSNSASDYFIWYK
QESGKGPQFIIDIRSNMDKRQGRVTVLLNKTVKHLSLQIAATQPGDSAVYFCAETRO
GGKLIFGQGTLSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQKSDSDV

YITDKTVLDMRSMDFKSNSA~~VA~~WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLV
 EKSFE~~TD~~TNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:75; > V β 20.1 D1 J1.2 C1 (ISLLPGSLAG faltantes después de GPG)

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQS
 LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTSTVSAHPEDSSFYICSAPPGVT
VRAYGYTFGSGTRLTVVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
 ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~R~~NHFRCQ
 VQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~TQ~~IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG
 KATLYAVLV~~S~~ALVLMAMV~~K~~RKDF*

5 TCR_{CD4}-TPT#48:

SEQ ID NO:76; > V α 38.2/DV8 J42 C

MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSC~~TYD~~TSESDYYLFWY
 KQPPSRQMILVIRQEAYKQONATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDAAMYFCAY
RNYGGSQGNLIFGKGTCLSVKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
 QKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA~~VA~~WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
 SCDVKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:77; > V β 28 D1 J1.1 C1

MGIRLLCRVAF~~C~~FLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFL~~EC~~VQDMDHENMFWYR
 QDPGLGLRLIYFSYDVKMKEKGDIP~~E~~GYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASN
RLNTEAFFGQGT~~RL~~TVVEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
 ELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~R~~NHFRCQ
 VQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~TQ~~IVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLG
 KATLYAVLV~~S~~ALVLMAMV~~K~~RKDF*

10 TCR_{CD4}-TPT#49:

SEQ ID NO:78; > V α 38.1 J49 C

MTRVSL~~L~~WAVVSTCLESMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSC~~TYD~~TSENNYYLFW
 YKQPPSRQMILVIRQEAYKQONATENRFSVNFQKAAKSFSLKISDSQLGDTAMYFCA
FMKNTGNOFYFGTGTSLTVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQ
 KSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA~~VA~~WSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSC
 DVKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:79; > V β 19 D2 J2.2 C2

MSNQVLCCVVL~~C~~FLGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSC~~EQN~~NHDAMYWYR
 QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDI~~A~~EGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASR
RLDGLGIGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
 DHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~R~~NHF
 RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV~~TQ~~IVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
 LLGKATLYAVLV~~S~~ALVLMAMV~~K~~RKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#51:

SEQ ID NO:80; > V α 13.1_2 J53 C

MTSIRAVFIFLWLQLDLVNGENVEQHPSTLSVQEGDSAVIKCTYSDSASNYFPWYKQ
ELGKRPLIIDIRSNVGEKKDQRIAVTLNKTAKHFSLHITETQPEDSAVYFCAALSGGS
NYKLTFGKGTLTVPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:81; > V β 14 D1 J1.1 C1

MVSRLLSLVSLCLLGAKHIEAGVTQFPSSVIEKGQTVTLRCDPISGHDNLYWYRRV
MGKEIKFLLHFVKESKQDESGMPNNRFLAERTGGTYSTLKVQPAELED SGVYFCASS
QOENTEAFFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH

VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFR
CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLV SALVLMAMVVRKDF*

5

TCR_{CD4}-TPT#52:

SEQ ID NO:82; > V α 8.3 J54 C (MA adicional)

MAMLELIPLLGIFLRTARAQSVTQPDIIHITVSEGASLELR CNYSYGATPYLFWYV
QSPGQGLQLLLKYFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLKPSVHWSDAAEYFC AVG
AOGAOKLVFGQGTRLTINPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:83; > V β 6.1 D2 J2.7 C2 (I->L)

MSLGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSM TLQCAQDMNHNSMYWY
RQDPGMGLRLIYY SASEGTTDKGEVPNGYNVSR LNKREFSLRLESAAPSQTSVYFCA
SSEAGGSFEQYFGPGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY
PDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNH
FRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYE
ILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVRKDSRG*

10

TCR_{CD4}-TPT#54:

SEQ ID NO:84; > V α 9.2 J23 C

MNYSPLVSLILLLLGRTRGNSVTQMEGPVTLSEEAFLTINCTYTATGYPSLFWYVQY
PGEGLQLLLKATKADDKGSNGFEATYRKETT SFHLEKGSVQVSDSAVYFCALGRG
KLIFGQGTLSVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEK
SFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:85; > V β 20.1 D1 J1.1 C1 (ISLLLPGLSLAG faltantes después de GPG)

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSVKIECRSLDFOATTMFWRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTSTLTSTVSAHPEDSSFYICSSAVDS
EAFGQGTRLTVVEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSW
WVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQVQFY
GLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSAVLVLMAMVVKRKDF*

TCR_{CD4}-TPT#55:

SEQ ID NO:86; > Vα38.2/DV8 J34 C

MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCTYDTTESDYYLFWY
KQPPSRQMILVIRQEAYKQONATENRFSVNFQKAASFSCLKISDSQLGDAAMYFCAY
RSAVYNTDKLIFGTGTRLQVFPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQ
SKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSS
CDVKLVEKSFETDTNLNLFONLSVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:87; > Vβ5.1 J2.1 C2

MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSSVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVTLELGDSALYLCASSES
SYNEQFGPGTRLTVLEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSAVLVLMAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#57:

SEQ ID NO:88; > VαS.I J27 C

MLLLIPVLGMIFALRDARAQSVSQHNHHVILSEAASLELGCNYSYGGTVNLFWYVQ
YPGQHLQLLLKYESGDPLVKGIGFEAEFIKSKFSFNLRKPSVQWSDTAEYFCAVNAR
DNAGKSTFGDGTTLTVKPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDV
KLVEKSFETDTNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:89; > Vβ5.1 D2 J2.7 C2

MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSSVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVTLELGDSALYLCASRGE
PSSYEOYFGPGTRLTVTEDLNKVPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPHV
ELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPРНHFRСQ
VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLG
KATLYAVLVSAVLVLMAMVVKRKDSRG*

TCR_{CD4}- TPT#59:

SEQ ID NO:90; > Vα39 J49 C

MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVDNEF
YFGTGTSLTVIPNIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITD
KTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEKSF
ETDTNLNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:91; > Vβ7.9 3 D2 J2.4 C2 (S->R)

MGTRLLCWMALCCLLGADHADTGVSQDPRHKITKRGQNVTFRCDPISEHNRLYWYR
QTLGQGPEFLTYEONEAQLEKSRLLSDRFSAPKGSFSTLEIQRTAQGDSAMYLCAS
SLLGAGNIOYFGAGTRLSVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYP
DHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPРНHF
RCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEI
LLGKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#67:

SEQ ID NO:92; > Vα12.3 J9 C

MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSVPEGAIVSLNCTYSNSAFOYFM
WYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSDSATYLCAL
YTGGFKTIFGAGTRLFVKANIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKD
SDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDV
KLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5

SEQ ID NO:93; > Vβ5.1 D2 J2.7 C2

MGSRLLCWVLLCCLLGAGPVKAGVTQTTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVTLELGDSALYLCASSEM
GTEQYFGPGTRTLVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVEL
SWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPРНHFRQCQVQ
FYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGA
TLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#76:

SEQ ID NO:94; > Vα8.3 J57 C

MLLELIPLLGIIHFVLRRTARAQSVTQPDIIHTVSEGLLELRCNYSYGATPYLFWYVQSP
GQGLQLLLKYFSGDTLVQGIKGFEAEFKRSQSSFNLRKPSVHWSDAAEYFCAVGAET
RGGSEKLVFGKGMKLTVPYIQNPDAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK

DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10

SEQ ID NO:95; > V 19 D2_2 J2.7 C2

MSNQVLCCVVLCLFGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCSQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAEGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCATG
SYVGYEQYFGPGTRTLVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPРНHFR
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLVLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#77:

SEQ ID NO:96; > Vα14/DV4_3 J50 C

MSLSSLLKVVVASLWLGPGIAQKITQTQPGMFVQEKEAVTLDCITYDTSDPSYGLFWY
KQPSSGEMIFLIYQGSYDOQNATEGRYSLNFQKARKSANLVISASQLGDSAMYFCAM
REGLAKTSYDKVIFGPGTSLSVIPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:97; > Vβ20.1 D2 J2.2 C2 (ISLLPGSLAG está descartada después de GPG)

MLLLLLLLGPGSGLGAVVSQHPSWVICKSGTSSVKIECRSLDFQATTMFWYRQFPKQS
LMLMATSNEGSKATYEQGVEKDKFLINHASLTLSTLTVTSAHPEDSSFYICSAPGTGH
SAGELEFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQV
QFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGK
ATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#78:

5 SEQ ID NO:98; > Vα8.6_2 J21 C

MLLLLVPAFQVIFTLGGTRAQSVTQLDSQVPVFEEAPVELRCNYSSSVSVYLFWYVQ
YPNQGLQLLLKYLSGSTLVKINGFEAEFNKSQTSFHLRKPSVHISDTAEYFCAVGPN
NENKEYFGSGTKLVNKPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDS
DVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
LVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:99; > Vβ2 D1 J1.6_2 C1 (L->I)

MDIWLVCWAIFSLKAGLTEPEVTQTPSHQVTQMGEVILRCVPISNHLYFYWYRQI
LGQKVEFLVSEYNNIEISEKSEIFDDQFSVERPDGSNFTLKIRSTKLEDSAMYFCASSPV
GGYNSPLHFGNGTRLTVTEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDF*

TCR_{CD4}-TPT#79:

10 SEQ ID NO: 100; > Va38.2/DV8 J39 C

MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCITYDTSESDDYYLFWY
KOPPSRQMILVIRQEAAYKQONATENRFSVNFQKA AKSFSKISDSQLGDAAMYFCAY
RSYNAGNMLTFGGGTRLVMVKPHIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS
QSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSA VAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPES
SCDVKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:101; > Vβ5.1 D2 J2.1 C2

MGSRLLCLVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRVSVWYQQT
PGQGLQFLFEYSETO RNKGNFPGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSDT
SGGGGEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP RNHFRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLMLMAMVKRKDSRG*

TCR_{CD4}-TPT#82:

SEQ ID NO:102; > V α 38.2/DV8 J39 C

MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAETVTLSCYDTSESDYYLFWY
KQPPSRQMILVIROEAYKQONATENRFSVNFQKAASFSLSKISDSQLGDAAMYFCAY
RSAGLLTFGGGTRLMVKPHIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:103; > V β 19 D1 J2.7 C2

MSNQVLCCVVLCLFGANTVDGGITQSPKYLFRKEGQNVTLSCQNLNHDAMYWYR
QDPGQGLRLIYYSOIVNDFQKGDIAGYSVSREKKESFPLTVTSAQKNPTAFYLCASS
KAPGOGNTOGWEOYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLA
TGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQN
PRNHFRCCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSA
TILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

5 TCR_{CD4}-TPT#87:

SEQ ID NO:104; > V α 39 J31 C

MKKLLAMILWLQLDRLSGELKVEQNPLFLSMQEGKNYTIYCNYSTTSDRLYWYRQD
PGKSLESFLVLLSNGAVKQEGRLMASLDTKARLSTLHITAAVHDLSATYFCAVDMW
NNNARLMFGDGTQLVVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:105; > V β 5.1 J2.6 C2

MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRSVSWYQQT
PGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFGRFSGRQFSNSRSEMNVSTLELGDSALYLCASSLA
OSGANVLTFGAGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPYDPH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

10 TCR_{CD4}-TPT#91:

SEQ ID NO:106; > V α 20_2 J53 C

MEKMLECAFIVLWLQLGWLSGEDQVTQSPEALRLQEGESSLNCSTYVSGLRGLFW
YRQDPGKGPEFLFTLYSAGEEKEKERLKATLTKKESFLHITAPKPEDSATYLCAVLGG
SNYKLTFGKGTLLTVNPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSD
VYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKL
VEKSFETDTNLFQNLVIGFRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:107; > V β 6.1 D1 J2.7 C2 (I->L)

MSLGLLCCVAFSLLWASPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHNSMYWY
RQDPGMGLRLIYYSASEGTTDKGEVPNGYNVSRNLKREFSLRLESAAPSQTSVYFCAI
SRDSYEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFPYDPH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCC
QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILL
GKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG*

15 TCR_{CD8}-TPT#35/2:

SEQ ID NO:188; >V α 19 J17 C

MLTASLLRAVIASICVVSSMAQKVTQAQTEISVVEKEDVTLDVCVYETRD~~TT~~YYLFWY
KQPPSGELVFLIR~~RNSFDEQ~~NEISGRYSWNFQKSTSSFNFTITASQVVDSAVYFC~~ALIE~~
~~AAAGNKL~~TFGGGTRVLVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSK
DSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCD
VKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:189; >Vβ6.2 o Vβ6.3 D1 J1.2 C1 (A →V)

MSLGLLCCGVFSLLWAGPVNAGVTQTPKFRVLKTGQSM~~TLLCAQD~~MNHEYMYWY
RQDPGMGLRLIHYS~~VGEGTT~~AKGEVPDGYNVSRLLKQNFLLGLESAAPSQTSVYFCA
~~SSDGYGYT~~FGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDH
VELSWWWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~RNH~~FRC
QVQFYGLSENDEWTQDRAK~~PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL~~
GKATLYAVLVSALVLMAMV~~KRKDF~~*

TCR_{CD4}-TPT#9:

5 SEQ ID NO:190; >Vα23/DV6 J49 C

MDKILGASFLVLWLQLCWVSGQKEKSDQQQVKQSPQSLIVQKGGISIINCAYENTA
~~EDY~~FPWYQQFPKGKGPALLIAIR~~PDVSEK~~KEGRFTISFNKSAKQFSLHIMDSQPGDSATY
FCA~~ASEYTGNOFY~~FGTGTSLTVIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV
SQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPE
SSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:191; >Vβ3.1 D1 J1.2 C1 (C→T)

MGTRLLCCVVFCLLQAGPLDTAVSQTPKYLV~~TQM~~GN~~DKSIKCEQNL~~GHD~~TM~~YWYK
QDSKKFLKIMFSYN~~NKEL~~IINETVPNRFSPKSPDKAHLNLHINSLELGDSAVYFC~~ASSQ~~
~~EALGGGYGYT~~FGSGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFP
DHVELSWWWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~RNH~~F
RCVQFYGLSENDEWTQDRAK~~PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL~~
LLGKATLYAVLVSALVLMAMV~~KRKDF~~*

TCR_{CD4}-TPT#48/2:

10 SEQ ID NO:192; >Vα8.3 J43 C (E →V)

MLLVLIPLLGIHFVLR~~TARAQSV~~TQPD~~IHITV~~SEGASLELRCNYSYGATPYLFWYVQSP
GQGLQLLLKY~~ESGDTLV~~QGIKGFEAEFKRSQSSFNLRKPSVHWS~~DAAEYFC~~AVGAYD
~~MR~~FGAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYI
TDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPSSCDVKLVEK
SFETDTNLFQNL~~SVIGFRILL~~LKVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:193; >Vβ28 D1 J1.1 C1

MGIRLLCRVAF~~CFLAVGLVDVKVTQSSRYLVKRTGEKVFLECVQD~~MDHENMFWYR
QDPGLGLRLIYFSY~~DVKM~~KEKGD~~IPEGYSVSREKKERFSLILESASTNQTSMYLCASN~~
~~RLNTEA~~FFGQGTRLTVVEDLNKVFPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHV
ELSWWWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNP~~RNH~~FRCQ
VQFYGLSENDEWTQDRAK~~PVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILL~~
KATLYAVLVSALVLMAMV~~KRKDF~~*

4. Receptores de células T específicos de PLAC1

TCR_{CD8}-mPL#2:

SEQ ID NO:152; >Vα6D.6_5 J33 C (DFS o DSS →NSF)

MNSFPGFVAVILLILGRTHGDSVTQTEGQVTVSESKSLIINCTYSATSIGYPNLFWYVR
YPGEGLQLLLKVITAGOKGSSRGFEATYNKEATSFHLQKASVQESDSAVYYCALSDS
NYQLIWGSGTKLIKPDIONPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT
TDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFE
TDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:153; >Vβ2 D1 J1.3 C1

MGSIFLSCLAVCLLVAGPVPKIIQKPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTASSRFQPSKKNHLDLQITALKPDDSATYFCASSP
DNSGNTLYFGEGSRLIVVEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
VELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQF
HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSTLVVMAMVKRKNS*

5

TCR_{CD8}-mPL#8:

SEQ ID NO:154; >Vα9D.1_1 o V9D.1_2 J12 C (L→F)

MLLVFISFLGIHFFLDVQTQTVSQSDAHVTVFEGDSVELRCNYSYGGSIYLSWYIQHH
GRGLQFLKYYSGNPVVQGVNGFKAEFKSDSSFHLRKASVHWSDSAVYFCAVSAG
GYKVVFSGSTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT
FITDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:155; >Vβ5 D2 J2.1 C2

MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQHGHNAMYWYKQS
AEKPELMFLYNLKLIRNETVPSRFIPECPDSSKLLHISA VDPEDSAVYFCASSPGG
AEOFFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKNS*

10

TCR_{CD8}-mPL#9:

SEQ ID NO:156; >Vα4D.4_2 J44 C (Q→E)

MERNLGA VLGILWVQICWVRGDQVEQSPSALSHEGTGSALRCNFTTMMRAVQWFQ
QNSRGS LINLFYLASGTKENGRLKSTFNSKESYSTLHIRDAQLED SGTYFCAAPFVTGS
GGKLT LGAGTRLQVNLDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT
FITDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:157; >Vβ2 D2 J2.7 C2

MGSIFLSCLAVCLLVAGPVPKIIQKPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTASSRFQPSKKNHLDLQITALKPDDSATYFCASSQ
DGWGYEQYFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQV
QFHGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSGLVLMAMVKKKNS*

15

TCR_{CD8}-mPL#11:

SEQ ID NO:158; >Vα6D.6_2 J9_2 C (DF→NS)

MNSSPGFVAVILLILGRTHGDSVTQTEGPVTVSESESLIINCTYSATSIAYPNLFWYVR
YPGEGLQLLLKVITAGOKGSSRGFEATYNKETTSFHLQKASVQESDSAVYYCALGLG
YKLTFGTGTSLLVDPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFI
TDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFE
TDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:159; >Vβ2 D1 J1.3 C1

MGSIFLSCLAVCLLVAGPVDPKIIQPKYLVAVTGSEKILICEQYLGHNAMYWYRQS
AKKPLEFMFSYSYOKLMDNQTASSRFQPSKKNHLDLQITALKPDDSATYFCASSG
DNSGNTLYFGEGSRLIVVEDLRNVTTPKVSLEFESKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQF
HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSTLVMMAMVVRKNS*

5

TCR_{CD8}-mPL#12:

SEQ ID NO:160; >Vα4D.4_2 J27 C (Q→E)

MERNLGAVLGILWVQICWVRGDQVEQSPSALSHEGTGSALRCNFTTTMRAVQWFQ
QNSRGSLLNLFYLASGTEKENGRLKSTFNSKESYSTLHIRDAQLEDSGTYFCAAVNTNT
GKLTFGDGTVLTVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGTFI
TDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFE
TDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:161; >Vβ30 D1 J2.2 C2

MWTFLLLLWSQGSVFSVLLYQKPNRDICQSGTSLKIQCVADSOVVSMFWYQQFQEQ
SLMLMATANEGSEATYESGFTKDKFPISRPNLTFTSTLVNNA RPDSSSIYFCSSRTPNT
GOLYFGEGSKLTVLEDLRNVTTPKVSLEFESKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRQCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKNS*

10

TCR_{CD8}-mPL#14:

SEQ ID NO:162; >Vα9D.1_2 J12 C

MLLVLSIFLGIHFFLDVQTQTVSQSDAHVTVFEGDSVELRCNYSYGGSIYLSWYIQHH
GHGLQFLKYYSGNPVVQGVNGFEAEFSKSDSSFHLRKASVHWSDSAVYFCVSSG
GYKVVFGSGTRLLVSPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMESGT
FITDKTVLDMKAMDSKSNAGIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSF
ETDMNLNFQNL SVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:163; >Vβ5 D1 J1.1 C1

MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQHLGHNAMYWYKQS
AEKPELMFLYNLKQIRNETVPSRFIPECPDSSKLLHISAVDPEDSAVYFCASSOGG
TEVFGKGTRLTVVEDLRNVTTPPKVSLFEPSCAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSTLVVMAMVVRKNS*

TCR_{CD8}-mPL#17:

SEQ ID NO:164; >Vα14.1 J31_1 oder_2 C

MDKILTATFLLLGLHLAGVNGQQQEKRDQQQVRQSPQSLTVWEGETAILNCSYEDST
FNYFPWYQQFPGEGPALLISRSVSDKKEDGRFTIFFNKREKKLSLHITDSQPGDSATY
FCAPNNRIEFGDGTQLVVKPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTM
ESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLT
EKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

5 SEQ ID NO:165; >Vβ13.2 D2 J2.1 C2

MGSRLFFVLSSLLCSKHMEAAVTQSPRNKVAVTGGKVTLSNQTNNHNNMYWYRQ
DTGHGLRLIHYSYGAGSTEKGDIPDGYKASRPSQENFSLILELATPSQTSVYFCASLGY

NYAEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPSCAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVE
LSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFH
GLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLY
AVLVSGLVLMAMVKKKNS*

TCR_{CD8}-mPL#19:

SEQ ID NO:166; >Vα6D.3 J22 C

MNNSPALVTVMFLFILGRTHGDSVIQMGGQVTLSENDLFINCTYSTTGYPTLFWYVQ
YSGEGPQLLLQVTTANNKGSSRGFEATYDKGTTSFHLQKTSVQEIDSAVYYCAMSDA
SGSWOLIFGSGTQLTVMPDIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPKTMES
GTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTE
KSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

10 SEQ ID NO:167; >Vβ13.3 D1 J1.6 C1

MGSRLFFVVLILLCAKHMEAAVTQSPRSKVAVTGGKVTLSCHQTNNHDYMYWYRQ
DTGHGLRLIHYSYVADSTEKGDIPDGYKASRPSQENFSLILELASLSQTAVYFCASSPD
RPSYNSPLYFAAGTRLTVTEDLRNVTTPPKVSLFEPSCAEIANKQKATLVCLARGFFPD
HVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQV
QFHGLSEEDKWPEGSPKPVTQNISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKA
TLYAVLVSTLVVMAMVVRKNS*

TCR_{CD8}-mPL#20:

SEQ ID NO:168; >Vα12.3_3 J38 C

MRPGTCSVLVLLMLRRSNGDGDSTVQKEGLVTLTEGLPVMLNCTYQTIYSNAELF
WYVHYLNESPRLLLKSSTDNKRTEHQGFHATLHKSSSSFHLQKSSAQLSDSALYYCA
LNNVGDNSKLIWGLGTSLVNPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCLFTDFDSQINVPK
TMESGTFITDKTVLDMKAMDSKSNGAIAWSNQTSFTCQDIFKETNATYPSSDVPCDA
TLTEKSFETDMNLNFQNL SVMGLRILLK VAGFNLLMTLRLWSS*

SEQ ID NO:169; >Vβ5 D2 J1.1 C1

MSCRLLLYVSLCLVETALMNTKITQSPRYLILGRANKSLECEQHLGHNAMYWYKQS
AEKPELMFLYNLKLQLIRNETVPSRFIPECPDSSKLLHISAVDPEDSAVYFCASSOYG
GANTEVEFFGKGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDH
VELSWVWNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQF
HGLSEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYQQGVLSATILYEILLGKATL
YAVLVSTLVVMAMVKRKN*

TCR_{CD8}-mPL#22:

SEQ ID NO:170; >Vα13D.2 J34_2 C (V→L)

MKRLLCSSLGLLCTQVCWVKGQQVQQSPASLVLQEGENAELQC�FSSTATRLQWFY
QHPGGRLVSLFYNPSGTKHTGRLTSTTVTNERRSSLHISSQTDSGTYFCAAASNTN
KVVFGTGTRLQVLPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCCLFTDFDSQINVPKTMESGTFIT
DKTVLDMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFET
DMNLNFQNLVSVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

5

SEQ ID NO:171; >Vβ20 D1 J2.1 C2

MLLLLLLLGPGCGLGALVYQYPRRTICKSGTSMRMECQAVGFOATSVAWYRQSPQK
TFELIALSTVNSAIKYEQNFTQEKFPISHPNLSFSSMTVLNAYLEDRLGLYLCGVDRANY
AEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKN*

TCR_{CD8}-mPL#25:

SEQ ID NO:194; >Vα8.1_3 J21 C

MHSLGLLWLQLTRVNSQLAEENSWALSVHEGESVTVNCSYKTSITALQWYRQKS
GKGPAQLILRSNEREKRNGRLRATLDTSSQSSLSITATRCEDTAVYFCATDNVLYFG
SGTKLTVEPNIQNPEPAVYQLKDPRSQDSTLCCLFTDFDSQINVPKTMESGTFITDKTVL
DMKAMDSKNGAIAWSNQTSTFCQDIFKETNATYPSSDVPCDATLTEKSFETDMNLN
FONLSVMGLRILLKLVAGFNLLMTLRLWSS*

10

SEQ ID NO:195; >Vβ31 D2 J2.1 C2

MLYSLLAFLLMFLGVSAQTIHQWPVAEIKAVGSPSLGCTIKGKSSPNLYWYWQAT
GGTLQQLFYSITVGQVESVVQLNLSASRPKDDQFILSTEKLLLSHSGFYLCAWKLGNY
AEQFFGPGTRLTVLEDLRNVTTPPKVSLFEPKAEIANKQKATLVCLARGFFPDHVELS
WWVNGKEVHSGVSTDPQAYKESNYSYCLSSRLRVSATFWHNPRNHFRCQVQFHGL
SEEDKWPEGSPKPVTONISAEAWGRADCGITSASYHQGVLSATILYEILLGKATLYAV
LVSGLVLMAMVKKKN*

Lista de secuencias

<110> BioNTech AG et al.

15 <120> Epítomos de células T y receptores de células T específicos del antígeno

<130> 674-29 PCT

<150> EP 10 009 990.2

<151> 2010-09-20

<150> EP 11 000 045.2

<151> 2011-01-05

<160> 196

<170> PatentIn version 3.5

5 <210> 1

<211> 561

<212> PRT

<213> Cytomegalovirus

<400> 1

```

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

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

Pro Val Leu Pro His Glu Thr Arg Leu Leu Gln Thr Gly Ile His Val
          35          40          45

Arg Val Ser Gln Pro Ser Leu Ile Leu Val Ser Gln Tyr Thr Pro Asp
          50          55          60

Ser Thr Pro Cys His Arg Gly Asp Asn Gln Leu Gln Val Gln His Thr
          65          70          75          80

Tyr Phe Thr Gly Ser Glu Val Glu Asn Val Ser Val Asn Val His Asn
          85          90          95

Pro Thr Gly Arg Ser Ile Cys Pro Ser Gln Glu Pro Met Ser Ile Tyr
          100          105          110

Val Tyr Ala Leu Pro Leu Lys Met Leu Asn Ile Pro Ser Ile Asn Val
          115          120          125

His His Tyr Pro Ser Ala Ala Glu Arg Lys His Arg His Leu Pro Val
          130          135          140

Ala Asp Ala Val Ile His Ala Ser Gly Lys Gln Met Trp Gln Ala Arg
          145          150          155          160

Leu Thr Val Ser Gly Leu Ala Trp Thr Arg Gln Gln Asn Gln Trp Lys
          165          170          175

```

10

Glu Pro Asp Val Tyr Tyr Thr Ser Ala Phe Val Phe Pro Thr Lys Asp
 180 185 190
 Val Ala Leu Arg His Val Val Cys Ala His Glu Leu Val Cys Ser Met
 195 200 205
 Glu Asn Thr Arg Ala Thr Lys Met Gln Val Ile Gly Asp Gln Tyr Val
 210 215 220
 Lys Val Tyr Leu Glu Ser Phe Cys Glu Asp Val Pro Ser Gly Lys Leu
 225 230 235 240
 Phe Met His Val Thr Leu Gly Ser Asp Val Glu Glu Asp Leu Thr Met
 245 250 255
 Thr Arg Asn Pro Gln Pro Phe Met Arg Pro His Glu Arg Asn Gly Phe
 260 265 270
 Thr Val Leu Cys Pro Lys Asn Met Ile Ile Lys Pro Gly Lys Ile Ser
 275 280 285
 His Ile Met Leu Asp Val Ala Phe Thr Ser His Glu His Phe Gly Leu
 290 295 300
 Leu Cys Pro Lys Ser Ile Pro Gly Leu Ser Ile Ser Gly Asn Leu Leu
 305 310 315 320
 Met Asn Gly Gln Gln Ile Phe Leu Glu Val Gln Ala Ile Arg Glu Thr
 325 330 335
 Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp
 340 345 350
 Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg Gly Pro Gln Tyr Ser Glu His Pro Thr
 355 360 365
 Phe Thr Ser Gln Tyr Arg Ile Gln Gly Lys Leu Glu Tyr Arg His Thr
 370 375 380
 Trp Asp Arg His Asp Glu Gly Ala Ala Gln Gly Asp Asp Asp Val Trp
 385 390 395 400
 Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val Thr Thr Glu Arg Lys
 405 410 415
 Thr Pro Arg Val Thr Gly Gly Gly Ala Met Ala Gly Ala Ser Thr Ser
 420 425 430
 Ala Gly Arg Lys Arg Lys Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Cys Thr Ser
 435 440 445

ES 2 635 335 T3

Gly Val Met Thr Arg Gly Arg Leu Lys Ala Glu Ser Thr Val Ala Pro
 450 455 460

Glu Glu Asp Thr Asp Glu Asp Ser Asp Asn Glu Ile His Asn Pro Ala
 465 470 475 480

Val Phe Thr Trp Pro Pro Trp Gln Ala Gly Ile Leu Ala Arg Asn Leu
 485 490 495

Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln Gly Gln Asn Leu Lys Tyr Gln Glu
 500 505 510

Phe Phe Trp Asp Ala Asn Asp Ile Tyr Arg Ile Phe Ala Glu Leu Glu
 515 520 525

Gly Val Trp Gln Pro Ala Ala Gln Pro Lys Arg Arg Arg His Arg Gln
 530 535 540

Asp Ala Leu Pro Gly Pro Cys Ile Ala Ser Thr Pro Lys Lys His Arg
 545 550 555 560

Gly

<210> 2

<211> 180

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
 1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
 20 25 30

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

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

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
 65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
 85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
 100 105 110

ES 2 635 335 T3

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125
 Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140
 Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175
 Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 3

<211> 551

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 3

Met Asn Glu Ser Pro Asp Pro Thr Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu
 1 5 10 15
 Leu Gly Pro Asn Asp Ser Pro Gln Thr Ser Glu Phe Lys Gly Ala Thr
 20 25 30
 Glu Glu Ala Pro Ala Lys Glu Ser Pro His Thr Ser Glu Phe Lys Gly
 35 40 45
 Ala Ala Arg Val Ser Pro Ile Ser Glu Ser Val Leu Ala Arg Leu Ser
 50 55 60
 Lys Phe Glu Val Glu Asp Ala Glu Asn Val Ala Ser Tyr Asp Ser Lys
 65 70 75 80
 Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
 85 90 95
 Phe Gly Val Phe Leu Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu Ala Asp
 100 105 110
 Leu Ile Phe Thr Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser
 115 120 125
 Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu Met Asp Val Leu Leu Arg
 130 135 140
 Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser Asp Leu Phe Asn Ile
 145 150 155 160
 Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val Asp Val Val Tyr

ES 2 635 335 T3

165										170					175				
Ile	Phe	Phe	Asp	Ile	Lys	Leu	Leu	Arg	Asn	Ile	Pro	Arg	Trp	Thr	His				
			180					185					190						
Leu	Leu	Arg	Leu	Leu	Arg	Leu	Ile	Ile	Leu	Leu	Arg	Ile	Phe	His	Leu				
		195					200					205							
Phe	His	Gln	Lys	Arg	Gln	Leu	Glu	Lys	Leu	Ile	Arg	Arg	Arg	Val	Ser				
	210					215					220								
Glu	Asn	Lys	Arg	Arg	Tyr	Thr	Arg	Asp	Gly	Phe	Asp	Leu	Asp	Leu	Thr				
	225				230					235					240				
Tyr	Val	Thr	Glu	Arg	Ile	Ile	Ala	Met	Ser	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Arg				
				245					250					255					
Gln	Ser	Phe	Tyr	Arg	Asn	Pro	Ile	Lys	Glu	Val	Val	Arg	Phe	Leu	Asp				
			260					265					270						
Lys	Lys	His	Arg	Asn	His	Tyr	Arg	Val	Tyr	Asn	Leu	Cys	Ser	Glu	Arg				
		275					280					285							
Ala	Tyr	Asp	Pro	Lys	His	Phe	His	Asn	Arg	Val	Val	Arg	Ile	Met	Ile				
	290					295					300								
Asp	Asp	His	Asn	Val	Pro	Thr	Leu	His	Gln	Met	Val	Val	Phe	Thr	Lys				
	305				310					315					320				
Glu	Val	Asn	Glu	Trp	Met	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Asn	Ile	Val	Ala	Ile				
				325					330					335					
His	Cys	Lys	Gly	Gly	Thr	Asp	Arg	Thr	Gly	Thr	Met	Val	Cys	Ala	Phe				
			340					345					350						
Leu	Ile	Ala	Ser	Glu	Ile	Cys	Ser	Thr	Ala	Lys	Glu	Ser	Leu	Tyr	Tyr				
		355					360					365							
Phe	Gly	Glu	Arg	Arg	Thr	Asp	Lys	Thr	His	Ser	Glu	Lys	Phe	Gln	Gly				
	370					375					380								
Val	Glu	Thr	Pro	Ser	Gln	Lys	Arg	Tyr	Val	Ala	Tyr	Phe	Ala	Gln	Val				
	385				390					395					400				
Lys	His	Leu	Tyr	Asn	Trp	Asn	Leu	Pro	Pro	Arg	Arg	Ile	Leu	Phe	Ile				
				405					410					415					
Lys	His	Phe	Ile	Ile	Tyr	Ser	Ile	Pro	Arg	Tyr	Val	Arg	Asp	Leu	Lys				
			420					425					430						
Ile	Gln	Ile	Glu	Met	Glu	Lys	Lys	Val	Val	Phe	Ser	Thr	Ile	Ser	Leu				

ES 2 635 335 T3

435 440 445
 Gly Lys Cys Ser Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile
 450 455 460
 Asp Val Phe Asp Gly Pro Pro Leu Tyr Asp Asp Val Lys Val Gln Phe
 465 470 475 480
 Phe Tyr Ser Asn Leu Pro Thr Tyr Tyr Asp Asn Cys Ser Phe Tyr Phe
 485 490 495
 Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys
 500 505 510
 Asn Glu Leu Asp Asn Leu His Lys Gln Lys Ala Arg Arg Ile Tyr Pro
 515 520 525
 Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile Leu Phe Gly Glu Lys Met Thr Ser Ser
 530 535 540
 Asp val val Ala Gly Ser Asp
 545 550

<210> 4

<211> 267

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 4

ES 2 635 335 T3

Met Trp Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
 1 5 10 15
 Thr Gly Gln Asn Ile Asp Gln Pro Thr Glu Met Thr Ala Thr Glu Gly
 20 25 30
 Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Asn Gly
 35 40 45
 Leu Phe Trp Tyr Gln Gln His Ala Gly Glu Ala Pro Thr Phe Leu Ser
 50 55 60
 Tyr Asn Val Leu Asp Gly Leu Glu Glu Lys Gly Arg Phe Ser Ser Phe
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ser Lys Gly Tyr Ser Tyr Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gln
 85 90 95
 Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Leu Cys Ala Val Ala Asp Ser Trp Gly
 100 105 110
 Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val Val Thr Pro Asp Ile
 115 120 125
 Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
 130 135 140
 Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 165 170 175
 Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 180 185 190
 Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 195 200 205
 Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
 210 215 220
 Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 225 230 235 240
 Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 245 250 255
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 5

<211> 315

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 5

ES 2 635 335 T3

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
 35 40 45
 Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Glu Gly Leu Ala Gly Ala Ser Asn Asn Glu Gln Phe Phe Gly
 115 120 125
 Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro
 130 135 140
 Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
 145 150 155 160
 Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His
 165 170 175
 Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
 180 185 190
 Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser
 195 200 205
 Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
 210 215 220
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
 245 250 255
 Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310 315

ES 2 635 335 T3

<210> 6

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 6

```

Met Ala Ser Ala Pro Ile Ser Met Leu Ala Met Leu Phe Thr Leu Ser
 1          5          10          15

Gly Leu Arg Ala Gln Ser Val Ala Gln Pro Glu Asp Gln Val Asn Val
          20          25          30

Ala Glu Gly Asn Pro Leu Thr Val Lys Cys Thr Tyr Ser Val Ser Gly
          35          40          45

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
 50          55          60

Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
 65          70          75          80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
          85          90          95

Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
          100          105          110

Ser Ala Ser Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val
          115          120          125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
          130          135          140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
          145          150          155          160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
          165          170          175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
          180          185          190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
          195          200          205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
          210          215          220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
          225          230          235          240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
          245          250          255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
          260          265          270

```

<210> 7

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 7

```

Met Arg Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
 1          5          10          15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20          25          30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35          40          45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50          55          60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
 65          70          75          80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
 85          90          95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100          105          110

Ser Pro Gln Thr Gly Ala Ser Phe Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser
115          120          125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro
130          135          140

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
145          150          155          160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val
165          170          175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
180          185          190

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
195          200          205

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
210          215          220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
225          230          235          240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
245          250          255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser

```

ES 2 635 335 T3

260 265 270

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
275 280

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 8

<211> 272

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 8

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile
50 55 60

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65 70 75 80

Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val Val Arg Trp
100 105 110

Glu Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr
115 120 125

Val Asn Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

...

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 9

<211> 308

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 9

Met Gly Thr Arg Leu Phe Phe Tyr Val Ala Ile Cys Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15
Gly His Arg Asp Ala Glu Ile Thr Gln Ser Pro Arg His Lys Ile Thr
20 25 30
Glu Thr Gly Arg Gln Val Thr Leu Ala Cys His Gln Thr Trp Asn His
35 40 45
Asn Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Leu Gly His Gly Leu Arg Leu
50 55 60
Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Gln Asp Thr Asn Lys Gly Glu Val Ser
65 70 75 80
Asp Gly Tyr Ser Val Ser Arg Ser Asn Thr Glu Asp Leu Pro Leu Thr
85 90 95
Leu Glu Ser Ala Ala Ser Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Asp Pro Thr Glu Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln Leu
115 120 125
Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130 135 140
Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145 150 155 160

ES 2 635 335 T3

Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165 170 175

Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180 185 190

Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195 200 205

Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210 215 220

Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225 230 235 240

Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245 250 255

Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly
260 265 270

Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275 280 285

Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290 295 300

Arg Lys Asp Phe
305

<210> 10

<211> 277

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 10

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
50 55 60

Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
65 70 75 80

ES 2 635 335 T3

Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
85 90 95

Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Leu Ser Glu Gly Gly Ser Tyr Gly Gln Asn Phe Val Phe Gly Pro
115 120 125

Gly Thr Arg Leu Ser Val Leu Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
145 150 155 160

Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
180 185 190

Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
195 200 205

Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
210 215 220

Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
225 230 235 240

Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
245 250 255

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
260 265 270

Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 11

<211> 308

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 11

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Arg Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

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

Glu Lys Arg Glu Thr Ala Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His

ES 2 635 335 T3

```

      35              40              45
Asp Thr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe
 50      55      60
Leu Ile Ser Phe Tyr Glu Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro
 65      70      75      80
Asp Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn
      85      90      95
Met Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
      100      105      110
Ser Leu Arg Asp Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
      115      120      125
Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
      130      135      140
Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
      145      150      155      160
Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
      165      170      175
Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
      180      185      190
Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
      195      200      205
Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
      210      215      220
Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
      225      230      235      240
Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
      245      250      255
Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
      260      265      270
Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
      275      280      285
Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys
      290      295      300
Asp Ser Arg Gly

```

305

<210> 12

<211> 273

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 12

```

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
1      5      10      15

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

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
35      40      45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
50      55      60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
65      70      75      80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
85      90      95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100     105     110

Ala Arg Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu
115     120     125

Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130     135     140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145     150     155     160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165     170     175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180     185     190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195     200     205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210     215     220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225     230     235     240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245     250     255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260     265     270

Ser

```

<210> 13

5 <211> 310

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

```

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
 1      5      10      15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20      25      30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35      40      45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50      55      60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
 65      70      75      80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
 85      90      95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Thr
100      105      110

Gln Leu Ala Thr Gly Thr Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
115      120      125

Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
130      135      140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145      150      155      160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165      170      175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180      185      190

```

ES 2 635 335 T3

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

<210> 14

<211> 267

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 14

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

ES 2 635 335 T3

Asn Leu Phe Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Thr Val Ile Pro Tyr Ile
 115 120 125
 Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
 130 135 140
 Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 165 170 175
 Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 180 185 190
 Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 195 200 205
 Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
 210 215 220
 Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 225 230 235 240
 Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 245 250 255
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 15

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 15

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

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 16

<211> 271

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 635 335 T3

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15
Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30
Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45
Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60
Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80
Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95
Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Asp Ile Glu
100 105 110
Thr Ser Gly Ser Arg Leu Thr Phe Gly Glu Gly Thr Gln Leu Thr Val
115 120 125
Asn Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140
Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160
Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175
Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190
Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205
Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220
Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240
Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255
Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 17

<211> 313

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 17

ES 2 635 335 T3

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
 20 25 30
 Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
 35 40 45
 Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
 65 70 75 80
 Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
 85 90 95
 Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Ala Leu Gly Gly Ala Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125
 Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140
 Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190
 Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
 210 215 220
 Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240
 Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255
 Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270
 Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285
 Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
 290 295 300
 Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

ES 2 635 335 T3

<210> 18

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 18

```

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1          5          10          15

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

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
 35          40          45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
 50          55          60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
 65          70          75          80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
 85          90          95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
100          105          110

Ala Phe Ile Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
115          120          125

Asn Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130          135          140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145          150          155          160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165          170          175

```

ES 2 635 335 T3

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 19

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 19

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
 35 40 45
 Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Val Leu Gly Pro Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125
 Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 20

<211> 273

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 20

```

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

```

ES 2 635 335 T3

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Met Val Asn Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
 115 120 125
 Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 21

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 21

Met Asp Ser Trp Thr Leu Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

ES 2 635 335 T3

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30
 Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60
 Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Tyr Gly Thr Tyr Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
 115 120 125
 Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140
 Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205
 Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240
 Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270
 Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285
 Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300
 Lys Arg Lys Asp Phe
 305

<211> 269

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

```

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
 1          5          10          15

Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
          20          25          30

Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
          35          40          45

Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
          50          55          60

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

Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
          85          90          95

Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Thr
          100          105          110

Tyr Asp Lys Val Ile Phe Gly Pro Gly Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro
          115          120          125

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
          130          135          140

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
145          150          155          160

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
          165          170          175

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
          180          185          190

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
          195          200          205

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
210          215          220

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
225          230          235          240

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
          245          250          255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
          260          265

```

ES 2 635 335 T3

<210> 23

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 23

```

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
 1      5      10      15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
 20      25      30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
 35      40      45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
 50      55      60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
 65      70      75      80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
 85      90      95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Ser
100      105      110

Ser Glu Thr Ser Phe Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser
115      120      125

Trp Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
130      135      140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145      150      155      160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165      170      175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp

```

ES 2 635 335 T3

	180		185		190
Pro	Gln	Pro	Leu	Lys	Glu
	195				Gln
Pro	Ala	Leu	Asn	Asp	Ser
	200				205
Arg	Tyr	Cys			
Leu	Ser	Ser	Arg	Leu	Arg
	210			Val	215
Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	Gln
				220	Asn
Pro	Arg				
Asn	His	Phe	Arg	Cys	Gln
	225				230
Val	Gln	Phe	Tyr	Gly	Leu
				235	Ser
Glu	Asn	Asp			
240					
Glu	Trp	Thr	Gln	Asp	Arg
				245	Ala
Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Ile
		250			Val
Ser	Ala				
255					
Glu	Ala	Trp	Gly	Arg	Ala
		260			Asp
Cys	Gly	Phe	Thr	Ser	Val
	265				270
Ser	Tyr	Gln			
Gln	Gly	Val	Leu	Ser	Ala
	275				Thr
Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu
	280				285
Leu	Leu	Gly	Lys		
Ala	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val
	290				Leu
Val	Val	Ser	Ala	Leu	Val
	295				300
Leu	Met	Ala	Met		
Val	Lys	Arg	Lys	Asp	Phe
	305				310

<210> 24

<211> 269

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 24

ES 2 635 335 T3

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Lys
100 105 110

Asp Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys Pro
115 120 125

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
130 135 140

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
145 150 155 160

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
165 170 175

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
180 185 190

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
195 200 205

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
210 215 220

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
225 230 235 240

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245 250 255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 25

<211> 307

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

ES 2 635 335 T3

<400> 25

```

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

```

ES 2 635 335 T3

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

<210> 26

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 26

ES 2 635 335 T3

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85 90 95
 Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Ser Ser Tyr Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly
 115 120 125
 Thr Thr Leu Gln Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 27

<211> 310

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1      5      10      15

Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20      25      30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35      40      45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50      55      60

Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
 65      70      75      80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
 85      90      95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100      105      110

Ser Thr Ala Gly Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr
115      120      125

Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
130      135      140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145      150      155      160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
165      170      175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180      185      190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195      200      205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210      215      220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp

```

ES 2 635 335 T3

225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
 260 265 270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Phe
305 310

<210> 28

<211> 270

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

ES 2 635 335 T3

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15
Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30
Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45
Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile
50 55 60
Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
65 70 75 80
Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
85 90 95
Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Ala Gly Ser Asn
100 105 110
Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile
115 120 125
Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140
Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160
--
Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175
Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190
Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205
Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220
Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 29

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 29

ES 2 635 335 T3

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu
 20 25 30
 Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45
 Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80
 Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Ser Arg Gly Tyr Gly Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125

ES 2 635 335 T3

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

<210> 30

<211> 277

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 30

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

ES 2 635 335 T3

Asn Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Arg Gly Leu Gln
 50 55 60
 Phe Leu Leu Lys Tyr Ile Thr Gly Asp Asn Leu Val Lys Gly Ser Tyr
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Lys
 85 90 95
 Lys Pro Ser Ala Leu Val Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Arg Pro Leu Tyr Ser Gly Ala Gly Ser Tyr Gln Leu Thr Phe Gly Lys
 115 120 125
 Gly Thr Lys Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
 130 135 140
 Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
 180 185 190
 Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
 195 200 205
 Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
 210 215 220
 Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
 225 230 235 240
 Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
 245 250 255
 Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
 260 265 270
 Arg Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 31

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 31

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala

ES 2 635 335 T3

```

1           5           10           15
Val Val Ser Gln His Pro Ser Arg Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
20          25          30
Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
35          40          45
Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
50          55          60
Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
65          70          75          80
Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
85          90          95
Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Arg Asn
100         105         110
Leu Pro Leu Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115        120        125
Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130        135        140
Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145        150        155        160
Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165        170        175
Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180        185        190
Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195        200        205
Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210        215        220
Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225        230        235        240
Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245        250        255
Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260        265        270
Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275

```

ES 2 635 335 T3

275 280 285
Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300
Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 32

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 32

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

ES 2 635 335 T3

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 33

<211> 313

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 33

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Val Leu Gly Phe Leu Gly Thr
 1 5 10 15
 Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Val Thr
 20 25 30
 Lys Arg Gly Gln Asp Val Ala Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Val Ser Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60
 Leu Thr Tyr Phe Asn Tyr Glu Ala Gln Gln Asp Lys Ser Gly Leu Pro
 65 70 75 80
 Asn Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Ile Ser Thr Leu
 85 90 95
 Thr Ile Gln Arg Thr Glu Gln Arg Asp Ser Ala Met Tyr Arg Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser His Ser Ser Gly Gly Ala Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125
 Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140
 Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

ES 2 635 335 T3

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 34

<211> 271

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 34

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20 25 30

Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35 40 45

Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50 55 60

His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65 70 75 80

ES 2 635 335 T3

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

<210> 35

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 35

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

ES 2 635 335 T3

```

50          55          60
Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
65          70          75          80
Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
85          90          95
Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100         105         110
Ser Ser Tyr Pro Gly Phe Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115         120         125
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130         135         140
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145         150         155         160
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165         170         175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180         185         190
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195         200         205
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210         215         220
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225         230         235         240
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245         250         255
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260         265         270
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275         280         285
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290         295         300
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305         310

```

<210> 36

<211> 275

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 36

ES 2 635 335 T3

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20 25 30
 Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85 90 95
 Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Ser Asp Gln Gly Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Phe Val Lys Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 ..
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 37

<211> 313

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 37

```

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1      5      10      15

Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20      25      30

Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35      40      45

Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50      55      60

Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65      70      75      80

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85      90      95

Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
100      105      110

Arg Gly Thr Val Thr Ser Ser Leu Met Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly
115      120      125

Gln Gly Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro
130      135      140

Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
145      150      155      160

Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His
165      170      175

Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
180      185      190

Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser
195      200      205

```

ES 2 635 335 T3

Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
 210 215 220
 Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
 225 230 235 240
 Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
 245 250 255
 Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

<210> 38

<211> 268

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 38

Met Trp Gly Ala Phe Leu Leu Tyr Val Ser Met Lys Met Gly Gly Thr
 1 5 10 15
 Ala Gly Gln Ser Leu Glu Gln Pro Ser Glu Val Thr Ala Val Glu Gly
 20 25 30
 Ala Ile Val Gln Ile Asn Cys Thr Tyr Gln Thr Ser Gly Phe Tyr Gly
 35 40 45
 Leu Ser Trp Tyr Gln Gln His Asp Gly Gly Ala Pro Thr Phe Leu Ser
 50 55 60
 Tyr Asn Ala Leu Asp Gly Leu Glu Glu Thr Gly Arg Phe Ser Ser Phe
 65 70 75 80
 Leu Ser Arg Ser Asp Ser Tyr Gly Tyr Leu Leu Leu Gln Glu Leu Gln
 85 90 95
 Met Lys Asp Ser Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Val Arg Asp Lys Gln Gly
 100 105 110
 Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn
 115 120 125

ES 2 635 335 T3

Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser
 130 135 140
 Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn
 145 150 155 160
 Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val
 165 170 175
 Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp
 180 185 190
 Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
 195 200 205
 Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
 210 215 220
 Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly
 245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 39

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 39

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

ES 2 635 335 T3

```

      100              105 ----- 110
Met Gly Lys Arg Gly Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
    115      120      125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
    130      135      140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
    145      150      155      160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
    165      170      175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
    180      185      190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
    195      200      205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
    210      215      220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
    225      230      235      240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
    245      250      255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
    260      265      270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
    275      280      285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
    290      295      300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
    305      310

```

<210> 40

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 40

ES 2 635 335 T3

Met Lys Thr Phe Ala Gly Phe Ser Phe Leu Phe Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Asp Cys Met Ser Arg Gly Glu Asp Val Glu Gln Ser Leu Phe Leu Ser
20 25 30

Val Arg Glu Gly Asp Ser Ser Val Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Asp Ser
35 40 45

Ser Ser Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Lys Gln Glu Pro Gly Ala Gly Leu
50 55 60

Gln Leu Leu Thr Tyr Ile Phe Ser Asn Met Asp Met Lys Gln Asp Gln
65 70 75 80

Arg Leu Thr Val Leu Leu Asn Lys Lys Asp Lys His Leu Ser Leu Arg
85 90 95

Ile Ala Asp Thr Gln Thr Gly Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110

Arg Gly Gln Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ala Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270

Ser Ser

<210> 41

<211> 315

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 41

Met Gly Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Gly Pro Val Asp Ala Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
20 25 30
Thr Arg Gly Gln His Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45
Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
50 55 60
Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80
Asp Arg Phe Ser Ala Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
85 90 95
Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110
Ser Gly Trp Thr Gly Arg Ser Phe Gly Gly Gly Ala Gln Tyr Phe Gly
115 120 125
Pro Gly Thr Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro
130 135 140
Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
145 150 155 160
Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His
165 170 175
Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
180 185 190
Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser
195 200 205
Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
210 215 220
Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
225 230 235 240
Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
245 250 255

ES 2 635 335 T3

Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu
 260 265 270
 Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu
 275 280 285
 Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu
 290 295 300
 Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310 315

<210> 42

<211> 278

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 42

Met Ile Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15
 Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
 20 25 30
 Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45
 Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60
 Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80
 Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95
 Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110
 Pro Tyr Tyr Trp Ser Ser Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly
 115 120 125
 Lys Gly Thr Leu Leu Thr Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro
 130 135 140
 Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
 165 170 175

ES 2 635 335 T3

Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met
 180 185 190
 Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe
 195 200 205
 Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
 210 215 220
 Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser
 225 230 235 240
 Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly
 245 250 255
 Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr
 260 265 270
 Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 43

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 43

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met
 20 25 30
 Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Met Gly His
 35 40 45
 Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu
 50 55 60
 Met Phe Val Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu Ser Ile Asn Glu Ser Val Pro
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Ser Gly Leu Glu Glu Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

ES 2 635 335 T3

130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 44

<211> 267

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 44

Met Lys Arg Ile Leu Gly Ala Leu Leu Gly Leu Leu Ser Ala Gln Val
1 5 10 15

Cys Cys Val Arg Gly Ile Gln Val Glu Gln Ser Pro Pro Asp Leu Ile
20 25 30

Leu Gln Glu Gly Ala Asn Ser Thr Leu Arg Cys Asn Phe Ser Asp Ser
35 40 45

Val Asn Asn Leu Gln Trp Phe His Gln Asn Pro Trp Gly Gln Leu Ile
50 55 60

ES 2 635 335 T3

Asn Leu Phe Tyr Ile Pro Ser Gly Thr Lys Gln Asn Gly Arg Leu Ser
 65 70 75 80
 Ala Thr Thr Val Ala Thr Glu Arg Tyr Ser Leu Leu Tyr Ile Ser Ser
 85 90 95
 Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala Val Asn Asp Tyr
 100 105 110
 Lys Leu Ser Phe Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Arg Ala Asn Ile
 115 120 125
 Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
 130 135 140
 Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu
 165 170 175
 Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
 180 185 190
 Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile
 195 200 205
 Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys
 210 215 220
 Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 225 230 235 240
 Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 245 250 255
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 45

<211> 310

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 45

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
 20 25 30

- --

ES 2 635 335 T3

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
 35 40 45
 Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
 65 70 75 80
 Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
 85 90 95
 Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Pro Gly Val Ser Gly Thr Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

<210> 46

<211> 273

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 46

```

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1      5      10      15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20      25      30
Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35      40      45
Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50      55      60
Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65      70      75      80
Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85      90      95
Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100     105     110
Met Ser Lys Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu
115     120     125
Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130     135     140
Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145     150     155     160
Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165     170     175
Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180     185     190
Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195     200     205
Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210     215     220
Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225     230     235     240
Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245     250     255
Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260     265     270
Ser

```

5 <210> 47

<211> 313

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

```

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1      5      10      15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
 20      25      30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
 35      40      45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
 50      55      60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
 65      70      75      80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
 85      90      95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100      105      110

Ser Ser Leu Gly Asp Ser Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
115      120      125

Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
130      135      140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145      150      155      160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165      170      175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr

```

ES 2 635 335 T3

```

      180              185-----190
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
      195              200      205
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
      210              215      220
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
      225              230      235      240
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
      245              250      255
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
      260              265      270
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
      275              280      285
Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
      290              295      300
Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
      305              310

```

<210> 48

<211> 268

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 48

ES 2 635 335 T3

Met Val Leu Lys Phe Ser Val Ser Ile Leu Trp Ile Gln Leu Ala Trp
1 5 10 15

Val Ser Thr Gln Leu Leu Glu Gln Ser Pro Gln Phe Leu Ser Ile Gln
20 25 30

Glu Gly Glu Asn Leu Thr Val Tyr Cys Asn Ser Ser Ser Val Phe Ser
35 40 45

Ser Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Glu Pro Gly Glu Gly Pro Val Leu Leu
50 55 60

Val Thr Val Val Thr Gly Gly Glu Val Lys Lys Leu Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80

Phe Gln Phe Gly Asp Ala Arg Lys Asp Ser Ser Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Gln Pro Gly Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Ala Gly Ala Gln Gly
100 105 110

Gln Lys Leu Leu Phe Ala Arg Gly Thr Met Leu Lys Val Asp Leu Asn
115 120 125

Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser
130 135 140

Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn
145 150 155 160

Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val
165 170 175

Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp
180 185 190

Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile
195 200 205

Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val
210 215 220

Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240

Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255

Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 49

<211> 314

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 49

ES 2 635 335 T3

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

ES 2 635 335 T3

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

<210> 50

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 50

ES 2 635 335 T3

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
 1 5 10 15
 Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
 20 25 30
 Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
 35 40 45
 Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
 50 55 60
 Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
 85 90 95
 Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Leu Ile Glu Ala Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly
 115 120 125
 Thr Arg Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 51

<211> 313

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 51

```

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1      5      10      15

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

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35      40      45

Asp Tyr Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50      55      60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65      70      75      80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85      90      95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
100      105      110

Gly Ser Leu Arg Leu Ala Gly Ala Ala Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115      120      125

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
130      135      140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145      150      155      160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165      170      175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180      185      190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195      200      205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210      215      220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
  ..

```

ES 2 635 335 T3

225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
 290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 52

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 52

Met 1	Ser	Leu	Ser	Ser 5	Leu	Leu	Lys	Val 10	Thr	Ala	Ser	Leu	Trp 15	Leu
Gly	Pro	Gly	Ile 20	Ala	Gln	Lys	Ile	Thr 25	Gln	Thr	Gln	Pro	Gly 30	Met Phe
Val	Gln	Glu 35	Lys	Glu	Ala	Val	Thr 40	Leu	Asp	Cys	Thr	Tyr 45	Asp	Thr Ser
Asp	Pro 50	Ser	Tyr	Gly	Leu	Phe 55	Trp	Tyr	Lys	Gln	Pro 60	Ser	Ser	Gly Glu
Met 65	Ile	Phe	Leu	Ile	Tyr 70	Gln	Gly	Ser	Tyr	Asp 75	Gln	Gln	Asn	Ala Thr 80
Glu	Gly	Arg	Tyr	Ser 85	Leu	Asn	Phe	Gln	Lys 90	Ala	Arg	Lys	Ser	Ala Asn 95
Leu	Val	Ile	Ser 100	Ala	Ser	Gln	Leu	Gly 105	Asp	Ser	Ala	Met	Tyr 110	Phe Cys
Ala	Thr	Ala 115	Ser	Asn	Phe	Gly	Asn 120	Glu	Lys	Leu	Thr	Phe 125	Gly	Thr Gly
Thr	Arg 130	Leu	Thr	Ile	Ile	Pro 135	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro 140	Asp	Pro	Ala Val
Tyr 145	Gln	Leu	Arg	Asp	Ser 150	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys 155	Ser	Val	Cys	Leu Phe 160

ES 2 635 335 T3

Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
165 170 175
Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190
Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205
Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220
Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240
Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255
Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270
Leu Trp Ser Ser
275

<210> 53

<211> 306

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 53

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

ES 2 635 335 T3

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

<210> 54

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 54

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15
 Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

--

ES 2 635 335 T3

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45
 Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60
 Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95
 Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Tyr Ser Arg Thr Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly
 115 120 125
 Thr Arg Leu Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 55

<211> 313

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 55

ES 2 635 335 T3

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Val Pro Met Glu Thr Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg His Leu Val Met
20 25 30

Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Leu Gly His
35 40 45

Asn Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Lys Lys Pro Leu Glu Leu
50 55 60

Met Phe Val Tyr Asn Phe Lys Glu Gln Thr Glu Asn Asn Ser Val Pro
65 70 75 80

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser His Leu Phe Leu His
85 90 95

Leu His Thr Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Gln Glu Ile Ser Gly Ser Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly
115 120 125

Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
130 135 140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180 185 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr

ES 2 635 335 T3

260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 56

<211> 275

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 56

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

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

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Met Ser Ala Val Ser Phe Gly Asn Val Leu His Cys Gly Ser Gly Thr
115 120 125

Gln Val Ile Val Leu Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180 185 190

ES 2 635 335 T3

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 57

<211> 307

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 57

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Ser Val Glu Thr Gly Val Thr Gln Ser Pro Thr His Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Arg Cys Ser Ser Gln Ser Gly His
 35 40 45
 Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
 50 55 60
 Ile Phe Gln Tyr Tyr Arg Glu Glu Glu Asn Gly Arg Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80
 Pro Arg Phe Ser Gly Leu Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
 85 90 95
 Val Asn Ala Leu Glu Leu Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Phe Gly Glu Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Trp Leu Thr
 115 120 125
 Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140

ES 2 635 335 T3

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
 290 295 300
 Lys Asp Phe
 305

<210> 58

<211> 279

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 58

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

ES 2 635 335 T3

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Phe Met Lys His Pro Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
115 120 125

Gly Lys Gly Thr His Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp
130 135 140

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
145 150 155 160

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
180 185 190

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
195 200 205

Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
225 230 235 240

Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
245 250 255

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
260 265 270

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 59

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 59

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr

ES 2 635 335 T3

20	25	30
Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His		
	35	40
Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile		
	50	55
Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro		
	65	70
Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His		
	85	90
Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser		
	100	105
Ser His Glu Arg Gly Gly Ala Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr		
	115	120
Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val		
	130	135
Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala		
	145	150
Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu		
	165	170
Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp		
	180	185
Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys		
	195	200
Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg		
	210	215
Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp		
	225	230
Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala		
	245	250
Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln		
	260	265
Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys		
	275	280
Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met		
	290	295
Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
	305	310
		300

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

```

Met Glu Thr Leu Leu Gly Val Ser Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1      5      10      15
Ala Arg Val Asn Ser Gln Gln Gly Glu Glu Asp Pro Gln Ala Leu Ser
20      25      30
Ile Gln Glu Gly Glu Asn Ala Thr Met Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser
35      40      45
Ile Asn Asn Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Asn Ser Gly Arg Gly Leu Val
50      55      60
His Leu Ile Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys His Ser Gly Arg
65      70      75      80
Leu Arg Val Thr Leu Asp Thr Ser Lys Lys Ser Ser Ser Leu Leu Ile
85      90      95
Thr Ala Ser Arg Ala Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Gly Tyr
100     105     110
Asn Thr Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr Leu Thr
115     120     125
Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130     135     140
Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145     150     155     160
Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165     170     175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180     185     190
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195     200     205
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210     215     220
Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225     230     235     240
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245     250     255
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260     265     270

```

<210> 61

ES 2 635 335 T3

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

```

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

```

ES 2 635 335 T3

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 62

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 62

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

ES 2 635 335 T3

Ala Ser Asn Ser Gly Asn Thr Pro Leu Val Phe Gly Lys Gly Thr Arg
115 120 125
Leu Ser Val Ile Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130 135 140
Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145 150 155 160
Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165 170 175
Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180 185 190
Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195 200 205
Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210 215 220
Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225 230 235 240
Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245 250 255
Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260 265 270
Ser Ser

<210> 63

<211> 313

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 63

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

ES 2 635 335 T3

```

65              70              75              80
Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
      85              90
Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Ser
      100             105             110
Ser Ala Pro His Gln Arg Gly Thr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly
      115             120             125
Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
      130             135             140
Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
      145             150             155             160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
      165             170             175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
      180             185             190
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
      195             200             205
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
      210             215             220
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
      225             230             235             240
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
      245             250             255
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
      260             265             270
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
      275             280             285
Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
      290             295             300
Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
      305             310

```

<210> 64

<211> 279

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 64

ES 2 635 335 T3

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
 1 5 10 15
 Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
 20 25 30
 Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
 35 40 45
 Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
 50 55 60
 Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
 65 70 75 80
 Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
 85 90 95
 Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
 100 105 110
 Val Tyr Phe Cys Ala Ala Ser Pro Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe
 115 120 125
 Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
 130 135 140
 Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
 165 170 175
 Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
 180 185 190
 Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
 195 200 205
 Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
 210 215 220
 Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
 225 230 235 240
 Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
 245 250 255
 Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
 260 265 270

 Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 65

<211> 312

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

```

Met Gly Thr Arg Leu Leu Phe Trp Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
 1      5      10      15

Asp His Thr Gly Ala Gly Val Ser Gln Ser Pro Ser Asn Lys Val Thr
 20      25      30

Glu Lys Gly Lys Asp Val Glu Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
 35      40      45

Thr Ala Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Leu Gly Gln Gly Leu Glu Phe
 50      55      60

Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Asn Ser Ala Pro Asp Lys Ser Gly Leu Pro
 65      70      75      80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Thr Gly Gly Ser Val Ser Thr Leu
 85      90      95

Thr Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100      105      110

Ser Ser Leu Thr Gly Gly Pro Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
115      120      125

Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
130      135      140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145      150      155      160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165      170      175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180      185      190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195      200      205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210      215      220

```

ES 2 635 335 T3

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 66

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 66

Met Thr Ser Ile Arg Ala Val Phe Ile Phe Leu Trp Leu Gln Leu Asp
 1 5 10 15
 Leu Val Asn Gly Glu Asn Val Glu Gln His Pro Ser Thr Leu Ser Val
 20 25 30
 Gln Glu Gly Asp Ser Ala Val Ile Lys Cys Thr Tyr Ser Asp Ser Ala
 35 40 45
 Ser Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr Lys Gln Glu Leu Gly Lys Arg Pro Gln
 50 55 60
 Leu Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Val Gly Glu Lys Lys Asp Gln Arg
 65 70 75 80
 Ile Ala Val Thr Leu Asn Lys Thr Ala Lys His Phe Ser Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Glu Thr Gln Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ala Leu
 100 105 110
 Tyr Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
 115 120 125
 Leu Ile Ile Gln Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
 130 135 140

ES 2 635 335 T3

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160
 Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175
 Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190
 Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205
 Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220
 Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240
 Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255
 Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270
 Ser Ser

<210> 67

<211> 310

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 67

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

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 68

<211> 281

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 68

```

Met Ala Met Leu Leu Gly Ala Ser Val Leu Ile Leu Trp Leu Gln Pro
1          5          10          15
Asp Trp Val Asn Ser Gln Gln Lys Asn Asp Asp Gln Gln Val Lys Gln
20          25          30

```

ES 2 635 335 T3

Asn Ser Pro Ser Leu Ser Val Gln Glu Gly Arg Ile Ser Ile Leu Asn
 35 40 45
 Cys Asp Tyr Thr Asn Ser Met Phe Asp Tyr Phe Leu Trp Tyr Lys Lys
 50 55 60
 Tyr Pro Ala Glu Gly Pro Thr Phe Leu Ile Ser Ile Ser Ser Ile Lys
 65 70 75 80
 Asp Lys Asn Glu Asp Gly Arg Phe Thr Val Phe Leu Asn Lys Ser Ala
 85 90 95
 Lys His Leu Ser Leu His Ile Val Pro Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala
 100 105 110
 Val Tyr Phe Cys Ala Ala Arg Ser Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu
 115 120 125
 Ile Phe Gly Lys Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Lys
 130 135 140
 Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys
 145 150 155 160
 Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln
 165 170 175
 Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
 180 185 190
 Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys
 195 200 205
 Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu
 210 215 220
 Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val
 225 230 235 240
 Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
 245 250 255
 Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 260 265 270
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275 280

<210> 69

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 69

ES 2 635 335 T3

Met Ala Ser Leu Leu Phe Phe Cys Gly Ala Phe His Leu Leu Gly Thr
 1 5 10 15
 Gly Ser Met Asp Ala Asp Val Thr Gln Thr Pro Arg Asn Arg Ile Thr
 20 25 30
 Lys Thr Gly Lys Arg Ile Met Leu Glu Cys Ser Gln Thr Lys Gly His
 35 40 45
 Asp Arg Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile Tyr Tyr Ser Phe Asp Val Lys Asp Ile Asn Lys Gly Glu Ile Ser
 65 70 75 80
 Asp Gly Tyr Ser Val Ser Arg Gln Ala Gln Ala Lys Phe Ser Leu Ser
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ile Pro Asn Gln Thr Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Thr
 100 105 110
 Ser Asp Thr Gly Thr Ser Arg Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

ES 2 635 335 T3

<210> 70

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 70

```

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
 1      5      10     15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
 20     25     30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
 35     40     45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
 50     55     60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
 65     70     75     80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
 85     90     95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Gly Phe Arg
100    105    110

Gly Ser Thr Leu Gly Arg Leu Tyr Phe Gly Arg Gly Thr Gln Leu Thr
115    120    125

Val Trp Pro Asp Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130    135    140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145    150    155    160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165    170    175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180    185    190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195    200    205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210    215    220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225    230    235    240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245    250    255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260    265    270

```

ES 2 635 335 T3

<210> 71

<211> 309

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 71

```

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1          5          10          15

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

Thr Arg Gly Gln His Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
          35          40          45

Lys Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe
 50          55          60

Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Lys Glu Glu Arg Gly Arg Gly Asn Phe Pro
65          70          75          80

Asp Arg Phe Ser Ala Arg Gln Phe Pro Asn Tyr Ser Ser Glu Leu Asn
          85          90          95

Val Asn Ala Leu Leu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
          100          105          110

Ser Trp Gly Gln Gly Asn Glu Lys Leu Phe Phe Gly Ser Gly Thr Gln
          115          120          125

Leu Ser Val Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
          130          135          140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr

```

ES 2 635 335 T3

```

145              150              155              160
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
      165      170
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
      180      185      190
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
      195      200      205
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
      210      215      220
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
      225      230      235      240
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
      245      250      255
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
      260      265      270
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
      275      280      285
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
      290      295      300
Lys Arg Lys Asp Phe
      305

```

<210> 72

<211> 270

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 72

ES 2 635 335 T3

Met Leu Leu Ile Thr Ser Met Leu Val Leu Trp Met Gln Leu Ser Gln
1 5 10 15
Val Asn Gly Gln Gln Val Met Gln Ile Pro Gln Tyr Gln His Val Gln
20 25 30
Glu Gly Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Cys Asn Ser Ser Thr Thr Leu Ser
35 40 45
Asn Ile Gln Trp Tyr Lys Gln Arg Pro Gly Gly His Pro Val Phe Leu
50 55 60
Ile Gln Leu Val Lys Ser Gly Glu Val Lys Lys Gln Lys Arg Leu Thr
65 70 75 80
Phe Gln Phe Gly Glu Ala Lys Lys Asn Ser Ser Leu His Ile Thr Ala
85 90 95
Thr Gln Thr Thr Asp Val Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Gly Ser Thr Gly
100 105 110
Gly Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Gln Leu Lys Val Glu
115 120 125
Leu Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140
Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160
Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175
Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190
Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205
Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220
Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 73

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 73

ES 2 635 335 T3

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

ES 2 635 335 T3

Val Ser Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Ala Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
50 55 60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Asp Lys Ser Gly Leu Pro
65 70 75 80

Ser Asp Arg Phe Phe Ala Glu Arg Pro Glu Gly Ser Val Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Arg Thr Gln Gln Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Asp Phe Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115 120 125

Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130 135 140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145 150 155 160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165 170 175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180 185 190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195 200 205

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
210 215 220

Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
225 230 235 240

Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
245 250 255

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 74

<211> 272

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 74

ES 2 635 335 T3

Met Ala Gly Ile Arg Ala Leu Phe Met Tyr Leu Trp Leu Gln Leu Asp
1 5 10 15
Trp Val Ser Arg Gly Glu Ser Val Gly Leu His Leu Pro Thr Leu Ser
20 25 30
Val Gln Glu Gly Asp Asn Ser Ile Ile Asn Cys Ala Tyr Ser Asn Ser
35 40 45
Ala Ser Asp Tyr Phe Ile Trp Tyr Lys Gln Glu Ser Gly Lys Gly Pro
50 55 60
Gln Phe Ile Ile Asp Ile Arg Ser Asn Met Asp Lys Arg Gln Gly Gln
65 70 75 80
Arg Val Thr Val Leu Leu Asn Lys Thr Val Lys His Leu Ser Leu Gln
85 90 95
Ile Ala Ala Thr Gln Pro Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Glu
100 105 110
Thr Arg Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser
115 120 125
Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140
Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160
Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190
Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205
Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220
Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 75

<211> 309

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 635 335 T3

<400> 75

```

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1           5           10           15

Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20           25           30

Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
 35           40           45

Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
 50           55           60

Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
 65           70           75           80

Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
 85           90           95

Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Pro Pro
 100          105          110

Gly Val Thr Val Arg Ala Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg
 115          120          125

Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130          135          140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145          150          155          160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165          170          175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180          185          190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195          200          205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn

```

ES 2 635 335 T3

210 215 220
 His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240
 Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255
 Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270
 Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285
 Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300
 Lys Arg Lys Asp Phe
 305

<210> 76

<211> 277

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 76

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15
 Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30
 Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45
 Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60
 Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95
 Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Tyr Arg Asn Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys
 115 120 125
 Gly Thr Lys Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
 130 135 140

ES 2 635 335 T3

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp
 180 185 190
 Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala
 195 200 205
 Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe
 210 215 220
 Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe
 225 230 235 240
 Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe
 245 250 255
 Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
 260 265 270
 Arg Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 77

<211> 307

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 77

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

ES 2 635 335 T3

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

<210> 78

<211> 275

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 78

Met Thr Arg Val Ser Leu Leu Trp Ala Val Val Val Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15

ES 2 635 335 T3

Glu Ser Gly Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30
 Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45
 Glu Asn Asn Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60
 Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95
 Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Phe Met Lys Asn Thr Gly Asn Gln Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125
 Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 79

<211> 313

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 79

ES 2 635 335 T3

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

ES 2 635 335 T3

245 250 255
 Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270
 Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285
 Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
 290 295 300
 Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 80

<211> 273

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 80

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

ES 2 635 335 T3

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 81

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 81

Met Val Ser Arg Leu Leu Ser Leu Val Ser Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Lys His Ile Glu Ala Gly Val Thr Gln Phe Pro Ser His Ser Val Ile
 20 25 30
 Glu Lys Gly Gln Thr Val Thr Leu Arg Cys Asp Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Asp Asn Leu Tyr Trp Tyr Arg Arg Val Met Gly Lys Glu Ile Lys Phe
 50 55 60
 Leu Leu His Phe Val Lys Glu Ser Lys Gln Asp Glu Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80
 Asn Asn Arg Phe Leu Ala Glu Arg Thr Gly Gly Thr Tyr Ser Thr Leu
 85 90 95
 Lys Val Gln Pro Ala Glu Leu Glu Asp Ser Gly Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Gln Gln Glu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
 115 120 125

ES 2 635 335 T3

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

<210> 82

<211> 275

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 82

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

ES 2 635 335 T3

Gly Ala Thr Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Ser Pro Gly Gln Gly
 50 55 60
 Leu Gln Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Thr Leu Val Gln Gly
 65 70 75 80
 Ile Lys Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Arg Ser Gln Ser Ser Phe Asn
 85 90 95
 Leu Arg Lys Pro Ser Val His Trp Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Val Gly Ala Gln Gly Ala Gln Lys Leu Val Phe Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Ile Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 83

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 83

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala

ES 2 635 335 T3

1 5 10 15

Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Glu Ala Gly Gly Ser Ser Phe Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
115 120 125

Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
130 135 140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145 150 155 160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165 170 175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180 185 190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195 200 205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210 215 220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225 230 235 240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245 250 255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
260 265 270

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

275 280 285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290 295 300

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

<210> 84

<211> 269

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 84

ES 2 635 335 T3

```

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

Arg Thr Arg Gly Asn Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
20      25      30

Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
35      40      45

Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
50      55      60

Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
65      70      75      80

Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
85      90      95

Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Leu Gly
100     105     110

Arg Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro
115     120     125

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
130     135     140

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
145     150     155     160

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
165     170     175

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
180     185     190

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
195     200     205

-----

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
210     215     220

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
225     230     235     240

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
245     250     255

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260     265

```

<210> 85

<211> 305

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

ES 2 635 335 T3

<400> 85

```

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

```

ES 2 635 335 T3

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 180 185 190
 Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 225 230 235 240
 Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 290 295 300
 Phe
 305

<210> 86

<211> 277

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 86

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

ES 2 635 335 T3

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

<210> 87

<211> 310

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 87

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

ES 2 635 335 T3

```

50          55          60
Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65          70          75          80
Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85          90          95
Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100         105         110
Ser Phe Ser Ser Tyr Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115         120         125
Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val
130         135         140
Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
145         150         155         160
Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp
165         170         175
Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln
180         185         190
Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
195         200         205
Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
210         215         220
Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
225         230         235         240
Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
245         250         255
Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
260         265         270
Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
275         280         285
Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys
290         295         300
Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305         310

```

<210> 88

<211> 274

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 635 335 T3

<400> 88

```

Met Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Leu Gly Met Ile Phe Ala Leu Arg
1      5      10      15
Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
20      25      30
Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
35      40      45
Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
50      55      60
Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
65      70      75      80
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
85      90      95
Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100     105     110
Asn Ala Arg Asp Asn Ala Gly Lys Ser Thr Phe Gly Asp Gly Thr Thr
115     120     125
Leu Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
130     135     140
Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
145     150     155     160
Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
165     170     175
Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
180     185     190
Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
195     200     205
Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
210     215     220
Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
225     230     235     240
Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
245     250     255
Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
260     265     270
Ser Ser

```

<210> 89

5 <211> 311

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

```

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1      5      10      15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20      25      30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35      40      45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50      55      60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65      70      75      80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85      90      95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100      105      110

Arg Gly Glu Pro Ser Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
115      120      125

Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130      135      140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145      150      155      160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
165      170      175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
180      185      190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
195      200      205

```

```

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305 310

```

<210> 90

<211> 266

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 90

```

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Asp Asn Glu
100 105 110

Phe Tyr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Thr Val Ile Pro Asn Ile Gln
115 120 125

```

ES 2 635 335 T3

Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp
 130 135 140
 Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser
 145 150 155 160
 Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp
 165 170 175
 Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn
 180 185 190
 Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro
 195 200 205
 Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu
 210 215 220
 Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
 225 230 235 240
 Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
 245 250 255
 Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 91

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 91

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

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 92

<211> 273

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 92

```

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1          5          10          15
Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20          25          30

```

ES 2 635 335 T3

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
 35 40 45
 Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60
 Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95
 Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Leu Tyr Thr Gly Gly Phe Lys Thr Ile Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
 115 120 125
 Phe Val Lys Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 93

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 93

ES 2 635 335 T3

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85 90 95
 Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Phe Met Gly Thr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255

ES 2 635 335 T3

Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
 290 295 300
 Lys Asp Ser Arg Gly
 305

<210> 94

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 94

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

ES 2 635 335 T3

Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
180 185 190

Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
195 200 205

Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
210 215 220

Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
225 230 235 240

Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
245 250 255

Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
260 265 270

Leu Trp Ser Ser
275

<210> 95

<211> 310

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 95

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Val Val Leu Cys Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asn Thr Val Asp Gly Gly Ile Thr Gln Ser Pro Lys Tyr Leu Phe Arg
20 25 30

Lys Glu Gly Gln Asn Val Thr Leu Ser Cys Glu Gln Asn Leu Asn His
35 40 45

Asp Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Gln Gly Leu Arg Leu
50 55 60

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

Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Val Thr Ser Ala Gln Lys Asn Pro Thr Ala Phe Tyr Leu Cys Ala Thr
100 105 110

Gly Ser Tyr Val Gly Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu
115 120 125

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

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 96

<211> 279

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 96

```

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

```

ES 2 635 335 T3

Met Ile Phe Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Tyr Asp Gln Gln Asn Ala Thr
65 70 75 80

Glu Gly Arg Tyr Ser Leu Asn Phe Gln Lys Ala Arg Lys Ser Ala Asn
85 90 95

Leu Val Ile Ser Ala Ser Gln Leu Gly Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys
100 105 110

Ala Met Arg Glu Gly Leu Ala Lys Thr Ser Tyr Asp Lys Val Ile Phe
115 120 125

Gly Pro Gly Thr Ser Leu Ser Val Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp
130 135 140

Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
145 150 155 160

Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys
165 170 175

Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser
180 185 190

Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp
195 200 205

Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
210 215 220

Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys
225 230 235 240

Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile
245 250 255

Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met
260 265 270

Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
275

<210> 97

<211> 310

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 97

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
1 5 10 15

ES 2 635 335 T3

val val Ser Gln His Pro Ser Trp val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30
 val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
 35 40 45
 Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
 50 55 60
 Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly val Glu Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr val Thr
 85 90 95
 Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Pro Gly
 100 105 110
 Thr Gly His Ser Ala Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg Leu
 115 120 125
 Thr val Leu Glu Asp Leu Lys Asn val Phe Pro Pro Glu val Ala val
 130 135 140
 Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu
 145 150 155 160
 val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His val Glu Leu Ser Trp
 165 170 175
 Trp val Asn Gly Lys Glu val His Ser Gly val Ser Thr Asp Pro Gln
 180 185 190
 Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser
 195 200 205
 Ser Arg Leu Arg val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
 210 215 220
 Phe Arg Cys Gln val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp
 225 230 235 240
 Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro val Thr Gln Ile val Ser Ala Glu Ala
 245 250 255
 Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly
 260 265 270
 val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr
 275 280 285
 Leu Tyr Ala val Leu val Ser Ala Leu val Leu Met Ala Met val Lys
 290 295 300
 Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<211> 273

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

```

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1      5      10      15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
 20      25      30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35      40      45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50      55      60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65      70      75      80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
 85      90      95

Lys Pro Ser Val His Ile Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100      105      110

Gly Pro Asn Asn Phe Asn Lys Phe Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu
115      120      125

Asn Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
130      135      140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
145      150      155      160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
165      170      175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
180      185      190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
195      200      205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
210      215      220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
225      230      235      240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245      250      255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260      265      270

Ser

```

ES 2 635 335 T3

<210> 99

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 99

```

Met Asp Ile Trp Leu Val Cys Trp Ala Ile Phe Ser Leu Leu Lys Ala
 1      5      10      15
Gly Leu Thr Glu Pro Glu Val Thr Gln Thr Pro Ser His Gln Val Thr
 20      25      30
Gln Met Gly Gln Glu Val Ile Leu Arg Cys Val Pro Ile Ser Asn His
 35      40      45
Leu Tyr Phe Tyr Trp Tyr Arg Gln Ile Leu Gly Gln Lys Val Glu Phe
 50      55      60
Leu Val Ser Phe Tyr Asn Asn Glu Ile Ser Glu Lys Ser Glu Ile Phe
 65      70      75      80
Asp Asp Gln Phe Ser Val Glu Arg Pro Asp Gly Ser Asn Phe Thr Leu
 85      90      95
Lys Ile Arg Ser Thr Lys Leu Glu Asp Ser Ala Met Tyr Phe Cys Ala
100      105      110
Ser Ser Pro Val Gly Gly Tyr Asn Ser Pro Leu His Phe Gly Asn Gly
115      120      125
Thr Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu
130      135      140
Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
145      150      155      160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
    ---

```

ES 2 635 335 T3

```

                                165          170          175
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
180          185          190
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
195          200          205
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
210          215          220
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
225          230          235          240
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
245          250          255
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr
260          265          270
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
275          280          285
Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
290          295          300
Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
305          310

```

<210> 100

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 100

```

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

```

ES 2 635 335 T3

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

<210> 101

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 101

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Leu Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

ES 2 635 335 T3

```

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50      55      60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65      70      75      80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85      90      95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100     105     110

Ser Asp Thr Ser Gly Gly Gly Gly Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr
115     120     125

Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
130     135     140

Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
145     150     155     160

Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
165     170     175

Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
180     185     190

Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
195     200     205

Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
210     215     220

Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
225     230     235     240

Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
245     250     255

Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
260     265     270

Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
275     280     285

Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
290     295     300

Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305     310

```

<210> 102

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 102

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15
 Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30
 Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45
 Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60
 Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80
 Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95
 Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Tyr Arg Ser Ala Gly Leu Leu Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Met Val Lys Pro His Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
 130 135 140
 Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160
 Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175
 Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190
 Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205
 Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220
 Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240
 Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255
 Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270
 Ser Ser

<210> 103

5 <211> 316

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

```

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

```

ES 2 635 335 T3

```

195                200                205
Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp
210                215                220

Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu
225                230                235

Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln
245                250                255

Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser
260                265                270

Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile
275                280                285

Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val
290                295                300

Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
305                310                315

```

<210> 104

<211> 271

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 104

ES 2 635 335 T3

Met Lys Lys Leu Leu Ala Met Ile Leu Trp Leu Gln Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Ser Gly Glu Leu Lys Val Glu Gln Asn Pro Leu Phe Leu Ser Met Gln
20 25 30

Glu Gly Lys Asn Tyr Thr Ile Tyr Cys Asn Tyr Ser Thr Thr Ser Asp
35 40 45

Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Ser Leu Glu Ser Leu
50 55 60

Phe Val Leu Leu Ser Asn Gly Ala Val Lys Gln Glu Gly Arg Leu Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Asp Thr Lys Ala Arg Leu Ser Thr Leu His Ile Thr Ala
85 90 95

Ala Val His Asp Leu Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Val Asp Met Trp
100 105 110

Asn Asn Asn Ala Arg Leu Met Phe Gly Asp Gly Thr Gln Leu Val Val
115 120 125

Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
130 135 140

Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145 150 155 160

Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
165 170 175

Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
180 185 190

Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn
195 200 205

Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
210 215 220

Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu
225 230 235 240

Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys
245 250 255

Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 105

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 105

ES 2 635 335 T3

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
 20 25 30
 Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45
 Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60
 Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
 85 90 95
 Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Leu Ala Gln Ser Gly Ala Asn Val Leu Thr Phe Gly Ala Gly Ser
 115 120 125
 Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

ES 2 635 335 T3

<210> 106

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 106

Met Glu Lys Met Leu Glu Cys Ala Phe Ile Val Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

ES 2 635 335 T3

Gly Trp Leu Ser Gly Glu Asp Gln Val Thr Gln Ser Pro Glu Ala Leu
 20 25 30
 Arg Leu Gln Glu Gly Glu Ser Ser Ser Leu Asn Cys Ser Tyr Thr Val
 35 40 45
 Ser Gly Leu Arg Gly Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly
 50 55 60
 Pro Glu Phe Leu Phe Thr Leu Tyr Ser Ala Gly Glu Glu Lys Glu Lys
 65 70 75 80
 Glu Arg Leu Lys Ala Thr Leu Thr Lys Lys Glu Ser Phe Leu His Ile
 85 90 95
 Thr Ala Pro Lys Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Leu
 100 105 110
 Gly Gly Ser Asn Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr Leu Leu Thr
 115 120 125
 Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
 130 135 140
 Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 145 150 155 160
 Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
 165 170 175
 Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
 180 185 190
 Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
 195 200 205
 Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
 210 215 220
 Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
 225 230 235 240
 Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
 245 250 255
 Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265 270

<210> 107

<211> 309

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 107

ES 2 635 335 T3

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15
 Ser Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20 25 30
 Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45
 Asn Ser Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile Tyr Tyr Ser Ala Ser Glu Gly Thr Thr Asp Lys Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Asn Lys Arg Glu Phe Ser Leu Arg
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ile
 100 105 110
 Ser Arg Asp Ser Tyr Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val

ES 2 635 335 T3

260 265 270

Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
275 280 285

Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
290 295 300

Lys Asp Ser Arg Gly
305

<210> 108

<211> 23

<212> PRT

5 <213> Cytomegalovirus

<400> 108

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

Ser Ala Ala Glu Arg Lys His
20

<210> 109

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Cytomegalovirus

<400> 109

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 110

15 <211> 23

<212> PRT

<213> Cytomegalovirus

<400> 110

Val Glu Leu Arg Gln Tyr Asp Pro Val Ala Ala Leu Phe Phe Phe Asp
1 5 10 15

Ile Asp Leu Leu Leu Gln Arg
20

20 <210> 111

<211> 9

<212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 111

Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met
1 5

<210> 112

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg
1 5 10 15

10 <210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln
1 5 10 15

15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20 <400> 114

Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
1 5 10 15

<210> 115

<211> 23

<212> PRT

25 <213> Homo sapiens

<400> 115

Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile
1 5 10 15

Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala
20

<210> 116

ES 2 635 335 T3

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

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

Leu Gln Leu

<210> 117

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu
1 5 10 15

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Tyr Pro Ser Asp Phe Ala Val Glu Ile
1 5

<210> 120

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 635 335 T3

<400> 120

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

Glu Asp Ala

<210> 121

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly
1 5 10 15

<210> 122

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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

Glu Tyr Arg

15 <210> 123

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser Leu Ala
1 5 10 15

Ile Ala Leu

20

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <400> 124

ES 2 635 335 T3

Val Leu Leu Arg Val Phe Val Glu Arg Arg Gln Gln Tyr Phe Ser
1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 125

Asp Val Val Tyr Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile
1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr
1 5 10 15

<210> 127

15 <211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Ile Phe Phe Asp Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His
1 5 10 15

Leu Leu Arg

20 <210> 128

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Ile Lys Leu Leu Arg Asn Ile Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg
1 5 10 15

25

<210> 129

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

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

5 <210> 130

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

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

10

<210> 131

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 131

Arg Phe Leu Asp Lys Lys His Arg Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 132

Asn His Tyr Arg Val Tyr Asn Leu Cys Ser Glu Arg Ala Tyr Asp
1 5 10 15

<210> 133

<211> 19

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Tyr Val Ala Tyr Phe Ala Gln Val Lys His Leu Tyr Asn Trp Asn Leu
1 5 10 15

Pro Pro Arg

<210> 134
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 134

```

      Asn Trp Asn Leu Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile
      1          5          10          15
      Ile Tyr Ser
    
```

<210> 135
 <211> 15
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 135

```

      Pro Pro Arg Arg Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser
      1          5          10          15
    
```

<210> 136
 <211> 15
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 136

```

      Ile Leu Phe Ile Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr
      1          5          10          15
    
```

<210> 137
 20 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 137

```

      Lys His Phe Ile Ile Tyr Ser Ile Pro Arg Tyr Val Arg Asp Leu Lys
      1          5          10          15
      Ile Gln Ile
    
```

25 <210> 138
 <211> 15
 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 138

Val Leu Asp Asn Ile Thr Thr Asp Lys Ile Leu Ile Asp Val Phe
1 5 10 15

<210> 139

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Trp Leu His Thr Ser Phe Ile Glu Asn Asn Arg Leu Tyr Leu Pro Lys

1 5 10 15

Asn Glu Leu

10 <210> 140

<211> 275

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

ES 2 635 335 T3

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Gly Ser His Val Ser Val
 20 25 30
 Ser Glu Gly Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
 35 40 45
 Pro Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Thr Gly Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr
 85 90 95
 Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Ser Arg Ala Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255
 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 141

<211> 309

5 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 141

```

Met Ser Asn Gln Val Leu Cys Cys Ala Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1          5          10          15

Val Pro Ile Asp Thr Glu Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Val Met
          20          25          30

Gly Met Thr Asn Lys Lys Ser Leu Lys Cys Glu Gln His Met Gly His
          35          40          45

Arg Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Lys Ala Lys Lys Pro Pro Glu Leu
          50          55          60

Met Phe Val Tyr Ser Tyr Glu Lys Leu Ser Ile Asn Glu Ser Val Pro
65          70          75          80

Ser Arg Phe Ser Pro Glu Cys Pro Asn Ser Ser Leu Leu Asn Leu His
          85          90          95

Leu His Ala Leu Gln Pro Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
          100          105          110

Ser Gln Asp Pro Arg Gly Gly Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg
          115          120          125

Leu Ser Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
130          135          140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
145          150          155          160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
          165          170          175

```

```

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
      180      185      190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
      195      200      205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
      210      215      220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
      225      230      235      240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
      245      250      255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
      260      265      270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
      275      280      285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
      290      295      300

Lys Arg Lys Asp Phe
      305

```

<210> 142

<211> 274

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 142

```

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Ala Phe Gln Val Ile Phe Thr Leu Gly
  1      5      10      15

Gly Thr Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Leu Asp Ser Gln Val Pro Val
      20      25      30

Phe Glu Glu Ala Pro Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
      35      40      45

Ser Val Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
      50      55      60

Leu Leu Leu Lys Tyr Leu Ser Gly Ser Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
      65      70      75      80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Asn Lys Ser Gln Thr Ser Phe His Leu Arg
      85      90      95

```

ES 2 635 335 T3

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

<210> 143

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 143

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

ES 2 635 335 T3

50 55 60
 Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
 85 90 95
 Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Ala Pro
 100 105 110
 Gly Leu Ala Gly Gly Gln Gly Gly Ser Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr
 115 120 125
 Arg Leu Leu Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val
 130 135 140
 Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala
 145 150 155 160
 Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu
 165 170 175
 Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp
 180 185 190
 Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys
 195 200 205
 Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg
 210 215 220
 Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp
 225 230 235 240
 Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala
 245 250 255
 Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln
 260 265 270
 Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys
 275 280 285
 Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met
 290 295 300
 Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 144

<211> 275

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 144

ES 2 635 335 T3

Met Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu Leu Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Arg Thr Arg Gly Asp Ser Val Thr Gln Met Glu Gly Pro Val Thr Leu
 20 25 30
 Ser Glu Glu Ala Phe Leu Thr Ile Asn Cys Thr Tyr Thr Ala Thr Gly
 35 40 45
 Tyr Pro Ser Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Glu Gly Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Ala Thr Lys Ala Asp Asp Lys Gly Ser Asn Lys Gly
 65 70 75 80
 Phe Glu Ala Thr Tyr Arg Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu Glu Lys
 85 90 95
 Gly Ser Val Gln Val Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ala
 100 105 110
 Val Asn Tyr Gly Gly Ser Gln Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr
 115 120 125
 Lys Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140
 Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160
 Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190
 Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205
 Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220
 Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240
 Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

 Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270
 Trp Ser Ser
 275

<210> 145

<211> 309

ES 2 635 335 T3

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

```

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1      5      10      15

Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
 20      25      30

Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
 35      40      45

Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50      55      60

Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
 65      70      75      80

Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
 85      90      95

Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
100      105      110

Ser Ser Leu Gly His Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
115      120      125

Val Thr Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
130      135      140

Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
145      150      155      160

Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
165      170      175

Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
180      185      190

Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
195      200      205

```

ES 2 635 335 T3

Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
 290 295 300
 Lys Asp Ser Arg Gly
 305

<210> 146

<211> 276

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 146

Met Leu Leu Leu Leu Ile Pro Val Leu Gly Met Ile Phe Ala Leu Arg
 1 5 10 15
 Asp Ala Arg Ala Gln Ser Val Ser Gln His Asn His His Val Ile Leu
 20 25 30
 Ser Glu Ala Ala Ser Leu Glu Leu Gly Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly
 35 40 45
 Thr Val Asn Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Gly Gln His Leu Gln
 50 55 60
 Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Pro Leu Val Lys Gly Ile Lys
 65 70 75 80
 Gly Phe Glu Ala Glu Phe Ile Lys Ser Lys Phe Ser Phe Asn Leu Arg
 85 90 95
 Lys Pro Ser Val Gln Trp Ser Asp Thr Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
 100 105 110
 Asn Arg Arg Thr Gly Asn Gln Gly Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly
 115 120 125

ES 2 635 335 T3

Thr Glu Leu Ser Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 147

<211> 312

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 147

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

ES 2 635 335 T3

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

<210> 148

<211> 272

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 148

ES 2 635 335 T3

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Pro
100 105 110

Thr Asp Ser Trp Gly Lys Leu Gln Phe Gly Ala Gly Thr Gln Val Val
115 120 125

Val Thr Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
130 135 140

Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160

Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
165 170 175

Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
180 185 190

Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
195 200 205

Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
210 215 220

Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn
225 230 235 240

Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255

Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 149

<211> 317

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 149

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Asp His Ala Asp Thr Gly Val Ser Gln Asp Pro Arg His Lys Ile Thr
 20 25 30
 Lys Arg Gly Gln Asn Val Thr Phe Arg Cys Asp Pro Ile Ser Glu His
 35 40 45
 Asn Arg Leu Tyr Trp Tyr Arg Gln Thr Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe
 50 55 60
 Leu Thr Tyr Phe Gln Asn Glu Ala Gln Leu Glu Lys Ser Arg Leu Leu
 65 70 75 80
 Ser Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Pro Lys Gly Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95
 Glu Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Asp Ser Ala Met Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110
 Ser Ser Ser Lys Leu Thr Gly Ile Pro Glu Gly Thr Asp Thr Gln Tyr
 115 120 125
 Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val
 130 135 140
 Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser
 145 150 155 160
 His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro
 165 170 175
 Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser
 180 185 190
 Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn
 195 200 205
 Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe
 210 215 220
 Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly
 225 230 235 240
 Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr
 245 250 255

ES 2 635 335 T3

Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr
 260 265 270
 Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu
 275 280 285
 Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu
 290 295 300
 Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310 315

<210> 150

<211> 273

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 150

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

ES 2 635 335 T3

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190
 Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205
 Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220
 Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 151

<211> 307

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 151

Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Gly Ser Gly Leu Gly Ala
 1 5 10 15
 Val Val Ser Gln His Pro Ser Trp Val Ile Cys Lys Ser Gly Thr Ser
 20 25 30
 Val Lys Ile Glu Cys Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
 35 40 45
 Trp Tyr Arg Gln Phe Pro Lys Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ser
 50 55 60
 Asn Glu Gly Ser Lys Ala Thr Tyr Glu Gln Gly Val Glu Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Phe Leu Ile Asn His Ala Ser Leu Thr Leu Ser Thr Leu Thr Val Thr
 85 90 95
 Ser Ala His Pro Glu Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Cys Ser Ala Thr Gly
 100 105 110
 Pro Ser Glu His Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser
 115 120 125
 Ile Leu Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe

ES 2 635 335 T3

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

<210> 152

<211> 269

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 152

ES 2 635 335 T3

Met Asn Ser Phe Pro Gly Phe Val Ala Val Ile Leu Leu Ile Leu Gly
 1 5 10 15
 Arg Thr His Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Gln Val Thr Val
 20 25 30
 Ser Glu Ser Lys Ser Leu Ile Ile Asn Cys Thr Tyr Ser Ala Thr Ser
 35 40 45
 Ile Gly Tyr Pro Asn Leu Phe Trp Tyr Val Arg Tyr Pro Gly Glu Gly
 50 55 60
 Leu Gln Leu Leu Leu Lys Val Ile Thr Ala Gly Gln Lys Gly Ser Ser
 65 70 75 80
 Arg Gly Phe Glu Ala Thr Tyr Asn Lys Glu Ala Thr Ser Phe His Leu
 85 90 95
 Gln Lys Ala Ser Val Gln Glu Ser Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 100 105 110
 Leu Ser Asp Ser Asn Tyr Gln Leu Ile Trp Gly Ser Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140
 Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160
 Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile
 165 170 175
 Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn
 180 185 190
 Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
 195 200 205
 Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
 210 215 220
 Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
 225 230 235 240
 Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 245 250 255
 Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 153

<211> 305

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 153

ES 2 635 335 T3

Met Gly Ser Ile Phe Leu Ser Cys Leu Ala Val Cys Leu Leu Val Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asp Pro Lys Ile Ile Gln Lys Pro Lys Tyr Leu Val Ala
 20 25 30
 Val Thr Gly Ser Glu Lys Ile Leu Ile Cys Glu Gln Tyr Leu Gly His
 35 40 45
 Asn Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Ala Lys Lys Pro Leu Glu Phe
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Ser Tyr Gln Lys Leu Met Asp Asn Gln Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Ser Arg Phe Gln Pro Gln Ser Ser Lys Lys Asn His Leu Asp Leu Gln
 85 90 95
 Ile Thr Ala Leu Lys Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Pro Asp Asn Ser Gly Asn Thr Leu Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125
 Leu Ile Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
 290 295 300

ES 2 635 335 T3

Ser
305

<210> 154

<211> 267

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 154

```

Met Leu Leu Val Phe Ile Ser Phe Leu Gly Ile His Phe Phe Leu Asp
 1           5           10          15

Val Gln Thr Gln Thr Val Ser Gln Ser Asp Ala His Val Thr Val Phe
          20          25          30

Glu Gly Asp Ser Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly Ser
          35          40          45

Ile Tyr Leu Ser Trp Tyr Ile Gln His His Gly Arg Gly Leu Gln Phe
          50          55          60

Leu Leu Lys Tyr Tyr Ser Gly Asn Pro Val Val Gln Gly Val Asn Gly
65          70          75          80

Phe Lys Ala Glu Phe Ser Lys Ser Asp Ser Ser Phe His Leu Arg Lys
          85          90          95

Ala Ser Val His Trp Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Val Ser
          100         105         110

Ala Gly Gly Tyr Lys Val Val Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val
          115         120         125

Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
          130         135         140

Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145         150         155         160

Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
          165         170         175

Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
          180         185         190

Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
          195         200         205

Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
          210         215         220

```

ES 2 635 335 T3

Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
 225 230 235 240
 Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
 245 250 255
 Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 155

<211> 302

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 155

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

ES 2 635 335 T3

195	200	205
Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln 210 215 220		
Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys 225 230 235 240		
Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys 245 250 255		
Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile 260 265 270		
Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val 275 280 285		
Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser 290 295 300		

<210> 156

<211> 268

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 156

ES 2 635 335 T3

Met Glu Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
 1 5 10 15
 Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
 20 25 30
 Leu His Glu Gly Thr Gly Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
 35 40 45
 Met Arg Ala Val Gln Trp Phe Gln Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
 50 55 60
 Asn Leu Phe Tyr Leu Ala Ser Gly Thr Lys Glu Asn Gly Arg Leu Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Phe Asn Ser Lys Glu Ser Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg Asp
 85 90 95
 Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Pro Phe Val
 100 105 110
 Thr Gly Ser Gly Gly Lys Leu Thr Leu Gly Ala Gly Thr Arg Leu Gln
 115 120 125
 Val Asn Leu Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
 130 135 140
 Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
 145 150 155 160
 Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
 165 170 175
 Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
 180 185 190
 Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
 195 200 205
 Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
 210 215 220
 Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
 225 230 235 240
 Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
 245 250 255
 Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 157

<211> 305

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 157

ES 2 635 335 T3

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

Gly Pro Val Asp Pro Lys Ile Ile Gln Lys Pro Lys Tyr Leu Val Ala
20 25 30

Val Thr Gly Ser Glu Lys Ile Leu Ile Cys Glu Gln Tyr Leu Gly His
35 40 45

Asn Ala Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Ser Ala Lys Lys Pro Leu Glu Phe
50 55 60

Met Phe Ser Tyr Ser Tyr Gln Lys Leu Met Asp Asn Gln Thr Ala Ser
65 70 75 80

Ser Arg Phe Gln Pro Gln Ser Ser Lys Lys Asn His Leu Asp Leu Gln
85 90 95

Ile Thr Ala Leu Lys Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

ES 2 635 335 T3

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

<210> 158

<211> 268

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 158

Met Asn Ser Ser Pro Gly Phe Val Ala Val Ile Leu Leu Ile Leu Gly
1 5 10 15
Arg Thr His Gly Asp Ser Val Thr Gln Thr Glu Gly Pro Val Thr Val
20 25 30

ES 2 635 335 T3

Ser Glu Ser Glu Ser Leu Ile Ile Asn Cys Thr Tyr Ser Ala Thr Ser
35 40 45
Ile Ala Tyr Pro Asn Leu Phe Trp Tyr Val Arg Tyr Pro Gly Glu Gly
50 55 60
Leu Gln Leu Leu Leu Lys Val Ile Thr Ala Gly Gln Lys Gly Ser Ser
65 70 75 80
Arg Gly Phe Glu Ala Thr Tyr Asn Lys Glu Thr Thr Ser Phe His Leu
85 90 95
Gln Lys Ala Ser Val Gln Glu Ser Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
100 105 110
Leu Gly Leu Gly Tyr Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr Ser Leu Leu
115 120 125
Val Asp Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys
130 135 140
Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
145 150 155 160
Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr
165 170 175
Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly
180 185 190
Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe
195 200 205
Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala
210 215 220
Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln
225 230 235 240
Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly
245 250 255
Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265

<210> 159

<211> 305

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 159

Met Gly Ser Ile Phe Leu Ser Cys Leu Ala Val Cys Leu Leu Val Ala

15

Lys Tyr Leu Val Ala
30

Gln Tyr Leu Gly His
45

Lys Pro Leu Glu Phe
60

Asn Gln Thr Ala Ser
80

His Leu Asp Leu Gln
95

Tyr Phe Cys Ala Ser
110

Gly Glu Gly Ser Arg
125

Pro Pro Lys Val Ser
140

Lys Gln Lys Ala Thr
160

His Val Glu Leu Ser
175

Val Ser Thr Asp Pro
190

Leu Ser Ser Arg Leu
205

Asn His Phe Arg Cys
220

Lys Trp Pro Glu Gly
240

Glu Ala Trp Gly Arg
255

Gln Gly Val Leu Ser
270

Ala Thr Leu Tyr Ala

ES 2 635 335 T3

275 280 285

Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn

290 295 300

Ser

305

<210> 160

<211> 266

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 160

ES 2 635 335 T3

Met Glu Arg Asn Leu Gly Ala Val Leu Gly Ile Leu Trp Val Gln Ile
 1 5 10 15
 Cys Trp Val Arg Gly Asp Gln Val Glu Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser
 20 25 30
 Leu His Glu Gly Thr Gly Ser Ala Leu Arg Cys Asn Phe Thr Thr Thr
 35 40 45
 Met Arg Ala Val Gln Trp Phe Gln Gln Asn Ser Arg Gly Ser Leu Ile
 50 55 60
 Asn Leu Phe Tyr Leu Ala Ser Gly Thr Lys Glu Asn Gly Arg Leu Lys
 65 70 75 80
 Ser Thr Phe Asn Ser Lys Glu Ser Tyr Ser Thr Leu His Ile Arg Asp
 85 90 95
 Ala Gln Leu Glu Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Val Asn Thr
 100 105 110
 Asn Thr Gly Lys Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Val Leu Thr Val Lys
 115 120 125
 Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro
 130 135 140
 Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
 145 150 155 160
 Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys
 165 170 175
 Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile
 180 185 190
 Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu
 195 200 205
 Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu
 210 215 220
 Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu
 225 230 235 240
 Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn
 245 250 255
 Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 260 265

<210> 161

<211> 302

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 161

ES 2 635 335 T3

Met Trp Thr Phe Leu Leu Leu Trp Ser Gln Gly Ser Val Phe Ser
 1 5 10 15
 Val Leu Leu Tyr Gln Lys Pro Asn Arg Asp Ile Cys Gln Ser Gly Thr
 20 25 30
 Ser Leu Lys Ile Gln Cys Val Ala Asp Ser Gln Val Val Ser Met Phe
 35 40 45
 Trp Tyr Gln Gln Phe Gln Glu Gln Ser Leu Met Leu Met Ala Thr Ala
 50 55 60
 Asn Glu Gly Ser Glu Ala Thr Tyr Glu Ser Gly Phe Thr Lys Asp Lys
 65 70 75 80
 Phe Pro Ile Ser Arg Pro Asn Leu Thr Phe Ser Thr Leu Thr Val Asn
 85 90 95
 Asn Ala Arg Pro Gly Asp Ser Ser Ile Tyr Phe Cys Ser Ser Arg Thr
 100 105 110
 Pro Asn Thr Gly Gln Leu Tyr Phe Gly Glu Gly Ser Lys Leu Thr Val
 115 120 125
 Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
 130 135 140
 Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
 165 170 175
 Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
 180 185 190
 Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
 195 200 205
 Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
 210 215 220
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270
 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
 275 280 285
 Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

<211> 267

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 162

```

Met Leu Leu Val Leu Ile Ser Phe Leu Gly Ile His Phe Phe Leu Asp
 1      5      10     15
Val Gln Thr Gln Thr Val Ser Gln Ser Asp Ala His Val Thr Val Phe
      20     25     30
Glu Gly Asp Ser Val Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Gly Ser
      35     40     45
Ile Tyr Leu Ser Trp Tyr Ile Gln His His Gly His Gly Leu Gln Phe
 50     55     60
Leu Leu Lys Tyr Tyr Ser Gly Asn Pro Val Val Gln Gly Val Asn Gly
65     70     75     80
Phe Glu Ala Glu Phe Ser Lys Ser Asp Ser Ser Phe His Leu Arg Lys
      85     90     95
Ala Ser Val His Trp Ser Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Val Ser
      100    105    110
Ser Gly Gly Tyr Lys Val Val Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Leu Val
      115    120    125
Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp
      130    135    140
Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
145     150     155     160
Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp
      165    170    175
Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala
      180    185    190
Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys
      195    200    205
Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr
      210    215    220
Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn
225     230     235     240
Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe
      245    250    255
Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
      260    265

```

<210> 163

<211> 302

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

```

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

```

ES 2 635 335 T3

```

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

```

<210> 164

<211> 273

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 164

```

Met Asp Lys Ile Leu Thr Ala Thr Phe Leu Leu Leu Gly Leu His Leu
1          5          10          15
Ala Gly Val Asn Gly Gln Gln Gln Glu Lys Arg Asp Gln Gln Gln Val
20          25          30

```

ES 2 635 335 T3

Arg Gln Ser Pro Gln Ser Leu Thr Val Trp Glu Gly Glu Thr Ala Ile
 35 40 45
 Leu Asn Cys Ser Tyr Glu Asp Ser Thr Phe Asn Tyr Phe Pro Trp Tyr
 50 55 60
 Gln Gln Phe Pro Gly Glu Gly Pro Ala Leu Leu Ile Ser Ile Arg Ser
 65 70 75 80
 Val Ser Asp Lys Lys Glu Asp Gly Arg Phe Thr Ile Phe Phe Asn Lys
 85 90 95
 Arg Glu Lys Lys Leu Ser Leu His Ile Thr Asp Ser Gln Pro Gly Asp
 100 105 110
 Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Pro Asn Asn Arg Ile Phe Phe Gly Asp
 115 120 125
 Gly Thr Gln Leu Val Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala
 130 135 140
 Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu
 145 150 155 160
 Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser
 165 170 175
 Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp
 180 185 190
 Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr
 195 200 205
 Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp
 210 215 220
 Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met
 225 230 235 240
 Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu
 245 250 255
 Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270
 Ser

<210> 165

<211> 303

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 165

ES 2 635 335 T3

Met Gly Ser Arg Leu Phe Phe Val Leu Ser Ser Leu Leu Cys Ser Lys
 1 5 10 15
 His Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Asn Lys Val Ala Val
 20 25 30
 Thr Gly Gly Lys Val Thr Leu Ser Cys Asn Gln Thr Asn Asn His Asn
 35 40 45
 Asn Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile
 50 55 60
 His Tyr Ser Tyr Gly Ala Gly Ser Thr Glu Lys Gly Asp Ile Pro Asp
 65 70 75 80
 Gly Tyr Lys Ala Ser Arg Pro Ser Gln Glu Asn Phe Ser Leu Ile Leu
 85 90 95
 Glu Leu Ala Thr Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser Leu
 100 105 110
 Gly Tyr Asn Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala
 180 185 190
 Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
 195 200 205
 Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
 210 215 220
 Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro
 225 230 235 240
 Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 245 250 255
 Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 260 265 270
 Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 275 280 285
 Val Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

<211> 269

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

```

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

Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile
          195          200          205
Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp
          210          215          220
Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe
225          230          235          240
Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
          245          250          255
Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
          260          265

```

5

<210> 167

ES 2 635 335 T3

<211> 306

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

```

Met Gly Ser Arg Leu Phe Phe Val Val Leu Ile Leu Leu Cys Ala Lys
 1      5      10      15
His Met Glu Ala Ala Val Thr Gln Ser Pro Arg Ser Lys Val Ala Val
 20      25      30
Thr Gly Gly Lys Val Thr Leu Ser Cys His Gln Thr Asn Asn His Asp
 35      40      45
Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Thr Gly His Gly Leu Arg Leu Ile
 50      55      60
His Tyr Ser Tyr Val Ala Asp Ser Thr Glu Lys Gly Asp Ile Pro Asp
 65      70      75      80
Gly Tyr Lys Ala Ser Arg Pro Ser Gln Glu Asn Phe Ser Leu Ile Leu
 85      90      95
Glu Leu Ala Ser Leu Ser Gln Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser
100      105      110
Pro Asp Arg Pro Ser Tyr Asn Ser Pro Leu Tyr Phe Ala Ala Gly Thr
115      120      125
Arg Leu Thr Val Thr Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val
130      135      140
Ser Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala
145      150      155      160
Thr Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu

```

ES 2 635 335 T3

				165					170					175
Ser	Trp	Trp	Val	Asn	Gly	Lys	Glu	Val	His	Ser	Gly	Val	Ser	Thr
			180					185					190	Asp
Pro	Gln	Ala	Tyr	Lys	Glu	Ser	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Cys	Leu	Ser	Ser
		195					200					205		Arg
Leu	Arg	Val	Ser	Ala	Thr	Phe	Trp	His	Asn	Pro	Arg	Asn	His	Phe
	210					215					220			Arg
Cys	Gln	Val	Gln	Phe	His	Gly	Leu	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Trp	Pro
225					230					235				240
Gly	Ser	Pro	Lys	Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Ile	Ser	Ala	Glu	Ala	Trp
				245					250					255
Arg	Ala	Asp	Cys	Gly	Ile	Thr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Gln	Gln	Gly	Val
			260					265					270	Leu
Ser	Ala	Thr	Ile	Leu	Tyr	Glu	Ile	Leu	Leu	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu
		275					280					285		Tyr
Ala	Val	Leu	Val	Ser	Thr	Leu	Val	Val	Met	Ala	Met	Val	Lys	Arg
	290					295					300			Lys
Asn	Ser													
305														

<210> 168

<211> 272

5 <212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 168

ES 2 635 335 T3

Met Arg Pro Gly Thr Cys Ser Val Leu Val Leu Leu Leu Met Leu Arg
1 5 10 15
Arg Ser Asn Gly Asp Gly Asp Ser Val Thr Gln Lys Glu Gly Leu Val
20 25 30
Thr Leu Thr Glu Gly Leu Pro Val Met Leu Asn Cys Thr Tyr Gln Thr
35 40 45
Ile Tyr Ser Asn Ala Phe Leu Phe Trp Tyr Val His Tyr Leu Asn Glu
50 55 60
Ser Pro Arg Leu Leu Leu Lys Ser Ser Thr Asp Asn Lys Arg Thr Glu
65 70 75 80
His Gln Gly Phe His Ala Thr Leu His Lys Ser Ser Ser Ser Phe His
85 90 95
Leu Gln Lys Ser Ser Ala Gln Leu Ser Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
100 105 110
Ala Leu Asn Asn Val Gly Asp Asn Ser Lys Leu Ile Trp Gly Leu Gly
115 120 125
Thr Ser Leu Val Val Asn Pro Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val
130 135 140
Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe
145 150 155 160
Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile Asn Val Pro Lys Thr Met Glu Ser Gly
165 170 175
Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser
180 185 190
Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys
195 200 205
Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val
210 215 220
Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn
225 230 235 240
Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu
245 250 255
Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 169

<211> 305

<212> PRT

5 <213> Mus musculus

<400> 169

ES 2 635 335 T3

Met Ser Cys Arg Leu Leu Leu Tyr Val Ser Leu Cys Leu Val Glu Thr
 1 5 10 15
 Ala Leu Met Asn Thr Lys Ile Thr Gln Ser Pro Arg Tyr Leu Ile Leu
 20 25 30
 Gly Arg Ala Asn Lys Ser Leu Glu Cys Glu Gln His Leu Gly His Asn
 35 40 45
 Ala Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Ser Ala Glu Lys Pro Pro Glu Leu Met
 50 55 60
 Phe Leu Tyr Asn Leu Lys Gln Leu Ile Arg Asn Glu Thr Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ile Pro Glu Cys Pro Asp Ser Ser Lys Leu Leu Leu His Ile
 85 90 95
 Ser Ala Val Asp Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Ser
 100 105 110
 Gln Tyr Gly Gly Ala Asn Thr Glu Val Phe Phe Gly Lys Gly Thr Arg
 115 120 125
 Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser
 130 135 140
 Leu Phe Glu Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160
 Leu Val Cys Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175
 Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190
 Gln Ala Tyr Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 195 200 205
 Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 210 215 220
 Gln Val Gln Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly
 225 230 235 240
 Ser Pro Lys Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 245 250 255
 Ala Asp Cys Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 260 265 270
 Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 275 280 285
 Val Leu Val Ser Thr Leu Val Val Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asn
 290 295 300
 Ser
 305

<210> 170

<211> 265

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 170

```

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

Cys Trp Val Lys Gly Gln Gln Val Gln Gln Ser Pro Ala Ser Leu Val
 20      25      30

Leu Gln Glu Gly Glu Asn Ala Glu Leu Gln Cys Asn Phe Ser Ser Thr
 35      40      45

Ala Thr Arg Leu Gln Trp Phe Tyr Gln His Pro Gly Gly Arg Leu Val
 50      55      60

Ser Leu Phe Tyr Asn Pro Ser Gly Thr Lys His Thr Gly Arg Leu Thr
 65      70      75      80

Ser Thr Thr Val Thr Asn Glu Arg Arg Ser Ser Leu His Ile Ser Ser
 85      90      95

Ser Gln Thr Thr Asp Ser Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Ala Ala Ser Asn
100      105      110

Thr Asn Lys Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu Gln Val Leu Pro
115      120      125

Asn Ile Gln Asn Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg
130      135      140

Ser Gln Asp Ser Thr Leu Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Ile
145      150      155      160

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

Val Leu Asp Met Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala
180      185      190

Trp Ser Asn Gln Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr
195      200      205

Asn Ala Thr Tyr Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr
210      215      220

Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
225      230      235      240

Val Met Gly Leu Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
245      250      255

Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260      265

```

<210> 171

<211> 302

<212> PRT

<213> Mus musculus

5 <400> 171

```

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

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

Met Arg Met Glu Cys Gln Ala Val Gly Phe Gln Ala Thr Ser Val Ala
 35           40           45

Trp Tyr Arg Gln Ser Pro Gln Lys Thr Phe Glu Leu Ile Ala Leu Ser
 50           55           60

Thr Val Asn Ser Ala Ile Lys Tyr Glu Gln Asn Phe Thr Gln Glu Lys
 65           70           75           80

Phe Pro Ile Ser His Pro Asn Leu Ser Phe Ser Ser Met Thr Val Leu
 85           90           95

Asn Ala Tyr Leu Glu Asp Arg Gly Leu Tyr Leu Cys Gly Val Asp Arg
100           105           110

Ala Asn Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115           120           125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130           135           140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145           150           155           160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165           170           175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180           185           190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195           200           205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
210           215           220

Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys

```

ES 2 635 335 T3

225 230 235 240

Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255

Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270

Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
 275 280 285

Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 172

$\langle 211 \rangle$ 9

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 172

val Leu Cys Ser Ile Asp Trp Phe Met
1 5

<210> 173

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Cys Ser Ile Asp Trp Phe Met Val Thr Val His Pro
1 5 10

<210> 174

15 <211> 212

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

ES 2 635 335 T3

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

<210> 175

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 175

Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile
 1 5 10 15

<210> 176

<211> 275

10 <212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 176

```

Met Leu Leu Leu Leu Val Pro Val Leu Glu Val Ile Phe Thr Leu Gly
1      5      10      15

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

Ser Glu Gly Ala Leu Val Leu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Ser Ser Val
      35      40      45

Pro Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Tyr Pro Asn Gln Gly Leu Gln
50      55      60

Leu Leu Leu Lys Tyr Thr Thr Gly Ala Thr Leu Val Lys Gly Ile Asn
65      70      75      80

Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Lys Ser Glu Thr Ser Phe His Leu Thr
      85      90      95

Lys Pro Ser Ala His Met Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100      105      110

Ser Lys Gly Ser Ser Asn Thr Gly Lys Leu Ile Phe Gly Gln Gly Thr
115      120      125

Thr Leu Gln Val Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
130      135      140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
145      150      155      160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
165      170      175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
180      185      190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
195      200      205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
210      215      220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
225      230      235      240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
245      250      255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
260      265      270

Trp Ser Ser
275

```

5 <210> 177

ES 2 635 335 T3

<211> 311

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

5

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
1 5 10 15

ES 2 635 335 T3

Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
 35 40 45
 Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Asp Pro Gly Gly Ala Gly Asn Thr Ile Tyr Phe Gly Glu Gly
 115 120 125
 Ser Trp Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140
 Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160
 Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190
 Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
 210 215 220
 Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240
 Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255
 Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr
 260 265 270
 Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285
 Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
 290 295 300
 Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 178

5 Val Leu Leu Asp Val Thr Leu Ile Leu
 1 5

<210> 179
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10 <400> 179

Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu Val
 1 5

<210> 180
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 180

Pro Arg Trp Thr His Leu Leu Arg Leu
 1 5

<210> 181
 <211> 15
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 181

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

<210> 182
 25 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 182

ES 2 635 335 T3

Tyr Asp Ser Lys Ile Lys Lys Ile Val His Ser Ile Val Ser Ser
1 5 10 15

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 183

Tyr Ile Pro Leu Glu Tyr Arg Ser Ile Ser Leu Ala Ile Ala Leu
1 5 10 15

<210> 184

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

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

<210> 185

15 <211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

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

20 <210> 186

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Leu Phe Asn Ile Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile Leu Leu Leu
1 5 10 15

25

<210> 187

<211> 15

<212> PRT

ES 2 635 335 T3

<213> Homo sapiens

<400> 187

Arg Ile Ile Ala Met Ser Phe Pro Ser Ser Gly Arg Gln Ser Phe
1 5 10 15

<210> 188

5 <211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Met Leu Thr Ala Ser Leu Leu Arg Ala Val Ile Ala Ser Ile Cys Val
1 5 10 15

Val Ser Ser Met Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Thr Glu Ile Ser
20 25 30

Val Val Glu Lys Glu Asp Val Thr Leu Asp Cys Val Tyr Glu Thr Arg
35 40 45

ES 2 635 335 T3

Asp Thr Thr Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Gly Glu
 50 55 60
 Leu Val Phe Leu Ile Arg Arg Asn Ser Phe Asp Glu Gln Asn Glu Ile
 65 70 75 80
 Ser Gly Arg Tyr Ser Trp Asn Phe Gln Lys Ser Thr Ser Ser Phe Asn
 85 90 95
 Phe Thr Ile Thr Ala Ser Gln Val Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ala Leu Ile Glu Ala Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly
 115 120 125
 Thr Arg Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val
 130 135 140
 Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe
 145 150 155 160
 Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp
 165 170 175
 Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe
 180 185 190
 Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys
 195 200 205
 Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro
 210 215 220
 Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu
 225 230 235 240
 Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg
 245 250 255
 Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg
 260 265 270
 Leu Trp Ser Ser
 275

<210> 189

<211> 306

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 189

ES 2 635 335 T3

Met Ser Leu Gly Leu Leu Cys Cys Gly Val Phe Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Arg Val Leu
 20 25 30
 Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Leu Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45
 Glu Tyr Met Tyr Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile His Tyr Ser Val Gly Glu Gly Thr Thr Ala Lys Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80
 Asp Gly Tyr Asn Val Ser Arg Leu Lys Lys Gln Asn Phe Leu Leu Gly
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Asp Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Thr Val
 115 120 125
 Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
 130 135 140
 Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
 145 150 155 160
 Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
 165 170 175
 Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
 180 185 190
 Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg
 195 200 205
 Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
 210 215 220
 Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
 225 230 235 240
 Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
 245 250 255
 Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu
 260 265 270

ES 2 635 335 T3

Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr
 275 280 285
 Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys
 290 295 300
 Asp Phe
 305

<210> 190

<211> 281

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 190

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

ES 2 635 335 T3

Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys
 195 200 205
 Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu
 210 215 220
 Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val
 225 230 235 240
 Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser
 245 250 255
 Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu
 260 265 270
 Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 275 280

<210> 191

<211> 311

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 191

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Cys Val Val Phe Cys Leu Leu Gln Ala
 1 5 10 15
 Gly Pro Leu Asp Thr Ala Val Ser Gln Thr Pro Lys Tyr Leu Val Thr
 20 25 30
 Gln Met Gly Asn Asp Lys Ser Ile Lys Cys Glu Gln Asn Leu Gly His
 35 40 45
 Asp Thr Met Tyr Trp Tyr Lys Gln Asp Ser Lys Lys Phe Leu Lys Ile
 50 55 60
 Met Phe Ser Tyr Asn Asn Lys Glu Leu Ile Ile Asn Glu Thr Val Pro
 65 70 75 80
 Asn Arg Phe Ser Pro Lys Ser Pro Asp Lys Ala His Leu Asn Leu His
 85 90 95
 Ile Asn Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110
 Ser Gln Glu Ala Leu Gly Gly Gly Tyr Gly Tyr Thr Phe Gly Ser Gly
 115 120 125
 Thr Arg Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140
 Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

ES 2 635 335 T3

```

145              150      -----      155              160
Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu
              165              170
Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
              180              185              190
Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
              195              200              205
Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
              210              215              220
Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
              225              230              235              240
Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
              245              250              255
Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr
              260              265              270
Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
              275              280              285
Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
              290              295              300
Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
              305              310

```

<210> 192

<211> 270

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 192

ES 2 635 335 T3

Met Leu Leu Val Leu Ile Pro Leu Leu Gly Ile His Phe Val Leu Arg
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ala Gln Ser Val Thr Gln Pro Asp Ile His Ile Thr Val
20 25 30
Ser Glu Gly Ala Ser Leu Glu Leu Arg Cys Asn Tyr Ser Tyr Gly Ala
35 40 45
Thr Pro Tyr Leu Phe Trp Tyr Val Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Gln
50 55 60
Leu Leu Leu Lys Tyr Phe Ser Gly Asp Thr Leu Val Gln Gly Ile Lys
65 70 75 80
...
Gly Phe Glu Ala Glu Phe Lys Arg Ser Gln Ser Ser Phe Asn Leu Arg
85 90 95
Lys Pro Ser Val His Trp Ser Asp Ala Ala Glu Tyr Phe Cys Ala Val
100 105 110
Gly Ala Tyr Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Thr Val Lys
115 120 125
Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
130 135 140
Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
145 150 155 160
Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
165 170 175
Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
180 185 190
Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
195 200 205
Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
210 215 220
Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
225 230 235 240
Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
245 250 255
Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
260 265 270

<210> 193

<211> 307

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 193

ES 2 635 335 T3

Met Gly Ile Arg Leu Leu Cys Arg Val Ala Phe Cys Phe Leu Ala Val
 1 5 10 15
 Gly Leu Val Asp Val Lys Val Thr Gln Ser Ser Arg Tyr Leu Val Lys
 20 25 30
 Arg Thr Gly Glu Lys Val Phe Leu Glu Cys Val Gln Asp Met Asp His
 35 40 45
 Glu Asn Met Phe Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Leu
 50 55 60
 Ile Tyr Phe Ser Tyr Asp Val Lys Met Lys Glu Lys Gly Asp Ile Pro
 65 70 75 80
 Glu Gly Tyr Ser Val Ser Arg Glu Lys Lys Glu Arg Phe Ser Leu Ile
 85 90 95
 Leu Glu Ser Ala Ser Thr Asn Gln Thr Ser Met Tyr Leu Cys Ala Ser
 100 105 110
 Asn Arg Leu Asn Thr Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Thr
 115 120 125
 Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
 130 135 140
 Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
 165 170 175
 Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
 180 185 190
 Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser
 195 200 205
 Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
 210 215 220
 Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
 225 230 235 240
 Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
 245 250 255
 Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val
 260 265 270
 Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu
 275 280 285
 Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg
 290 295 300
 Lys Asp Phe
 305

<210> 194

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <400> 194

```

Met His Ser Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Gln Leu Thr Arg Val
 1          5          10          15

Asn Ser Gln Leu Ala Glu Glu Asn Ser Trp Ala Leu Ser Val His Glu
 20          25          30

Gly Glu Ser Val Thr Val Asn Cys Ser Tyr Lys Thr Ser Ile Thr Ala
 35          40          45

Leu Gln Trp Tyr Arg Gln Lys Ser Gly Lys Gly Pro Ala Gln Leu Ile
 50          55          60

Leu Ile Arg Ser Asn Glu Arg Glu Lys Arg Asn Gly Arg Leu Arg Ala
 65          70          75          80

Thr Leu Asp Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ser Leu Ser Ile Thr Ala Thr
 85          90          95

Arg Cys Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Thr Asp Asn Val Leu
100          105          110

Tyr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Glu Pro Asn Ile Gln Asn
115          120          125

Pro Glu Pro Ala Val Tyr Gln Leu Lys Asp Pro Arg Ser Gln Asp Ser
130          135          140

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

Thr Met Glu Ser Gly Thr Phe Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met
165          170          175

Lys Ala Met Asp Ser Lys Ser Asn Gly Ala Ile Ala Trp Ser Asn Gln
180          185          190

Thr Ser Phe Thr Cys Gln Asp Ile Phe Lys Glu Thr Asn Ala Thr Tyr
195          200          205

Pro Ser Ser Asp Val Pro Cys Asp Ala Thr Leu Thr Glu Lys Ser Phe
210          215          220

Glu Thr Asp Met Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Met Gly Leu
225          230          235          240

```

ES 2 635 335 T3

Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu
245 250 255

Arg Leu Trp Ser Ser
260

<210> 195

<211> 302

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 195

Met Leu Tyr Ser Leu Leu Ala Phe Leu Leu Gly Met Phe Leu Gly Val
1 5 10 15

Ser Ala Gln Thr Ile His Gln Trp Pro Val Ala Glu Ile Lys Ala Val
20 25 30

Gly Ser Pro Leu Ser Leu Gly Cys Thr Ile Lys Gly Lys Ser Ser Pro
35 40 45

Asn Leu Tyr Trp Tyr Trp Gln Ala Thr Gly Gly Thr Leu Gln Gln Leu
50 55 60

Phe Tyr Ser Ile Thr Val Gly Gln Val Glu Ser Val Val Gln Leu Asn
65 70 75 80

Leu Ser Ala Ser Arg Pro Lys Asp Asp Gln Phe Ile Leu Ser Thr Glu
85 90 95

Lys Leu Leu Leu Ser His Ser Gly Phe Tyr Leu Cys Ala Trp Lys Leu
100 105 110

Gly Asn Tyr Ala Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg Leu Thr Val
115 120 125

Leu Glu Asp Leu Arg Asn Val Thr Pro Pro Lys Val Ser Leu Phe Glu
130 135 140

Pro Ser Lys Ala Glu Ile Ala Asn Lys Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
145 150 155 160

Leu Ala Arg Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Ala Tyr
180 185 190

Lys Glu Ser Asn Tyr Ser Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
195 200 205

Ala Thr Phe Trp His Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
...

ES 2 635 335 T3

210 215 220
 Phe His Gly Leu Ser Glu Glu Asp Lys Trp Pro Glu Gly Ser Pro Lys
 225 230 235 240
 Pro Val Thr Gln Asn Ile Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys
 245 250 255
 Gly Ile Thr Ser Ala Ser Tyr His Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile
 260 265 270
 Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val
 275 280 285
 Ser Gly Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Lys Lys Asn Ser
 290 295 300

<210> 196

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 196

Pro Met Thr Val Leu Cys Ser Ile Asp Trp Phe Met Val Thr Val His
 1 5 10 15
 Pro Phe Met

REIVINDICACIONES

1. Un método para proporcionar células linfoides específicas de antígeno que comprende las etapas:
 - (a) proporcionar una única célula T reactiva al antígeno a partir de una muestra que comprende células T, en la que dicha muestra se obtiene de un sujeto previamente expuesto a dicho antígeno y en el que dicha única célula T reactiva al antígeno se aísla de la muestra que comprende células T usando citometría de flujo;
 - (b) proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno; y
 - (c) introducir dicho ácido nucleico en una célula linfóide para proporcionar dichas células linfoides específicas de antígeno.
2. El método de la reivindicación 1, en el que dicho ácido nucleico es ARN.
3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha etapa de proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T que tiene la especificidad del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno comprende proporcionar un ácido nucleico que codifica un receptor de células T, que comprende al menos las secuencias CDR, preferiblemente al menos, la región variable del receptor de células T de dicha única célula T reactiva al antígeno.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho sujeto es seropositivo para dicho antígeno o un agente que comprende dicho antígeno.

Fig. 1

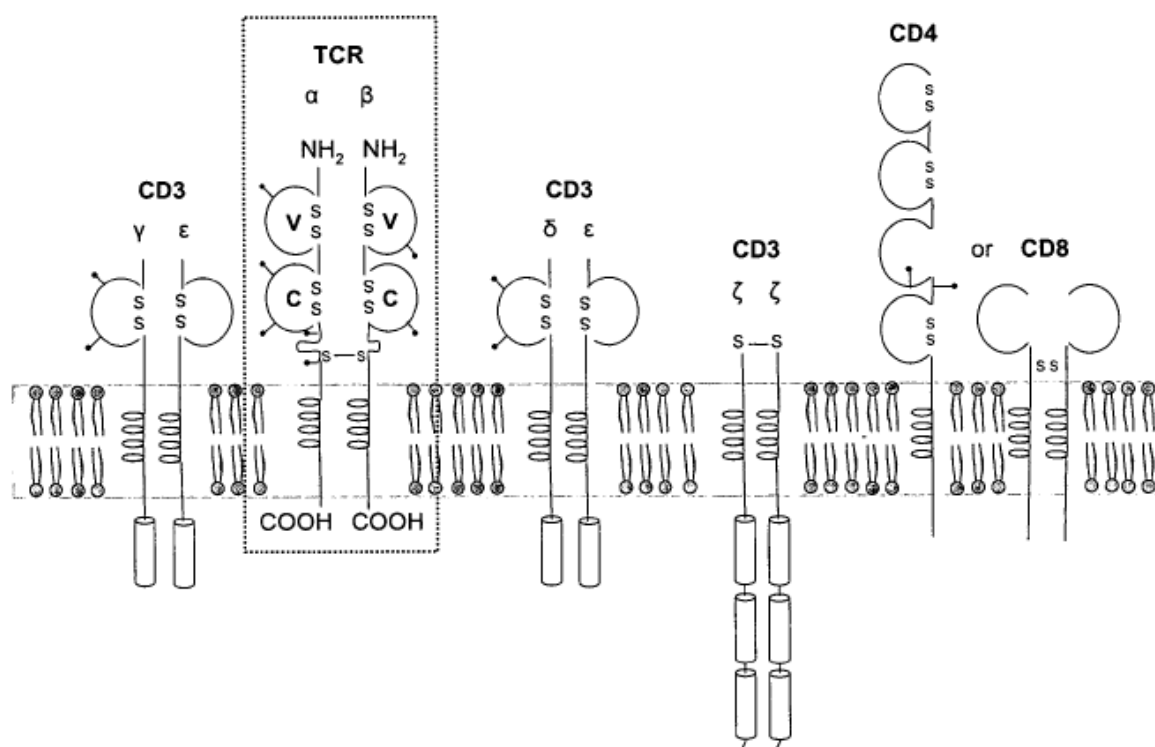


Fig. 2

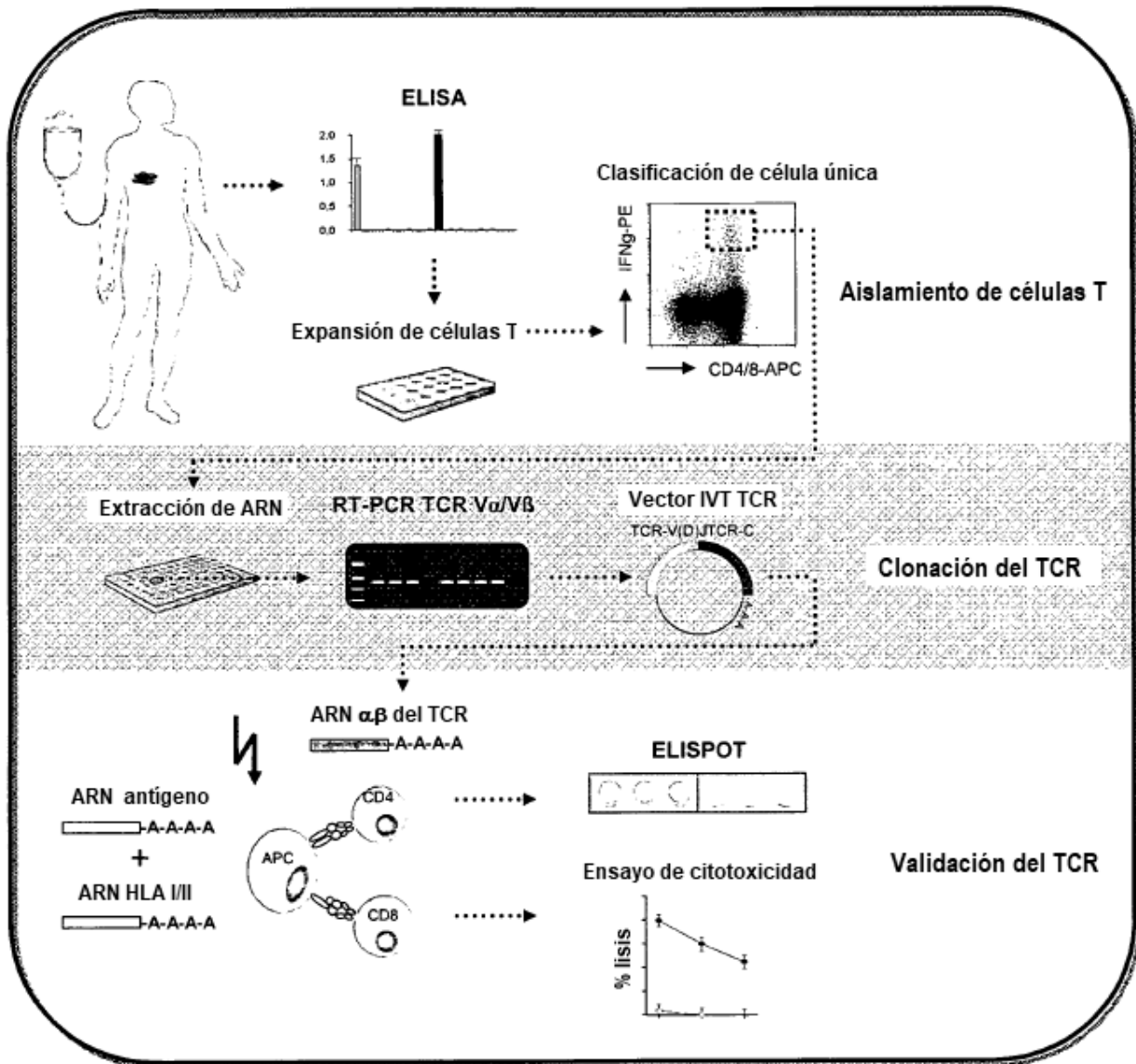


Fig. 3

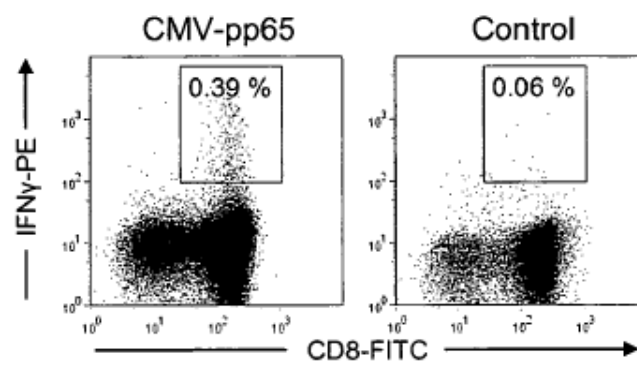


Fig. 4

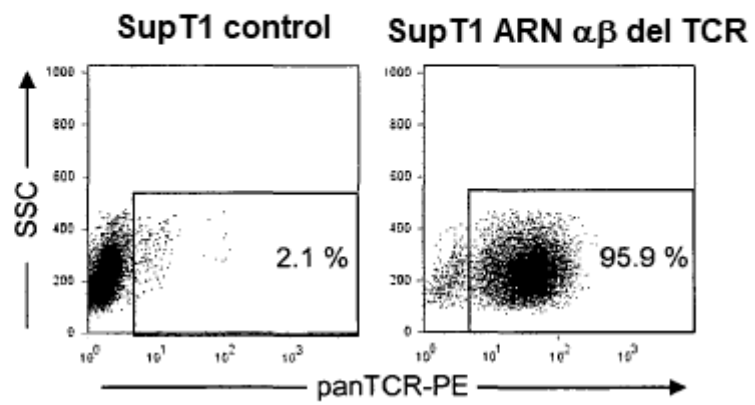
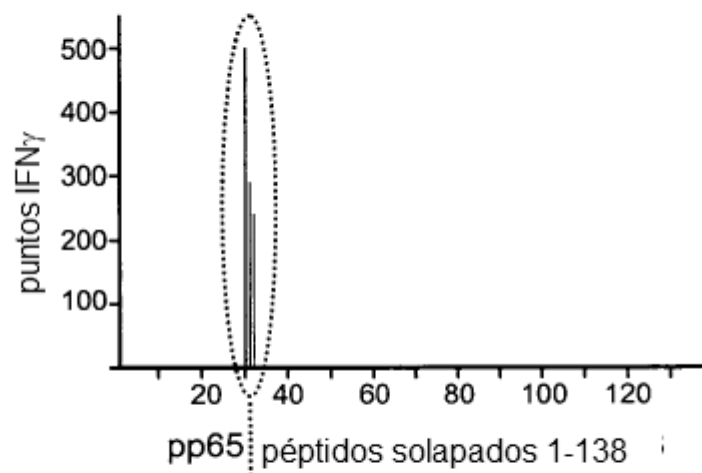
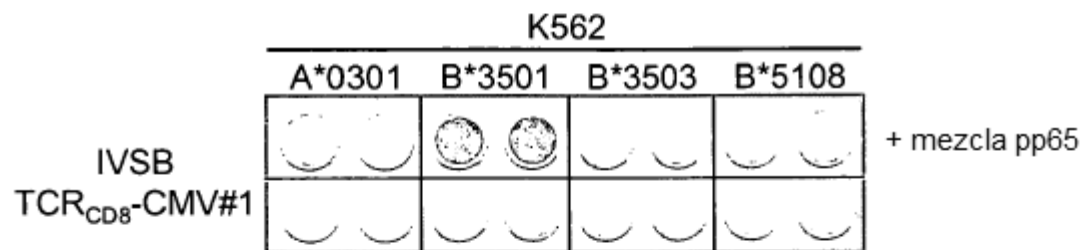


Fig. 5

		iDC			K562 A*0201	
		mezcla pp65	ARN pp65	control	tyr ₃₆₈₋₃₇₆	
IVSB	TCR _{CD8} -CMV#1					
	TCR _{CD8} -CMV#4					
	control TCR					

Fig. 6

P 30 : P L K M L N I P S I N V H H Y
 P 31 : L N I P S I N V H H Y P S A A
 P 32 : S I N V H H Y P S A A E R K H

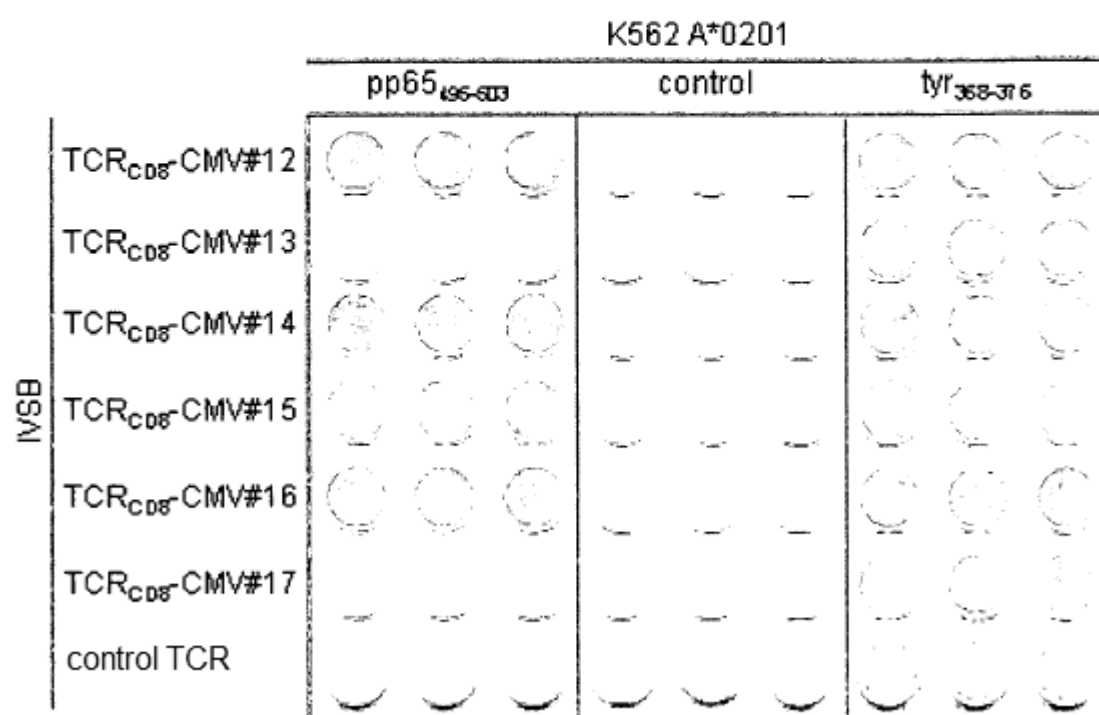
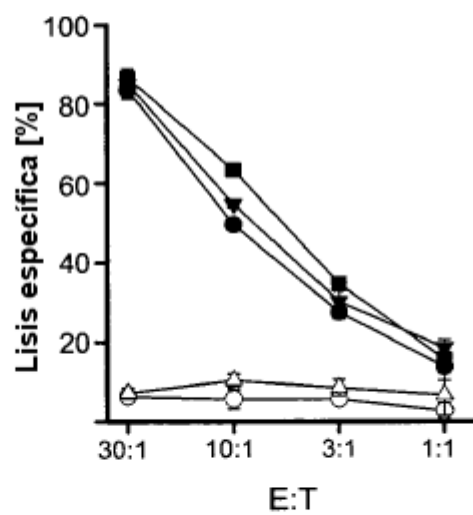
Fig. 7

Fig. 8

- IVSB + K562-A*0201 tyr₃₆₈₋₃₇₆
- ▼ IVSB TCR_{CD8}-CMV#14 + K562-A*0201 pp65₄₉₅₋₅₀₃
- IVSB TCR_{CD8}-CMV#1 + K562-B*3501 pp65₁₁₇₋₁₃₁
- △ IVSB control TCR + K562-A*0201 pp65₄₉₅₋₅₀₃
- IVSB control TCR + K562-B*3501 pp65₁₁₇₋₁₃₁

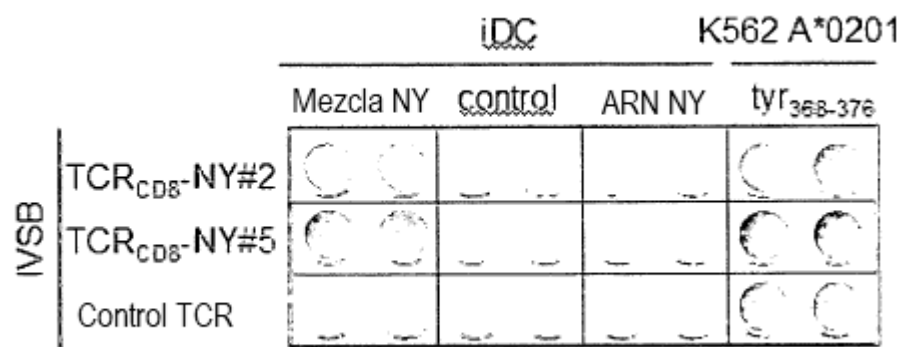
Fig. 9

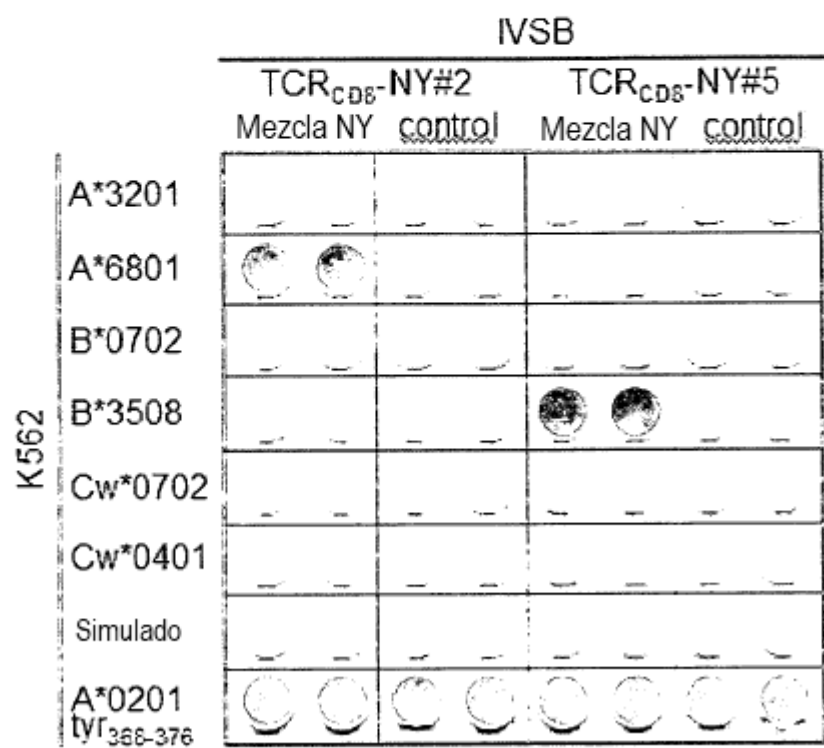
Fig. 10

Fig. 11

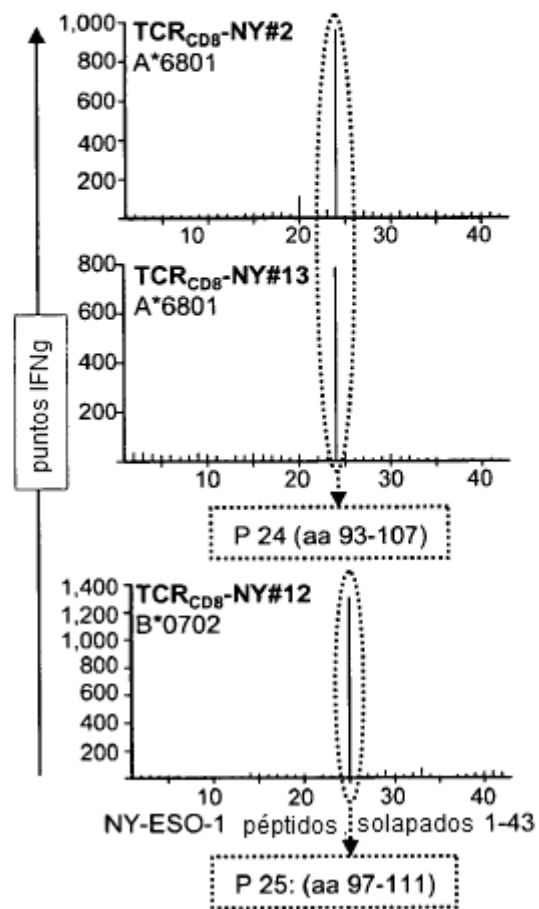


Fig. 12

	RCGARGPES	CGARGPESR	GARGPESRL	ARGPESRLL	RGPESRLL	GPESRLLLEF	PESRLLLEFY	ESRLLLEFY	SRLLLEFYLA	RLLEFYLAM	LLEFYLAM	LEFYLAM	EFYAMPFA	FYAMPFAT	YLAMPFATP	LAMPFATPM	AMPFATPME	MPFATPMEA	PFATPMEAE	FATPMEAE	ATPMEAE	TPMEAE	PMEAE
IVSB																							
TCR _{CD8} -NY#5																							
TCR _{CD8} -NY#6																							
TCR _{CD8} -NY#8																							
TCR _{CD8} -NY#15																							

Fig. 13

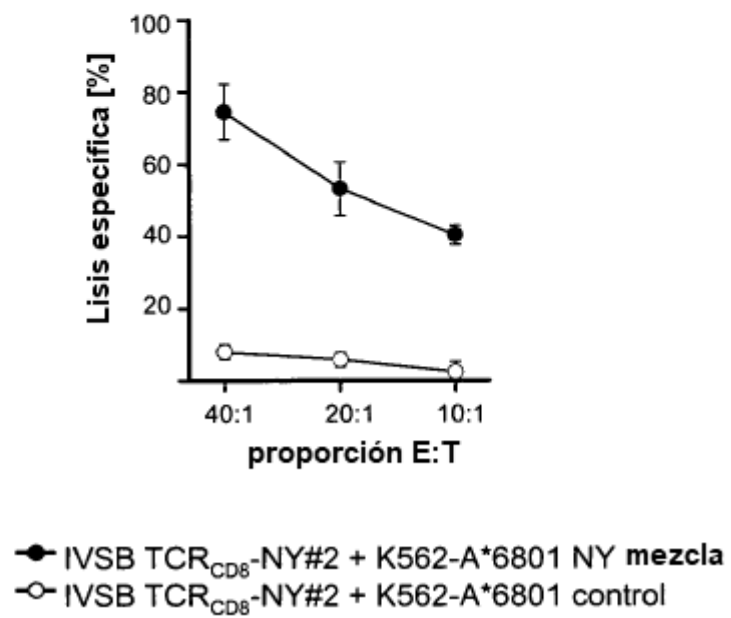


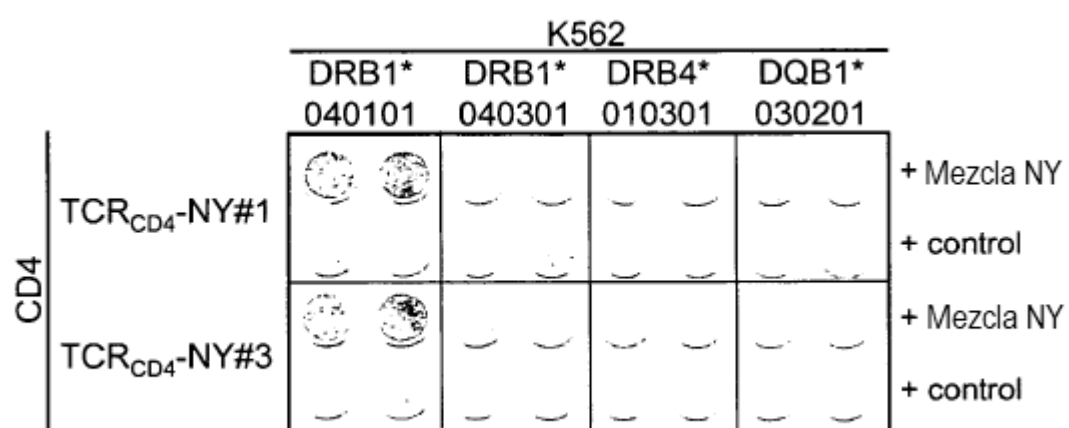
Fig. 14

Fig. 15

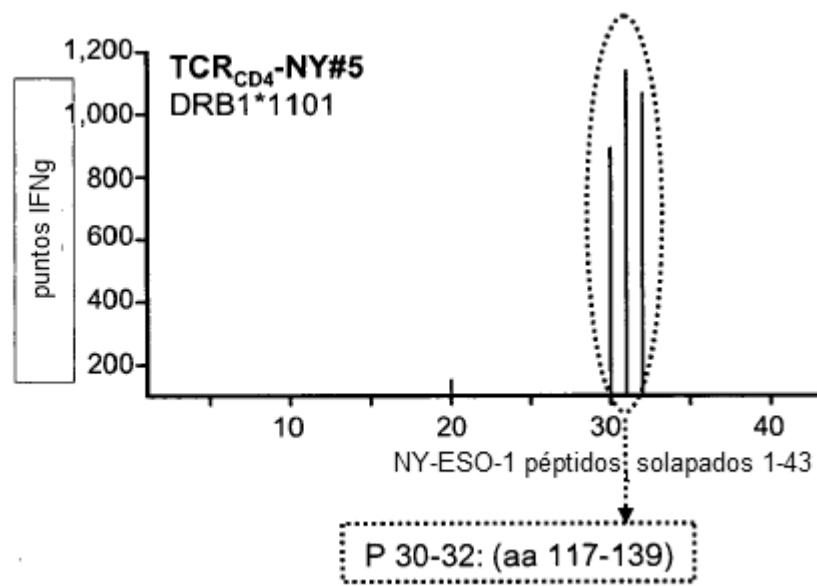


Fig. 16

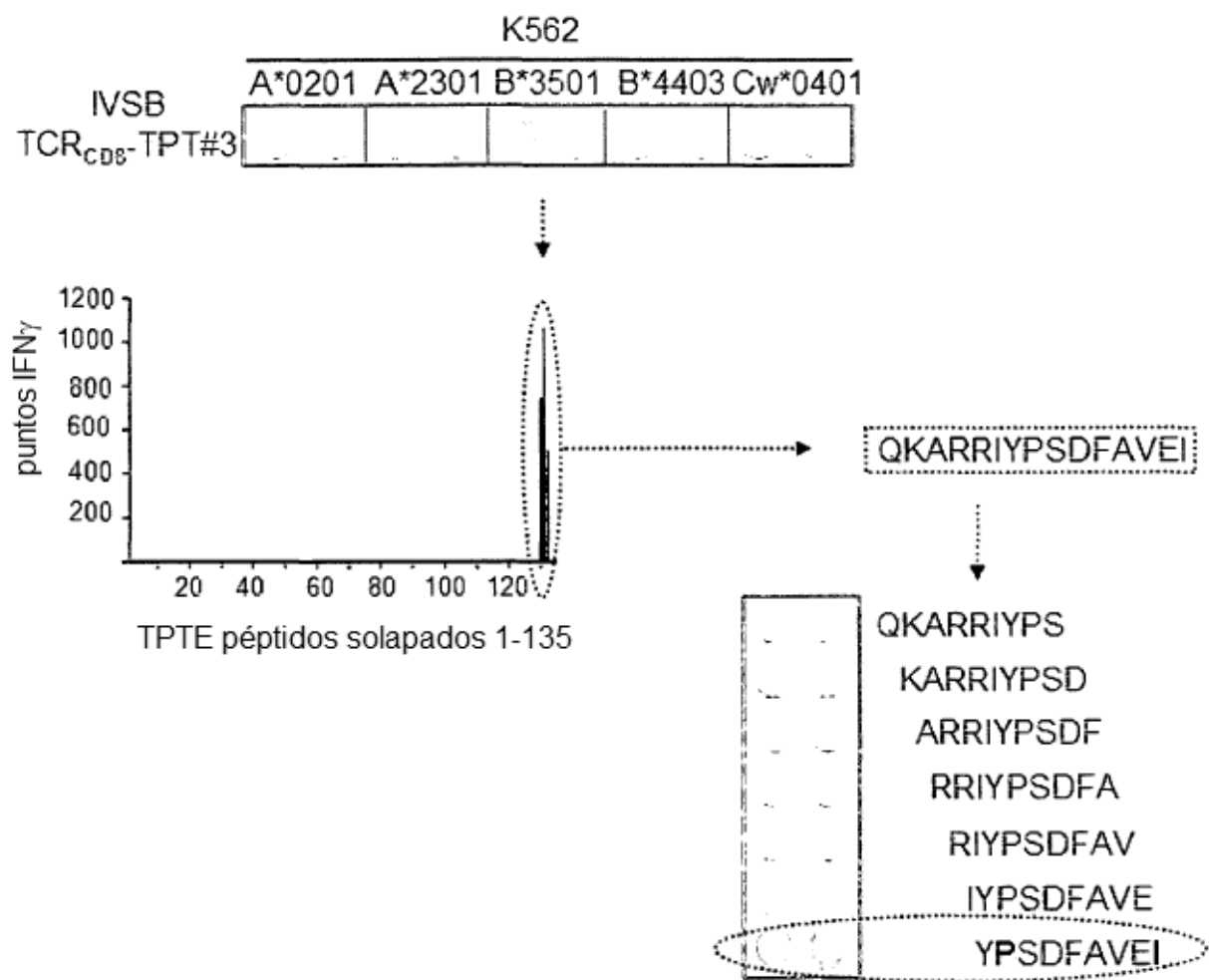


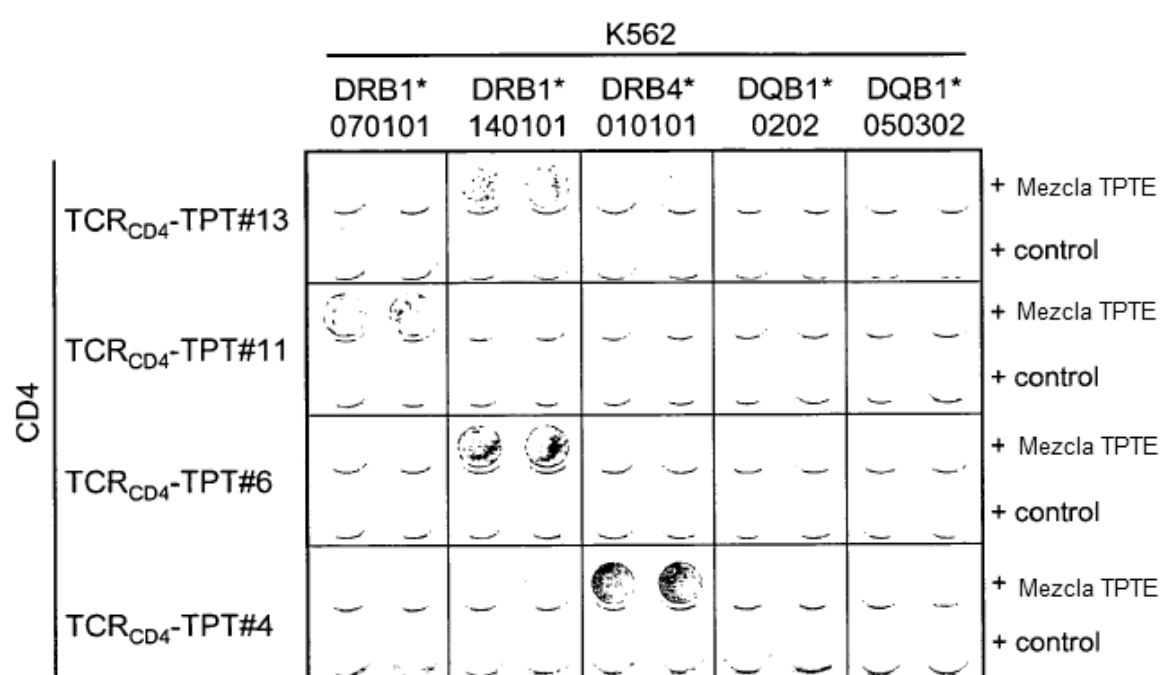
Fig. 17

Fig. 18

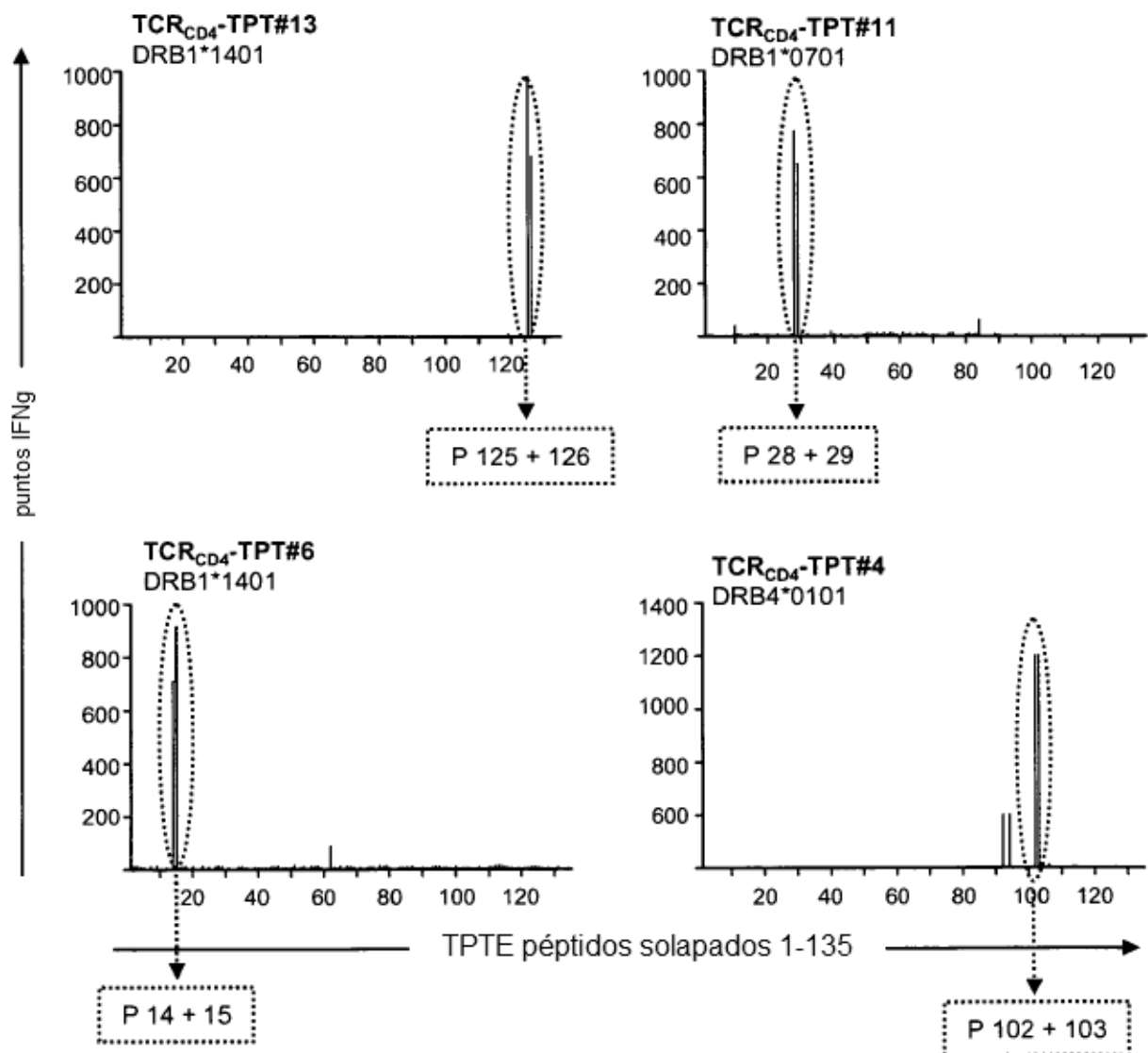


Fig. 19

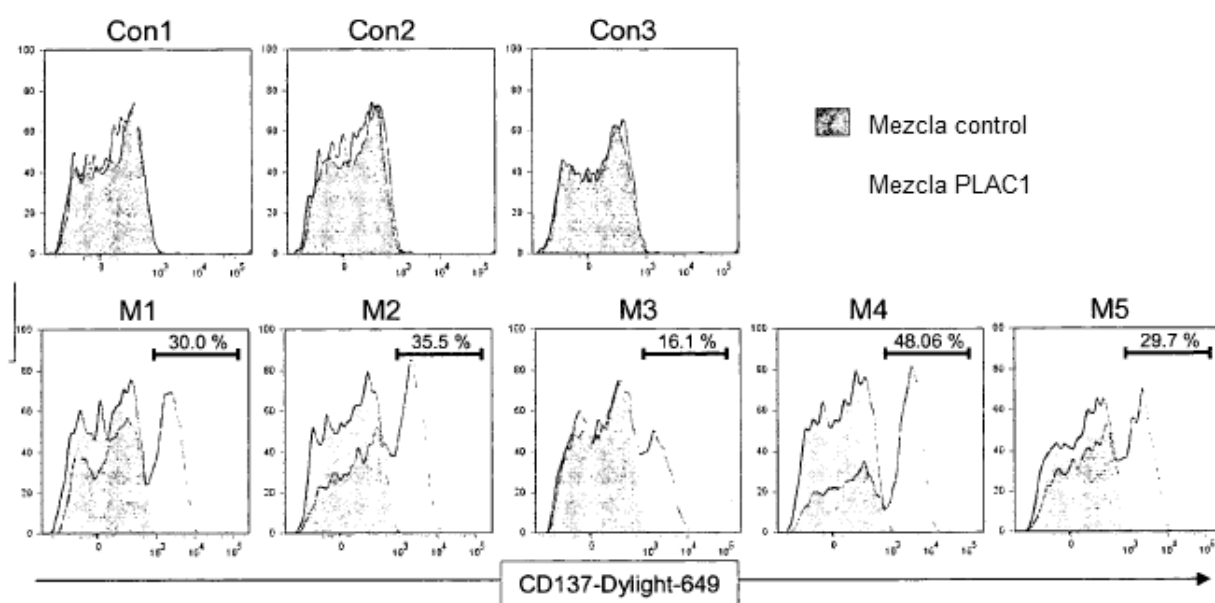


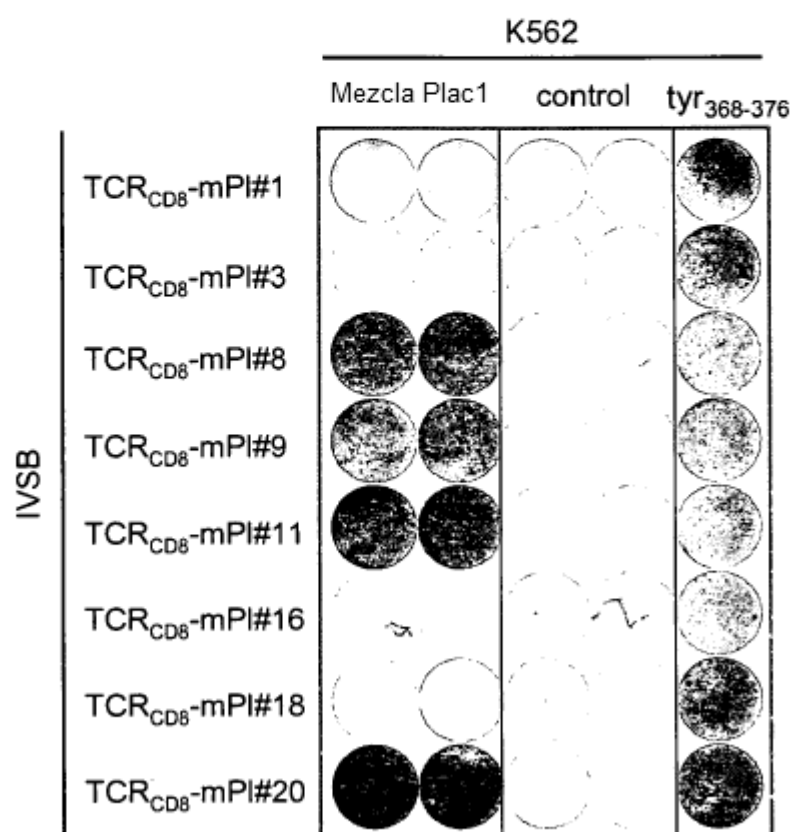
Fig. 20

Fig. 21

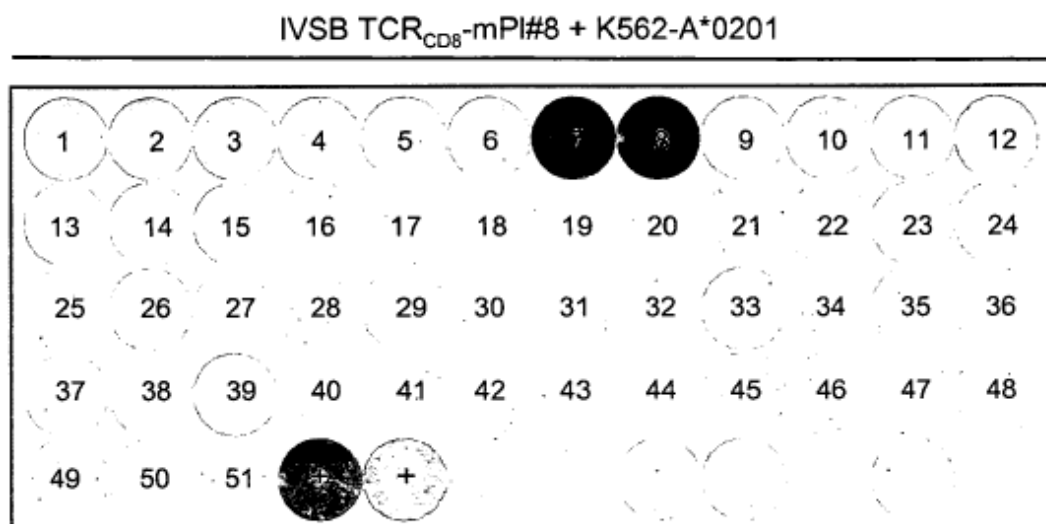


Fig. 22

IVSB TCR_{CD8}-mPI#11 + K562-A*0201

