

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991444** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2018.01.26

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ПЕПТИДЫ И КОМБИНАЦИИ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В
ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКА И ДРУГИХ ВИДОВ РАКА**

(31) 10 2017 101 671.6; 62/451,255

(32) 2017.01.27

(33) DE; US

(86) PCT/EP2018/051952

(87) WO 2018/138257 2018.08.02

(71) Заявитель:
**ИММАТИКС БАЙОТЕКНОЛОДЖИЗ
ГМБХ (DE)**

(72) Изобретатель:
**Шустер Хейко, Пепер Джанет, Рёле
Кевин, Вагнер Филипп, Раммензее
Ханс-Георг (DE)**

(74) Представитель:
**Глухарёва А.О., Угрюмов В.М.,
Гизатуллин Ш.Ф. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к пептидам, белкам, нуклеиновым кислотам и клеткам для применения в иммунотерапевтических методах. В частности, настоящее изобретение относится к иммунотерапии рака. Настоящее изобретение относится далее к опухолеассоциированным пептидным эпитопам Т-клеток в отдельности или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, которые могут, например, служить в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцинных композиций, стимулирующих противоопухолевые иммунные ответы, или стимулировать Т-клетки *ex vivo* с их перенесением в организм пациента. Пептиды, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), или пептиды в отдельности могут быть также мишенями антител, растворимых Т-клеточных рецепторов и других связывающих молекул.

A1

201991444

201991444

A1

Новые пептиды и комбинации пептидов для применения в иммунотерапии рака яичника и других видов рака

Настоящее изобретение относится к пептидам, белкам, нуклеиновым кислотам и клеткам для применения в иммунотерапевтических методах. В частности, настоящее изобретение относится к иммунотерапии рака. Настоящее изобретение относится далее к опухолеассоциированным пептидным эпитопам Т-клеток, в отдельности или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, которые могут, например, служить в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцинных композиций, стимулирующих противоопухолевые иммунные ответы, или стимулировать Т-клетки *ex vivo* с их перенесением в организм пациента. Пептиды, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), или пептиды в отдельности могут быть также мишенями антител, растворимых Т-клеточных рецепторов и других связывающих молекул.

Настоящее изобретение относится к нескольким новым пептидным последовательностям и их вариантам, образованным из молекул HLA I класса и HLA II класса человеческих опухолевых клеток, которые могут быть использованы в вакцинных композициях для вызывания противоопухолевых иммунных ответов или в качестве мишеней для разработки фармацевтически / иммунологически активных соединений и клеток.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак яичника

В 2012 г. на долю рака яичника приходилось 239 000 новых случаев, что позволило ему занять седьмое место среди наиболее распространенных видов рака среди женщин, он представляет 4% всех случаев заболевания раком у женщин. Смертность от рака яичника находится на сравнительно высоком уровне по сравнению с другими видами рака органов женской репродуктивной системы, и

летальность выше в условиях более ограниченных ресурсов. Поэтому рак яичника занимает восьмое место по частоте летального исхода от рака среди женщин, на его долю приходится 152 000 смертельных исходов. В 2012 г. почти 55% всех новых случаев приходилось на страны с высоким или очень высоким уровнем развития; 37% новых случаев и 39% смертельных исходов приходилось на Европу и Северную Америку. Наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на северную и восточную Европу, Северную Америку и страны Океании, и относительно низкий уровень наблюдается в странах Африки и большинстве стран Азии. Снижение уровня заболеваемости наблюдалось в определенных странах с очень высоким уровнем развития, особенно в Европе и Северной Америке.

Наиболее распространенные виды рака яичника – это карциномы яичника, которые также являются злокачественными заболеваниями женских половых органов с наивысшей летальностью. На основании данных по гистопатологии и молекулярной генетике карциномы яичника подразделяют на пять основных видов: серозная высокой степени злокачественности (70%), эндометриоидная (10%), светлоклеточная (10%), муцинозная (3%) и серозная карцинома низкой степени злокачественности (< 5%), на которые вместе приходится более 95% случаев заболеваемости. Значительно меньше распространены злокачественные герминогенные опухоли (дисгерминомы, опухоли желточного мешка и незрелые тератомы) (3% рака яичника) и потенциально злокачественные опухоли стромы полового тяжа (1–2%), наиболее распространенными из которых являются гранулезоклеточные опухоли.

Карцинома яичников наиболее часто встречается у нерожавших женщин, а наиболее редко – у женщин с подавлением овуляции, как правило вследствие беременности или приема пероральных контрацептивов. Эти опухоли, как обычно считается, образуются из клеток, покрывающих поверхность яичника или брюшину малого таза. Злокачественную трансформацию этого мезотелия объясняли при помощи теории «непрерывной овуляции» (La, 2001).

На семейный анамнез приходится 10% случаев; риск заболеваемости повышен в три раза, если заболевание имелось у двух или более родственников первой степени родства. Для женщин с мутациями зародышевой линии генов BRCA1 или BRCA2 риск развития рака яичника составляет 30–70%, в основном, это серозные карциномы высокой степени злокачественности, к возрасту 70 лет (Risch et al., 2006).

Хирургическая резекция является приоритетной терапией как на ранней, так и на поздней стадии карциномы яичника. Конечной целью является полное удаление опухолевой массы из здоровой окружающей ткани. После хирургического удаления проводят системную химиотерапию, основанную на аналогах платины, за исключением случаев рака яичника очень низкой степени злокачественности (стадия IA, степень злокачественности 1), для которых послеоперационная химиотерапия не показана. На поздней стадии рака яичника химиотерапия первой линии включает комбинацию карбоплатина и паклитаксела, которая может быть дополнена бевацизумабом. Стандарт лечения рака яичника, резистентного к препаратам платины, состоит из монотерапии одним из следующих химиотерапевтических препаратов: пегилированный липосомальный доксорубицин, топотекан, гемцитабин или паклитаксел (S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013).

Иммунотерапия, по-видимому, является многообещающей стратегией по усовершенствованию лечения пациентов с раком яичника, поскольку присутствие провоспалительных опухоль-инфильтрующих лимфоцитов, в частности CD8-положительных Т-клеток, коррелирует с благоприятным прогнозом, и Т-клетки, специфичные к опухлеассоциированным антигенам могут быть выделены из раковой ткани.

В связи с этим проводится интенсивная научная работа по исследованию различных видов иммунотерапии рака яичника. Значительное число доклинических и клинических исследований уже было проведено, и дальнейшие исследования

ведутся сейчас. Имеются клинические данные для терапии с применением цитокинов, вакцинации, лечения моноклональными антителами, адоптивного клеточного переноса и иммуномодуляции.

Цитокиновая терапия с применением интерлейкина-2, интерферона-альфа, интерферона-гамма или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора направлена на усиление противоопухолевого иммунного ответа самого пациента, и эти виды лечения уже продемонстрировали обнадеживающие результаты в небольших когортах исследования.

Клинические исследования вакцинации I и II фазы с применением одного или нескольких пептидов, полученных из нескольких опухолеассоциированных белков (Her2/neu, NY-ESO-1, p53, белка опухоли Вильмса-1) или цельных опухолевых антигенов, полученных из аутологических опухолевых клеток, продемонстрировали хорошие профили безопасности и переносимости, однако лишь низкую до умеренной клиническую эффективность.

Считается, что моноклональные антитела, которые специфически распознают опухолеассоциированные белки, усиливают уничтожение опухолевых клеток, опосредованное иммунными клетками. Антитела к CA-125, ореговомаб и абаговомаб, а также антитело к EpCAM, катумаксомаб, продемонстрировали многообещающие результаты в клинических исследованиях II и III фаз. Однако антитело к MUC1, HMFG1, не смогло явно улучшить выживаемость на III фазе клинического исследования.

Для нацеливания на и блокировки фактора роста и рецепторов выживаемости на опухолевых клетках в альтернативном подходе применяются моноклональные антитела. Тогда как введение трастузумаба (антитело к HER2/neu) и MOv18 и MORAb-003 (антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа) давало лишь ограниченную клиническую пользу пациентам с раком яичника, применение

бевацизумаба (антитело к VEGF) в дополнение к стандартной химиотерапии при раке яичника поздних стадий, по-видимому, обладает преимуществами.

Адоптивный перенос иммунных клеток привел к неоднородным результатам в рамках клинических исследований. Адоптивный перенос аутологичных, культивированных *in vitro* опухоль-инфильтрующих Т-клеток, как было показано в пилотном исследовании, является многообещающим подходом. Напротив, перенос Т-клеток с химерным антигенным рецептором, специфичным к рецептору фолиевой кислоты альфа, не приводил к значимому клиническому ответу в рамках исследования I фазы. Дендритные клетки, обработанные лизатом опухолевых клеток или опухолеассоциированными белками *in vitro*, как было показано, усиливают противоопухолевый Т-клеточный ответ при переносе, тем не менее степень активации Т-клеток не коррелировала с клинической эффективностью. В рамках исследования II фазы перенос естественных киллерных клеток вызывал значительные токсические эффекты.

Внутреннему противоопухолевому иммунитету, а также иммунотерапии препятствует иммуносупрессивное микроокружение опухоли. Чтобы преодолеть это препятствие, проводятся испытания иммуномоделирующих препаратов, таких как циклофосфамид, антитела к CD25 и пегилированный липосомальный доксорубин в комбинации с иммунотерапией. Наиболее достоверные данные имеются в настоящий момент для ипилимумаба, антитела к CTLA4, усиливающего активность Т-клеток. Ипилимумаб, как было показано, оказывает существенное противоопухолевое воздействие на пациентов с раком яичника (Mantia-Smaldone et al., 2012).

Принимая во внимание серьезные побочные эффекты и высокие расходы, связанные с лечением рака, существует необходимость идентифицировать факторы, которые могут быть использованы для лечения рака вообще и рака яичника в частности. Также существует необходимость идентифицировать факторы, представляющие собой биомаркеры рака в целом и рака яичника в

частности, что позволит лучше ставить диагноз, составлять прогноз и предсказывать успех лечения.

Иммунотерапия рака представляет собой вариант специфического воздействия на раковые клетки при снижении до минимума побочных эффектов. В иммунотерапии рака находит применение существование опухолеассоциированных антигенов.

Актуальная классификация опухолеассоциированных антигенов (ТАА) включает следующие основные группы:

а) Раково-тестикулярные антигены: первые в истории идентифицированные ТАА, которые могут распознаваться Т-клетками, принадлежат к этому классу, называвшемуся первоначально «раково-тестикулярные антигены» (СТ), так как его члены экспрессируются в отличных по гистологической структуре опухолях человека, а среди нормальных тканей – только в сперматоцитах/сперматогониях семенника и изредка в плаценте. Так как клетки семенника не экспрессируют молекулы HLA I и II класса, то эти антигены не могут быть распознаны Т-клетками в нормальных тканях и поэтому могут рассматриваться как иммунологически опухолеспецифические. Хорошо известными примерами антигенов СТ являются члены семейства MAGE и NY-ESO-1.

б) Антигены дифференциации: Данные ТАА встречаются в опухолевых и нормальных тканях, из которых образуется опухоль. Большинство из известных антигенов дифференциации обнаружено в меланомах и нормальных меланоцитах. Многие из этих линиеспецифических белков меланоцитов участвуют в биосинтезе меланина и поэтому не являются опухолеспецифическими, однако, несмотря на это, они широко применяются в противораковой терапии. Примеры включают, но не ограничиваются, тирозиназой и Melan-A/MART-1 для меланомы или ПСА для рака предстательной железы.

в) Избыточно экспрессируемые ТАА: гены, кодирующие широко экспрессированные ТАА, были обнаружены в различных по гистологической структуре опухолях, а также во многих нормальных тканях, в основном, с более низким уровнем экспрессии. Возможно, что многие эпитопы, процессируемые и потенциально

презентируемые нормальными тканями, находятся ниже порогового уровня для распознавания Т-клетками, в то время как их избыточная экспрессия в опухолевых клетках может инициировать противораковый ответ, нарушая установившуюся ранее толерантность. Известными примерами ТАА этого класса являются Her-2/нец, сурвивин, теломераза или WT1.

г) Опухолеспецифические антигены: данные уникальные ТАА образуются в результате мутаций нормальных генов (таких как β -катенин, CDK4 и т. д.). Некоторые из этих молекулярных изменений ассоциированы с неопластической трансформацией и/или прогрессией. Опухолеспецифические антигены, в основном, способны индуцировать сильные иммунные ответы, не заключая в себе риска аутоиммунных реакций по отношению к нормальным тканям. С другой стороны, данные ТАА в большинстве случаев подходят только для определенной опухоли, на которой они были идентифицированы, и обычно не являются общими для многих отдельных опухолей. Опухолевая специфичность (или ассоциация) пептида может также возникнуть, если пептид образован из опухолевого (опухоль-ассоциированного) экзона в случае белков с опухоль-специфическими (-ассоциированными) изоформами.

д) ТАА, образующиеся в результате аномальных пост-трансляционных модификаций: такие ТАА могут образоваться из белков, которые не являются ни специфическими, ни избыточно экспрессируемыми в опухолях, однако, несмотря на это, становятся опухолеассоциированными в ходе пост-трансляционных процессов, происходящих преимущественно в опухолях. Примеры для этого класса возникают в результате изменения характера гликозилирования, приводящему к появлению новых эпитопов в опухолях, как в случае MUC1, или при таких событиях как белковый сплайсинг во время деградации, которые могут быть опухолеспецифическими или могут не быть ими.

е) Онковирусные белки: данные ТАА являются вирусными белками и могут играть ведущую роль в онкогенном процессе, и, так как они являются чужеродными (не человеческого происхождения), они могут провоцировать Т-клеточный ответ. Примерами таких белков являются вирусные белки вируса папилломы человека типа 16, E6 и E7, которые экспрессированы в карциноме шейки матки.

Мишенями иммунотерапии, основанной на Т-клетках, являются пептидные эпитопы, полученные из опухолеассоциированных или опухолеспецифических белков, которые презентуются молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (МНС). Антигены, которые распознаются опухолеспецифическими Т-лимфоцитами, то есть их эпитопами, могут быть молекулами, образованными из любого класса белков, таких как ферменты, рецепторы, факторы транскрипции и т. д., которые экспрессируются и, по сравнению с не измененными клетками того же происхождения, обычно имеют повышенный уровень в клетках соответствующей опухоли.

Существуют два класса молекул МНС, МНС I класса и МНС II класса. Молекулы МНС I класса состоят из альфа-тяжелой цепи и бета-2-микроглобулина, молекулы МНС II класса – из альфа- и бета-цепи. Их трехмерная конформация образует связывающую бороздку, которая используется для нековалентного взаимодействия с пептидами.

Молекулы МНС I класса встречаются на большинстве клеток, имеющих ядро. Они презентуют пептиды, образующиеся при протеолитическом расщеплении преимущественно эндогенных белков, дефектных рибосомных продуктов (DRIP) и более крупных пептидов. Однако пептиды, образованные из эндосомальных компартментов или экзогенных источников, также часто встречаются на молекулах МНС I класса. Этот неклассический способ презентации I классом в литературе называется кросс-презентацией. (Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990). Молекулы МНС II класса могут встречаться преимущественно на профессиональных антигенпрезентирующих клетках (АПК) и, в первую очередь, презентировать пептиды экзогенных или трансмембранных белков, которые поглощаются АПК, например, во время эндоцитоза и впоследствии процессируются.

Комплексы пептида и молекул МНС I класса распознаются CD8-положительными Т-клетками, несущими подходящий Т-клеточный рецептор (ТКР), тогда как комплексы пептида и молекул МНС II класса распознаются CD4-положительными хелперными Т-клетками, несущими подходящий ТКР. Хорошо известно, что ТКР, пептид и МНС встречаются в стехиометрическом соотношении 1:1:1.

CD4-положительные хелперные Т-клетки играют важную роль в индуцировании и поддержании эффективных ответов CD8-положительных цитотоксических Т-клеток. Идентификация CD4-положительных Т-клеточных эпитопов, образованных из опухолеассоциированных антигенов (ТАА), может быть чрезвычайно важна для разработки фармацевтических препаратов для инициации противоопухолевых иммунных ответов (Gnjatic et al., 2003). В месте локализации опухоли Т-хелперные клетки поддерживают благоприятное для ЦТЛ цитокиновое окружение (Mortara et al., 2006) и привлекают эффекторные клетки, к примеру, ЦТЛ, естественные киллерные клетки (NK), макрофаги, гранулоциты (Hwang et al., 2007).

При отсутствии воспаления экспрессия молекул МНС II класса преимущественно ограничена клетками иммунной системы, в особенности профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), например, моноцитами, образованными из моноцитов клетками, макрофагами, дендритными клетками. Было обнаружено, что опухолевые клетки больных раком пациентов экспрессируют молекулы МНС II класса (Dengjel et al., 2006).

Удлиненные (более длинные) пептиды по изобретению могут выступать в качестве активных эпитопов МНС II класса.

Т-хелперные клетки, активированные эпитопами МНС II класса, играют важную роль в управлении эффекторной функцией ЦТЛ в противоопухолевом иммунитете. Эпитопы Т-хелперных клеток, иницирующие ответы Т-хелперных клеток типа TH1, поддерживают эффекторные функции CD8-положительных киллерных Т-клеток, которые включают цитотоксические функции, направленные против опухолевых

клеток, проявляющих комплексы опухолеассоциированный пептид / МНС на их клеточной поверхности. Таким образом, опухолеассоциированные пептидные эпитопы Т-хелперных клеток, одни или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, могут служить в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцинных композиций, которые стимулируют противоопухолевые иммунные ответы.

На моделях млекопитающих животных, например, мышах, было показано, что даже при отсутствии CD8-положительных Т-лимфоцитов, CD4-положительных Т-клеток достаточно для ослабления клинических проявлений опухолей посредством ингибирования ангиогенеза при секреции интерферон-гамма (ИНФ-гамма). (Beatty and Paterson, 2001; Mumberg et al., 1999). Существуют доказательства того, что CD4 Т-клетки являются эффекторными клетками прямого противоопухолевого действия (Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014).

Так как конститутивная экспрессия молекул HLA II класса обычно ограничена иммунными клетками, то выделение пептидов II класса непосредственно из первичных опухолей ранее считалось невозможным. Тем не менее, Dengjel с соавторами удалось идентифицировать ряд эпитопов МНС II класса непосредственно из опухолей (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1).

Так как оба вида ответов, зависящие от CD8 и от CD4, вносят свой вклад в противоопухолевый эффект сообща и синергически, то идентификация и характеристика опухолеассоциированных антигенов, распознаваемых как CD8+ Т-клетками (лиганд: молекула МНС I класса + пептидный эпитоп), так и CD4-положительными хелперными Т-клетками (лиганд: молекула МНС II класса + пептидный эпитоп) являются важными при разработке противоопухолевых вакцин.

Для того чтобы пептид МНС I класса инициировал (вызывал) клеточный иммунный ответ, он также должен связываться с молекулой МНС. Этот процесс зависит от аллеля молекулы МНС и специфических полиморфизмов аминокислотной

последовательности пептида. Пептиды, связывающиеся с МНС I класса, как правило, имеют 8-12 аминокислотных остатков в длину и обычно содержат два консервативных остатка («якори») в их последовательности, которые взаимодействуют с соответствующей связывающей бороздкой молекулы МНС. Таким образом, каждый аллель МНС имеет «связывающий мотив», определяющий, какие пептиды могут специфически связываться со связывающей бороздкой.

В зависящей от МНС I класса иммунной реакции пептиды не только должны быть в состоянии связываться с конкретными молекулами МНС I класса, экспрессируемыми опухолевыми клетками, но они также должны затем распознаваться Т-клетками, несущими специфические Т-клеточные рецепторы (ТКР).

Для того чтобы белки были распознаны Т-лимфоцитами в качестве опухолеспецифических или –ассоциированных антигенов, и чтобы они могли использоваться в терапии, должны выполняться особые предварительные требования. Антиген должен экспрессироваться преимущественно опухолевыми клетками и не экспрессироваться или экспрессироваться в сравнительно малом количестве здоровыми тканями. В предпочтительном варианте осуществления пептид должен избыточно презентироваться опухолевыми клетками по сравнению с нормальными здоровыми тканями. Кроме того, желательно, чтобы соответствующий антиген не только присутствовал в каком-либо виде опухоли, но и также имел высокую концентрацию (т. е. несколько копий соответствующего пептида на клетку). Опухолеспецифические и опухолеассоциированные антигены часто образованы из белков, напрямую задействованных в трансформации нормальной клетки в опухолевую, в связи с их функцией, например, при контроле клеточного цикла или подавлении апоптоза. Кроме того, нисходящие мишени белков, напрямую являющихся причиной трансформации, могут быть представлены в повышенном количестве и, таким образом, быть косвенно опухолеассоциированными. Такие косвенно опухолеассоциированные антигены могут также быть мишенями вакцинационного подхода (Singh-Jasuja et al., 2004).

Необходимо, чтобы эпитопы присутствовали в аминокислотной последовательности антигена, чтобы гарантировать, что такой пептид («иммуногенный пептид»), образованный из опухолеассоциированного антигена, ведет к Т-клеточному ответу *in vitro* или *in vivo*.

В сущности, любой пептид, способный связываться с молекулой МНС может выполнять функцию Т-клеточного эпитопа. Предварительным условием для индукции Т-клеточного ответа *in vitro* или *in vivo* является присутствие Т-клетки с соответствующим ТКР и отсутствие иммунологической толерантности к данному конкретному эпитопу.

Поэтому антигены ТАА являются отправной точкой для разработки терапии на основе Т-клеток, включающей противоопухолевые вакцины, но не ограничивающейся ими. Методы идентификации и определения характеристики ТАА обычно основаны на использовании Т-клеток, которые могут быть выделены из организма пациентов или здоровых субъектов, или же они могут быть основаны на генерировании различающихся транскрипционных профилей или различающихся паттернов экспрессии пептидов между опухолевыми и нормальными тканями. Однако идентификация генов, избыточно экспрессированных в опухолевых тканях или человеческих опухолевых клеточных линиях или же селективно экспрессированных в таких тканях или клеточных линиях, не дает точной информации об использовании антигенов, транскрибированных с данных генов, в иммунотерапии. Это обусловлено тем, что только отдельная субпопуляция эпитопов этих антигенов подходит для такого применения, так как Т-клетка с соответствующим ТКР должна быть в наличии, и необходимо, чтобы отсутствовала или была минимальной иммунологическая толерантность к этому конкретному эпитопу. Поэтому в наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения важно выбрать только те пептиды, презентруемые в избытке или селективно, против которых может быть обнаружена функциональная и/или пролиферирующая Т-клетка. Такая функциональная Т-клетка определяется как Т-клетка, которая при стимуляции

специфическим антигеном может быть распространена посредством клонирования и способна к выполнению эффекторных функций («эффекторная Т-клетка»).

В случае нацеливания на комплексы пептида с МНС специфических ТКР (например, растворимых ТКР) и антител или других связывающихся с ними молекул (каркасов) в соответствии с изобретением иммуногенность лежащих в основе пептидов является второстепенной. В таких случаях презентация является определяющим фактором.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение относится к пептиду, включающему аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, или его варианту, который по меньшей мере на 77%, предпочтительно, по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, по меньшей мере на 77% или по меньшей мере на 88% идентичен) последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, где указанный вариант связывается с МНС и/или индуцирует Т-клеточную перекрестную реакцию с указанным пептидом, или его фармацевтически приемлемой соли, где указанный пептид не является базовым полипептидом полной длины.

Настоящее изобретение относится далее к пептиду по настоящему изобретению, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 772, или его варианту, который по меньшей мере на 77%, предпочтительно, по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, по меньшей мере на 77% или по меньшей мере на 88% идентичен) последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 772, где указанный пептид или его вариант обладает общей длиной, составляющей 8–100, предпочтительно 8–30 и, наиболее предпочтительно, 8–14 аминокислот.

В последующих таблицах представлены пептиды в соответствии с настоящим изобретением, соответствующие им SEQ ID NO. и потенциальные исходные

(лежащие в основе) гены для данных пептидов. В Таблице 1 пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 9 связываются с HLA-A*02, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 10 по SEQ ID NO: 19 связываются с HLA-A*24, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 20 по SEQ ID NO: 30 связываются с HLA-A*03, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 31 связываются с HLA-A*01, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 32 по SEQ ID NO: 41 связываются с HLA-B*07, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 42 по SEQ ID NO: 51 связываются с HLA-B*08, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 52 по SEQ ID NO: 59 связываются с HLA-B*44. В Таблице 2 пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 60 по SEQ ID NO: 75 связываются с HLA-A*02, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 76 по SEQ ID NO: 82 связываются с HLA-A*24, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 83 по SEQ ID NO: 111 связываются с HLA-A*03, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 112 по SEQ ID NO: 116 связываются с HLA-A*01, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 117 по SEQ ID NO: 149 связываются с HLA-B*07, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 150 по SEQ ID NO: 172 связываются с HLA-B*08, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 173 по SEQ ID NO: 215 связываются с HLA-B*44. В Таблице 3 пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 216 по SEQ ID NO: 245 связываются с HLA-A*02, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 246 по SEQ ID NO: 255 связываются с HLA-A*24, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 256 по SEQ ID NO: 287 связываются с HLA-A*03, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 288 по SEQ ID NO: 292 связываются с HLA-A*01, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 293 по SEQ ID NO: 392 связываются с HLA-B*07, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 393 по SEQ ID NO: 395 связываются с HLA-B*08, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 396 по SEQ ID NO: 438 связываются с HLA-B*44. В Таблице 4 пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 439 по SEQ ID NO: 551 связываются с несколькими аллелями HLA I класса, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 773 связываются с HLA-A*02, пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 774 связываются с HLA-A*24. В

Таблице 5 пептиды с последовательностями с SEQ ID NO: 552 по SEQ ID NO: 772 связываются с несколькими аллелями HLA II класса.

Таблица 1: Пептиды в соответствии с настоящим изобретением.

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
1	MIPTFTALL	LILRB4	Q8NHJ6	A*02
2	TLLKALLEI	IDO1	P14902	A*02
3	ALIYNLVGI	ATP7A, ATP7B, CTAGE1	P35670	A*02
4	ALFKAWAL	IRF4	Q15306	A*02
5	RLLDFINVL	OVGP1	Q12889	A*02
6	SLGKHTVAL	OVGP1	Q12889	A*02
7	ALQAFEFRV	PCDHB5, PCDHB15, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB7, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16	Q9Y5E7	A*02
8	YLVTKVVAV	PCDHGA12, PCDHB5, PCDHB1, PCDHB18, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, PCDHGB8P, PCDHB15, PCDHB14, PCDHB13, PCDHB12, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB7, PCDHB6, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16, PCDHGB4, PCDHGA8	O60330, Q96TA0, Q9NRJ7, Q9UN66, Q9UN67, Q9UN71, Q9Y5E1, Q9Y5E2, Q9Y5E3, Q9Y5E4, Q9Y5E5, Q9Y5E6, Q9Y5E7, Q9Y5E8, Q9Y5E9, Q9Y5F0, Q9Y5F1, Q9Y5F2, Q9Y5F3, Q9Y5F8, Q9Y5F9, Q9Y5G0, Q9Y5G1, Q9Y5G2, Q9Y5G3, Q9Y5G4, Q9Y5G5, Q9Y5G6, Q9Y5G7, Q9Y5G8, Q9Y5G9, Q9Y5H0, Q9Y5H1, Q9Y5H2, Q9Y5H3, Q9Y5H4	A*02
9	VLLAGFKPPL	RNF17	Q9BXT8	A*02
10	RYSDSVGRVSF	CAPN13	Q6MZZ7	A*24
11	SYSDLHYGF	CAPN13	Q6MZZ7	A*24

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
12	KYEKIFEML	CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2	Q5DJT8	A*24
13	VYTFLSSTL	ESR1	P03372	A*24
14	FYFPTPTVL	FOLR1	P15328	A*24
15	VYHDDKQPTF	GXYLT2	A0PJZ3	A*24
16	IYSPQFSRL	MYO3B	Q8WXR4	A*24
17	RFTTMLSTF	OVGP1	Q12889	A*24
18	KYPVHIYRL	RAD54B	Q9Y620	A*24
19	KYVKVFHQF	ZNF90, ZNF93, ZNF486	Q96H40	A*24
20	RMASPVNVK	C2orf88	Q9BSF0	A*03
21	AVRKPIVLK	CDCA5	Q96FF9	A*03
22	SLKERNPLK	CDH3	P22223	A*03
23	GMMKGGIRK	ESR1	P03372	A*03
24	SMYYPLQLK	GXYLT2	A0PJZ3	A*03
25	GTSPPSVEK	MUC16	Q8WXI7	A*03
26	RISEYLLK	MYO3B	Q8WXR4	A*03
27	VLYGPAGLGK	NLRP2	Q9NX02	A*03
28	KTYETNLEIKK	NLRP7	Q8WX94	A*03
29	QQFLTALFY	NLRP7, NLRP2	Q8WX94	A*03
30	ALEVAHRLK	ZBTB12	Q9Y330	A*03
31	LLDEGAMLLY	NLRP7	Q8WX94	A*01
32	SPNKGTLKV	BCAM	P50895	B*07
33	SPTFHLTL	BCAM	P50895	B*07
34	LPRGPLASLL	CDH3	P22223	B*07
35	FPDNQRPAL	ETV4	P43268	B*07
36	APAAWLRS	MMP11	P24347	B*07/B*55
37	RPLFQKSSM	MUC16	Q8WXI7	B*07

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
38	SPHPVTALL TL	MUC16	Q8WXI7	B*07
39	RPAPFEVVF	NXNL2	Q5VZ03	B*07
40	KPGTSYRV TL	SPON1	Q9HCB6	B*07
41	RVRSRISNL	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2, TCEA3	Q15560	B*07
42	TLKVTSAL	BCAM	P50895	B*08
43	ALKARTVTF	CCR2, CCR5	P51681	B*08
44	LNKQKVTF	CTAGE4, CTAGE5	O15320	B*08
45	VGREKKLAL	CTAGE4, CTAGE5	O15320	B*08
46	DMKKAKEQL	FUNDC2P2, FUNDC2P3, FUNDC2	Q9BWH2	B*08
47	MPNLRSVDL	LRRTM1	Q86UE6	B*08
48	DVKKKIKEV	MFN1	Q8IWA4	B*08
49	LPRLKAFMI	ST6GALNAC5	Q9BVH7	B*08
50	DMKYKNRV	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	Q15560	B*08
51	SLRLKNVQL	VTCN1	Q7Z7D3	B*08
52	AEFLLRIFL	CAPN13	Q6MZZ7	B*44
53	MEHPGKLLF	ESR1	P03372	B*44
54	AEITITTQTGY	MUC16	Q8WXI7	B*44
55	HETETRRTTW	MUC16	Q8WXI7	B*44
56	SEPDTTASW	MUC16	Q8WXI7	B*44
57	QESDLRLFL	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*44
58	GEMEQKQL	PNOC	Q13519	B*44
59	SENVTMKV V	VTCN1	Q7Z7D3	B*44

Таблица 2: Дополнительные пептиды в соответствии с настоящим изобретением

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
60	GLLSLTSTLYL	BCAM	P50895	A*02
61	YMVHIQVTL	CD70	P32970	A*02

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
62	KVLGVNVM L	CRABP2	P29373	A*02
63	MMEEMIFN L	EYA2	O00167	A*02
64	FLDPDRHFL	FAM83H	Q6ZRV2	A*02
65	TMFLRETSL	GUCY1A2	P33402	A*02
66	GLLQELSSI	HTR3A	P46098	A*02
67	SLLLPSIFL	HTR3A	P46098	A*02
68	KLFDTQQFL	IRF4	Q15306	A*02
69	TTYEGSITV	MUC16	Q8WXI7	A*02
70	VLQGLLRSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
71	YLEDTDRN L	NFE2L3	Q9Y4A8	A*02
72	YLTDLQVSL	NFE2L3	Q9Y4A8	A*02
73	FLIEELLFA	OVGP1	Q12889	A*02
74	SQSPSVSQ L	PRAME	P78395	A*02
75	KVSVLYN V	VTCN1	Q7Z7D3	A*02
76	KYVAELSL	CCNA1	P78396	A*24
77	RYGPVFTV	CYP2W1	Q8TAV3	A*24
78	SFAPRSAV F	HOXD9	P28356	A*24
79	SYNEHWNY L	LTBR	P36941	A*24
80	TAYMVSVA AF	SDK2	Q58EX2	A*24
81	VYNHTTRP L	SPINT1	O43278	A*24
82	SYFRGFTLI	SPON1	Q9HCB6	A*24
83	GTYAHTVN R	ALPI, ALPP, ALPPL2	P05187, P09923	A*03/A*31
84	KLQPAQTA AK	ALPP, ALPPL2	P05187	A*03
85	VLLGSLFSR K	BCL2L1	Q07817	A*03
86	VLLGSLFS RK	BCL2L1	Q07817	A*03/A*31/ A*66
87	AVAPPTPA SK	CBX2	Q14781	A*03/A*11
88	VVHAVFALK	CCR5	P51681	A*03
89	RVAELLLLH	CDKN2A, CDKN2B	P42771, P42772	A*03

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
90	KVAGERYVYK	ETV1, ETV4, ETV5	P41161, P43268, P50549	A*03
91	RSLRYYYEK	ETV1, ETV4, ETV5	P43268	A*03
92	SVFPIENIY	EYA2	O00167	A*03
93	KILEEHTNK	FSBP, RAD54B	O95073	A*03
94	ATFERVLLR	GUCY1A2	P33402	A*03/A*11
95	QSMYYPLQK	GXYLT2	A0PJZ3	A*03
96	TAFGGFLKY	LAMA1	P25391	A*03
97	TMLDVEGLFY	LAMA1	P25391	A*03
98	LLQPPPLLAR	MMP11	P24347	A*03
99	KVVDRWNEK	MRPL51	Q4U2R6	A*03
100	RLFTSPIMTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
101	RVFTSSIKTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
102	SVLTSSLVK	MUC16	Q8WXI7	A*03
103	TSRSVDEAY	MUC16	Q8WXI7	A*03
104	VLADSVTTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
105	RLFSWLVNR	MYO1B	Q8WXR4	A*03
106	AAFVPLLLK	NCAPD2	Q15021	A*03/A*11
107	RLQEWKALK	PDCL2	Q8N4E4	A*03
108	VLYPVPLESY	PRAME	P78395	A*03
109	KTFTIKRFLAK	RPL39L	Q96EH5	A*03
110	SAAPPSYFR	SPON1	Q9HCB6	A*03/A*11/A*66
111	TLPQFRELGY	WNT7A	O00755	A*03
112	TVTGAEQIQY	CAPN13	Q6MZZ7	A*01
113	QLDSNRITY	LRRTM1	Q86UE6	A*01

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
114	VMEQSAGI MY	LYPD1	Q8N2G4	A*01
115	FVDNQYWR Y	MMP12	P39900	A*01
116	VLLDEGAM LLY	NLRP7	Q8WX94	A*01
117	APRLLLLAV L	BCAM	P50895	B*07
118	SPASRSISL	CD70	P32970	B*07
119	APLPRPGA VL	CTAG2	O75638	B*07
120	RPAMNYDK L	ETV1, ETV4, ETV5, SPDEF	P43268	B*07
121	VPNQSSSES L	EYA2	O00167	B*07/B*35
122	YPGFPQSQ Y	EYA2	O00167	B*07/B*35
123	KPSESIYSA L	FAM111B	Q6SJ93	B*07
124	LPSDSHFKI TF	FAM111B	Q6SJ93	B*07
125	VPVYILLDE M	FAM83H	Q6ZRV2	B*07/B*35
126	KPGPEDKL	FOLR1, FOLR2	P15328	B*07
127	APRAGSQV V	FUNDC2	Q9BWH2	B*07
128	YPRITITPGM	KLK14	Q9P0G3	B*07
129	APRPASSL	MMP11	P24347	B*07
130	FPRLVGPD F	MMP11	P24347	B*07
131	APTEDLKAL	MSLN	Q13421	B*07
132	IPGPAQSTI	MUC16	Q8WXI7	B*07
133	MPNLPSTT SL	MUC16	Q8WXI7	B*07
134	RPIVPGPLL	MUC16	Q8WXI7	B*07
135	RVRSTISSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
136	SPFSAEEA NSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
137	SPGATSRG TL	MUC16	Q8WXI7	B*07
138	SPMATTSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07
139	SPQSMSNT L	MUC16	Q8WXI7	B*07

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
140	SPRTEASS AVL	MUC16	Q8WXI7	B*07
141	SPMTSLLTSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
142	TPGLRETSI	MUC16	Q8WXI7	B*07
143	SPAMTSTSF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
144	SPSPVSSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
145	SPSSPMSTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
146	IPRPEVQAL	PLEKHG4	Q58EX7	B*07
147	APRWFPQPTVV	VTCN1	Q7Z7D3	B*07
148	KPYGGSGPL	ZNF217	O75362	B*07
149	GPREALSL	ZSCAN30, ZNF263, ZNF500, ZKSCAN4, ZNF323, ZKSCAN1, ZNF165, ZNF187, ZKSCAN3, ZNF397, ZSCAN12	O14978, O43309, O60304, P17029, P49910, Q16670, Q86W11, Q8NF99, Q969J2, Q96LW9, Q9BRR0	B*07
150	MAAVKQAL	BCL2L1	Q07817	B*08
151	HLLKVLAF	CCNA1	P78396	B*08
152	MGSARVAEL	CDKN2A, CDKN2B	P42771	B*08
153	NAMLRKVA	CRABP1	P29762	B*08
154	MLRKIAVAA	CRABP2	P29373	B*08
155	NKKMMKRLM	DPPA2	Q7Z7J5	B*08
156	HVKEKFLL	FAM83H	Q6ZRV2	B*08
157	EAMKRLSYI	LAMC2	Q13753	B*08
158	LPKLAGLL	LINC00176	Q6ZNR8	B*08/B*07
159	VLKHKLDEL	MSLN	Q13421	B*08
160	YPKARLAF	MSLN	Q13421	B*08
161	ALKTTTTAL	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	B*08
162	QAKTHSTL	MUC16	Q8WXI7	B*08
163	QGLLRPVF	MUC16	Q8WXI7	B*08
164	SIKTKSAEM	MUC16	Q8WXI7	B*08
165	SPRFTKGL	MUC16	Q8WXI7	B*08
166	TPKLRETSI	MUC16	Q8WXI7	B*08
167	TSHERLTTL	MUC16	Q8WXI7	B*08

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
168	TSHERLTTY	MUC16	Q8WXI7	B*08
169	TSMPRSSAM	MUC16	Q8WXI7	B*08
170	YLLEKSRVI	MYO3B, MYH15, MYH6, MYH7, MYO1D, MYO3A, MYH7B	A7E2Y1, B0I1T2, O94832, P12883, P13533, Q8NEV4, Q8WXR4, Q9Y2K3	B*08
171	FAFRKEAL	OVGP1	Q12889	B*08
172	KLKERNREL	OVGP1	Q12889	B*08
173	AEAQVGDERDY	BCAM	P50895	B*44
174	AEATARLN VF	BCAM	P50895	B*44
175	AEIEPKADG	BCAM	P50895	B*44
176	AEIEPKADG SW	BCAM	P50895	B*44
177	TEVGTMNLF	BCAT1	P54687	B*44
178	NELFRDGV NW	BCL2L1	Q07817	B*44
179	REAGDEFEL	BCL2L1	Q07817	B*44
180	REAGDEFELRY	BCL2L1	Q07817	B*44
181	GEGPKTSW	CRABP2	P29373	B*44
182	KEATEAQS L	CTAGE4, CTAGE10P, CTAGE16P, CTAGE5, CTAGE1	Q96RT6	B*44/B*40
183	YEKGIMQKV	ETV1, ETV4, ETV5	P43268	B*44/B*49
184	AELEALTDLW	EYA2	O00167	B*44
185	AERQPGAA SL	FAM83H	Q6ZRV2	B*44
186	REGPEEPGL	FAM83H	Q6ZRV2	B*44
187	GEAQTRIA W	FOLR1	P15328	B*44
188	AEFAKKQP WW	FUNDC2	Q9BWH2	B*44
189	KEFLFNMY	HOXA9, HOXA10, HOXB9, HOXC9,	P28356	B*44

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
		HOXC10, HOXD9, HOXD10		
190	YEVARILNL	HOXD9	P28356	B*44
191	EEDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44
192	YEFKFPNRL	LGALS1	P09382	B*44/B*18/ B*40
193	LEAQQEAL	MAGEA1, MRPL40	P43355	B*44
194	KEVDPTSHSY	MAGEA11	P43364	B*44
195	AEDKRHYSV	MFN1	Q8IWA4	B*44
196	REMPGGPVW	MMP12	P39900	B*44
197	AEVLLPRLV	MSLN	Q13421	B*44
198	QEAAARAAL	MSLN	Q13421	B*44
199	REIDESLIFY	MSLN	Q13421	B*44
200	AESIPTVSF	MUC16	Q8WXI7	B*44
201	AETILTFHAF	MUC16	Q8WXI7	B*44
202	HESEATASW	MUC16	Q8WXI7	B*44
203	IEHSTQAQD TL	MUC16	Q8WXI7	B*44
204	RETSTSEET SL	MUC16	Q8WXI7	B*44
205	SEITRIEM	MUC16	Q8WXI7	B*44
206	SESVTSRTSY	MUC16	Q8WXI7	B*44
207	TEARATSD SW	MUC16	Q8WXI7	B*44
208	TEVSRTEAI	MUC16	Q8WXI7	B*44
209	TEVSRTEL	MUC16	Q8WXI7	B*44
210	VEAADIFQNF	NXNL2	Q5VZ03	B*44
211	EEKVFPSPLW	PNOC	Q13519	B*44
212	MEQKQLQKRF	PNOC	Q13519	B*44
213	KESIPRWY Y	SPINT1	O43278	B*44
214	VEQTRAGS LL	TDRD5	Q8NAT2	B*44

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
215	SEDGLPEGIHL	ZNF217	O75362	B*44

Таблица 3: Дополнительные пептиды в соответствии с настоящим изобретением

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
216	IMFDDAIERA	ALPP, ALPPL2	P05187	A*02
217	VSSSLTLKV	BCAM	P50895	A*02
218	TIASQRLTPL	CD70	P32970	A*02
219	PLPRPGAVL	CTAG2	O75638	A*02
220	RMTTQLLLL	FOLR1	P15328	A*02/B*13
221	SLLDLYQL	FTHL17	Q9BXU8	A*02/B*35
222	ALMRLIGCP L	GPC2	Q8N158	A*02
223	FAHHGRSL	IRF4	Q15306	A*02
224	SLPRFQVTL	IRF4	Q15306	A*02
225	SVFAHPRKL	MAGEA2B, MAGEA2, MAGEA6, MAGEA12	P43365	A*02
226	QVDPKKRISM	MELK	Q14680	A*02
227	YTFRYPLSL	MMP11	P24347	A*02
228	RLWDWVPLA	MRPL51	Q4U2R6	A*02
229	ISVPAKTSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
230	SAFREGTSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
231	SVTESTHHL	MUC16	Q8WXI7	A*02
232	TISSLTHEL	MUC16	Q8WXI7	A*02
233	GSDTSSKSL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*14
234	GVATRVDAI	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*14
235	SAIETSAVL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
236	SAIPFSMTL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
237	SAMGTISIM	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
238	PLLVLFTI	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*51
239	FAVPTGISM	MUC16	Q8WXI7	A*02/C*03
240	FSTDTSIVL	MUC16	Q8WXI7	A*02/C*03
241	RQPNILVHL	MUC16	Q8WXI7	A*02:05

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
242	STIPALHEI	MUC16	Q8WXI7	A*02:05
243	YASEGVKQV	SPON1	Q9HCB6	A*02/B*51
244	DTDSSVHVQV	TENM4	Q6N022	A*02
245	LAVEGGQSL	UBXN8	O00124	A*02
246	RYLAVVHAVF	CCR5	P51681	A*24/A*23
247	ARPPWMWVL	KLK5	Q9Y337	A*24/B*27
248	SVIQHLGY	MSLN	Q13421	A*24
249	VYTPTLGLTL	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	A*24
250	HFPEKTTHSF	MUC16	Q8WXI7	A*24/C*14
251	KQRQVLIFF	PCDHB2	Q9Y5E7	A*24/B*15
252	LYQPRASEM	PNOC	Q13519	A*24/A*25
253	AYPEIEKF	PTTG2, PTTG1	O95997	A*24/C*04
254	IIQHLTEQF	STAG3	Q9UJ98	A*24/C*03
255	VFVSFSSLF	ZNF560	Q96MR9	A*24/B*27
256	RTEEVLLTFK	GPR64	Q8IZP9	A*03
257	VTADHSHVF	ALPI, ALPL, ALPP, ALPPL2	P05187	A*03
258	GAYAHTVNR	ALPPL2	P10696	A*03
259	KTLELRVAY	BCAM	P50895	A*03/A*32
260	GTNTVILEY	C2orf88	Q9BSF0	A*03
261	HTFGLFYQR	FAM111B	Q6SJ93	A*03
262	RSRLNPLVQR	FAM83H	Q6ZRV2	A*03
263	SSSSATISK	HOXD3	P31249	A*03/A*11
264	AIKVIPTVFK	IDO1	P14902	A*03
265	QIHDHVNP	IDO1	P14902	A*03/A*11
266	ISYSGQFLVK	IGF2BP1	Q9NZI8	A*03
267	VTDLISPRK	LAMA1	P25391	A*03
268	GLLGLSLRY	LRRTM1	Q86UE6	A*03/A*11/A*29

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
269	RLKGDWVYK	MELK	Q14680	A*03
270	AVFNPRFYRTY	MMP12	P39900	A*03/A*11
271	RMFADDLHNLNK	MRPL51	Q4U2R6	A*03
272	RQPERTILRPR	MSLN	Q13421	A*03
273	RVNAIPFTY	MSLN	Q13421	A*03/A*26
274	KTFPASTVF	MUC16	Q8WXI7	A*03
275	STTFPTLTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
276	VSKTTGMEF	MUC16	Q8WXI7	A*03
277	TTALKTTSR	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	A*03/A*66
278	NLSSITHER	MUC16	Q8WXI7	A*03/A*68
279	SVSSETTKIKR	MUC16	Q8WXI7	A*03/A*68
280	SVSGVKTTF	MUC16	Q8WXI7	A*03/B*15
281	RAKELEATF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	A*03
282	CLTRTGLFLRF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	A*03
283	IVQEPTEEK	PAGE2, PAGE2B	Q7Z2X7	A*03/A*11
284	KSLIKSWKK	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	P23193, Q15560	A*03/A*11
285	GTVNPTVGK	TENM4	Q6N022	A*03/A*11
286	TVAPPQGVVK	ZBTB12	Q9Y330	A*03/A*68
287	RRIHTGEKPYK	ZNF271, KLF8, ZNF816, ZFP28, ZSCAN29, ZNF597, ZNF480, ZNF714, ZNF836, ZNF600, ZNF320, ZNF100, ZNF721, ZNF841, ZNF678, ZNF860, ZNF429, ZNF888, ZNF761, ZNF701, ZNF83, ZNF695, ZNF471, ZNF22, ZNF28, ZNF137P, ZNF665, ZNF606, ZNF430,	Q8IW36	A*03/A*11

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
		ZNF34, ZNF616, ZNF468, ZNF160, ZNF765, ZNF845		
288	SPVTSVHGGTY	LILRB4	Q8NHJ6	A*01/B*35
289	RWEKTDLT Y	MMP11	P24347	A*01
290	DMDEEIEAE Y	MYO3B	Q8WXR4	A*01/A*25
291	ETIRSVGY Y	TENM4	Q6N022	A*01/A*25
292	NVTMKVVS VLY	VTCN1	Q7Z7D3	A*01
293	VPDSGATA TAY	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
294	YPLRGSSIF	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
295	YPLRGSSIF GL	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
296	YPLRGSSI	ALPP, ALPPL2	P05187	B*51/B*07
297	TVREASGLL	BCAM	P50895	B*07
298	YPTHEVQF	BCAM	P50895	B*07/B*35
299	HPGSSALH Y	BCAT1	P54687	B*07/B*35
300	IPMAAVKQAL	BCL2L1	Q07817	B*07
301	SPRRSPRIS F	CDCA5	Q96FF9	B*07
302	RVEEVRALL	CDKN2A	P42771	B*07
303	LPMWKVTA F	CLDN6	P56747	B*07
304	LPRPGAVL	CTAG2	O75638	B*07
305	TPWAESST KF	DPEP3	Q9H4B8	B*07/B*35
306	APVIFSHSA	DPEP2, DPEP3	Q9H4B8	B*55/B*56/B*07
307	LPYGGPSE AA AF	ESR1	P03372	B*07/B*35
308	YPEGAAYE F	ESR1	P03372	B*07/B*35
309	FPQSQYPQ Y	EYA2	O00167	B*07/B*35
310	RPNPITIIL	FBN2	P35556	B*07
311	RPLFYVVS L	HTR3A	P46098	B*07

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
312	LPYFREFSM	HTR3A	P46098	B*07/B*35
313	KVKSDRSVF	HTR3A	P46098	B*15/B*07
314	VPDQPHPEI	IRF4	Q15306	B*07/B*35
315	SPRENFPDTL	KLK8	O60259	B*07
316	EPKTATVL	LAMA1	P25391	B*42/B*07
317	FPFQPGSV	LGALS1	P09382	B*51/B*07
318	FPNRLNLEA	LGALS1	P09382	B*54/B*55/ B*07
319	SPAEPSVYATL	LILRB4	Q8NHJ6	B*07
320	FPMSPVTSV	LILRB4	Q8NHJ6	B*07/B*51
321	SPMDTFLLI	LILRB4	Q8NHJ6	B*51/B*07
322	SPDPSKHLL	LRRK1	Q38SD2	B*07/B*35
323	RPMPNLRSV	LRRTM1	Q86UE6	B*55/B*07
324	VPYRVVGL	MEX3D, MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020	B*51/B*07
325	GPRNAQRV L	MFN1	Q8IWA4	B*07
326	VPSEIDAAF	MMP11	P24347	B*07/B*35
327	SPLPVTSLI	MUC16	Q8WXI7	B*07
328	EPVTSSLPN F	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
329	FPAMTESG GMIL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
330	FPFVTGSTE M	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
331	FPHPEMTT SM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
332	FPHSEMTT L	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
333	FPHSEMTT VM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
334	FPYSEVTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
335	HPDPVGPG L	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
336	HPKTESAT PAAY	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
337	HPVETSSAL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
338	HVTKTQATF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
339	LPAGTTGSLVF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
340	LPEISTRM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
341	LPLDTSTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
342	LPLGTSMTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
343	LPSVSGVK TTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
344	LPTQTTSSL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
345	LPTSESLVS F	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
346	LPWDTSTT LF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
347	MPLTTGSQ GM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
348	MPNSAIPFS M	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
349	MPSLSEAM TSF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
350	NPSSTTTEF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
351	NVLTSTPAF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
352	SPAETSTN M	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
353	SPAMTTPS L	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
354	SPLPVTSL L	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
355	SPLVTSHIM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
356	SPNEFYFTV	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
357	SPSPVPTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
358	SPSPVTSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
359	SPSTIKLTM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
360	SPSVSSNT Y	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
361	SPTHVTQS L	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
362	SPVPVTSLF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
363	TAKTPDATF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
364	TPLATTQRF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
365	TPLATTQRF TY	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
366	TPLTTTGSAEM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
367	TPSVVTEGF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
368	VPTPVFPTM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
369	FPHSEMTTV	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35/ B*51
370	PGGTRQSL	MUC16	Q8WXI7	B*14:02/B*07
371	LYVDGFTHW	MUC16	Q8WXI7	B*35/B*55/ B*07
372	IPRNPPPTLL	MYO3B	Q8WXR4	B*07
373	RPRALRDLRIL	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*07
374	NPIGDTGVKF	NLRP7	Q8WX94	B*07/B*35
375	AAASPLLLL	NMU	P48645	B*07
376	RPRSPAGQVA	NMU	P48645	B*07/B*55
377	RPRSPAGQVAAA	NMU	P48645	B*07/B*55
378	RPRSPAGQVAA	NMU	P48645	B*07/B*56
379	GPFPLVYVL	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
380	IPTYGRTF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
381	LPEQTPLAF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
382	SPMHDRWTF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
383	TPTKETVSL	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
384	YPGLRGSPM	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
385	SPALHIGSV	PCDHB5, PCDHB18, PCDHB17, PCDHB15, PCDHB14, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB6, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16	Q96TA0, Q9NRJ7, Q9UN66, Q9UN67, Q9Y5E1, Q9Y5E3, Q9Y5E4, Q9Y5E5, Q9Y5E6, Q9Y5E7, Q9Y5E8, Q9Y5E9, Q9Y5F2	B*07
386	FPFNPLDF	PTTG1	O95997	B*07/B*35
387	APLKLSRTPA	SPON1	Q9HCB6	B*07/B*55

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
388	SPAPLKLSRTPA	SPON1	Q9HCB6	B*07/B*55/B*56
389	SPGAQRTFQFL	STAG3, STAG3L3, STAG3L2, STAG3L1	P0CL83, Q9UJ98	B*07
390	NPDLRRNVLL	TCEA2	Q15560	B*07
391	APSTPRITTF	TCEA2	Q15560	B*07
392	KPIESTLVA	TMEM158	Q8WZ71	B*07/B*55
393	ASKPHVEI	CRABP1	P29762	B*08
394	MYKMKKPI	MAGEB3	O15480	B*08
395	VLLPRLVSC	MSLN	Q13421	B*08/A*02
396	REASGLLSL	BCAM	P50895	B*44
397	REGDTVQLL	BCAM	P50895	B*44
398	SFEQVVNELF	BCL2L1	Q07817	B*44
399	RELLHLVTL	CAPN13	Q6MZZ7	B*44/B*37
400	GEIEIHLL	CCDC146	Q8IYE0	B*44/B*40
401	EDLKEELLL	CPXCR1	Q8N123	B*44/B*18
402	RELANDELI	CRABP1	P29762	B*44
403	EEAQWVRKY	FAM111B	Q6SJ93	B*44
404	NEAIMHQY	FAM111B	Q6SJ93	B*44/B*18
405	NEIWITHSY	FOLR1	P15328	B*44/B*18
406	EDGRLVIEF	FRAS1	Q86XX4	B*44/B*18
407	AEHEGVSVL	GXYLT2	A0PJZ3	B*44
408	LEKALQVF	IDO1	P14902	B*44
409	REFVLSKGDAGL	IDO1	P14902	B*44
410	SEDPSKLEA	IDO1	P14902	B*44
411	LELPPILVY	IDO1	P14902	B*44/B*18
412	QEILTQVKQ	IGF2BP3	O00425	B*44/B*40
413	IEALSGKIEL	IGF2BP3	O00425	B*44/B*45
414	EDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44
415	REEDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
416	SEEETRVV F	MELK	Q14680	B*44
417	AEHFMSMIRA	MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020, Q5U5Q3, Q6ZN04	B*44/B*50
418	FEDAQGH I W	MMP11	P24347	B*44
419	HEFGHVLG L	MMP11	P24347	B*44/B*40
420	FESHSTVS A	MUC16	Q8WXI7	B*44
421	GEPATTVSL	MUC16	Q8WXI7	B*44
422	SETTFSLIF	MUC16	Q8WXI7	B*44
423	SEVPTGTT A	MUC16	Q8WXI7	B*44
424	TEFPLFSAA	MUC16	Q8WXI7	B*44
425	SEVPLPMAI	MUC16	Q8WXI7	B*44/B*18
426	PEKTTHSF	MUC16	Q8WXI7	B*44/C*04:01
427	HESSSHHD L	NFE2L3	Q9Y4A8	B*44
428	LDLGLNHI	NLRP2	Q9NX02	B*44/B*47
429	REKFIASVI	OVGP1	Q12889	B*44
430	DEKILYPEF	OVGP1	Q12889	B*44/B*18
431	AEQDPDEL NKA	POMZP3, ZP3	P21754, Q6PJE2	B*44/B*41
432	EEQYIAQF	PRAME	P78395	B*44/B*18
433	SDSQVRAF	STAG1, STAG3, STAG2	Q8N3U4, Q8WVM7, Q9UJ98	B*44/B*37
434	KEAIREHQ M	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	P23193, Q15560	B*44/B*41
435	REEFVSI DH L	TMPRSS3	P57727	B*44
436	REPGDIFSE L	WISP3	O95389	B*44
437	TEAVVTNEL	XPR1	Q9UBH6	B*44
438	SEVDSPNV L	ZNF217	O75362	B*44

Таблица 4: Пептиды, связывающиеся с молекулами HLA I класса, в соответствии с настоящим изобретением.

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
439	EALAKLMSL	ATP7B	P35670	B*51
440	ELFEGLKAF	BCAT1	P54687	A*25
441	HQITEVGT M	BCAT1	P54687	B*15
442	ILSKLTDIQY	BCAT1	P54687	B*15
443	GTFNPVSL W	BCAT1	P54687	B*58
444	KLSQKGYS W	BCL2L1	Q07817	A*32
445	LHITPGTAY	BCL2L1	Q07817	B*13
446	GRIVAFFSF	BCL2L1	Q07817	B*27
447	MQVLVSRI	BCL2L1	Q07817	B*52/B*13
448	LSQKGYSW	BCL2L1	Q07817	B*57
449	RAFSDLTS QL	BCL2L1	Q07817	C*15
450	KQTFPFPTI	C2orf88	Q9BSF0	B*13
451	DYLNEWGS RF	CDH3	P22223	A*23
452	LKVLGVNV M	CRABP2	P29373	C*07
453	DVKLEKPK	DPPA2	Q7Z7J5	A*68
454	AQTDPTTG Y	LOXL2, ENTPD4	Q9Y4K0	B*15
455	AAAANAQV Y	ESR1	P03372	B*35
456	IPLERPLGE VY	ESR1	P03372	B*35
457	NAAAAANA QVY	ESR1	P03372	B*35
458	TDTLIHLM	ESR1	P03372	B*37
459	KVAGERYV Y	ETV1, ETV4, ETV5	P41161, P43268, P50549	A*32/A*31
460	RLSSATAN ALY	FAM83H	Q6ZRV2	A*26
461	AQRMTTQL L	FOLR1	P15328	B*15
462	QRMTTQLL L	FOLR1	P15328	B*27/C*07
463	VNQSLLDLY	FTHL17	Q9BXU8	A*26
464	MSALRPLL	GPC2	Q8N158	C*15
465	DLIESGQLR	IDO1	P14902	A*66

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
466	DLIESGQLRER	IDO1	P14902	A*66
467	MQMQERD TL	IDO1	P14902	B*15
468	ALAKLLPL	KLK10	O43240	B*35
469	QEQSSVVR A	KLK6	Q92876	B*45
470	QGERLLGA AV	LAG3	P18627	C*03
471	AQRDPVY F	LAMC2	Q13753	B*15
472	MRLLVAPL	LRRN2	O75325	B*14
473	MLNNALS AL	LRRN2	O75325	B*35
474	AADGGLRA SVTL	LY6E	Q16553	C*05
475	GRDPTSYP SL	MAGEA11	P43364	B*39
476	ISYPPLHEW	MAGEA3, MAGEA12	P43357	B*57
477	RIQQQTNT Y	MEX3A	A1L020	B*15
478	VVGPKGATI	MEX3D, MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020, Q5U5Q3, Q6ZN04, Q86XN8	C*14
479	TEGSHFVE A	MFN1	Q8IWA4	B*45
480	GRADIMIDF	MMP11	P24347	B*27
481	GRWEKTDL TY	MMP11	P24347	B*27
482	GRWEKTDL TYR	MMP11	P24347	B*27
483	VRFPVHAA LVW	MMP11	P24347	B*27
484	AWLRSAAA	MMP11	P24347	B*56
485	VRFPVHAA L	MMP11	P24347	C*07
486	DRFFWLKV	MMP12	P39900	B*14
487	GMADILVVF	MMP12	P39900	B*15
488	RSFSLGVP R	MRPL51	Q4U2R6	A*31
489	EVSGLSTE R	MSLN	Q13421	A*68
490	AEVQKLLG P	MSLN	Q13421	B*50

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
491	EAYSSTSSW	MUC16	Q8WXI7	A*25
492	EVTPWISLT	MUC16	Q8WXI7	A*25
493	DTNLEPVT	MUC16	Q8WXI7	A*68
494	ETASLVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
495	EVPSGATTEVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
496	EVPTGTAEVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
497	EVSRTAVIS	MUC16	Q8WXI7	A*68
498	EVYPELGTQGR	MUC16	Q8WXI7	A*68
499	SSETTKIKR	MUC16	Q8WXI7	A*68
500	AHVLHSTL	MUC16	Q8WXI7	B*14
501	IQIEPTSSL	MUC16	Q8WXI7	B*14
502	SGDQGITS	MUC16	Q8WXI7	B*14
503	TVFDKAFTAA	MUC16	Q8WXI7	B*14
504	TVSSVNQGL	MUC16	Q8WXI7	B*14
505	YVPTGAIQA	MUC16	Q8WXI7	B*14
506	HQFITSTNTF	MUC16	Q8WXI7	B*15
507	TSIFSGQSL	MUC16	Q8WXI7	B*15
508	TVAKTTTTF	MUC16	Q8WXI7	B*15
509	GRGPGGVS	MUC16	Q8WXI7	B*27
510	RRIPTEPTF	MUC16	Q8WXI7	B*27
511	SRIPQDVSW	MUC16	Q8WXI7	B*27
512	SRSPENPSW	MUC16	Q8WXI7	B*27
513	SRTEISSSR	MUC16	Q8WXI7	B*27
514	SRTEVASSR	MUC16	Q8WXI7	B*27
515	TRIEMESTF	MUC16	Q8WXI7	B*27
516	TASTPISTF	MUC16	Q8WXI7	B*35

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
517	TAETILTFHAF	MUC16	Q8WXI7	B*35
518	TSDFPTITV	MUC16	Q8WXI7	B*35
519	VTSLTTPGMV	MUC16	Q8WXI7	B*35
520	THSAMTHGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
521	THSTASQGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
522	THSTISQGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
523	APKGIPVKPTSA	MUC16	Q8WXI7	B*55
524	AVSPTVQGL	MUC16	Q8WXI7	C*07
525	QRFPHSEM	MUC16	Q8WXI7	C*07
526	SVPDILST	MUC16	Q8WXI7	C*07
527	QSTPYVNSV	MUC16	Q8WXI7	C*16
528	TRTGLFLRF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*27
529	PFSNPRVL	NLRP2	Q9NX02	C*04
530	MLPRAALL	NLRP7	Q8WX94	B*51
531	QGAQLRGAL	NLRP7, NLRP2	Q8WX94	B*52
532	AISFSYKAW	OVGP1	Q12889	A*25
533	GQHLHLETF	PRAME	P78395	B*15
534	CRPGALQIEL	RAD54B	Q9Y620	C*02
535	IKDVRKIK	RNF17	Q9BXT8	B*13
536	VQDQACVAKF	RNF17	Q9BXT8	B*15
537	IRRLKELKDQ	RPL37A, RPL37AP8	A6NKH3, P61513	n/a
538	QLEKALKEI	SAGE1	Q9NXZ1	C*05
539	IPIPSTGSVEM	SPINT1	O43278	B*35/B*42
540	AGIPAVALW	SPINT1	O43278	B*58
541	RLSPAPLKL	SPON1	Q9HCB6	B*13
542	QIIDEETQF	SPON1	Q9HCB6	B*15
543	MRLSPAPLKL	SPON1	Q9HCB6	B*27

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
544	LRNPSIQKL	SPON1	Q9HCB6	C*07
545	RVGPPLLI	TMEM158	Q8WZ71	B*15
546	GRAFFAAAF	TMEM158	Q8WZ71	B*27
547	EVNKPGRVYTR	TMPRSS3	P57727	A*68
548	VSEASLVSSI	ZBTB12	Q9Y330	C*05
549	ARSKLQQGL	ZNF217	O75362	B*27
550	RRFKPWFLL	ZNF217, ZNF516, ZNF536	O15090, O75362, Q92618	B*27
551	RLHTGEKPYK	ZNF816, ZNF813, ZNF578, ZNF599, ZNF600, ZNF320, ZNF525, ZNF485, ZNF860, ZNF429, ZNF808, ZNF888, ZNF761, ZNF701, ZNF83, ZNF167, ZFP62, ZNF28, ZSCAN21, ZNF91, ZNF229, ZNF702P, ZNF528, ZNF468, ZNF765, ZNF845	A2RRD8, A6NHJ4, A6NK21, A6NK53, A6NK75, A6NN14, A6NNF4, A6NP11, A8MTY0, A8MUV8, B4DU55, B4DX44, B4DXR9, O14628, O14709, O15090, O43309, O43345, O43361, O75346, O75373, O75437, O75820, O95600, O95780, P0CB33, P0CJ79, P0DKX0, P10073, P17019, P17026, P17035, P17038, P17040, P17097, P35789, P51522, P51815, P52742, Q02386, Q03923, Q03924, Q03936, Q03938, Q05481, Q08AN1, Q09FC8, Q0VGE8, Q14584, Q14586, Q14590, Q14591, Q14593, Q15928, Q15929, Q15937, Q16587, Q2M3W8, Q2M3X9, Q2VY69, Q3KP31, Q3MIS6, Q3SXZ3, Q4V348,	A*30

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
			Q53GI3, Q5HY98, Q5JNZ3, Q5SXM1, Q5VIY5, Q5VV52, Q68DY1, Q6AZW8, Q6P280, Q6P9G9, Q6PDB4, Q6ZMV8, Q6ZMW2, Q6ZN06, Q6ZN08, Q6ZN19, Q6ZN57, Q6ZNA1, Q6ZNG1, Q6ZR52, Q76KX8, Q7L2R6, Q7L945, Q7Z3V5, Q7Z7L9, Q86TJ5, Q86UE3, Q86V71, Q86XN6, Q86XU0, Q86Y25, Q8IW36, Q8IWy8, Q8IYN0, Q8IZ26, Q8N4W9, Q8N782, Q8N7Q3, Q8N823, Q8N859, Q8N8C0, Q8N8J6, Q8N972, Q8N988, Q8N9F8, Q8NB50, Q8NCK3, Q8NDQ6, Q8NEM1, Q8NF99, Q8NHY6, Q8TAQ5, Q8TBZ5, Q8TD23, Q8TF20, Q8TF32, Q8TF39, Q8WV37, Q8WXB4, Q96CX3, Q96IR2, Q96JC4, Q96LX8, Q96MR9, Q96N22, Q96N38, Q96N58, Q96NI8, Q96NL3, Q96PE6, Q96RE9, Q96SE7, Q99676, Q9BX82, Q9H5H4, Q9H7R5, Q9H8G1, Q9H963, Q9HBT7, Q9HCG1, Q9HCL3, Q9NQX6, Q9NV72, Q9P0L1, Q9P255, Q9P2F9, Q9P2J8, Q9UEG4,	

Seq ID No	Последовательность	Символ гена	Код доступа в базе данных Uniprot	Аллотип HLA
			Q9UII5, Q9UJW7, Q9UL36, Q9Y2Q1, Q9Y473, Q9Y5A6	
773	ALYGKLLKL	VPS13B		A*02
774	VYVDDIYVI	CASC5		A*24

Таблица 5: Пептиды, связывающиеся с молекулами HLA II класса, в соответствии с настоящим изобретением.

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
552	GVNAMLRLKVAVAAASKPHVE		CRABP1
553		VNAMLRLKVAVAAASKPHVE	CRABP1
554		GVNAMLRLKVAVAAASKPH	CRABP1
555		VNAMLRLKVAVAAASKPH	CRABP1
556		NAMLRLKVAVAAASKPH	CRABP1
557		AMLRLKVAVAAASKPH	CRABP1
558		LRKVAVAAASKPH	CRABP1
559		RKVAVAAASKPH	CRABP1
560	PNFSGNWKIIRSENFEELLK		CRABP2
561		PNFSGNWKIIRSENFEELL	CRABP2
562		GNWKIIRSENFEELLKVL	CRABP2
563		PNFSGNWKIIRSENFEEL	CRABP2
564		GNWKIIRSENFEELLKV	CRABP2
565		NWKIIRSENFEELLKV	CRABP2
566		NWKIIRSENFEELLK	CRABP2
567		NWKIIRSENFEELL	CRABP2
568		WKIIRSENFEELLK	CRABP2
569		WKIIRSENFEELL	CRABP2
570		GNWKIIRSENF	CRABP2
571		PNFSGNWKIIR	CRABP2
572	INFKVGEEFEEQTV		CRABP2
573	RLLSADTKGWVRLQ		DPPA2
574	LPDFYNDWMFIAKHLPLD		IDO1
575	VGDDHLLLLQGEQLRRT		KLK10
576		VGDDHLLLLQGEQLRR	KLK10
577		GDDHLLLLQGEQLRR	KLK10
578		DDHLLLLQGEQLRR	KLK10
579	SGGPLVCDETLQGILS		KLK10

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
580		GGPLVCDETLQGILS	KLK10
581		GGPLVCDETLQGIL	KLK10
582	GSQPWQVSLFNGLSFH		KLK10
583	LTVKLDPDGYEFKFPNRLNLEAINY		LGALS1
584		TVKLDPDGYEFKFPNRLNLEAINY	LGALS1
585		LTVKLDPDGYEFKFPNRLNL	LGALS1
586		TVKLDPDGYEFKFPNRLNL	LGALS1
587	DQANLTVKLDPDGYEFKFPNRLNL		LGALS1
588	VAPDAKSFVLNLGKDSNNL		LGALS1
589		APDAKSFVLNLGKDSNNL	LGALS1
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG		LGALS1
591		VRGEVAPDAKSFVLNL	LGALS1
592		VRGEVAPDAKSFVLNLG	LGALS1
593		GEVAPDAKSFVLNLG	LGALS1
594		VRGEVAPDAKSFVLN	LGALS1
595		VRGEVAPDAKSFVL	LGALS1
596	MAADGDFKIKCVAFD		LGALS1
597	SPDAESLFREALSNKVDEL		MAGEA4
598		AESLFREALSNKVDEL	MAGEA4
599		AESLFREALSNKVDE	MAGEA4
600		FREALSNKVDE	MAGEA4
601	LSNKVDELAHFLLRK		MAGEA4
602	KDPVAWEAGMLMH		MAGEB1
603	KARDETRGLNVPQ		MAGEB2
604	KLITQDLVKLKYLEYRQ		MAGEB3
605	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERH RP		MSLN
606		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEER	MSLN
607		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEER	MSLN
608		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAE	MSLN
609		LTVAEVQKLLGPHVEGLKA	MSLN
610		LTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
611		LTVAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
612		TVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
613		LTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
614		TVAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
615		VAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
616		TVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
617		VAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
618		VAEVQKLLGPHVEG	MSLN
619		VAEVQKLLGPHVE	MSLN
620		EVQKLLGPHVEG	MSLN
621		LTVAEVQKLLG	MSLN
622	MDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIV A		MSLN
623		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
624		LRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
625		DALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
626		RGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
627		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
628		DALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
629		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
630		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
631		DALRGLLPVLGQPIIRSIP	MSLN
632		LLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
633		LRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
634		DALRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
635		ALRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
636		DALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
637		ALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
638		LRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
639		ALRGLLPVLGQPII	MSLN
640		ALRGLLPVLGQPI	MSLN
641		RGLLPVLGQPIIR	MSLN
642		GLLPVLGQPIIR	MSLN
643		LRGLLPVLGQPI	MSLN
644		RGLLPVLGQPI	MSLN
645	RGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA AWR Q		MSLN
646		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVA AWR Q	MSLN
647		LPVLGQPIIRSIPQGIVA AWR Q	MSLN
648		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
649		LLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
650		LPVLGQPIIRSIPQGIVA AWR	MSLN
651		LPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
652		PVLGQPIIRSIPQGIVAAW	MSLN
653		LPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
654		PVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
655		LGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
656		VLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
657		QPIIRSIPQGIVA	MSLN
658	VSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ G		MSLN
659		VSTMDALRGLLPVLGQPIIRSI PQ	MSLN
660		VSTMDALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
661		LRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
662	LRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVE G		MSLN
663		RTDAVLPLTVAEVQKLLGPHV EG	MSLN
664		AVLPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
665		VLPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
666		LPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
667		TD AVLPLTVAEVQ	MSLN
668		AVLPLTVAEVQK	MSLN
669	VLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAE E		MSLN
670		VLPLTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
671		LPLTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
672	LRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA		MSLN
673	IPFTYEQLDVLKHKLDELYPQ		MSLN
674		IPFTYEQLDVLKHKLDE	MSLN
675		IPFTYEQLDVLKHKLD	MSLN
676	VPPSSIWAVRPQDLDTCDPR		MSLN
677		IWAVRPQDLDTCDPR	MSLN
678		AVRPQDLDTCDPR	MSLN
679	WGVRSLLSEADVRLGGLA		MSLN
680		GVRSLLSEADVRLGGLA	MSLN
681		WGVRSLLSEADVRLGGL	MSLN
682		GVRSLLSEADVRLGGL	MSLN
683		VRGSLLEADVRLGGLA	MSLN
684		WGVRSLLSEADVRLGG	MSLN
685		GVRSLLSEADVRLGG	MSLN
686		VRGSLLEADVRLGGL	MSLN

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
687		WGVRSLLSEADVRLG	MSLN
688		GVRGSLLSEADVRLG	MSLN
689		WGVRSLLSEADVRL	MSLN
690		GSLLSEADVRLGGL	MSLN
691		GVRGSLLSEADVRL	MSLN
692		RGSLLSEADVRLGG	MSLN
693		WGVRSLLSEADVRA	MSLN
694		GSLLSEADVRLGG	MSLN
695		RGSLLSEADVRLG	MSLN
696		WGVRSLLSEADV	MSLN
697		GSLLSEADVRLG	MSLN
698		VRGSLLSEADVRA	MSLN
699		LLSEADVRLGG	MSLN
700		SLLSEADVRLG	MSLN
701		GSLLSEADVRA	MSLN
702		LLSEADVRLG	MSLN
703		LSEADVRLGG	MSLN
704		SEADVRLGG	MSLN
705		EADVRLGG	MSLN
706	LSTERVRELAVALAQKNVK		MSLN
707		LSTERVRELAVALAQKN	MSLN
708		ERVRELAVALAQKNVK	MSLN
709		LSTERVRELAVALAQK	MSLN
710		LSTERVRELAVALAQ	MSLN
711		STERVRELAVALAQK	MSLN
712		TERVRELAVALAQKN	MSLN
713		VRELAVALAQKNVK	MSLN
714	AIPFTYEQLDVLKHKLDE		MSLN
715	GLSTERVRELAVALAQKN		MSLN
716		GLSTERVRELAVALAQ	MSLN
717	IPQGIVAARQRSSRDPS		MSLN
718		GIVAARQRSSRDPS	MSLN
719		IPQGIVAARQRSSR	MSLN
720	ALGGLACDLPGRFVAES		MSLN
721	RELAVALAQKNVKLSTE		MSLN
722	LKALLEVNKGHEMSPQ		MSLN
723	TFMKLRRTDAVLPLTVA		MSLN
724		FMKLRRTDAVLPLTVA	MSLN
725		FMKLRRTDAVLPLT	MSLN

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
726		FMKLRTDAVLPL	MSLN
727	TLGLGLQGGIPNGYLV		MSLN
728	DLPGRFVAESA EVLL		MSLN
729		DLPGRFVAESA EVL	MSLN
730		LPGRFVAESA EVL	MSLN
731		DLPGRFVAESA	MSLN
732	ERHRPV RDWILRQRQ		MSLN
733	SPRQLLG FPCA EVSG		MSLN
734	SRTLAGE TGQE AAPL		MSLN
735	VTSL ETLKALLEVNK		MSLN
736	LGLQGGIPNGYLV L		MSLN
737		LQGGIPNGYLV L	MSLN
738		GGIPNGYLV L	MSLN
739	LQGGIPNGYLV L DL		MSLN
740	APERQRLL PAALA		MSLN
741	FVKIQSFLGGAPT		MSLN
742		FVKIQSFLGG	MSLN
743		FVKIQSFLG	MSLN
744	FLKMSPEDIRK		MSLN
745	WELSQTNSVTELGPYTLDRD		MUC16
746	EITITTQTGYSLATSQVTLP		MUC16
747	ATTPSWVETHSIVIQGFPH		MUC16
748	GIKELGPYTLDRNSLYVNG		MUC16
749		GIKELGPYTLDRNSL	MUC16
750		GPYTLDRNSLYVNG	MUC16
751		GIKELGPYTLDRN	MUC16
752		LGPYTLDRNSLYV	MUC16
753		LGPYTLDRNSLY	MUC16
754		LGPYTLDRNSL	MUC16
755	IELGPYLLDRGSLYVNG		MUC16
756		LGPYLLDRGSLYVNG	MUC16
757		LGPYLLDRGSLYVN	MUC16
758		LGPYLLDRGSLYV	MUC16
759	EELGPYTLDRNSLYVNG		MUC16
760	LKPLFKSTSVGPLYSG		MUC16
761		LKPLFKSTSVGPLY S	MUC16
762		LKPLFKSTSVGPLY	MUC16
763		LKPLFKSTSVGPL	MUC16
764	FDKAFTAATTEVSRTE		MUC16

Seq ID No	Последовательность	Дополнительные варианты последовательности	Символ гена
765	ELGPYTLDRDSLYVN		MUC16
766	GLLKPLFKSTSVGPL		MUC16
767		LLKPLFKSTSVGPL	MUC16
768	SDPYKATSAVVITST		MUC16
769		SDPYKATSAVVITS	MUC16
770	SRKFNTMESVLQGLL		MUC16
771		SRKFNTMESVLQG	MUC16
772	LGFYVLDRDSLFIN		MUC16

Настоящее изобретение относится также в общем к пептидам в соответствии с настоящим изобретением для применения при лечении пролиферативных заболеваний, таких как, например, гепатоклеточная карцинома, колоректальная карцинома, глиобластома, рак желудка, рак пищевода, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, почечноклеточная карцинома, рак предстательной железы, меланома, рак молочной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, острый миелоидный лейкоз, рак желчного пузыря и холангиокарцинома, рак мочевого пузыря, рак матки, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, мезотелиома.

Особенно предпочтительными являются пептиды – в отдельности или в комбинации – в соответствии с настоящим изобретением, выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772. Более предпочтительными являются пептиды, – в отдельности или в комбинации – выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 215 (см. Таблицы 1 и 2), и их применение при иммунотерапии рака яичника, гепатоклеточной карциномы, колоректальной карциномы, глиобластомы, рака желудка, рака пищевода, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, острого миелоидного лейкоза, рака желчного пузыря и холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака матки,

плоскоклеточной карциномы головы и шеи, мезотелиомы и, предпочтительно, рака яичника.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению пептидов в соответствии с настоящим изобретением для – предпочтительно комбинированного – лечения пролиферативных заболеваний, выбранных из группы: рак яичника, гепатоклеточная карцинома, колоректальная карцинома, глиобластома, рак желудка, рак пищевода, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, почечноклеточная карцинома, рак предстательной железы, меланома, рак молочной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, острый миелоидный лейкоз, рак желчного пузыря и холангиокарцинома, рак мочевого пузыря, рак матки, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, мезотелиома.

Настоящее изобретение, более того, относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, имеющим способность связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I класса или – в удлиненной форме, такой как вариант по длине – МНС II класса.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанные пептиды (каждый из них) состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанный пептид модифицирован и/или включает непептидные связи.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанный пептид является частью слитого белка, в частности слитого с N-терминальными аминокислотами HLA-DR антиген-ассоциированной

инвариантной цепи (li), или слитого с антителом (или встроенный в последовательность), таким как, например, антителом, специфичным для дендритных клеток.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей пептиды в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением, которая является ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинациями.

Настоящее изобретение далее относится к вектору экспрессии, способному к экспрессии и/или экспрессирующему нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду в соответствии с настоящим изобретением, к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением или к вектору экспрессии в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении заболеваний и в медицине, в частности, в лечении рака.

Настоящее изобретение далее относится к антителам, которые являются специфическими по отношению к пептидам в соответствии с настоящим изобретением или комплексам указанных пептидов в соответствии с настоящим изобретением и МНС и способам их получения.

Настоящее изобретение далее относится к Т-клеточным рецепторам (ТКР), в частности, к растворимым ТКР и клонированным ТКР, встроенным в аутологичные или аллогенные Т-клетки, и их функциональным фрагментам, и способам их получения, а также к естественным киллерным клеткам (NK) или другим клеткам, несущим указанный ТКР или вступающим в перекрестную реакцию с указанными ТКР.

Антитела и ТКР являются дополнительными вариантами осуществления иммунотерапевтического применения пептидов в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением или вектор экспрессии, описанный ранее. Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, которая является антигенпрезентирующей клеткой, предпочтительно – дендритной клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения пептида в соответствии с настоящим изобретением, причем указанный способ включает культивацию клетки-хозяина в соответствии с настоящим изобретением и выделение пептида из указанной клетки-хозяина или его культуральной среды.

Настоящее изобретение далее относится к указанному способу в соответствии с настоящим изобретением, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной антигенпрезентирующей клетки, при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать или экспрессирующий указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO. 1 по SEQ ID NO. 772, предпочтительно содержащий SEQ ID NO. 1 по SEQ ID NO. 215 или его вариантную аминокислотную последовательность.

Настоящее изобретение далее относится к активированным Т-клеткам, полученным способом в соответствии с настоящим изобретением, где указанная Т-клетка селективно распознают клетку, которая экспрессирует полипептид,

включающий аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением, причем способ включает введение пациенту эффективного числа Т-клеток, полученных в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к применению любого описанного пептида, нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением, вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки в соответствии с настоящим изобретением, активированного Т-лимфоцита, Т-клеточного рецептора или антитела или других молекул, связывающихся с пептидом и/или комплексом пептид-МНС в соответствии с настоящим изобретением в качестве медикамента или в производстве медикамента. Предпочтительно, если указанный медикамент обладает активным противораковым действием.

Предпочтительно, если указанный медикамент предназначен для клеточной терапии, является вакциной или белком на основе растворимого ТКР или антителом.

Настоящее изобретение далее относится к применению в соответствии с настоящим изобретением, где указанные раковые клетки являются клетками рака яичника, гепатоклеточной карциномы, колоректальной карциномы, глиобластомы, рака желудка, рака пищевода, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, острого миелоидного лейкоза, рака желчного пузыря и холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака матки,

плоскоклеточной карциномы головы и шеи, мезотелиомы и, предпочтительно, рака яичника.

Настоящее изобретение далее относится к биомаркерам, основанным на пептидах в соответствии с настоящим изобретением, в контексте изобретения называемые «мишенями», которые могут быть использованы при постановке диагноза рака, предпочтительно рака яичника. В роли маркера может выступать избыточная презентация самого(их) пептида(ов) или избыточная экспрессия соответствующего(их) гена(ов). Эти маркеры могут также использоваться для предсказания вероятности успеха лечения, предпочтительно иммунотерапии, и, наиболее предпочтительно, иммунотерапии, направленной на ту же мишень, которая была идентифицирована биомаркером. Например, для окрашивания срезов опухоли для выявления присутствия интересующего пептида в комплексе с МНС может использоваться антитело или растворимый ТКР.

В одном из вариантов антитело обладает дополнительной эффекторной функцией, например, несет иммуностимулирующий домен или токсин.

Настоящее изобретение относится также к применению этих новых мишеней в контексте лечения рака.

Как терапевтические способы применения против других видов раковых заболеваний, так и диагностическое применение раскрыты в последующем более подробном описании продуктов экспрессии (полипептидов), лежащих в основе пептидов в соответствии с изобретением.

Ген ALPP, также известный как ALP, PLAP или PALP, кодирует щелочную фосфатазу, металлофермент, катализирующий гидролиз моноэфиров фосфорной кислоты (RefSeq, 2002). Было описано, что ALPP избыточно экспрессируется при различных опухолях человека и их клеточных линиях, особенно при раковых опухолях яичка и яичника (Millan and Fishman, 1995). ALPP был идентифицирован

в качестве независимого прогностического фактора выживаемости пациентов с остеосаркомой, что также коррелирует с метастазами в легкие. Кроме того, ALPP был описан в качестве иммуногистохимического маркера неоплазий гладких мышц желудочно-кишечного тракта, состояний, предшествующих развитию герминогенных опухолей, таких как карцинома *in situ* и гонадобластома, и как многообещающий биомаркер рака яичника (Ravenni et al., 2014; Wong et al., 2014b; Faure et al., 2016; Han et al., 2012).

ALPPL2, также известный как GCAP, кодирует связанный с мембраной гликозилированный фермент, локализованный в яичках, вилочковой железе и определенных герминогенных опухолях, который тесно связан как с плацентарной, так и с интестинальной формой щелочной фосфатазы (RefSeq, 2002). Как было показано, ALPPL2 эктопически экспрессируется в семиноме, а также во многих линиях клеток рака поджелудочной железы как на уровне мРНК, так и на белковом уровне, и что он может участвовать в росте и инвазии раковых клеток. Кроме того, ALPPL2 был описан в качестве потенциального диагностического маркера протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (Hofmann and Millan, 1993; Dua et al., 2013; Fishman, 1995). Было описано, что ОТ-ПЦР для ALPPL2 подходит для обнаружения с высокой чувствительностью остаточных клеток герминогенных опухолей, собранных в периферической крови, и клеток-предшественников (Hildebrandt et al., 1998).

BCAM кодирует молекулу адгезии базальных клеток (группа крови по системе Lutheran), члена надсемейства иммуноглобулинов и рецептор белка внеклеточного матрикса ламинина (RefSeq, 2002). BCAM является рецептором, специфичным к ламинину альфа-5 (LAMA5), субъединице ламинина-511 (LM-511), являющегося основным компонентом базальных мембран в разных тканях; система BCAM/LAMA5 играет функциональную роль в метастатическом распространении KRAS-мутантного колоректального рака, а также в миграции гепатоклеточной карциномы (Kikkawa et al., 2013; Kikkawa et al., 2014; Bartolini et al., 2016). Как было установлено, сывороточные уровни BCAM значимо выше у пациентов с раком

молочной железы и его избыточная экспрессия ассоциируется с раком кожи, яичника и поджелудочной железы, а также с эндометриоидной карциномой эндометрия, эндометриоидной карциномой яичника и с плоскоклеточной карциномой кожи (Kikkawa et al., 2008; Planaguma et al., 2011; Latini et al., 2013; Kim et al., 2015a; Li et al., 2017). В связи со способностью BCAM образовывать слитый белок с AKT2 он был идентифицирован как активатор AKT2-киназы при серозном раке яичника высокой степени злокачественности (Kannan et al., 2015).

CBX2 кодирует хромобокс 2, который является компонентом комплекса белков группы Polycomb, необходимый для поддержки транскрипционно подавленного состояния многих генов в течение процесса развития с помощью ремоделирования хроматина и модификации гистонов (RefSeq, 2002). CBX2 участвует в клеточной пролиферации и метастазировании (Clermont et al., 2016). CBX2 регулируется SMARCE1, приводя к подавлению транскрипции EGFR. CBX2 участвует в регуляции трех генов-супрессоров опухолей, кодируемых в локусе INK4A/ARF (Papadakis et al., 2015; Agherbi et al., 2009; Miyazaki et al., 2008). CBX2 избыточно экспрессируется при раковых заболеваниях, включая рак молочной железы, рак яичника, рак легких, метастатический кастрат-резистентный и нейроэндокринный рак предстательной железы и базальноподобную эндометриоидную карциному эндометрия (Parris et al., 2010; Clermont et al., 2016; Clermont et al., 2014; Clermont et al., 2015; Jiang et al., 2015; Xu et al., 2016). CBX2 ассоциируется с более низкой выживаемостью пациентов и метастатическим прогрессированием. CBX2 связан с перитуморальной воспалительной инфильтрацией, распространением метастазов на шейные лимфатические узлы и с размером опухоли (Parris et al., 2014; Clermont et al., 2014; Xu et al., 2016). Избыточная экспрессия CBX2 приводит к дифференцировке и истощению гемопоэтических стволовых клеток (Klauke et al., 2013).

CCNA1 кодирует циклин A1, который принадлежит к высоко консервативному семейству циклинов, которое задействовано в регуляции киназ CDK (RefSeq, 2002). Повышенные уровни CCNA1 были обнаружены в линиях клеток эпителиального

рака яичника, лимфобластного лейкоза, а также у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом. Другие специалисты наблюдали избыточную экспрессию белка CCNA1 и мРНК при раке предстательной железы и в опухолевых тканях пациентов с анапластической карциномой щитовидной железы (Holm et al., 2006; Wegiel et al., 2008; Marlow et al., 2012; Arsenic et al., 2015). Недавние исследования показали, что сайленсинг CCNA1 в клетках лейкоза ML1, в высокой степени экспрессирующих циклин A1, замедлял переход к фазе S, снижал пролиферацию и ингибировал образование колоний (Ji et al., 2005).

Ген CD70 кодирует молекулу CD70, представляющую собой цитокин, принадлежащий к лигандам из семейства факторов некроза опухоли (TNF). Он индуцирует пролиферацию костимулированных Т-клеток, повышает выработку цитолитических Т-клеток и участвует в активации Т-клеток. Сообщалось, что этот цитокин играет роль в регуляции активации В-клеток, цитотоксической функции естественных киллерных клеток и синтезе иммуноглобулина (RefSeq, 2002). Нацеливание на CD70 может использоваться для специфического нацеливания на раковые клетки и их уничтожения. Он может служить потенциальной мишенью при раке полости рта (Bundela et al., 2014; Jacobs et al., 2015b; Wang et al., 2016a). CD70 экспрессируется при плоскоклеточной карциноме головы и шеи. Он эктопически экспрессируется в лимфомах, почечноклеточных карциномах и глиобластомах. Уровни экспрессии CD70 снижаются в процессе прогрессирования меланомы. CD70 экспрессируется в высокой степени на CD4⁺ CD25⁺ Т-клетках, полученных у пациентов с острой формой Т-клеточного лейкоза/лимфомы у взрослых (Jacobs et al., 2015b; Curran et al., 2015; De et al., 2016; Jacobs et al., 2015a; Masamoto et al., 2016; Pich et al., 2016b; Ruf et al., 2015a). CD70 участвует в иммунном ответе, развитии и прогрессировании рака (Petrau et al., 2014; Pich et al., 2016a). Повышение уровня CD70 при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме ассоциируется с худшей выживаемостью (Ruf et al., 2015b). Цисплатин опосредует цитотоксичность с помощью АПК, которые экспрессируют CD70 на относительно высоком уровне (Beyranvand et al., 2016). На уровень экспрессии CD70 почти не влияет ионизирующее излучение. Это ассоциируется с чувствительностью рака легких к

лучевому воздействию. Дистанционная терапия при помощи однократного облучения повышает уровень CD70 в клетках PC3 (Bernstein et al., 2014; Kumari and Garnett-Benson, 2016; Pu et al., 2014).

CDH3 (также известный как E-кадхерин) кодирует кадхерин 3, который является классическим кадхерином надсемейства кадхеринов. Этот кальций-зависимый белок межклеточной адгезии состоит из пяти внеклеточных кадхериновых повторов, трансмембранной области и высококонсервативного цитоплазматического хвоста. Этот ген локализуется в кластере генов на участке длинного плеча хромосомы 16, которая участвует в событиях потери гетерозиготности при раке молочной железы и предстательной железы. Кроме того, аберрантная экспрессия этого белка наблюдается при аденокарциномах шейки матки (RefSeq, 2002). CDH3 участвует в онкогенном сигнальном пути и активирует интегрины, рецепторные тирозинкиназы, малые ГТФазы, факторы транскрипции ЭМП и других членов семейства кадхеринов. Сигнальный путь с участием CDH3 вызывает инвазию и метастазирование (Albergaria et al., 2011; Paredes et al., 2012; Bryan, 2015; Vieira and Paredes, 2015). Онкогенная активация CDH3 задействована в онкогенезе желудка (Resende et al., 2011). Избыточная экспрессия CDH3 стимулирует рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, рак эндометрия, рак кожи, рак желудка, рак поджелудочной железы и рак толстой кишки (Albergaria et al., 2011; Paredes et al., 2007; Bryan and Tselepis, 2010; Reyes et al., 2013; Vieira and Paredes, 2015). CDH3 является маркером базальных эпителиальных клеток при базальноподобном раке молочной железы. Карциномы типа BRCA1 характеризуются экспрессией маркеров базальных клеток, таких как CDH3, и демонстрирует ЭР-отрицательный и HER3-отрицательный фенотип высокой степени злокачественности, с высоким уровнем пролиферации (Honrado et al., 2006; Palacios et al., 2008; Rastelli et al., 2010; Dewar et al., 2011). CDH3 является супрессором опухоли при меланоме и плоскоклеточной карциноме полости рта (Haass et al., 2005; Vieira and Paredes, 2015). CDH3 может использоваться в качестве маркера ЭМП. Во время образования и прогрессирования опухоли происходит переключение с экспрессии E-кадхерина на экспрессию N-кадхерина и CDH3 (Piura et al., 2005; Bonitsis et al., 2006; Bryan and

Tselepis, 2010; Ribeiro and Paredes, 2014). Конкурентное взаимодействие между CDH3 и бета-катенином вызывает нарушение внутриклеточных взаимодействий и метастазирование при раке желудка (Moskvina and Mal'kov, 2010). CDH3 может быть маркером ранней стадии образования рака толстой кишки (Alrawi et al., 2006). Нарушение регуляции CDH3 является маркером неблагоприятного прогноза и повышенной степени злокачественности (Knudsen and Wheelock, 2005).

CDKN2A (также известный как p16 и p16INK4a) кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2A, которая генерирует несколько вариантов транскриптов, отличающихся первыми экзонами. Сообщалось о по меньшей мере трех вариантах альтернативного сплайсинга, которые кодируют различные белки, два из которых кодируют сходные по структуре изоформы, о которых известно, что они играют роль ингибиторов киназы CDK4. Оставшийся транскрипт включает альтернативный первый экзон, локализованный на 20 т.п.о. выше остальной части гена; этот транскрипт содержит альтернативную открытую рамку считывания (ARF), которая определяет белок, не родственник по структуре продуктам других вариантов. Этот продукт ARF выполняет роль стабилизатора белка-супрессора опухоли p53, поскольку он может взаимодействовать с E3-убиквитинлигазой MDM2, белком, ответственным за разложение p53, и секвестрировать ее (RefSeq, 2002). CDKN2A имеет мутации при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, злокачественной меланоме кожи, плоскоклеточной карциноме вульвы и раке желчевыводящих путей. Мутации могут быть наследственными и повышать риск развития рака поджелудочной железы. При злокачественной мезотелиоме плевры наблюдается делеция CDKN2A. Уровень экспрессии CDKN2A снижен при раке мочевого пузыря (Clancy et al., 2016; Fabbri et al., 2017; Gan et al., 2016; Kleeff et al., 2016; Nabeshima et al., 2016; Pacholczyk et al., 2016; Petersen, 2016; Sohal et al., 2016; Tatarian and Winter, 2016). CDKN2A участвует в пролиферации раковых клеток, онкогенезе, метастазировании, сигнальном пути Wnt, старении и апоптозе раковых клеток и в механизме репарации ДНК (Gupta et al., 2016; Ko et al., 2016; Low et al., 2016; Sedgwick and D'Souza-Schorey, 2016; Zhao et al., 2016). CDKN2A является геном-супрессором опухоли, уровень экспрессии которого снижается при избыточной экспрессии онкогенного белка UHRF1. CDKN2A взаимодействует с p53,

подавляя рак молочной железы (Alhosin et al., 2016; Fry et al., 2017). Гиперметилирование промотора CDKN2A ассоциируется с повышенным риском плоскоклеточного интраэпителиального поражения низкой степени, плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени, раком шейки матки и с курением. Наблюдается нарушение эпигенетической регуляции CDKN2A при развитии гепатоклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы пищевода (Han et al., 2017; Khan et al., 2017; Ma et al., 2016a). CDKN2A может использоваться в диагностике рака шейки матки и плоскоклеточной карциномы ротоглотки (Mahajan, 2016; Savone et al., 2016; Tjalma, 2017). Экспрессия CDKN2A вызывается ВПЧ-инфекцией, вирусом, который, как известно, обладает онкогенным потенциалом (Hoff et al., 2017; Lorincz, 2016).

CDKN2B (также известный как p15) кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы 2B, который расположен по соседству с геном-супрессором опухоли CDKN2A на участке, который часто является мутированным или удаленным в широком круге опухолей. Этот ген кодирует ингибитор циклин-зависимой киназы, который образует комплекс с CDK4 или CDK6 и предотвращает активацию киназ CDK, и, таким образом, кодируемый белок действует как регулятор роста клеток, регулируя прохождение через фазу G1 клеточного цикла. Как было установлено, экспрессия этого гена в большой степени индуцируется под действием TGF-бета, что позволяет предположить, что он играет роль в ингибировании роста, индуцированном TGF-бета (RefSeq, 2002). CDKN2B участвует в регуляции хода клеточного цикла и в ингибировании пролиферации клеток (Hu and Zuckerman, 2014; Roy and Banerjee, 2015). Делеция в CDKN2B ассоциируется с раком мочевого пузыря, ассоциированным с мочеполовым шистосомозом. Мутации в CDKN2B могут играть роль в наследственной предрасположенности к глиальным опухолям. CDKN2B претерпевает изменения при менингиомах и мутирован при уротелиальной карциноме без инвазии в мышечную стенку (Mawrin and Perry, 2010; Melin, 2011; Pollard et al., 2010; Alentorn et al., 2013; Idbaih, 2011; Koonrunsesomboon et al., 2015). CDKN2B гиперметилирован при остром миелоидном лейкозе и аденомах гипофиза. Наблюдается aberrantная регуляция CDKN2B при злокачественной меланоме кожи (Bailey et al., 2010; Jiang et al., 2014; Popov and Gil,

2010; van den Hurk et al., 2012; Wolff and Bies, 2013; Zhou et al., 2014). CDKN2B взаимодействует с супрессором опухолей RB и регулируется под действием Miz-1 и TGF-бета (Zhou et al., 2014; Geyer, 2010; Moroy et al., 2011). CDKN2B является геном-супрессором опухоли, на него влияют длинные некодирующие РНК. Сам CDKN2B в ассоциации с AS1 является частью длинной некодирующей РНК (ANRIL), которая может быть причастна к развитию рака (Popov and Gil, 2010; Aguilo et al., 2016; Shi et al., 2013; Wanli and Ai, 2015).

CLDN6, известный также как клаудин 6, кодирует члена семейства клаудинов, который является компонентом поясков плотных контактов и интегральным мембранным белком (RefSeq, 2002). Экспрессия CLDN6, как было продемонстрировано, ассоциируется с метастазами в лимфатические узлы и стадией по TNM при немелкоклеточном раке легких (Wang et al., 2015b). Кроме того, низкий уровень экспрессии CLDN6, как было показано, ассоциируется с существенно более низким уровнем выживаемости у пациентов с немелкоклеточным раком легких (Wang et al., 2015b). Таким образом, низкий уровень экспрессии CLDN6 является независимым прогностическим биомаркером, который указывает на худший прогноз для пациентов с немелкоклеточным раком легких (Wang et al., 2015b). Уровень CLDN6, как было показано, понижен при карциноме шейки матки и раке желудка (Zhang et al., 2015e; Lin et al., 2013b). Уровень CLDN6, как было показано, повышен при связанном с BRCA1 раком молочной железы и серозной папиллярной карциноме яичника (Wang et al., 2013; Heerma van Voss et al., 2014). CLDN6 описывали в качестве гена-супрессора опухоли рака молочной железы (Zhang et al., 2015e). Увеличение экспрессии CLDN6 в линиях клеток HeLa и C33A карциномы шейки матки, как было показано, подавляет пролиферацию и образование колоний клеток *in vitro* и рост опухоли *in vivo*, позволяя предположить, что CLDN6 может выполнять функцию гена-супрессора опухоли в клетках карциномы шейки матки (Zhang et al., 2015e). CLDN6 может играть положительную роль в процессе инвазии и метастазирования рака яичника (Wang et al., 2013). Было продемонстрировано, что CLDN6 устойчиво экспрессировался в герминогенных опухолях и, таким образом, является новым диагностическим маркером примитивных герминогенных опухолей (Ushiku et al.,

2012). Позитивная экспрессия CLDN6 была продемонстрирована в большинстве опухолей оцененного ряда атипичных тератоидных/рабдоидных опухолей центральной нервной системы, при этом сильная позитивность CLDN6 является потенциальным независимым прогностическим фактором для исхода заболевания (Dufour et al., 2012).

CT45A1, известный также как CT45, кодирует члена A1 семейства раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d). Было показано, что белок CT45A1, экспрессируемый обычно только в тестикулярных половых клетках, также экспрессируется при раке легких, молочной железы и яичника (Chen et al., 2009). CT45A1, как было показано, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и неблагоприятным исходом при множественной миеломе (Andrade et al., 2009). CT45A1 описывали как ген, который повышает уровень экспрессии генов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазирования, способствуя ЭМП и диссеминации опухоли. Кроме того, описывали, что CT45A1 задействован в инициации образования или сохранении раковых клеток, подобных стволовым, способствуя онкогенезу и злокачественному прогрессированию (Yang et al., 2015b). Избыточная экспрессия CT45A1 в модели рака молочной железы, как было показано, приводила к повышению уровня различных онкогенных и метастатических генов, к позитивной регуляции конститутивно активированных сигнальных путей ERK и CREB и усилению онкогенеза, инвазии и метастазирования. Было показано, что сайленсинг CT45A1 уменьшал миграцию и инвазию раковых клеток. Таким образом, CT45A1 может выполнять функцию нового протоонкогена и может быть мишенью в поисках лекарственных средств против рака и при терапии рака (Shang et al., 2014).

CT45A2 кодирует один из кластеров из нескольких похожих генов, который является членом семейства раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). CT45A2, как было показано, является новым партнером по

слиянию сплайс-варианта MLL у пациента детского возраста с бифенотипическим острым лейкозом *de novo* и, таким образом, может иметь значение для лейкозогенеза (Cerveira et al., 2010). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства ST45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d).

ST45A3 кодирует члена A3 семейства 45 раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства ST45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d).

ST45A3 кодирует члена A4 семейства 45 раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства ST45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d).

ST45A5 кодирует члена A5 семейства 45 раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства ST45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d).

CT45A6 кодирует члена A6 семейства 45 раково-тестикулярных антигенов, он локализуется на хромосоме Xq26.3 (RefSeq, 2002). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015d).

Ген CTAG2 кодирует раково-тестикулярный антиген 2, который является опухолевым антигеном с аутоиммуногенными свойствами и принадлежит к семейству ESO/LAGE раково-тестикулярных антигенов. Этот белок экспрессируется в широком круге раковых опухолей, включая меланому, рак молочной железы, рак мочевого пузыря и рак предстательной железы. Этот белок экспрессируется также и в нормальной ткани яичек (RefSeq, 2002). CTAG2 участвует в миграции и инвазивности раковых клеток (Maine et al., 2016). Уровень экспрессии CTAG2 повышается под действием LSAMP, приводя к снижению пролиферации клеток (Baroy et al., 2014). CTAG2 экспрессируется при липосаркоме, раке легких, уротелиальном раке и колоректальном раке. CTAG2 экспрессируется в избытке при нескольких видах заболеваний, включая плоскоклеточную карциному пищевода (Kim et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Hemminger et al., 2014; Forghanifard et al., 2011; McCormack et al., 2013; Shantha Kumara et al., 2012). Полученные методом генной инженерии Т-клетки против CTAG2 могут использоваться при лечении множественной миеломы. Аутоантитела к CTAG2 могут использоваться в диагностике рака. CTAG2 может служить мишенью при иммунотерапии. Экспрессия CTAG2 ассоциируется с более короткой выживаемостью без прогрессирования заболевания (van et al., 2011; Dyrskjot et al., 2012; Hudolin et al., 2013; Pollack et al., 2012; Rapoport et al., 2015; Wang et al., 2015a).

CYP2W1 кодирует члена надсемейства цитохромов P450 ферментов, являющихся монооксигеназами, которые катализируют множество реакций, участвующих в метаболизме лекарственных средств и в синтезе холестерина, стероидов и других липидов (RefSeq, 2002). CYP2W1 избыточно экспрессируется в ряду раковых

опухолей человека, включая гепатоклеточный, колоректальный рак и рак желудка. Избыточная экспрессия CYP2W1 ассоциируется с прогрессированием опухоли и плохой выживаемостью (Aung et al., 2006; Gomez et al., 2010; Zhang et al., 2014a). В связи с опухолеспецифической экспрессией CYP2W1 является интересной мишенью для лекарственных средств или ферментным активатором пролекарственных средств во время терапии рака (Karlgrén and Ingelman-Sundberg, 2007; Nishida et al., 2010).

DPPA2 кодирует ассоциированный с плюрипотентностью при развитии белок 2 и локализуется на хромосоме 3q13.13 (RefSeq, 2002). DPPA2 экспрессируется в избытке при раке желудка, немелкоклеточном раке легких, эпителиальном раке яичника и колоректальном раке. DPPA2 является онкогеном, экспрессия которого повышена при нескольких видах заболеваний. Обнаруживается реципрокное подавление DPPA2 в тератоме (Tung et al., 2013; Ghodsi et al., 2015; John et al., 2008; Raeisossadati et al., 2014; Shabestarian et al., 2015; Tchabo et al., 2009; Western et al., 2011). Уровень экспрессии DPPA2 коррелирует с глубиной инвазии опухоли, стадией, метастазами в лимфатические узлы и агрессивностью опухоли (Ghodsi et al., 2015; Raeisossadati et al., 2014; Shabestarian et al., 2015). DPPA2 участвует в патогенезе немелкоклеточного рака легких (Watabe, 2012). DPPA2 дифференциально метилирован при раке щитовидной (Rodriguez-Rodero et al., 2013).

ENTPD4 (уридинфосфорилаза) кодирует эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролазу 4, члена семейства апираз, и может играть роль в реутилизации нуклеотидов из лизосом (RefSeq, 2002). Активность уридинфосфорилазы повышена у пациентов с раком яичника или раком яичка и снижена после химиотерапии (Papadopoulou-Boutis et al., 1985).

ESR1 кодирует рецептор эстрогена, активируемый лигандом фактор транскрипции, важный для связывания гормонов, связывания ДНК и активации транскрипции, что необходимо для полового развития и репродуктивной функции (RefSeq, 2002). Мутации и однонуклеотидные полиморфизмы гена ESR1 ассоциируются с риском

заболевания различными видами рака, включая рак печени, предстательной железы, мочевого пузыря и молочной железы. Повышенный уровень экспрессии ESR1 связан с клеточной пролиферацией и ростом опухоли, однако общая выживаемость у пациентов с ESR1-положительными опухолями лучше в связи с успешной терапией селективными модуляторами рецепторов эстрогена (Sun et al., 2015; Hayashi et al., 2003; Bogush et al., 2009; Miyoshi et al., 2010; Xu et al., 2011; Yakimchuk et al., 2013; Fuqua et al., 2014). Сигнальный путь с участием ESR1 мешает передаче сигнала по различным путям, ответственным за трансформацию, рост и выживаемость клеток, таких как пути EGFR/IGFR, PI3K/Akt/mTOR, p53, HER2, NFκappaB и TGF-бета (Frasor et al., 2015; Band and Laiho, 2011; Berger et al., 2013; Skandalis et al., 2014; Mehta and Tripathy, 2014; Ciruelos Gil, 2014).

ETV1 кодирует вариант 1 ETS, который является членом семейства ETS (Е-двадцать-семь) факторов транскрипции. Белки ETS регулируют множество генов-мишеней, модулирующих биологические процессы, такие как рост клеток, ангиогенез, миграцию, пролиферацию и дифференциацию клеток (RefSeq, 2002). ETV1 задействован в эпителиально-мезенхимальном переходе, ответе на повреждение ДНК, сигнальных путях AR и PTEN, инвазии раковых клеток и метастазировании. ETV1 взаимодействует с JMJD2A, содействуя формированию карциномы предстательной железы и повышая экспрессию YAP1, влияющего на сигнальный путь Hippo (Mesquita et al., 2015; Baty et al., 2015; Heeg et al., 2016; Higgins et al., 2015; Kim et al., 2016; Lunardi et al., 2015). Экспрессия ETV1 снижена при раке предстательной железы. ETV1 избыточно экспрессируется при раке поджелудочной железы, гастроинтестинальных стромальных опухолях, олигодендроглиальных опухолях и почечно-клеточной карциноме. ETV1 может быть онкогеном при немелкоклеточном раке легких (Heeg et al., 2016; Gleize et al., 2015; Ta et al., 2016; Al et al., 2015; Hashimoto et al., 2017; Jang et al., 2015). Повышенные уровни мРНК ETV1 в микровезикулах клеточных линий рака предстательной железы коррелируют с прогрессированием рака предстательной железы (Lazaro-Ibanez et al., 2017). ETV1 представляет собой онкоген, который взаимодействует с белком EWS области скопления точек разрыва. ETV1 взаимодействует с Sparg и Has2, которые в некоторой степени опосредуют

метастазирование раковых клеток и распространение в результате десмопластической реакции стромы (Heeg et al., 2016; Kedage et al., 2016). Продукты слияния с геном ETV1, а также статус метилирования промотора ETV1 могут использоваться при диагностике (Angulo et al., 2016; 2015; Kumar-Sinha et al., 2015; Linn et al., 2015).

ETV4 (также называемый E1AF или PEA3) кодирует члена семейства Ets-онкогенов факторов транскрипции и участвует в регуляции экспрессии связанного с метастазированием гена и в индукции ассоциированных с дифференциацией генов в эмбриональной стволовой клетке (Akagi et al., 2015; Coutte et al., 1999; Ishida et al., 2006). ETV4 избыточно экспрессируется при различных видах раковых заболеваний, в том числе при раке молочной железы, легких, колоректальном раке и раке желудка, и ассоциируется с миграцией, инвазией, метастазированием и неблагоприятным прогнозом (Benz et al., 1997; Horiuchi et al., 2003; Yamamoto et al., 2004; Keld et al., 2011; Hiroumi et al., 2001). Уровень экспрессии ETV4 повышается различными сигнальными путями, например, ERK/MAPK, HER2, PI3K и Ras, после индукции нескольких мишеней, включая MMP и ИЛ-8 (Maruta et al., 2009; Keld et al., 2010; Chen et al., 2011b; Aytes et al., 2013).

ETV5 кодирует вариант 5 белка ETS и локализуется на хромосоме 3q28 (RefSeq, 2002). Сообщалось, что сигнальные пути, включающие ETV5, имеют тесную связь с процессом эпителиально-мезенхимального перехода при раке эндометрия (Colas et al., 2012). Было показано, что ETV5 взаимодействует с рядом сигнальных путей, таких как ход клеточного цикла и сигнальный путь TGF-бета в линии клеток рака яичника OV90, и было показано, что уровень экспрессии ETV5 ассоциируется с экспрессией онкогенного фактора транскрипции FOXM1 при раке яичника (Llaugado et al., 2012b). Более того, уровень экспрессии ETV5, как было показано, повышен при раке яичника. В соответствии со сфероидной моделью, ингибирование и повышение уровня экспрессии ETV5 оказали воздействие на пролиферацию клеток, миграцию клеток, адгезию клеток к компонентам внеклеточного матрикса, межклеточную адгезию и выживаемость клеток. Таким образом, ETV5 может играть роль в прогрессировании рака яичника, диссеминации клеток и метастазировании

(Llaurado et al., 2012a). Сообщалось, что хромосомные перегруппировки гена ETV5, среди других членов онкогенного подсемейства PEA3, наблюдаются в опухолях предстательной железы, и, как считается, являются одной из основных движущих сил в генезисе рака предстательной железы. Кроме того, также сообщалось, что ETV5 является онкобелком, задействованным в меланоме, раковых опухолях молочной железы и в некоторых других видах рака (Oh et al., 2012). Предполагалось, что ETV5 играет значительную роль в регуляции экспрессии матричной металлопротеиназы 2 и, следовательно, резорбции при хондросаркоме у человека, и, таким образом, может быть нацеливаемым эффектором, расположенным выше в метастатическом каскаде, при этом виде рака (Power et al., 2013).

EYA2 кодирует коактиватор транскрипции EYA и фосфатазу 2, представителя семейства белков-факторов отсутствия глаз, участвующих в развитии глаз (RefSeq, 2002). Избыточная экспрессия EYA2 наблюдалась в нескольких видах опухолей, таких как эпителиальная опухоль яичника, рак предстательной железы, молочной железы, рак мочевыводящих путей, глиобластома, аденокарцинома легких, рак шейки матки, толстой кишки и рак кроветворных клеток (Bierkens et al., 2013; Zhang et al., 2005; Guo et al., 2009; Patrick et al., 2013; Kohrt et al., 2014). Исследования показали, что EYA2 влияет на транскрипцию участников сигнального пути TGF-бета, а также фосфорилирование TGFBR2, что предполагает двойную роль EYA2 в поджелудочной железе (Vincent et al., 2014).

FAM111B кодирует члена В семейства 111 с высокой степенью сходства последовательности, белок с доменом трипсиноподобной цистеин/серин-пептидазы на С-конце, который приводит, в случае мутации, к крапчатой пигментации, телеангектазии, атрофии эпидермиса, контрактуре сухожилий и прогрессирующему легочному фиброзу (RefSeq, 2002). Как было установлено, уровень экспрессии FAM111B снижается во время вызванного метформином и аспирином ингибирования развития рака поджелудочной железы (Yue et al., 2015).

FAM83H кодирует члена H семейства со сходством последовательности 83, который играет важную роль в развитии структуры и кальцификации зубной эмали. Дефекты в этом гене являются причиной несовершенного амелогенеза типа 3 (AI3) (RefSeq, 2002). Длинная некодирующая РНК FAM83H-AS1 участвует в клеточной пролиферации, миграции и инвазии и регулирует сигнальные пути MET/EGFR (Zhang et al., 2017). При раке легких и колоректальном раке наблюдается избыточная экспрессия длинной некодирующей РНК FAM83H-AS1. FAM83H представляет собой онкоген, избыточно экспрессирующийся при ряде заболеваний, включая рак молочной железы и колоректальный рак (Zhang et al., 2017; Kuga et al., 2013; Snijders et al., 2017; Yang et al., 2016c; Yang et al., 2016b). Повышенная экспрессия длинной некодирующей РНК FAM83H-AS1 ассоциируется с более короткой общей выживаемостью. FAM83H-AS1 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (Yang et al., 2016c; Yang et al., 2016b). FAM83H может быть причастен к андроген-независимому раку предстательной железы (Nalla et al., 2016). FAM83H взаимодействует с СК1-альфа с образованием филаментов кератина и десмосом (Kuga et al., 2016).

FBN2, также известный как фибриллин 2, кодирует белок, являющийся компонентом соединительной ткани и может принимать участие в сборке эластичных волокон (RefSeq, 2002). FBN2 был описан в качестве регуляторного белка внеклеточного матрикса с активностью в сигнальном пути TGF-бета (Lilja-Maula et al., 2014). Сообщалось, что гиперметилование FBN2 является эпигенетическим биомаркером светлоклеточной почечно-клеточной карциномы и раннего выявления колоректального рака и что оно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациентов с колоректальным раком (Ricketts et al., 2014; Rasmussen et al., 2016; Yi et al., 2012). Как было показано, FBN2 является кандидатом в мишени на поверхности клеток, обогащенным при медуллобластоме, что может использоваться при разработке опухолеспецифических зондов для интраоперационного контроля зоны резекции при медуллобластоме (Haeberle et al., 2012).

FOLR1 кодирует рецептор фолиевой кислоты 1, который связывает фолиевую кислоту и продукты ее восстановления и транспортирует 5-метилтетрагидрофолат в клетки; FOLR1 является секретированным белком, который либо заякоривается на мембранах через гликозил-фосфатидилинозитольную связь, либо существует в растворимой форме (RefSeq, 2002). Будучи основным компонентом пути FOLR1/cSrc/ERK1/2/NFκB/p53, который необходим для поглощения фолиевой кислоты, FOLR1 способен регулировать пролиферацию раковых клеток, таких как рака молочной железы, легких и толстой кишки (Kuo and Lee, 2016; Cheung et al., 2016). Как было установлено, FOLR1 широко экспрессируется при эпителиальном раке яичника, при котором его экспрессия возрастает со стадией опухоли, и может служить потенциальной терапевтической мишенью (Leung et al., 2016; Ponte et al., 2016; Moore et al., 2016; Hou et al., 2017; Notaro et al., 2016; Bergamini et al., 2016). Было показано, что снижение уровня экспрессии FOLR1 в ходе терапии колоректального рака повышает эффективность лечения 5-фторурацилом (Tsukihara et al., 2016). FOLR1 является идеальным опухолеассоциированным маркером для иммунотерапии трижды негативного рака молочной железы, а также рака толстой кишки (Liang et al., 2016; Song et al., 2016).

GPR64 кодирует адгезивный рецептор G2, связанный с G-белком, член семейства рецепторов, связанных с G-белком, описанный как эпидидимис-специфичный трансмембранный белок (RefSeq, 2002). В клеточных линиях рака молочной железы нокдаун GPR64 приводил к сильному снижению клеточной адгезии, а также миграции клеток (Peeters et al., 2015).

HOXA10 кодирует гомеобокс A10. Этот ген является частью кластера A на хромосоме 7 и кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, который может регулировать экспрессию гена, морфогенез и дифференциацию. Более конкретно, он может играть роль в фертильности, жизнеспособности эмбриона и регуляции коммитирования гемопоэтических клеток. Существует сквозная транскрипция этого гена и нисходящего гомеобоксного гена A9 (HOXA9) (RefSeq, 2002). HOXA10 является фактором стволовых клеток, уровень экспрессии которого коррелирует с экспрессией CD133 в глиоме, и он может играть роль в прогрессировании рака.

HOXA10 участвует в пролиферации, миграции, инвазивности и метастазировании раковых клеток. HOXA10 играет роль в процессах мультилекарственной устойчивости, индуцируя экспрессию P-gp и MRP1. HOXA10 способствует эпителиально-мезенхимальному переходу. HOXA10 может быть нисходящей мишенью сигнального пути miR-218/PTEN/AKT/PI3K. HOXA10 способствует экспрессии ассоциированного с ОМЛ фактора транскрипции Prdm16. HOXA10 может опосредовать остановку клеточного цикла в фазе G1 по p21-зависимому механизму. HOXA10 задействован в сигнальном каскаде TGF-бета2/p38 MAPK, способствующем инвазии раковых клеток по MMP-3-зависимому механизму (Carrera et al., 2015; Cui et al., 2014; Emmrich et al., 2014; Han et al., 2015; Li et al., 2014a; Li et al., 2016a; Sun et al., 2016; Xiao et al., 2014; Yang et al., 2016a; Yi et al., 2016; Yu et al., 2014; Zhang et al., 2014b; Zhang et al., 2015b). HOXA10 высоко экспрессируется при раке желудка и остром миелоидном лейкозе. HOXA10 дифференциально экспрессируется при плоскоклеточной карциноме ротовой полости. HOXA10 дифференциально метилирован при карциноме яичника несерозного гистогенеза и глиобластоме (Carrera et al., 2015; Han et al., 2015; Kurscheid et al., 2015; Niskakoski et al., 2014; Oue et al., 2015; Shima et al., 2014). Статус метилирования HOXA10 может использоваться при диагностике рака молочной железы. Коэкспрессия генов HOXA10 и CD44 коррелирует с размером опухоли и выживанием пациентов с раком желудка. Коэкспрессия HOXA10 и miR-196b коррелирует с неблагоприятным прогнозом при раке желудка (Han et al., 2015; Lim et al., 2013; Uehiro et al., 2016). Обработка SGI-110 приводит к гипометилированию HOXA10, что сенситизирует клетки рака яичника к химиотерапии (Fang et al., 2014a).

HOXA9 кодирует гомеобоксный белок A9. Этот ген является частью кластера A на хромосоме 7 и кодирует ДНК-связывающий фактор транскрипции, который может регулировать экспрессию гена, морфогенез и дифференциацию. Конкретное событие транслокации, вызывающее слияние этого гена с геном NUP98, ассоциировалось с миелоидным лейкогенезом (RefSeq, 2002). HOXA9 экспрессируется при остром миелоидном лейкозе, и высокий уровень его экспрессии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Коэкспрессия HOXA9 и

MEIS1 индуцирует ОМЛ. Уровень экспрессии HOXA9 снижен при раке шейки матки. Часто наблюдается метилирование HOXA9 при раке эндометрия (Alvarado-Ruiz et al., 2016; Chen et al., 2015; Li et al., 2016b; Li et al., 2016e; Sykes et al., 2016). Продукт слияния генов NUP98-HOXA9 действует как онкоген (Abe et al., 2016; Sontakke et al., 2016). Ответ на химиотерапию на основе цисплатина связан со статусом метилирования промотора HOXA9. Коэкспрессия HOXA9, MEIS1 и MN1 при лейкозе делает клетки чувствительными к фармакологическому ингибированию DOT1L (Li et al., 2016c; Riedel et al., 2016; Xylinas et al., 2016). HOXA9 является супрессором опухоли, его экспрессия может использоваться для диагностики рака (Ma et al., 2016b). HOXA9 опосредует самообновление лейкозных стволовых клеток, а делеция HIF-2альфа ускоряет этот процесс (Vukovic et al., 2015; Zhu et al., 2016).

HOXB9 кодирует гомеобокс B9, который является членом семейства гомеобоксов Abd-B и кодирует белок с ДНК-связывающим гомеодоменом. Он включен в кластер генов гомеобокс-B, локализованный на хромосоме 17. Кодированный ядерный белок играет роль фактора транскрипции, специфичного к последовательности, который причастен к пролиферации и дифференциации клеток. Повышенная экспрессия этого гена ассоциируется с некоторыми случаями лейкоза, рака предстательной железы и легких (RefSeq, 2002). HOXB9 играет роль в ангиогенных путях, регулируемых miR-192. HOXB9 является нисходящей мишенью сигнального пути Wnt/бета-катенин, индуцированного N-ацетилгалактозаминилтрансферазой, приводящего к метастазированию. HOXB9 может регулировать мезенхимально-эпителиальный переход при карциноме желудка и аденокарциноме толстой кишки и эпителиально-мезенхимальный переход при раке молочной железы и гепатоклеточной карциноме по TGF-бета1-зависимому механизму. HOXB9 участвует в пролиферации, миграции и инвазии клеток. TGF-бета1 снижает уровень экспрессии HOXB9 по Kindlin-2/PDAC-зависимому механизму (Chang et al., 2015b; Darda et al., 2015; Hoshino et al., 2014; Huang et al., 2014; Kwon et al., 2015; Seki et al., 2012; Sha et al., 2015; Wu et al., 2016; Zhan et al., 2014; Zhan et al., 2015; Zhussupova et al., 2014). HOXB9 дифференциально экспрессируется при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме с мутацией в гене PBRM1. HOXB9 избыточно экспрессируется при резистентном к препаратам платины серозном раке

яичника высокой степени злокачественности, раке молочной железы, глиоме, аденокарциноме толстой кишки, гепатоклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме головы и шеи. Экспрессия HOXB9 снижена при карциноме желудка. Наблюдаются мутации гена HOXB9 при лейкозе (Menezes et al., 2014; Chang et al., 2015b; Darda et al., 2015; Zhan et al., 2014; Zhussupova et al., 2014; Fang et al., 2014b; Hayashida et al., 2010; Kelly et al., 2016; Sha et al., 2013; Shrestha et al., 2012; Wang et al., 2016b; Yuan et al., 2014). Экспрессия HOXB9 регулируется E2F1 и FAT10 (Zhussupova et al., 2014; Yuan et al., 2014). Уровень экспрессии HOXB9 коррелирует с размером опухоли при раке полости рта. Экспрессия HOXB9 ассоциируется с поздними клиническими стадиями при глиоме. Снижение уровня экспрессии HOXB9 ассоциируется со сниженной выживаемостью пациентов с карциномой желудка (Fang et al., 2014b; Sha et al., 2013; Oliveira-Costa et al., 2015; Tomioka et al., 2010). HOXB9 регулирует прогрессирование рака мочевого пузыря (Zhang et al., 2016b). Экспрессия длинной некодирующей РНК nc-HOXB9-205 понижена при уротелиальной карциноме мочевого пузыря (Luo et al., 2014). При раке молочной железы экспрессируется продукт слияния генов BCAS3-HOXB9 (Schulte et al., 2012).

HOXC10 кодирует гомеобоксный ген C10, принадлежащий к семейству генов, содержащих гомеобокс. Гомеобоксные гены кодируют высококонсервативное семейство факторов транскрипции, которые играют важную роль в морфогенезе у всех многоклеточных организмов. Этот ген является одним из нескольких генов кластера HOXC гомеобокс-содержащих генов на хромосоме 12. Уровень белка контролируется в процессе дифференциации и пролиферации, что может указывать на то, что этот белок играет роль в активации путей развития (RefSeq, 2002). HOXC10 участвует в химиорезистентности, подавляя апоптоз и осуществляя положительную регуляцию NF-каппаВ и репарации повреждений ДНК. HOXC10 индуцирует апоптоз и ингибирует рост клеток. HOXC10 может играть роль в прогрессировании рака шейки матки и инвазии (Pathiraja et al., 2014; Sadik et al., 2016; Zhai et al., 2007). Экспрессия HOXC10 повышена при раке щитовидной железы, плоскоклеточной карциноме шейки матки и раке молочной железы (Abba et al., 2007; Zhai et al., 2007; Ansari et al., 2012; Feng et al., 2015). Наблюдается корреляция между экспрессией HOXC10 и более коротким периодом

безрецидивной и общей выживаемости при ЭР-негативном раке молочной железы. Экспрессия HOXC10 ассоциируется с поздней стадией, запущенной стадией патологического процесса, неблагоприятным прогнозом, взаимодействием цитокинов с цитокиновыми рецепторами и с сигнальными путями, активируемыми хемокинами, при раке щитовидной железы (Sadik et al., 2016; Feng et al., 2015). HOXC10 дифференциально метилирован при плоскоклеточной карциноме ротовой полости и мелкоклеточной В-клеточной лимфоме (Marcinkiewicz and Gudas, 2014a; Marcinkiewicz and Gudas, 2014b; Rahmatpanah et al., 2006).

HOXC9 кодирует гомеобоксный ген C9, принадлежащий к семейству генов, содержащих гомеобокс. Гомеобоксные гены кодируют высококонсервативное семейство факторов транскрипции, которые играют важную роль в морфогенезе у всех многоклеточных организмов. Этот ген является одним из нескольких генов кластера HOXC гомеобокс-содержащих генов на хромосоме 12 (RefSeq, 2002). HOXC9 участвует в инвазии и пролиферации раковых опухолей. Нокдаун гена HOXC9 приводит к снижению жизнеспособности, миграции, инвазии, онкогенности клеток и повышенной аутофагии клеток. HOXC9 играет роль в химиорезистентности рака мочевого пузыря по miR-193a-3p-зависимому механизму. HOXC9 задействован в сигнальном пути ретиноевой кислоты и участвует в росте и дифференциации клеток (Hur et al., 2016; Kocak et al., 2013; Lv et al., 2015a; Mao et al., 2011; Simeone et al., 1991; Stornaiuolo et al., 1990; Xuan et al., 2016; Zha et al., 2012). HOXC9 дифференциально экспрессируется при раке молочной железы, раке легких и нейробластоме. HOXC9 метилируется на I стадии немелкоклеточного рака легких. Экспрессия HOXC9 повышена при астроцитоме. HOXC9 экспрессируется при раке пищевода и шейки матки (Hur et al., 2016; Xuan et al., 2016; Gu et al., 2007; Lin et al., 2009; Lopez et al., 2006; Okamoto et al., 2007). HOXC9 может быть транскрипционно подавленным действием Smad4 (Zhou et al., 2008). Существует обратная корреляция между уровнем экспрессии HOXC9 с выживаемостью без признаков заболевания и выживаемостью без отдаленных метастазов при раке молочной железы. Экспрессия HOXC9 ассоциируется с плохим прогнозом при глиобластоме (Hur et al., 2016; Xuan et al., 2016). HOXC9

ингибирует DAPK1, приводя к нарушению аутофагии, индуцированному белком беклин-1 (Xuan et al., 2016).

HOXD10 кодирует гомеобоксный белок D10, который играет роль фактора транскрипции, специфичного к последовательности, экспрессируемого в зачатках развивающейся конечности и причастного к дифференциации и развитию конечностей (RefSeq, 2002). HOXD10 был идентифицирован как ген-мишень miR-10b, уровень которого повышен при раке желудка (РЖ), и он может играть ключевую роль при патогенезе и развитии РЖ (Ma et al., 2015; Wang et al., 2015c). Было обнаружено, что уровень HOXD10 повышен при плоскоклеточной карциноме шеи и уротелиальном раке, стимулируя пролиферацию и инвазию клеток, и он может представлять собой новый биомаркер инвазивной формы протоковой карциномы молочной железы (Sharpe et al., 2014; Vardhini et al., 2014; Heubach et al., 2015). Тем не менее, при холангиоцеллюлярной карциноме у HOXD10 также наблюдались функции гена-супрессора опухоли за счет инактивации сигнального пути RHOС/АКТ/МАРК и индукции блокировки клеточного цикла на фазе G1 (Yang et al., 2015a). Будучи частью сигнального пути miR-224/HOXD10/p-PAK4/MMP-9, HOXD10 вносит свой вклад в регуляцию миграции и инвазии клеток и представляет собой новую биологическую мишень для лечения гепатоклеточной карциномы (Li et al., 2014b).

HOXD9 кодирует гомеобоксный ген D9, принадлежащий к семейству генов, содержащих гомеобокс. Гомеобоксные гены кодируют высококонсервативное семейство факторов транскрипции, которые играют важную роль в морфогенезе у всех многоклеточных организмов. Этот ген является одним из нескольких генов кластера HOXC гомеобокс-содержащих генов на участке хромосомы 2q31-2q37. Делеции, которые удаляют весь генный кластер HOXD или 5'-конец этого кластера, ассоциировались с тяжелыми аномалиями конечностей и гениталий. Точную роль этого гена еще предстоит выяснить (RefSeq, 2002). HOXD9 задействован в эпителиально-мезенхимальном переходе, миграции, инвазии и метастазировании раковых клеток по ZEB1-зависимому механизму. Избыточно экспрессированный HOXD9 усиливает свободный [«безъкорный»] рост и снижает контактное

ингибирование. HOXD9 играет роль в остановке роста и дифференциации нейронов. Истощение HOXD9 приводит к снижению пролиферации клеток, остановке клеточного цикла и индукции апоптоза (Zha et al., 2012; Lawrenson et al., 2015b; Lv et al., 2015b; Tabuse et al., 2011). Экспрессия HOXD9 повышена при плоскоклеточной карциноме легких и инвазивной гепатоклеточной карциноме. HOXD9 экспрессируется при карциноме пищевода, астроцитомах и глиобластомах. HOXD9 дифференциально экспрессируется при раке шейки матки (Bao et al., 2016; Gu et al., 2007; Lv et al., 2015b; Tabuse et al., 2011; Li et al., 2002; Liu et al., 2005). Экспрессия HOXD9 индуцируется сигнальными путями ретиноевой кислоты и Wnt (Ishikawa and Ito, 2009). HOXD9 может участвовать в канцерогенезе шейки матки (Lopez-Romero et al., 2015). Гиперметилирование HOXD9 ассоциируется с худшей выживаемостью без признаков заболевания и общей выживаемостью при метастазах в лимфатические узлы (Marzese et al., 2014). HOXD9 является гиперметилированным при холангиокарциноме и метастазах меланомы в головной мозг (Marzese et al., 2014; Sriraksa et al., 2013). HOXD9 может играть роль в предрасположенности к муцинозной карциноме яичника (Kelemen et al., 2015). HOXD9 может быть онкогеном (Wu et al., 2013).

HTR3A кодирует рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина), относящийся к суперсемейству рецепторов лигандуправляемых ионных каналов, которые приводят к быстрым, деполяризующим ответам в нейронах после активации (RefSeq, 2002). Регуляция уровня HTR3A (известного также как 5-HT3) нарушена при нескольких видах рака, например, понижение уровня наблюдается при лимфомах из клеток мантийной зоны, дифференцированная экспрессия – при различных В-клеточных опухолях и пониженный уровень экспрессии – в клеточных линиях рака молочной железы (Pai et al., 2009; Rinaldi et al., 2010; Ek et al., 2002).

IGF2BP1, также известный как CRD-BP, кодирует члена семейства белков, связывающих мРНК инсулиноподобных факторов роста 2, который задействован при связывании с мРНК конкретных генов и регулировании их трансляции (RefSeq, 2002). Два члена семейства белков, связывающих мРНК IGF2, включая IGF2BP1, были описаны в качестве полноценных онкофетальных белков, которые

синтезируются *de novo* в различных видах рака человека, и которые могут быть мощными пост-транскрипционными онкогенами, усиливающими рост опухоли, лекарственную резистентность и метастазирование (Lederer et al., 2014). О экспрессии IGF2BP1 сообщалось, что она коррелирует с общим неблагоприятным прогнозом и метастазированием при различных видах рака человека (Lederer et al., 2014). Таким образом, предполагается, что IGF2BP1 является эффективным биомаркером и кандидатом в качестве мишени противораковой терапии (Lederer et al., 2014). Для членов семейства IGF2BP была описана высокая степень ассоциации с метастазами при раке и экспрессией онкогенных факторов, таких как KRAS, MYC и MDR1 (Bell et al., 2013). Было показано, что IGF2BP1 взаимодействует с C-MYC и, как было обнаружено, экспрессируется в подавляющем большинстве опухолей толстой кишки и молочной железы и сарком, а также в доброкачественных опухолях, таких как фиброаденома молочной железы и минингиома (Ioannidis et al., 2003). Уровень IGF2BP1, как было продемонстрировано, повышен при гепатоклеточной карциноме и базальноклеточной карциноме (Noubissi et al., 2014; Zhang et al., 2015c). Повышенный уровень IGF2BP1 и других генов, как было показано, значимо ассоциируется с неутешительным прогнозом на период после операции при гепатоклеточной карциноме (Zhang et al., 2015c). Как было продемонстрировано, IGF2BP1 является мишенью супрессоров опухоли miR-9 и miR-372 при гепатоклеточной карциноме и почечноклеточной карциноме, соответственно (Huang et al., 2015; Zhang et al., 2015c). Потеря стромального IGF2BP1, как было показано, способствует развитию онкогенного микроокружения в толстой кишке, указывая на то, что IGF2BP1 играет роль опухолевого супрессора в стромальных клетках толстой кишки (Hamilton et al., 2015). IGF2BP1, как было показано, ассоциируется с опухолями 4-ой стадии, понижением выживаемости пациентов и амплификацией гена MYCN при нейробластоме и может, таким образом, быть потенциальным онкогеном и независимым негативным прогностическим фактором при нейробластоме (Bell et al., 2015). IGF2BP1 описывали в качестве прямой мишени сигнального пути WNT/ β -катенина, который регулирует экспрессию GLI1 и активность при развитии базальноклеточной карциномы (Noubissi et al., 2014).

IGF2BP3 кодирует инсулиноподобный фактор роста II мРНК-связывающий белок 3, онкофетальный белок, который подавляет трансляцию инсулиноподобного фактора роста II (RefSeq, 2002). Несколько исследований показали, что IGF2BP3 участвует в различных важных аспектах клеточных функций, таких как клеточная поляризация, миграция, морфология, метаболизм, пролиферация и дифференциация. Исследования *in vitro* показали, что IGF2BP3 способствует пролиферации, адгезии и инвазии опухолевых клеток. Кроме того, было продемонстрировано, что IGF2BP3 ассоциируется с агрессивными видами рака и поздними стадиями (Bell et al., 2013; Gong et al., 2014). Избыточную экспрессию IGF2BP3 описывали при многочисленных видах раковых опухолей, и она коррелировала с неблагоприятным прогнозом, поздней стадией опухолей и метастазами, как, например, при нейробластоме, колоректальной карциноме, внутripеченочной холангиокарциноме, гепатоклеточной карциноме, раке предстательной железы и почечноклеточной карциноме (Bell et al., 2013; Findeis-Hosey and Xu, 2012; Hu et al., 2014; Szarvas et al., 2014; Jeng et al., 2009; Chen et al., 2011a; Chen et al., 2013; Hoffmann et al., 2008; Lin et al., 2013a; Yuan et al., 2009).

IRF4 кодирует регуляторный фактор 4 интерферона, фактор транскрипции, осуществляющий отрицательную регуляцию сигнальных путей Toll-подобных рецепторов (TLR) в лимфоцитах, что является определяющим фактором при активации врожденной и приобретенной иммунной системы (RefSeq, 2002). Считается, что IRF4 является ключевым регулятором нескольких стадий дифференциации и созревания лимфоидных, миелоидных и дендритных клеток и характеризуется изменчивостью в пределах кроветворной системы по линейной принадлежности и в зависимости из стадий (Shaffer et al., 2009; Gualco et al., 2010). IRF4 играет ключевую роль в приобретенном иммунитете, клеточном росте, дифференциации и опухолегенезе хронического миелоидного лейкоза, первичной лимфомы центральной нервной системы, Т-клеточной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, ассоциированного с инфекцией ТЛВЧ-1, и внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы (Mamane et al., 2002; Orwat and Batalis, 2012; Bisig et al., 2012; Ponzoni et al., 2014; Manzella et al., 2016). IRF4 является хорошо известным

онкогеном, регулируемым энхансером гомолога 2 белка zeste (EZH2) при множественной миеломе (Alzrigat et al., 2016).

KLK14 кодирует калликреин-подобную пептидазу 14, которая является членом подсемейства калликреинов семейства сериновых протеиназ, которым свойственны различные физиологические функции, такие как регуляция артериального давления и шелушение. Измененная экспрессия этого гена причастна к прогрессированию различных видов рака, включая опухоли молочной и предстательной желез. Кодируемый белок является предшественником, процессируемым протеолитически с образованием функционирующего фермента. Этот ген является одним из пятнадцати генов подсемейства калликреинов, локализованного в кластере на хромосоме 19 (RefSeq, 2002). KLK14 посредством фосфорилирования киназы ERK1/2/MAP и онкогеноза принимает участие в пролиферации клеток. KLK14 индуцирует передачу сигнала через PAR-2. KLK14 может играть роль в прогрессировании, росте, инвазии и ангиогенезе опухолей (Walker et al., 2014; Borgono et al., 2007; Chung et al., 2012a; Devetzi et al., 2013; Gratio et al., 2011; Sanchez et al., 2012; Zhang et al., 2012a). Экспрессия KLK14 снижается под влиянием miR-378/422a и сигнального пути рецептора андрогенов. Сигнальный путь рецептора андрогенов повышает экспрессию KLK14 при раке молочной железы (Paliouras and Diamandis, 2008b; Lose et al., 2012; Paliouras and Diamandis, 2007; Paliouras and Diamandis, 2008a; Samaan et al., 2014). KLK14 избыточно экспрессируется при хроническом лимфоцитарном лейкозе, немелкоклеточном раке легких, опухолях слюнных желез и раке яичника. KLK14 дифференциально экспрессируется при раке молочной железы (Planque et al., 2008b; Fritzsche et al., 2006; Hashem et al., 2010; Kontos et al., 2016; Papachristopoulou et al., 2013; Planque et al., 2008a). Существует обратная корреляция между уровнем экспрессии KLK14 и общей выживаемостью. Уровень экспрессии KLK14 может служить биомаркером и прогностическим фактором рецидивов заболевания. Экспрессия KLK14 коррелирует с клинической стадией опухолевого процесса и с положительным статусом лимфатических узлов (Devetzi et al., 2013; Lose et al., 2012; Fritzsche et al., 2006; Kontos et al., 2016; Borgono et al., 2003; Obiezu and Diamandis, 2005; Rabien et al., 2008; Rajapakse and Takahashi, 2007; Talieri et al., 2009).

KLK8 кодирует калликреин-подобную пептидазу 8, серинпротеазу, которая может участвовать в протеолитическом каскаде в коже и может служить биомаркером рака яичника (RefSeq, 2002). Как было показано, уровень экспрессии KLK8 коррелирует с прогрессированием рака молочной железы, колоректального рака (КРК), карциномы эндометрия и рака яичника и может представлять собой потенциальный независимый прогностический фактор при колоректальном раке, раке молочной железы и раке яичника (Liu et al., 2017; Jin et al., 2006; Kountourakis et al., 2009; Darling et al., 2008; Michaelidou et al., 2015; Borgono et al., 2006). KLK8 способен претерпевать альтернативный сплайсинг, при котором образуются мРНК-транскрипт с отсутствующим экзоном 4; этот альтернативный вариант, в отличие от KLK8, имеет значимо сниженный уровень экспрессии в раковых клетках (Angelopoulou and Karagiannis, 2010). Тем не менее, альтернативный сплайс-вариант KLK8-T4, в отдельности или в комбинации, может служить независимым маркером неблагоприятного прогноза при раке легких (Planque et al., 2010). Экспрессия KLK8 способствует благоприятному клиническому исходу при немелкоклеточном раке легких, подавляя инвазивность опухолевых клеток (Sher et al., 2006).

LAMA1 кодирует альфа-1 субъединицу ламинина, гликопротеина внеклеточного матрикса, имеющего гетеротримерную структуру, который представляет собой основной компонент базальной мембраны (RefSeq, 2002). Регуляция LAMA1 нарушена при различных видах рака, включая повышение экспрессии в глиобластомах, гиперметилирование при колоректальном раке, аномальное метилирование при раке молочной железы и мутации со сдвигом рамки считывания при раке желудка (Scrideli et al., 2008; Choi et al., 2015; Simonova et al., 2015; Kim et al., 2011). TGFβ может индуцировать экспрессию LAMA1. LAMA1 в свою очередь способствует образованию коллагеназы IV, что ведет к формированию инвазивного фенотипа клеток доброкачественной опухоли, но недостаточно для придания им метастатического потенциала (Chakrabarty et al., 2001; Royce et al., 1992).

LAMC2 принадлежит к семейству ламининов, семейству гликопротеинов внеклеточного матрикса. Ламинины являются главными неколлагеновыми

компонентами базальных мембран. Они задействованы во множестве биологических процессов, включая клеточную адгезию, дифференциацию, миграцию, передачу сигналов, отрастание нейритов и метастазирование. LAMC2 кодирует белок, который экспрессируется в нескольких фетальных тканях и специфически локализован в эпителиальных клетках кожи, легких и почек (RefSeq, 2002). LAMC2 экспрессируется в высокой степени в клетках анапластической карциномы щитовидной железы и за счет модулирования сигнального пути EGFR он ассоциируется с прогрессированием, миграцией и инвазией опухоли (Garg et al., 2014). Экспрессия LAMC2 обозначала худший прогноз для пациентов с колоректальным раком II стадии (Kevans et al., 2011). Как было обнаружено, экспрессия LAMC2 вместе с тремя другими биомаркерами значимо ассоциируется с присутствием метастазов в лимфатические узлы у пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта (Zanaruddin et al., 2013).

LILRB4 (известный также как ILT-3) кодирует иммуноглобулин-подобный рецептор B4 лейкоцитов, который является членом семейства иммуноглобулин-подобных рецепторов лейкоцитов (LIR) и который обнаружен в генном кластере на участке хромосомы 19q13.4. Этот рецептор экспрессируется клетками иммунной системы, в которых он связывается с молекулами MHC I класса на антигенпрезентирующих клетках и передает отрицательный сигнал, ингибирующий иммунную реакцию. Этот рецептор может также участвовать в захвате и презентации антигенов. Существует мнение, что он контролирует воспалительные ответы и цитотоксичность, помогая акцентировать иммунный ответ и ограничивая аутореактивность (RefSeq, 2002). Избыточная экспрессия LILRB4 может вносить свой вклад в толерантность дендритных клеток во время рака. LILRB4 может участвовать в иммуносупрессии. LILRB4 играет роль в избегании раковыми клетками иммунного надзора (Zhang et al., 2012b; Trojandt et al., 2016; Cortesini, 2007; de Goeje et al., 2015; Suci-Foca et al., 2007). Экспрессия LILRB4 индуцируется под действием TNF-альфа. Избыточная экспрессия LILRB4 ингибирует активацию NF-каппаВ, транскрипцию воспалительных цитокинов и костимуляторные молекулы. LILRB4 избыточно экспрессируется под действием циклоспорина, приводя к снижению противоопухолевой цитотоксичности естественных киллерных

клеток (Si et al., 2012; Thorne et al., 2015; Vlad and Suciu-Foca, 2012). LILRB4 избыточно экспрессируется на дендритных клетках при раке. LILRB4 экспрессируется при моноцитарном остром миелолейкозе. LILRB4 избыточно экспрессируется при раке яичника (Dobrowolska et al., 2013; Khan et al., 2012; Orsini et al., 2014). Экспрессия LILRB4 ассоциируется с более короткой выживаемостью при немелкоклеточном раке легких. Экспрессия LILRB4 может использоваться при прогнозе течения хронического лимфоцитарного лейкоза (Colovai et al., 2007; de Goeje et al., 2015).

LOXL2 кодирует внеклеточную медь-зависимую аминоксидазу, известную как белок, подобный лизилоксидазе 2. Этот фермент важен для биогенеза соединительной ткани и катализирует первую стадию образования поперечных связей между коллагенами и эластином (RefSeq, 2002). Было показано, что LOXL2 принимает участие в регуляции внеклеточных и внутриклеточных сигнальных путей. Вне клеток LOXL2 ремоделирует внеклеточный матрикс микроокружения опухоли. Внутри клеток он регулирует эпителиально-мезенхимальный переход (Cano et al., 2012; Moon et al., 2014). Как правило, LOXL2 ассоциировался с прогрессированием опухоли, включая содействие инвазии, метастазированию, ангиогенезу раковых клеток и злокачественной трансформации солидных опухолей при различных опухолях. Высокий уровень экспрессии LOXL2 ассоциируется с плохим прогнозом (Wu and Zhu, 2015). Как было показано, LOXL2 избыточно экспрессируется в карциноме толстой кишки, карциномах, развивающихся из плоских клеток пищевода, клеток железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциноме, гепатоклеточной карциноме, холангиокарциноме, плоскоклеточной карциноме легких и плоскоклеточной карциноме головы и шеи. При разных видах рака высокий уровень экспрессии LOXL2 ассоциировался с более высокой частотой рецидивов, прогрессированием или образованием метастазов. В различных линиях раковых клеток высокая экспрессия LOXL2 ассоциировалась с повышенной подвижностью и инвазивностью клеток, а его сайленсинг давал противоположные эффекты (Xu et al., 2014a; Kim et al., 2014; Wong et al., 2014a; Hase et al., 2014; Lv et al., 2014; Torres et al., 2015). Было показано, что при раке желудка полученный из фибробластов LOXL2 потенциально стимулирует подвижность клеток рака

желудка. Экспрессия LOXL2 в клетках стромы может служить прогностическим маркером (Kasashima et al., 2014). Количество членов семейства микроРНК значительно снижено в раковых тканях. Было показано, что LOXL2 является прямым регулятором этих подавляющих опухолевой процесс микроРНК (Fukumoto et al., 2016; Mizuno et al., 2016).

EGF индуцирует транслокации LRRK1, поскольку последний является EGF-рецептор-специфическим партнером по взаимодействию (Ishikawa et al., 2012; Hanafusa and Matsumoto, 2011; Reyniers et al., 2014). LRRK1 является компонентом комплекса Grb2/Gab2/Shc1 и взаимодействует с Araf1. Он может быть компонентом сигнального пути MAPK при ответе клеток на стресс (Titz et al., 2010). Триоксид мышьяка, который применяется при лечении острого промиелоцитарного лейкоза, повышает экспрессию LRRK1 в клетках рака молочной железы (Wang et al., 2011). LRRK1 обнаруживает чрезвычайно аллель-специфичную экспрессию при семейном раке поджелудочной железы (Tan et al., 2008). LRRK1 кодирует белок 1, киназу с лейцин-богатыми повторами, и локализован на хромосоме 15q26.3. Он относится к белкам подсемейства ROCO, новой подгруппе Ras-подобных ГТФаз (RefSeq, 2002; Korr et al., 2006).

LYPD1 кодирует белок 1, содержащий домен LY6/PLAUR, и локализуется на хромосоме 2q21.2 (RefSeq, 2002). LYPD1 экспрессируется в избытке в метастазах рака молочной железы в головной мозг. LYPD1 избыточно экспрессируется в метастазах. LYPD1 дифференциально экспрессируется при раке яичника. LYPD1 является геном-супрессором опухоли, экспрессия которого снижена в CD133+ клетках, подобных стволовым раковым клеткам, полученных из карциносаркомы матки (Burnett et al., 2015; Choijamts et al., 2011; Dat et al., 2012; Ge et al., 2015b; Lawrenson et al., 2015a). LYPD1 является отрицательным регулятором пролиферации клеток (Salazar et al., 2011).

MAGEA11 кодирует члена A11 семейства MAGE, который является членом семейства генов MAGE. Члены этого семейства кодируют белки, имеющие между собой идентичность последовательностей на 50–80%. Промоторы и первые экзоны

генов MAGEA обладают значительной вариабельностью, позволяя предположить, что существование этого семейства генов обеспечивает экспрессию соединений с одной и той же функцией под различным транскрипционным контролем. Кластер генов MAGEA локализован на участке хромосомы Xq28 (RefSeq, 2002). MAGEA11 является раково-эмбриональным антигеном, который играет роль в прогрессировании опухоли и коррелирует с плохим прогнозом и выживаемостью *in silico*. MAGEA11 участвует в сигнальном пути PR-B и играет роль корегулятора для андрогенового рецептора. MAGEA11 непосредственно взаимодействует с TIF2. MAGEA11 принимает участие в сигнальном пути ответа на гипоксию, и его нокдаун ведет к снижению экспрессии HIF-1альфа (Aprelikova et al., 2009; Askew et al., 2009; James et al., 2013; Liu et al., 2011; Su et al., 2012; Wilson, 2010; Wilson, 2011). Экспрессия MAGEA11 повышена при плоскоклеточной карциноме полости рта, раке яичника, устойчивом к паклитакселу, и в ходе прогрессирования рака предстательной железы (Duan et al., 2003; Wilson, 2010; Ge et al., 2015a; Karpf et al., 2009). Экспрессия MAGEA11 ассоциируется с гипометилированием при раке предстательной железы и эпителия яичника (James et al., 2013).

MAGEA12 кодирует члена A12 семейства MAGE, который имеет тесную связь с несколькими другими генами, образующими кластер на хромосоме X (RefSeq, 2002). MAGEA12 экспрессируется у 20,5% пациентов с множественной миеломой (Andrade et al., 2008). Сообщалось о формировании системной иммунной реакции на скрытый эпитоп из MAGEA12 после временной регрессии одиночного метастаза меланомы в ответ на специфическую вакцинацию (Lally et al., 2001). MAGEA12 экспрессировался с большей частотой по сравнению с другими антигенами MAGE в поражениях злокачественной меланомой ранних стадий (Gibbs et al., 2000).

MAGEA3 кодирует белок семейства меланома-ассоциированных антигенов A3. MAGEA3 широко известен как раково-тестикулярный антиген (RefSeq, 2002; Pineda et al., 2015; De et al., 1994). Долгое время о MAGEA3 было известно, что он используется в клинических исследованиях по терапевтической вакцинации при метастатической меланоме. Проводимая сейчас чрескожная иммунизация пептидами MAGEA3 и 4 другими антигенами пациентов с распространенной

злокачественной меланомой, как было показано, способствует существенно более длительной общей выживаемости у пациентов с полными ответами в сравнении с пациентами с неполными ответами (Coulie et al., 2002; Fujiyama et al., 2014). Как было показано, MAGEA3 был часто экспрессирован при НМРЛ. Экспрессия MAGEA3 коррелировала с более высоким числом некрозов опухоли в образцах ткани НМРЛ и, как было показано, ингибировала пролиферацию и инвазию и способствовала апоптозу в клеточных линиях рака легких. У пациентов с аденокарциномами экспрессия MAGEA3 ассоциировалась с лучшей выживаемостью. В настоящее время проходят исследования вакцины на основе цельных клеток, направленной на MAGEA3, в рамках многообещающего клинического исследования III фазы по лечению НМРЛ (Perez et al., 2011; Reck, 2012; Hall et al., 2013; Grah et al., 2014; Liu et al., 2015b). MAGEA3 вместе с 4 другими генами, как было показано, часто экспрессировался в клетках ГМК. Экспрессия этих генов у пациентов с ГМК коррелировала с числом циркулирующих опухолевых клеток, высокой степенью злокачественности опухоли и поздними стадиями опухоли. Частота метастазов в печень, как было показано, существенно выше в случае образцов опухоли, которые экспрессировали MAGE3, чем в образцах, которые не экспрессировали этот ген (Bahnassy et al., 2014; Hasegawa et al., 1998). Побочные популяции клеток, подобных стволовым раковым клеткам, выделенные из клеточной линии рака мочевого пузыря, а также из клеточных линий рака легких, толстой кишки или молочной железы экспрессировали MAGEA3 помимо прочих раково-тестикулярных антигенов. В целом, о раковых стволовых клетках известно, что они обладают устойчивостью к используемым в настоящее время способам лечения рака и вызывают развитие рецидивов и прогрессирование рака после проведения лечения. Таким образом, MAGEA3 может служить в качестве новой мишени для иммунотерапевтического метода лечения, в частности, рака мочевого пузыря (Yamada et al., 2013; Yin et al., 2014). В клетках плоскоклеточной карциномы головы и шеи экспрессия MAGEA3, как было показано, ассоциируется с лучшей выживаемостью без признаков заболевания (Zamuner et al., 2015). Кроме того, MAGEA3 может применяться в качестве прогностического маркера для рака яичника (Szajnik et al., 2013).

MAGEA4, также известный как MAGE4, кодирует члена семейства генов MAGEA и локализован на хромосоме Xq28 (RefSeq, 2002). MAGEA4 был описан в качестве раково-тестикулярного антигена, который, как было обнаружено, экспрессируется в небольшой доле классических семином, но не в несеминозных опухолях мужских половых клеток, при карциноме молочной железы, EBV (Вирус Эпштейна-Барра)-негативных случаях лимфомы Ходжкина, карциноме пищевода, карциноме легких, карциноме мочевого пузыря, карциноме головы и шеи и колоректальном раке, плоскоклеточной карциноме полости рта и гепатоклеточной карциноме (Ries et al., 2005; Bode et al., 2014; Li et al., 2005; Ottaviani et al., 2006; Hennard et al., 2006; Chen et al., 2003). Было продемонстрировано, что MAGEA4 часто экспрессируется в первичных меланомх слизистой оболочки головы и шеи и, таким образом, может быть потенциальной мишенью иммунотерапии, основанной на раково-тестикулярном антигене (Prasad et al., 2004). MAGEA4, как было показано, преимущественно экспрессируется в опухолевых клетках, подобных стволовым, полученных из клеток линий LHK2 аденокарциномы легких, SW480 аденокарциномы толстой кишки и MCF7 аденокарциномы молочной железы (Yamada et al., 2013). Избыточная экспрессия MAGEA4 в спонтанно трансформированных нормальных кератиноцитах ротовой полости, как было продемонстрировано, способствуют росту, препятствуя блокировке клеточного цикла и ингибируя апоптоз, опосредуемый транскрипционными генами-мишенями p53, BAX и CDKN1A (Bhan et al., 2012). MAGEA4, как было показано, чаще экспрессируется у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, с циррозом печени и гепатоклеточной карциномой поздних стадий в сравнении с пациентами с гепатоклеточной карциномой ранних стадий, таким образом, делая выявление транскриптов MAGEA4 потенциально полезным для составления прогноза (Hussein et al., 2012). Было показано, что MAGEA4 является одним из нескольких раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в клетках рака легких и которые могут выступать в роли потенциальных кандидатов для поливалентной иммунотерапии пациентов с раком легких (Kim et al., 2012). Было описано, что уровень MAGEA4 повышен при карциноме пищевода и гепатоклеточной карциноме (Zhao et al., 2002; Wu et al., 2011). Образованный из MAGEA4 аналог нативного

пептида, именуемый p286-1Y2L9L, описывали в качестве нового эпитопа-кандидата, подходящего для разработки пептидных вакцин против рака пищевода (Wu et al., 2011).

MAGEA6 кодирует белок A6 семейства меланома-ассоциированных антигенов. MAGEA3 широко известен как раково-тестикулярный антиген (RefSeq, 2002; Pineda et al., 2015; De et al., 1994). Как было показано, MAGEA6 часто экспрессируется при меланоме, распространенной миеломе, детской рабдомиосаркоме, саркоме, раке легких, мочевого пузыря, предстательной железы, молочной железы и колоректальном раке, плоскоклеточных карциномах головы и шеи, пищевода и ротовой полости (Ries et al., 2005; Hasegawa et al., 1998; Gibbs et al., 2000; Dalerba et al., 2001; Otte et al., 2001; van der Bruggen et al., 2002; Lin et al., 2004; Tanaka et al., 1997). Экспрессия MAGEA6 ассоциировалась с более коротким сроком выживаемости без прогрессирования у пациентов с множественной миеломой. Напротив, при плоскоклеточной карциноме головы и шеи экспрессия MAGEA6, как было продемонстрировано, ассоциировалась с лучшей выживаемостью без признаков заболевания (van et al., 2011; Zamuner et al., 2015). MAGEA6 был в составе набора генов, избыточно экспрессируемых в клеточной линии рака яичника, устойчивого к паклитакселу. Более того, трансфекция MAGEA6 также вызывала повышение лекарственной резистентности чувствительных к паклитакселу клеток (Duan et al., 2003). MAGEA6 может использоваться в качестве прогностического маркера рака яичника (Szajnik et al., 2013). Побочные популяции клеток, подобных стволовым раковым клеткам, выделенные из клеточных линий рака легких, толстой кишки или молочной железы, демонстрировали экспрессию MAGEA6 помимо других раково-тестикулярных антигенов (Yamada et al., 2013).

MAGEB2 классифицируется как раково-тестикулярный антиген, поскольку он экспрессируется в семеннике и плаценте и в значительном спектре опухолей различных гистологических типов, среди прочих, клетками множественной миеломы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (Pattani et al., 2012; van et al., 2011).

MELK кодирует материнскую эмбриональную киназу с лейциновой застежкой-молнией и локализуется на хромосоме 9p13.2 (RefSeq, 2002). MELK является членом семейства SNF1/AMPK серин/треонинкиназ и зависимой от клеточного цикла протеинкиназой. Она играет ключевую роль в множестве клеточных процессов, таких как пролиферация, ход клеточного цикла, митоз и сборка сплайсосом, и недавно выяснилось, что она является онкогеном и биомаркером, избыточно экспрессируемым в множестве раковых стволовых клеток (Du et al., 2014). MELK избыточно экспрессируется при различных видах рака, включая рак толстой кишки, желудка, молочной железы, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы и головного мозга, и ее избыточная экспрессия коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Pickard et al., 2009; Kuner et al., 2013; Gu et al., 2013; Liu et al., 2015a). Ингибирование MELK проходит в данное время исследование в качестве терапевтической стратегии в случае различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, рак легких и рак предстательной железы. MELK-T1 ингибирует каталитическую активность и стабильность белка MELK и может повысить чувствительность опухолей к средствам, повреждающим ДНК, и к лучевой терапии, снижая порог повреждения ДНК. Ингибитор MELK OTSSP167 проходит в данное время клинические исследования I фазы (Chung et al., 2012b; Ganguly et al., 2014; Beke et al., 2015).

MEX3A кодирует член семейства mex-3 РНК-связывающих белков, состоящего из эволюционно консервативных РНК-связывающих белков, рекрутируемых к Р-белкам и, возможно, участвующих в пост-транскрипционных регуляторных механизмах (Buchet-Poyau et al., 2007). MEX3A экспрессируется в избытке, и этот ген амплифицирован при опухолях Вильмса, что ассоциируется с поздним рецидивом (Krepischi et al., 2016). MEX3A регулирует CDX2 за счет посттранскрипционного механизма, влияющего на дифференциацию, полярность и стволовость клеток кишечника, внося свой вклад в гомеостаз и онкогенез в кишечнике (Pereira et al., 2013).

MMP-11, называемый также стромелизин-3, является членом подгруппы стромелизинов, относящейся к надсемейству MMP, который был обнаружен в

раковых клетках, клетках стромы и граничащем микроокружении. MMP-11 оказывает двоякое воздействие на опухоли. С одной стороны, MMP-11 способствует развитию рака, ингибируя апоптоз в равной степени как и усиливая миграцию и инвазию раковых клеток; с другой стороны, MMP-11 играет негативную роль в развитии раковых опухолей за счет подавления метастазов в моделях с животными. Избыточная экспрессия MMP-11 была обнаружена в сыворотке пациентов, больных раком, по сравнению с нормальной контрольной группой, а также во многих препаратах опухолевой ткани, таких как ткань рака желудка, молочной железы и поджелудочной железы (Zhang et al., 2016c). MMP-11, как было продемонстрировано, избыточно экспрессируется на уровне мРНК и уровне белка в ткани КРК, а не в соответствующих образцах нормальной слизистой оболочки. Более того, экспрессия MMP-11 коррелировала с метастазами в лимфатические узлы при КРК; отдаленными метастазами и стадией по TNM (Tian et al., 2015). Избыточная экспрессия MMP-11 ассоциируется с агрессивным опухолевым фенотипом и неблагоприятным клиническим исходом при уротелиальных карциномах верхних мочевых путей (UTUC) уротелиальных карциномах мочевого пузыря (UBUC), позволяя предположить, что она может служить в качестве новой прогностической и терапевтической мишени (Li et al., 2016d).

MMP12 (также называемый MME) кодирует члена семейства матричных металлопротеиназ, задействованных в разрушении внеклеточного матрикса при нормальных физиологических процессах, таких как эмбриональное развитие, репродукция и ремоделирование тканей в равной степени, как и в процессах во время заболеваний, таких как артрит и метастазирование (RefSeq, 2002). Нарушение регуляции MMP12 наблюдается при различных раковых заболеваниях. Уровень экспрессии MMP12 повышен при раке легких, кожи, поджелудочной железы и желудка и связан с инвазией и метастазами опухолей. Напротив, избыточная экспрессия мРНК MMP12 была обнаружена в случае рака желудка и колоректального рака и коррелировала с лучшим прогнозом (Zhang et al., 2007; Yang et al., 2001; Balaz et al., 2002; Zheng et al., 2013; Wen and Cai, 2014; Zhang et al., 2015f). Экспрессия MMP12 увеличивается под действием TNF-альфа или EGF за счет путей NF-каппаВ/MAPK и JNK/AP-1 (Yu et al., 2010; Yang et al., 2012).

MYO3B кодирует миозин IIIB, член класса миозинов, который характеризуется наличием аминоконцевого домена киназы, и, как было показано, присутствует в фоторецепторах (RefSeq, 2002). MYO3B был идентифицирован как антагонист при обработке трастузумабом в случае линий HER2+ клеток (Lapin et al., 2014). Как было обнаружено, нуклеотидные полиморфизмы гена MYO3B ассоциируются с изменениями в сумме баллов по Шкале оценки симптомов AUA после лучевой терапии по поводу рака предстательной железы (Kerns et al., 2013).

NFE2L3 кодирует ядерный фактор-3, подобный эритроидному деривату-2, член семейства транскрипционных факторов с доменом «cap'n'collar» и участком основной «лейциновой застёжки-молнии» (RefSeq, 2002). В недавно проведенном исследовании было обнаружено, что утрата NFE2L3 повышает предрасположенность мышей к развитию лимфомы. Высокие уровни NFE2L3 наблюдались другими исследователями в клетках колоректального рака, тогда как aberrантная экспрессия NFE2L3 была выявлена в лимфоме Ходжкина. Кроме того, гиперметилирование NFE2L3 было выявлено в ЭР-положительных опухолях (Kuppers et al., 2003; Chevillard et al., 2011; Palma et al., 2012; Rauscher et al., 2015).

NLRP2 (также известный как NALP2) кодирует члена семейства NLR белок 2, содержащий домен пирина, и участвует в активации каспазы-1 и может также образовывать белковые комплексы, активирующие провоспалительные каспазы. NLRP7 – это паралог NLRP2 (RefSeq, 2002; Wu et al., 2010; Slim et al., 2012). Домен PYRIN гена NLRP2 ингибирует пролиферацию клеток и рост опухолевых клеток глиобластомы (Wu et al., 2010). ATM/NLRP2/MDC1-зависимый сигнальный путь может останавливать транскрипцию рибосомных генов в ответ на разрывы хромосомы (Kruhlak et al., 2007). Мутации гена NLRP2 могут вызывать редкие нарушения у человека, связанные с геномным импринтингом, такие как семейная хорионаденома, синдром Беквита-Видеманна и семейный транзиторный неонатальный сахарный диабет (Aghajanova et al., 2015; Dias and Maher, 2013; Ulker et al., 2013). NLRP2 ингибирует активацию NF-κappaB (Kinoshita et al., 2005; Kinoshita et al., 2006; Fontalba et al., 2007; Bruey et al., 2004).

NLRP7 кодирует члена семейства NLR белок 7, содержащий домен пирина, член семейства белков, содержащих NACHT, лейцин-богатые повторы и PYD (NLRP), который может играть роль регулятора обратной связи для секреции каспаза-1-зависимого интерлейкина 1-бета (RefSeq, 2002). Наблюдается значимая корреляция между уровнем экспрессии NLRP7 и глубиной инвазии опухоли и плохим прогнозом при раке эндометрия, и его идентифицировали как один из генов, экспрессированных на высоком уровне в эмбриональных карциномах (Ohno et al., 2008; Skotheim et al., 2005). NLRP7 может играть ключевую роль в пролиферации клеток при онкогенезе в яичках и является многообещающей терапевтической мишенью при герминогенных опухолях яичка (Okada et al., 2004).

OVGP1 или специфический гликопротеин фаллопиевой трубы кодирует большой, богатый углеводами эпителиальный гликопротеин, секретируемый нецилиарными клетками эпителия фаллопиевых труб и ассоциируется овулированными ооцитами, бластомерами и акросомальными отростками сперматозоидов (RefSeq, 2002). Было показано, что повышение уровня экспрессии OVGP1 ассоциируется с развитием гиперплазии эндометрия и рака эндометрия (Woo et al., 2004). Сообщалось, что OVGP1 является молекулярным маркером инвазии в онкогенезе эндометрия и основанным на дифференциации маркером различных типов рака яичника (Maines-Bandiera et al., 2010; Wang et al., 2009).

PAGE2 кодирует члена семейства белков PAGE, которые экспрессируются преимущественно в семеннике (Brinkmann et al., 1998). Экспрессия раково-тестикулярного гена PAGE2 повышается посредством деметилирования в ходе спонтанной дифференцировки клеток колоректального рака, что приводит к мезенхимально-эпителиальному переходу (МЭП). Соответственно, было показано снижение экспрессии при ЭМП (Yilmaz-Ozcan et al., 2014). Скрининг всего генома идентифицировал PAGE2 в качестве положительного регулятора сигнального пути с участием теломер в клетках человека (Lee et al., 2011).

PNOC кодирует препроноциптин, который является препробелком, протеолитически процессируемым с образованием множества белковых продуктов.

Эти продукты включают ноцицептин, ноцистатин и орфанин FQ2 (OFQ2). Ноцицептин, известный также как орфанин FQ, является состоящим из 17 аминокислот нейропептидом, который связывается с ноцицептиновым рецептором, индуцируя повышенную болевую чувствительность, и может дополнительно регулировать температуру тела, способность к обучению и память, и чувство голода. Другой продукт кодируемого препробелка, ноцистатин, может ингибировать эффекты ноцицепции (RefSeq, 2002). Ингибирование боли при раке ингибирует также рост опухоли и метастазирование в легкие. PNOС играет роль в развитии толерантности к морфину. PNOС участвует в росте нейронов. PNOС играет роль в повреждении и жизнеспособности клеток, воспалении и нарушении иммунной функции (Caputi et al., 2013; Chan et al., 2012; Kirkova et al., 2009; Kuraishi, 2014; Stamer et al., 2011). Экспрессия PNOС повышена при ганглиоме. Уровень экспрессии PNOС снижен при терминальной стадии рака. PNOС экспрессируется на высоком уровне в плазме пациентов с гепатоклеточной карциномой (Chan et al., 2012; Stamer et al., 2011; Horvath et al., 2004; Spadaro et al., 2006; Szalay et al., 2004). Цебранопадол является пептидом-анальгетиком, производным PNOС, он может применяться при лечении рака костей, а бупренорфин – при лечении рака легких (Davis, 2012; Linz et al., 2014). PNOС участвует в экспрессии c-Fos (Gottlieb et al., 2007; Kazi et al., 2007).

PRAME кодирует антиген, который преимущественно экспрессируется в меланомах человека и функционирует как репрессор рецептора ретиноевой кислоты, скорее всего, создавая благоприятные условия для роста раковых клеток за счет этой функции (RefSeq, 2002). Уровень PRAME, как было показано, повышен в клеточных линиях множественной миеломы, светлоклеточной почечноклеточной карциномы, рака молочной железы, острого миелолейкоза, меланомы, хронического миелолейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и остеосаркомы (Dannenmann et al., 2013; Yao et al., 2014; Zou et al., 2012; Szczepanski and Whiteside, 2013; Zhang et al., 2013; Beard et al., 2013; Abdelmalak et al., 2014; Qin et al., 2014). PRAME ассоциируется с миксоидной и круглоклеточной липосаркомой (Hemminger et al., 2014). PRAME ассоциируется с более коротким периодом выживаемости без прогрессирования заболевания и ответом на химиотерапию при диффузной

крупноклеточной В-клеточной лимфоме с режимом лечения R-CHOP, с маркерами неблагоприятного прогноза при плоскоклеточной карциноме головы и шеи, плохим ответом на химиотерапию при уротелиальной карциноме и неблагоприятным прогнозом и метастазами в легкие при остеосаркоме (Tan et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Szczepanski et al., 2013; Mitsuhashi et al., 2014). PRAME ассоциируется с более низким уровнем рецидивов, смертности и общей выживаемостью при остром лимфобластном лейкозе (Abdelmalak et al., 2014). PRAME может быть прогностическим маркером диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы при лечении по схеме R-CHOP (Mitsuhashi et al., 2014).

RAD54 кодирует белок, относящийся к надсемейству DEAD-подобных геликаз. Он имеет сходство с RAD54 и RDH54 дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, которые оба задействованы в гомологичной рекомбинации и репарации ДНК. Связываясь с двухнитевой ДНК, этот белок проявляет АТФазную активность в присутствии ДНК. Этот ген экспрессируется в высокой степени в семеннике и селезенке, что позволяет предположить активное участие в мейотической и митотической рекомбинации (RefSeq, 2002). Гомозиготные мутации RAD54B наблюдались в первичных лимфомах и раковых опухолях толстой кишки (Hiramoto et al., 1999). RAD54B препятствует воздействию от прямого связывания RAD51 с дцДНК, дестабилизирующему геном, в опухолевых клетках человека (Mason et al., 2015).

RNF17 кодирует белок 17 с доменом «ring finger», аналогичный мышиному гену, который кодирует специфический для семенника белок, содержащий домен «ring finger». Описывали альтернативные сплайс-варианты транскрипта, кодирующие различные изоформы этого гена (RefSeq, 2002). RNF17 участвует в выработке цитокинов и в апоптозе. RNF17 увеличивает активность c-Myc (Jnawali et al., 2014; Lee et al., 2013; Yin et al., 1999; Yin et al., 2001). Экспрессия RNF17 возрастает при нокдауне RHOXF1 (Seifi-Alan et al., 2014). RNF17 экспрессируется при раке печени (Yoon et al., 2011). RNF17 является опухолеассоциированным маркером (de Matos et al., 2015).

SDK2 кодирует молекулу клеточной адгезии sidekick-2, член надсемейства иммуноглобулинов, содержащий два иммуноглобулиновых домена и тринадцать доменов фибронектина III типа, представляющие собой центры связывания ДНК, гепарина и поверхности клеток (RefSeq, 2002). Было показано, что SDK2 направляет терминали аксонов к конкретным синапсам в развивающихся нейронах и способствует специфическому относительно пластинок нацеливанию дендритов сетчатки во внутреннем плексиформном слое (Kaufman et al., 2004; Yamagata and Sanes, 2012).

SPDEF (также называемый PDEF) кодирует фактор транскрипции ETS, содержащий остроконечный домен SAM, член семейства E26-трансформация-специфических (ETS) факторов транскрипции. Он имеет высокий уровень экспрессии в клетка эпителия предстательной железы, где он играет роль андроген-независимого трансактиватора промотора простат-специфического антигена (PSA) (RefSeq, 2002). Часто наблюдается утрата или снижение экспрессии SPDEF на поздней стадии прогрессирования опухоли, что означает то, что он играет роль в инвазии и метастазировании опухолевых клеток. На ранних стадиях прогрессирования опухоли уровень экспрессии SPDEF иногда повышен. Нарушение регуляции SPDEF описано для ряда раковых заболеваний, включая рак молочной железы, предстательной железы и колоректальный рак (Moussa et al., 2009; Schaefer et al., 2010; Steffan and Koul, 2011). SPDEF индуцирует транскрипцию Е-кадгерина и тем самым подавляет инвазию и миграцию клеток (Pal et al., 2013). SPDEF взаимодействует с бета-катенином и блокирует транскрипционную активность, что приводит к сниженным уровням белков-онкогенов циклина D1 и c-Myc (Noah et al., 2013).

SPON1 кодирует спондин 1 и локализован на хромосоме 11p15.2 (RefSeq, 2002). SPON1 участвует в пролиферации, миграции, инвазии и метастазировании раковых клеток. SPON1 задействован в сигнальных путях Fak и Src. SPON1 участвует в поддержании ИЛ-6 через сигнальные пути MEKK/p38 MAPK/NF-каппаВ, и это может поддерживать выживаемость при нейробластоме у мышей (Chang et al., 2015a; Cheng et al., 2009; Dai et al., 2015). Уровень экспрессии SPON1 снижается под

действием miR-506 (Dai et al., 2015). SPON1 избыточно экспрессируется при раке яичника (Davidson et al., 2011; Jiao et al., 2013; Pyle-Chenault et al., 2005). SPON1 может иметь диагностический потенциал в прогнозе течения рака (Pagnotta et al., 2013).

STAG3 кодирует стромальный антиген 3, который экспрессируется в ядре и является субъединицей когезинового комплекса, который регулирует когезию сестринских хроматид в ходе деления клеток (RefSeq, 2002). Исследователи сообщили об участии общего аллеля STAG3 в развитии эпителиального рака яичника. Другая группа исследователей обнаружила тот факт, что STAG3 способен эффективно различать рак легких, хроническое обструктивное заболевание легких и интерстициальный фиброз легких. Другие исследователи обнаружили экспрессию гена STAG3 в клетках лимфомы с p53-мутацией (Notaridou et al., 2011; Wielscher et al., 2015; Kalejs et al., 2006).

TDRD5 кодирует Tudor-домен содержащий белок 5 и локализуется на хромосоме 1q25.2 (RefSeq, 2002). TDRD5 может избыточно экспрессироваться при раке молочной железы (Jiang et al., 2016). Метилирование TDRD5 изменяется при лечении трижды негативного рака молочной железы ресвератролом (Medina-Aguilar et al., 2017). TDRD5 является участником процесса развития гомозиготности, ассоциированного с раком щитовидной железы (Thomsen et al., 2016).

TENM4 кодирует тенейрин, трансмембранный белок 4, который экспрессируется в нервных системах и мезенхимальных тканях и является регулятором хондрогенеза (Suzuki et al., 2014). Среди четырех наиболее часто подвергающегося мутации генов TENM4 демонстрировал мутации с изменениями белков при первичных лимфомах ЦНС (Vater et al., 2015). Клеточная линия MDA-MB-175 содержит хромосомную транслокацию, которая приводит к слиянию TENM4 и рецепторов семейства ErbB. Химерные гены были также обнаружены при нейробластомах (Wang et al., 1999; Boeva et al., 2013).

TMPRSS3 кодирует сериновую трансмембранную протеазу 3, которая является белком, принадлежащим к семейству сериновых протеаз. Кодированный белок

содержит домен сериновой протеазы, трансмембранный домен, подобный рецептору LDL домен и обогащенный цистеином домен сквенджер-рецептора. Как известно, серинпротеазы участвуют в различных биологических процессах, и нарушение их функций часто вызывает болезни и нарушения у человека. Этот ген идентифицирован по его ассоциации как с врожденной, так и с развивающейся в детском возрасте аутосомно-рецессивной глухотой. Этот ген экспрессируется в ушной улитке у плода и многих других тканях, и существует мнение, что он играет роль в развитии и поддержании внутреннего уха или содержимого перилимфы и эндолимфы. Этот ген также идентифицирован как опухолеассоциированный ген, который избыточно экспрессируется в опухолях яичника (RefSeq, 2002). TMPRSS3 участвует в пролиферации, инвазии и миграции клеток. TMPRSS3 индуцирует сигнальный путь RK1/2 (Zhang et al., 2016a). TMPRSS3 воздействует на экспрессию E-кадгерина, виментина и Twist. Уровень экспрессии TMPRSS3 снижается под действием гексаметилен-бис-ацетамида (Zhang et al., 2016a; Zhang et al., 2004). Уровень экспрессии TMPRSS3 повышен при раке молочной железы, раке поджелудочной железы и раке яичника. Регуляция TMPRSS3 нарушена при раке желудка и протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (Rui et al., 2015; Zhang et al., 2016a; Zhang et al., 2004; Amsterdam et al., 2014; Iacobuzio-Donahue et al., 2003; Luo et al., 2017; Underwood et al., 2000; Wallrapp et al., 2000). TMPRSS3 ассоциируется со стадией по TNM, метастазами в лимфатические узлы, метастазами в отдаленные органы, меньшей выживаемостью без признаков заболевания и плохим прогнозом. TMPRSS3 может быть использован в качестве биомаркера рака. Мутации в TMPRSS3 ассоциируются с риском развития рака. TMPRSS3 может использоваться при раннем выявлении протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (Rui et al., 2015; Amsterdam et al., 2014; Luo et al., 2017; Dorn et al., 2014; Luostari et al., 2014; Pelkonen et al., 2015; Sawasaki et al., 2004). TMPRSS3 гипометилирован при раке (Guerrero et al., 2012).

VTCN1, известный также как B7-H4, кодирует члена семейства B7 коstimуляторных белков, который присутствует на поверхности антигенпрезентирующих клеток и взаимодействует с лигандами, связанными с рецепторами, на поверхности Т-клеток (RefSeq, 2002). Уровень VTCN1, как было показано, повышен при раке

легких, колоректальном раке, гепатоклеточной карциноме, остеосаркоме, раке молочной железы, раке шейки матки, уротелиальной клеточной карциноме, раке желудка, раке эндометрия, раке щитовидной железы и карциноме гортани (Klatka et al., 2013; Zhu et al., 2013; Vanderstraeten et al., 2014; Shi et al., 2014; Fan et al., 2014; Wang et al., 2014; Leong et al., 2015; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a; Peng et al., 2015; Xu et al., 2015a). VTCN1 ассоциируется с низкой общей выживаемостью и более высокой вероятностью рецидивов при гепатоклеточной карциноме и низкой общей выживаемостью при остеосаркоме, уротелиальной клеточной карциноме, раке поджелудочной железы, раке желудка, раке шейки матки, меланоме и раке щитовидной железы (Zhu et al., 2013; Seliger, 2014; Liu et al., 2014b; Chen et al., 2014; Fan et al., 2014; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a). VTCN1 ассоциируется со светлоклеточной почечноклеточной карциномой (Xu et al., 2014b). Как было показано, уровни экспрессии VTCN1 обратно коррелируют с выживаемостью пациентов с раком яичника (Smith et al., 2014). VTCN1 может быть потенциальным прогностическим индикатором уротелиальной клеточной карциномы и рака желудка (Shi et al., 2014; Fan et al., 2014).

WNT7A кодирует члена 7A семейства WNT, который является членом семейства генов Wnt. Данные белки были задействованы в онкогенезе и в нескольких процессах развития, в том числе регулировании клеточной судьбы и формировании паттерна генов во время эмбриогенеза. Это ген задействован в развитии передне-задней оси репродуктивного тракта женщины, а также играет решающую роль в формировании гладких мышц и поддержании функции матки у взрослых женщин. Мутации в этом гене ассоциируются с синдромом Фурмана и синдромом фокомелии Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel (RefSeq, 2002). WNT7A индуцируется под действием STAT4, приводя к активации ассоциированных с раком фибробластов. WNT7A потенцирует сигнальный путь рецептора TGF-бета. WNT7A задействован в пролиферации и миграции клеток. WNT7A является индуктором старения, расположенным выше в сигнальном каскаде. PG545 взаимодействует с WNT7A, приводя к ингибированию пролиферации клеток. WNT7A подавляет рост опухолей. WNT7A участвует в сигнальном пути Wnt/бета-катенин и регулирует hsa-miR29b (Avasarala et al., 2013; Avgustinova et al., 2016; Bikkavilli et al., 2015; Borowicz

et al., 2014; Jung et al., 2015; King et al., 2015; Ramos-Solano et al., 2015; Zhao et al., 2017). WNT7A регулируется miR-15b, и его экспрессия снижается под действием DNMT1. Эндосульфат разрушает WNT7A. WNT7A является геном-мишенью для miR-199a-5p и miR-195/497. Экспрессия WNT7A снижается при хроническом воздействии этанола и восстанавливается при лечении агонистами PPAR-дельта. Dkk-1 отрицательно воздействует на WNT7A. Билобалид повышает экспрессию WNT7A (Kim et al., 2015a; Chandra et al., 2014; Ingaramo et al., 2016; Itesako et al., 2014; Liu et al., 2014a; MacLean et al., 2016; Mercer et al., 2014; Mercer et al., 2015; Xu et al., 2015b). При раке шейки матки уровень экспрессии WNT7A снижен, и он гиперметилирован. Экспрессия WNT7A утрачивается при раке легких. WNT7A избыточно экспрессируется при раке эндометрия (Ramos-Solano et al., 2015; Kim et al., 2015b; Liu et al., 2013). Экспрессия WNT7A коррелирует с плохим прогнозом и с неблагоприятным исходом для пациентов. Метилирование промотора WNT7A коррелирует с поздней стадией опухолей и отдаленными метастазами и утратой E-кадгерина. Сниженный уровень экспрессии WNT7A коррелирует со сниженной общей выживаемостью при злокачественной мезотелиоме плевры и может использоваться для предсказания чувствительности к химиотерапевтическим препаратам (Avgustinova et al., 2016; King et al., 2015; Kim et al., 2015b; Hirata et al., 2015). WNT7A может быть геном-супрессором опухоли при назофарингеальном раке (Nawaz et al., 2015).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Стимуляция иммунных ответов зависит от присутствия антигенов, распознаваемых иммунной системой хозяина как чужеродные. Открытие существования опухолеассоциированных антигенов повысило возможность использования иммунной системы хозяина для вмешательства в рост опухоли. Различные механизмы управления обеими ветвями иммунной системы, как гуморальной, так и клеточной, исследуются в настоящее время для иммунотерапии рака.

Специфические элементы клеточных иммунных ответов способны к специфическому распознаванию и уничтожению опухолевых клеток. Выделение Т-

клеток из популяций опухоль-инфильтрирующих клеток или из периферической крови предполагает, что такие клетки играют важную роль в естественной иммунной защите против рака. В частности, CD8-положительные Т-клетки, которые распознают пептиды, связанные с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости (МНС), играют важную роль в этом ответе. Эти пептиды обычно состоят из 8-10 аминокислотных остатков, полученных из белков или дефектных рибосомных продуктов (DRIP), находящихся в цитозоле. Молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA).

Понятие «Т-клеточный ответ» означает специфическую пролиферацию и активацию эффекторных функций, индуцированных пептидом *in vitro* или *in vivo*. Для цитотоксических Т-клеток, рестриктированных по МНС I класса, эффекторными функциями может быть лизис клеток-мишеней, нагруженных пептидом, нагруженных предшественником пептида, или клеток-мишеней, естественно презентующих пептид; секреция цитокинов, предпочтительно интерферона-гамма, TNF-альфа или ИЛ-2, индуцированная пептидом; секреция эффекторных молекул, предпочтительно гранзимов или перфоринов, индуцированная пептидом, или дегрануляция.

Понятие «пептид» в контексте настоящего описания обозначает серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Пептиды предпочтительно имеют длину в 9 аминокислот, но могут быть короче – 8 аминокислот в длину, и длиннее – 10, 11 или 12 или длиннее и в случае пептидов, связанных с молекулами МНС II класса (удлиненные варианты пептидов по изобретению), они могут иметь длину в 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более аминокислот.

Кроме того, понятие «пептид» включает в себя соли серий аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-

аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Предпочтительно, если соли являются фармацевтически приемлемыми солями пептидов, такими как, например, хлорид или ацетат (трифторацетат). Было замечено, что соли пептидов в соответствии с настоящим изобретением существенно отличаются от пептидов в их состоянии(ях) *in vivo*, так как пептиды не являются солями *in vivo*.

Понятие «пептид» включает также понятие «олигопептид». Понятие «олигопептид» в контексте настоящего описания обозначает серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Длина олигопептида не особенно важна для изобретения до тех пор, пока в нем сохраняются надлежащие эпитопы или эпитопы. Олигопептиды обычно бывают менее чем около 30 аминокислотных остатков в длину и более чем около 15 аминокислот в длину.

Понятие «полипептид» обозначает серии аминокислотных остатков, обычно связанных друг с другом пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Длина полипептида не особенно важна для изобретения до тех пор, пока сохраняются надлежащие эпитопы. В отличие от терминов «пептид» или «олигопептид», термин «полипептид» введен для обозначения молекул, содержащих более приблизительно 30 аминокислотных остатков.

Пептид, олигопептид, белок или полинуклеотид, кодирующий такую молекулу, является «иммуногенным» (и, таким образом, «иммуногеном» в рамках настоящего изобретения), если он способен индуцировать иммунный ответ. В случае настоящего изобретения иммуногенность получает более специфическое определение как способность индуцировать Т-клеточный ответ. Таким образом, «иммуноген» будет представлять собой молекулу, которая способна индуцировать иммунный ответ, и, в случае настоящего изобретения, молекулу, способную индуцировать Т-клеточный ответ. В другом аспекте иммуноген может быть

пептидом, комплексом пептида и МНС, олигопептидом и/или белком, используемым для получения специфических антител или ТКР против него.

Для Т-клеточного «эпитопа» I класса необходим короткий пептид, который связан с рецептором МНС I класса, образующим трехчленный комплекс (альфа-цепь МНС I класса, бета-2-микроглобулин и пептид), который может быть распознан Т-клеткой, несущей подходящий Т-клеточный рецептор, связывающийся с комплексом МНС/пептид с подходящей аффинностью. Пептиды, связывающиеся с молекулами МНС I класса, типично имеют длину в 8-14 аминокислот и, особенно типично, длину в 9 аминокислот.

У человека имеется три различных генетических локуса, которые кодируют молекулы МНС I класса (молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA)): HLA-A, HLA-B и HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02 и HLA-A*07 являются примерами различных аллелей МНС I класса, которые могут экспрессироваться из этих локусов.

Таблица 6: Значения частоты экспрессии F для серотипов HLA-A*02, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-B*08 и HLA-B*44. Частоты встречаемости гаплотипов Gf получены из исследования, в котором использовались данные HLA-типирования из реестра для более чем 6,5 миллионов доноров-добровольцев из США (Gragert et al., 2013). Частота гаплотипа – это частота обособленного аллеля на отдельной хромосоме. В связи с диплоидным набором хромосом в клетках млекопитающих частота встречаемости этого аллеля в генотипе выше и может быть рассчитана при помощи принципа Харди-Вайнберга ($F = 1 - (1 - Gf)^2$).

Аллель	Популяция	Рассчитанный фенотип по частоте аллеля (F)
A*02	Афроамериканцы (N=28557)	32,3%
	Белые европейцы (N=1242890)	49,3%
	Японцы (N=24582)	42,7%

Аллель	Популяция	Рассчитанный фенотип по частоте аллеля (F)
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	46,1%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	30,4%
A*01	Афроамериканцы (N=28557)	10,2%
	Белые европейцы (N=1242890)	30,2%
	Японцы (N=24582)	1,8%
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	14,0%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	21,0%
A*03	Афроамериканцы (N=28557)	14,8%
	Белые европейцы (N=1242890)	26,4%
	Японцы (N=24582)	1,8%
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	14,4%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	10,6%
A*24	Афроамериканцы (N=28557)	2,0%
	Белые европейцы (N=1242890)	8,6%
	Японцы (N=24582)	35,5%
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	13,6%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	16,9%
B*07	Афроамериканцы (N=28557)	14,7%
	Белые европейцы (N=1242890)	25,0%
	Японцы (N=24582)	11,4%
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	12,2%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	10,4%
B*08	Афроамериканцы (N=28557)	6,0%
	Белые европейцы (N=1242890)	21,6%
	Японцы (N=24582)	1,0%

Аллель	Популяция	Рассчитанный фенотип по частоте аллеля (F)
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	7,6%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	6,2%
В*44	Афроамериканцы (N=28557)	10,6%
	Белые европейцы (N=1242890)	26,9%
	Японцы (N=24582)	13,0%
	Латиноамериканцы, Юж. + Центр. Амер. (N=146714)	18,2%
	Юго-восточные азиаты (N=27978)	13,1%

Пептиды по изобретению, предпочтительно когда они включены в состав вакцины по изобретению согласно описанию в настоящем документе, связываются с аллелем А*02, А*01, А*03, А*24, В*07, В*08 или В*44. Вакцина также может включать универсальные пептиды, связывающиеся с МНС II класса. Поэтому вакцина по изобретению может применяться для лечения рака у пациентов, которые являются А*02-, А*01-, А*03-, А*24-, В*07-, В*08- или В*44-положительными, причем в связи с универсальной по связыванию природе данных пептидов не нужен подбор аллотипов МНС II класса.

Если пептиды А*02 по изобретению скомбинировать с пептидами, связывающимися с другим аллелем, например А*24, лечение может пройти более высокий процент любой популяции пациентов по сравнению с вакцинацией для каждого аллеля МНС I класса в отдельности. Тогда как в большинстве популяций любым одним аллелем могут быть охвачены менее чем 50% пациентов, вакциной, включающей эпитопы HLA-A*24 и HLA-A*02 можно лечить не менее 60% пациентов любой соответствующей популяции. Говоря конкретно, следующие процентные доли пациентов будут положительными по меньшей мере для одного из этих аллелей в различных регионах: США – 61%, Западная Европа – 62%, Китай – 75%, Южная Корея – 77%, Япония – 86% (рассчитано по данным www.allelefrequencies.net).

Таблица 7: Распространение HLA-аллелей в популяции европеоидной расы (рассчитано в соответствии с (Gragert et al., 2013)).

	охват (не менее одного А-аллеля)	в комбинации с В*07	в комбинации с В*44	в комбинации с В*07 и В*44
A*02 / A*01	70%	78%	78%	84%
A*02 / A*03	68%	76%	76%	83%
A*02 / A*24	61%	71%	71%	80%
A*01 / A*03	52%	64%	65%	75%
A*01 / A*24	44%	58%	59%	71%
A*03 / A*24	40%	55%	56%	69%
A*02 / A*01 / A*03	84%	88%	88%	91%
A*02 / A*01 / A*24	79%	84%	84%	89%
A*02 / A*03 / A*24	77%	82%	83%	88%
A*01 / A*03 / A*24	63%	72%	73%	81%
A*02 / A*01 / A*03 / A*24	90%	92%	93%	95%

В предпочтительном варианте осуществления понятие «нуклеотидная последовательность» относится к гетерополимеру дезоксирибонуклеотидов.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая конкретный пептид, олигопептид или полипептид, может быть встречающейся в природе или может быть синтезирована. В целом, сегменты ДНК, кодирующие пептиды, полипептиды и белки данного изобретения, собраны из фрагментов кДНК и коротких олигонуклеотидных линкеров или же из серий олигонуклеотидов для получения синтетического гена, который способен экспрессироваться в рекомбинантной транскрипционной единице, включающей регуляторные элементы, образованные из микробного или вирусного оперона.

В контексте настоящего описания понятие «нуклеотид, кодирующий пептид», относится к нуклеотидной последовательности, кодирующей пептид, включая искусственные (сделанные человеком) старт- и стоп-кодоны, совместимые с биологической системой, которой должна экспрессироваться последовательность,

например, дендритная клетка или другая клеточная система, пригодная для получения ТКР.

Используемая в контексте данного описания ссылка на последовательность нуклеиновой кислоты включает как однонитевую, так и двухнитевую нуклеиновую кислоту. Таким образом, например, для ДНК специфическая последовательность, если в контексте не указано иное, относится к однонитевой ДНК такой последовательности, дуплексу такой последовательности с его комплементом (двухнитевая ДНК) и комплементу такой последовательности.

Понятие «кодирующая область» относится к тому участку гена, который в естественных или обычных условиях кодирует продукт экспрессии того гена в его естественном геномном окружении, т. е., участку, кодирующему *in vivo* нативный продукт экспрессии гена.

Кодирующая область может быть получена из не мутировавшего («нормального»), мутировавшего или измененного гена или может даже быть получена из последовательности ДНК, или же гена, целиком синтезированного в лаборатории с использованием методов, хорошо известных специалистам области синтеза ДНК.

Понятие «продукт экспрессии» означает полипептид или белок, являющийся природным продуктом трансляции гена и любой последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует эквиваленты, образующиеся в результате вырождения генетического кода и, таким образом, кодирует ту/те же самую(ые) аминокислоту(ы).

Понятие «фрагмент», если относится к кодирующей последовательности, означает участок ДНК, включающий меньше, чем полную кодирующую область, продукт экспрессии которого по существу сохраняет ту же самую биологическую функцию или активность, что и продукт экспрессии полной кодирующей области.

Понятие «сегмент ДНК» относится к полимеру ДНК в виде отдельного фрагмента или в качестве компонента более крупной конструкции ДНК, которая была образована из ДНК, выделенной по меньшей мере один раз в по существу чистой форме, т.е., без контаминирующих эндогенных материалов и в количестве или с концентрацией, позволяющей идентификацию, манипуляцию и восстановление сегмента и его составных нуклеотидных последовательностей стандартными биохимическими методами, например, с использованием вектора для клонирования. Такие сегменты предлагаются в форме открытой рамки считывания, не прерываемой внутренними не-транслированными последовательностями или интронами, которые обычно присутствуют в эукариотических генах. Последовательности нетранслированной ДНК могут присутствовать за открытой рамкой считывания, где она не интерферирует с манипуляцией или экспрессией кодирующих областей.

Понятие «праймер» означает короткую последовательность нуклеиновой кислоты, которая может быть спарена с одной нитью ДНК с получением свободного конца 3'ОН, на котором ДНК-полимераза начинает синтезировать дезоксирибонуклеотидную цепь.

Понятие «промотор» означает участок ДНК, задействованный в связывании РНК-полимеразы для инициации транскрипции.

Понятие «выделенный» означает, что материал удален из его исходного окружения (к примеру, естественного окружения, если он встречается в природе). Например, встречающийся в природе полинуклеотид или полипептид, представленный в живых организмах, не является выделенным, но тот же самый полинуклеотид или полипептид, отделенный от некоторых или всех сосуществующих материалов природной системы, является выделенным. Такие полинуклеотиды могли быть частью вектора и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могли быть частью композиции и все-таки могли быть выделены, так что такой вектор или композиция не является частью своего естественного окружения.

Полинуклеотиды и рекомбинантные или иммуногенные полипептиды, раскрытые в соответствии с настоящим изобретением, могут также быть в «очищенной» форме. Понятие «очищенный» не требует абсолютной чистоты; скорее оно предназначено для дачи относительного определения и может включать препараты с высокой очисткой или препараты только с частичной очисткой, в соответствии с тем, как эти термины понимаются специалистами соответствующей области. Например, отдельные клоны, выделенные из библиотеки кДНК, как обычно очищались до электрофоретической гомогенности. Очистка исходного материала или природного материала от примесей по меньшей мере на один порядок величины, предпочтительно два или три порядка, и, более предпочтительно, четыре или пять порядков величины определено рассматривается в изобретении. Более того, определено включен заявленный полипептид, чистота которого составляет, предпочтительно, 99,999% или по меньшей мере 99,99% или 99,9%; и даже желательно 99% по массе или более.

Нуклеиновые кислоты и полипептиды как продукты экспрессии, раскрываемые в соответствии с настоящим изобретением, в равной степени, как и векторы экспрессии, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или такие полипептиды, могут быть в «обогащенной форме». Используемый здесь термин «обогащенный» означает, что концентрация материала по меньшей мере приблизительно в 2, 5, 10, 100 или 1000 раз выше его естественной концентрации (например), преимущественно 0,01%, по массе, предпочтительно, по меньшей мере, около 0,1% по массе. Рассматриваются также обогащенные препараты с концентрацией примерно 0,5%, 1%, 5%, 10% и 20% по массе. Последовательности, конструкции, векторы, клоны и другие материалы, включенные в настоящее изобретение, могут быть предпочтительно в обогащенной форме или выделенными. Понятие «активный фрагмент» означает фрагмент - обычно пептида, полипептида или последовательности нуклеиновой кислоты, - который дает иммунный ответ (т.е. обладает иммуногенной активностью), если он введен отдельно или факультативно с подходящим адъювантом или в векторе животному, такому как

млекопитающее, например, кролику или мыши, также включая человека; причем такой иммунный ответ принимает форму стимуляции Т-клеточного ответа у животного-реципиента, такого как человек. Альтернативно «активный фрагмент» может также быть использован для инициации ответа Т-клетки *in vitro*.

В контексте настоящего описания понятия «участок», «сегмент» и «фрагмент», если они использованы по отношению к полипептидам, относятся к непрерывной последовательности остатков, таких как аминокислотные остатки, последовательность которых формирует подкласс более крупной последовательности. Например, если полипептид был подвергнут обработке любой из известных эндопептидаз, таких как трипсин или химотрипсин, то полученные в результате такой обработки олигопептиды будут представлять участки, сегменты или фрагменты исходного полипептида. При использовании по отношению к полинуклеотидам эти понятия относятся к продуктам, полученным при обработке указанных полинуклеотидов любой из эндонуклеаз.

В соответствии с настоящим изобретением понятие «процентная доля идентичности» или «идентичный с процентной долей», если оно относится к последовательности, означает, что последовательность сравнивается с заявленной или описанной последовательностью после выравнивания сравниваемой последовательности («Сравниваемая последовательность») с описанной или заявленной последовательностью («Контрольная последовательность»). Процентная доля идентичности определяется затем по следующей формуле:

$$\text{процентная доля идентичности} = 100 [1 - (C/R)]$$

где «С» является числом различий между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью по длине выравнивания между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью, где

(i) каждое основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые не имеют соответствующего выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, и

- (ii) каждая брешь в Контрольной последовательности и
 - (iii) каждое выравненное основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые отличаются от выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, представляют собой различие; и
 - (iii) выравнивание должно начинаться с позиции 1 выравненных последовательностей;
- и «R» - это число оснований или аминокислот в Контрольной последовательности по длине выравнивания со Сравниваемой последовательностью с любой брешью, образующейся в Контрольной последовательности, считающейся также за основание или аминокислоту.

Если существует противопоставление между Сравниваемой последовательностью и Контрольной последовательностью, для которых процентная доля идентичности, по расчетам выше, приблизительно равна или выше установленной минимальной Процентной доли идентичности, тогда Сравниваемая последовательность имеет установленную минимальную процентную долю идентичности с Контрольной последовательностью, если даже могут существовать выравнивания, в которых подсчитанная здесь выше процентная доля идентичности меньше, чем установленная процентная доля идентичности.

Как было упомянуто выше, в настоящем изобретении, таким образом, предложен пептид, включающий последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772 или ее вариант, который на 88% гомологичен последовательностям с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, или их варианту, который индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом. Пептиды по изобретению обладают способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I класса или – удлиненные версии упомянутых пептидов – с МНС II класса.

В настоящем изобретении термин «гомологичный» относится к степени идентичности (см. выше, Процентная доля идентичности) между последовательностями двух аминокислотных последовательностей, т. е. пептидных или полипептидных последовательностей. Упомянутая ранее «гомология» определяется при сравнении двух последовательностей, сопоставляемых в оптимальных условиях для сравниваемых последовательностей. Такая гомология последовательностей может быть подсчитана с помощью создания выравнивания, например, по алгоритму ClustalW. Широко распространено программное обеспечение для анализа последовательностей, в частности, Vector NTI, GENETYX или другие инструменты, предоставляемые банками данных свободного доступа.

Специалист данной области будет в состоянии оценить, будут ли Т-клетки, индуцированные вариантом конкретного пептида, способны к перекрестной реакции с самим пептидом (Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997).

Под «вариантом» данной аминокислотной последовательности авторы изобретения имеют в виду, что боковые цепи, например, одного или двух аминокислотных остатков, изменены (например, путем их замещения боковой цепью остатка другой встречающейся в природе аминокислоты или какой-либо другой боковой цепью) так, что пептид по-прежнему способен связываться с молекулой HLA по существу таким же путем, как и пептид, состоящий из данной аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772. Например, пептид может быть модифицирован таким образом, что он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность взаимодействовать и связываться со связывающей бороздкой подходящей молекулы MHC, такой как HLA-A*02 или -DR, и, таким образом, он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность связываться с ТКР активированных Т-клеток.

Данные Т-клетки могут затем вступать в перекрестную реакцию с клетками и уничтожать клетки, которые экспрессируют полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах этого изобретения. По информации из научной литературы и банков данных (Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997), конкретные позиции связывающихся с HLA пептидов являются типичными якорными остатками, формирующими центральную последовательность, подходящую к соединительному элементу рецептора HLA, который определяется полярными, электрофизическими, гидрофобными и пространственными свойствами полипептидных цепей, образующих связывающую бороздку. Так, специалист данной области будет в состоянии модифицировать аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, сохраняя известные якорные остатки, и будет в состоянии определить, сохраняют ли такие варианты способность связываться с молекулами MHC I или II класса. Варианты по настоящему изобретению сохраняют способность связываться с ТКР активированных Т-клеток, которые могут впоследствии вступать в перекрестную реакцию и уничтожать клетки, экспрессирующие полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах настоящего изобретения.

Исходные (немодифицированные) пептиды, раскрываемые в данном описании, могут быть модифицированы путем замены одного или нескольких остатков в различных, возможно отобранных, участках по длине пептидной цепи, если не заявлено иное. Предпочтительно, если такие замены расположены на конце аминокислотной цепи. Такие замены могут носить консервативный характер, например, когда одна аминокислота заменяется аминокислотой с похожей структурой и характеристиками, так же как при замене гидрофобной аминокислоты на другую гидрофобную аминокислоту. Еще более консервативной будет замена аминокислот одинакового или похожего размера и химического характера, как, например, при замене лейцина на изолейцин. В исследованиях вариаций последовательностей внутри семейств встречающихся в природе гомологичных

белков определенные замены аминокислот допускаются чаще, чем другие, и они часто связаны со сходствами по размеру, заряду, полярности и гидрофобности между исходной аминокислотой и ее заменой; и таковой является основа определения «консервативных замен».

Консервативные замены определены в контексте настоящего описания как обмены внутри одной из последующих пяти групп: группа 1 – малые, алифатические, неполярные или слабо полярные остатки (Ala, Ser, Thr, Pro, Gly); группа 2 – полярные, отрицательно заряженные остатки и их амиды (Asp, Asn, Glu, Gln); группа 3 – полярные, положительно заряженные остатки (His, Arg, Lys); группа 4 – крупные, алифатические, неполярные остатки (Met, Leu, Ile, Val, Cys); и группа 5 – крупные, ароматические остатки (Phe, Tyr, Trp).

Менее консервативные замены могут охватывать замену одной аминокислоты другой, имеющей похожие характеристики, но отличающейся в какой-то степени по размеру, как в случае замены аланина остатком изолейцина. Высоко неконсервативные замены могут охватывать замену кислой аминокислоты полярной, или даже такой, которая имеет основной характер. Такие «радикальные» замены не могут, однако, быть отвергнуты как потенциально неэффективные из-за того, что химические эффекты не полностью предсказуемы, и радикальные замены могут неожиданно привести к благоприятным эффектам, не предсказуемым исходя из обычных химических принципов.

Разумеется, в таких заменах могут участвовать другие структуры, отличающиеся от обычных L-аминокислот. Таким образом, D-аминокислоты могут быть заменены L-аминокислотами, обычно встречающимися в антигенных пептидах по изобретению и также охватываемые настоящим раскрытием сущности изобретения. Кроме того, нестандартные аминокислоты (т. е. отличающиеся от повсеместно встречающихся протеиногенных аминокислот) могут быть также использованы в целях замены для получения иммуногенов и иммуногенных полипептидов в соответствии с настоящим изобретением.

Если были произведены замены в более чем одной позиции с получением пептида с по существу эквивалентной или большей антигенной активностью, как определено ниже, то комбинации таких замен будут проанализированы для определения того, приведут ли эти комбинации замен к дополнительным или синергическим эффектам по отношению к антигенности пептида. По большей части не более 4 позиций внутри пептида должны замещаться одновременно.

Пептид, состоящий по существу из аминокислотной последовательности, как указано в настоящей заявке, может иметь замену одной или двух неякорных аминокислот (см. ниже относительно якорного мотива), так что способность связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса не будет существенно изменена или подвергнута негативному влиянию по сравнению с немодифицированным пептидом. В другом варианте осуществления в пептиде, состоящем, по существу, из аминокислотной последовательности, как указано в настоящей заявке, одна или две аминокислоты могут быть заменены партнерами по консервативной замене (см. информацию ниже), так что способность связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса не будет существенно изменена или подвергнута негативному влиянию по сравнению с немодифицированным пептидом.

Аминокислотные остатки, которые не вносят существенный вклад во взаимодействие с Т-клеточным рецептором, могут быть модифицированы заменой на другую аминокислоту, включение которой существенно не влияет на реактивность Т-клетки и не устраняет связывание с соответствующим МНС. Таким образом, помимо данного условия, пептид по изобретению может быть любым пептидом (в этот термин авторы изобретения включают олигопептиды или полипептиды), который включает аминокислотные последовательности или их участок или их вариант, как дано.

		S								A	
		T	D								
		T	D							A	
		T									
		T								A	
Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SEQ ID No 147	A	P	R	W	F	P	Q	P	T	V	V
Вариант											L
											F
											M
											A
											I
Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID No 36	A	P	A	A	W	L	R	S	A		
Вариант									L		
									F		
									V		
									M		
									I		
Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID No 51	S	L	R	L	K	N	V	Q	L		
Вариант			K								
			K						V		
			K						I		
			K						M		
			K						F		
			K		R						
			K		R				V		
			K		R				I		
			K		R				M		
			K		R				F		
			K		H						
			K		H				V		
			K		H				I		
			K		H				M		
			K		H				F		
									V		
									I		
									M		
									F		
					R						

					R				V		
					R				I		
					R				M		
					R				F		
					H						
					H				V		
					H				I		
					H				M		
					H				F		
			L								
			L						V		
			L						I		
			L						M		
			L						F		
			L		R						
			L		R				V		
			L		R				I		
			L		R				M		
			L		R				F		
			L		H						
			L		H				V		
			L		H				I		
			L		H				M		
			L		H				F		
Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID No 172	K	L	K	E	R	N	R	E	L		
Вариант					K						
					K				V		
					K				I		
					K				M		
					K				F		
									V		
									I		
									M		
									F		
					H						
					H				V		
					H				I		
					H				M		
					H				F		
			R		K						

[illegible]

									W		
									Y		
		D							F		
		D							W		
		D							Y		
		D									

Более длинные (удлиненные) пептиды также могут быть пригодными. Возможно, чтобы эпитопы, связывающиеся с молекулами МНС I класса, хотя они обычно имеют длину между 8 и 11 аминокислотами, были получены при процессинге пептидов из более длинных пептидов или белков, включающих истинный эпитоп. Предпочтительно, чтобы остатки, которые примыкают к истинному эпитопу, существенно не влияли на протеолитическое расщепление, необходимое для презентации истинного эпитопа во время процессинга.

Пептиды по изобретению могут быть удлинены с помощью вплоть до четырех аминокислот, это значит, что 1, 2, 3 или 4 аминокислоты могут быть добавлены к одному из концов в любой комбинации, представленной между 4:0 и 0:4. Комбинации элонгаций в соответствии с изобретением могут быть взяты из Таблицы 9.

Таблица 9: Комбинации элонгаций пептидов по изобретению

С-конец	N-конец
4	0
3	0 или 1
2	0 или 1 или 2
1	0 или 1 или 2 или 3
0	0 или 1 или 2 или 3 или 4
N-конец	С-конец
4	0
3	0 или 1
2	0 или 1 или 2
1	0 или 1 или 2 или 3
0	0 или 1 или 2 или 3 или 4

Аминокислотами для элонгации/удлинения могут быть пептиды исходной последовательности белка или любая(ые) другая(ие) аминокислота(ы). Элонгация может быть использована для повышения стабильности или растворимости пептидов.

Таким образом, эпитопы настоящего изобретения могут быть идентичны встречающимся в природе опухолеассоциированным или опухолеспецифическим эпитопам или могут включать эпитопы, отличающиеся не более чем четырьмя остатками от контрольного пептида, при условии, что они имеют, по существу, идентичную антигенную активность.

В альтернативном варианте осуществления пептид удлинен с одной или другой стороны или с двух сторон одновременно добавлением более 4 аминокислот, предпочтительно, до общей длины вплоть до 30 аминокислот. Это может привести к образованию пептидов, связывающихся с МНС II класса. Связывание с МНС II класса может быть проверено известными из уровня техники способами.

Соответственно, в настоящем изобретении предлагаются пептидные эпитопы и эпитопы пептидных вариантов, связывающихся с молекулами МНС I класса, в которых указанный пептид или вариант имеет общую длину между 8 и 100, предпочтительно между 8 и 30, и, наиболее предпочтительно, между 8 и 14, а именно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 аминокислот, в случае удлиненных пептидов, связывающихся с молекулами МНС II класса, длина может также быть 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 аминокислот.

Разумеется, пептид или вариант в соответствии с настоящим изобретением будет обладать способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса. Связывание пептида или варианта с комплексом МНС может быть проверено способами, известными из уровня техники.

Предпочтительно, чтобы Т-клетки, специфичные для пептида в соответствии с настоящим изобретением были испытаны относительно замещенных пептидов; концентрация пептида, при которой замещенные пептиды достигают половины максимального роста лизиса относительно фона, составляет не более чем около 1 мМ, предпочтительно, не более чем около 1 мкМ, более предпочтительно, не более чем около 1 нМ, и еще более предпочтительно не более чем около 100 пМ и, наиболее предпочтительно, не более чем около 10 пМ. Также предпочтительно, чтобы замещенный пептид распознавался Т-клетками более чем одного индивида, по меньшей мере двух и, более предпочтительно, трех индивидов.

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения пептид состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772.

«Состоит по существу из» подразумевает, что пептид в соответствии с настоящим изобретением, помимо любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, или его вариант, содержит дополнительные находящиеся на N- и/или С-конце фрагменты последовательности аминокислот, которые не являются обязательно формирующими часть пептида, которая функционирует как эпитоп для молекул МНС.

Тем не менее, эти фрагменты могут быть важны для обеспечения эффективного введения пептида в соответствии с настоящим изобретением в клетки. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид является частью слитого белка, которая включает, например, 80 N-терминальных аминокислот антиген-ассоциированной инвариантной цепи (р33, в дальнейшем «Ii») HLA-DR, как взятый из банка данных NCBI, инвентарный номер - GenBank Accession-number X00497. В других видах слияния пептиды по настоящему изобретению могут быть слиты с антителом, описанным в настоящем документе, или его функциональной частью, в частности встроены в последовательность антитела, так чтобы быть специфической мишенью указанного антитела, или, например, слиты с или

встроены в антитело, являющееся специфичным для дендритных клеток, описанных в настоящей заявке.

Кроме того, пептид или вариант может быть дополнительно модифицирован для улучшения стабильности и/или связывания с молекулами МНС в целях получения более сильного иммунного ответа. Методы такой оптимизации пептидной последовательности хорошо известны из уровня техники и включают, например, введение реверсированных пептидных или непептидных связей.

В реверсированной пептидной связи аминокислотные остатки присоединены не пептидными связями ($-\text{CO}-\text{NH}-$), а пептидная связь реверсируется. Такие ретро-обратные пептидомиметики могут быть получены методами, известными из уровня техники, например, такими, как описано в работе Meziere и соавт. (1997) (Meziere et al., 1997), включенной в настоящее описание по ссылке. Этот подход охватывает получение псевдопептидов, которые содержат изменения, охватывающие остов, но не ориентацию боковых цепей. Meziere и соавт. (Meziere et al., 1997) показывают, что эти псевдопептиды пригодны для связывания с МНС и индукции ответов Т-хелперных клеток. Ретро-обратные пептиды, которые содержат связи $\text{NH}-\text{CO}$ вместо пептидных связей $\text{CO}-\text{NH}$, намного более устойчивы к протеолизу.

Непептидной связью является, например, $-\text{CH}_2-\text{NH}$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{SO}-$. В патенте США № 4 897 445 предлагается метод твердофазного синтеза непептидных связей ($-\text{CH}_2-\text{NH}$) в полипептидных цепях, который включает полипептиды, синтезированные с использованием стандартной методики, и непептидную связь, синтезированную при реакции аминокальдегида и аминокислоты в присутствии NaCNBH_3 .

Пептиды, включающие последовательности, описанные выше, могут быть синтезированы с дополнительными химическими группами, находящимися на их аминном и/или карбоксильном концах, для увеличения стабильности, биологической доступности и/или аффинности пептидов. Например, гидрофобные

группы, такие как карбобензоксильные, данзильные или трет-бутилоксикарбонильные группы, могут быть добавлены к аминным концам пептидов. Подобным образом, ацетильная группа или 9-флуоренилметокси-карбонильная группа может быть размещена на аминных концах пептидов. Кроме того, гидрофобная группа, трет-бутилоксикарбонильная или амидная группа может быть добавлена к карбоксильным концам пептидов.

Кроме того, все пептиды по изобретению могут быть синтезированы в целях изменения их пространственной конфигурации. Например, может быть использован D-изомер одного или нескольких аминокислотных остатков пептида, а не обычный L-изомер. Более того, по меньшей мере один из аминокислотных остатков пептидов по изобретению может быть замещен одним из хорошо известных не встречающихся в природе аминокислотных остатков. Изменения, такие как данные, могут служить для повышения стабильности, биологической доступности и/или связывающих свойств пептидов по изобретению.

Подобным образом, пептид или вариант по изобретению может быть модифицирован химическим способом посредством реакции отдельных аминокислот как до, так и после синтеза пептида. Примеры таких модификаций хорошо известны из уровня техники и обобщаются, например, в работе R. Lundblad, *Chemical Reagents for Protein Modification*, 3rd ed. CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004), которая включена в описание по ссылке. Химическая модификация аминокислот включает, но без ограничения, модификацию с помощью ацилирования, амидинирования, пиридоксилирования лизина, восстановительного алкилирования, тринитробензилирования аминных групп 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), амидную модификацию карбоксильных групп и сульфгидрильную модификацию с помощью окисления надмуравьиной кислотой цистеина до цистеиновой кислоты, образование производных ртути, образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями, реакцию с малеимидом, карбоксиметилирование йодоуксусной кислотой или йодацетамидом и карбамоилирование цианатом при щелочном

уровне pH, хотя не ограничиваясь ими. В этой связи специалист данной области может проконсультироваться с главой 15 в работе *Current Protocols In Protein Science*, Eds. Hassan и соавт. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et al., 1995) для получения более обширной информации о методах, связанных с химической модификацией белков.

Вкратце, модификация, например, аргинильных остатков в белках часто основана на реакции вицинальных дикарбонильных соединений, таких как фенилглиоксаль, 2,3-бутандион и 1,2-циклогександион, с образованием аддукта. Другим примером является реакция метилглиоксаля с остатками аргинина. Цистеин может быть модифицирован без сопутствующей модификации других нуклеофильных сайтов, таких как лизин и гистидин. В результате для модификации цистеина доступно большое число реагентов. Веб-сайты компаний, таких как Sigma-Aldrich (<http://www.sigma-aldrich.com>), предоставляют информацию по конкретным реагентам.

Распространено также избирательное восстановление дисульфидных связей в белках. Дисульфидные связи могут быть образованы и окислены во время тепловой обработки биофармацевтических средств. К-реагент Вудворда может использоваться для модификации определенных остатков глутаминовой кислоты. N-(3-(диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид может использоваться для образования внутримолекулярных поперечных связей между остатком лизина и остатком глутаминовой кислоты. Например, диэтилпирокарбонат является реагентом для модификации гистидильных остатков в белках. Гистидин может также быть модифицирован при использовании 4-гидрокси-2-ноненаля. Реакция остатков лизина и других α -аминных групп полезна, например, при связывании пептидов с поверхностями или поперечной сшивке белков/пептидов. Лизин является сайтом присоединения полиэтиленгликоля и основным сайтом модификации при гликозилировании белков. Остатки метионина в белках могут быть модифицированы, например, с помощью йодацетамида, бромэтиламина и хлорамина T.

Тетранитрометан и N-ацетилимидазол могут быть использованы для модификации тирозильных остатков. Поперечная сшивка посредством образования дитирозина может быть произведена с помощью перекиси водорода/ионов меди.

В последних исследованиях по модификации триптофана использовались N-бромсукцинимид, 2-гидрокси-5-нитробензилбромид или 3-бром-3-метил-2-(2-нитрофенилмеркапто)-3H-индол (BPNS-скатол).

Успешная модификация терапевтических белков и пептидов ПЭГ (полиэтиленгликолем) часто связана с увеличением полупериода циркуляции, тогда как поперечная сшивка белков глutarальдегидом, полиэтиленгликоль-диакрилатом и формальдегидом используется для получения гидрогелей. Химическая модификация аллергенов для иммунотерапии часто достигается при карбамоилировании цианатом калия.

Пептид или вариант, в котором пептид модифицирован или включает непептидные связи, является предпочтительным вариантом осуществления изобретения.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к не встречающемуся в природе пептиду, где указанный пептид состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности с SEQ ID No: 1 по SEQ ID No: 772 и был получен синтетическим способом (например, синтезирован) в виде фармацевтически приемлемой соли. Способы синтетического получения пептидов хорошо известны в данной области. Соли пептидов в соответствии с настоящим изобретением существенно отличаются от пептидов по своему состоянию(ям) *in vivo*, так как синтезированные пептиды не являются солями *in vivo*. Не встречающаяся в природе солевая форма пептида опосредует растворимость пептида, в частности, в контексте фармацевтических композиций, включающих пептиды, например вакцин на основе пептидов, раскрытых в настоящем описании. Достаточная и по меньшей мере существенная растворимость пептида(ов)

необходима для эффективного введения пептидов субъекту, подлежащему лечению. Предпочтительно, если соли являются фармацевтически приемлемыми солями пептидов. Соли в соответствии с изобретением включают щелочные и щелочноземельные соли, такие как соли рядов Гофмейстера, включающие в качестве анионов PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , CH_3COO^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , I^- , SCN^- и в качестве катионов NH_4^+ , Rb^+ , K^+ , Na^+ , Cs^+ , Li^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} и Ba^{2+} . В частности, соли выбраны из $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$, $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, $\text{NH}_4\text{CH}_3\text{COO}$, NH_4Cl , NH_4Br , NH_4NO_3 , NH_4ClO_4 , NH_4I , NH_4SCN , Rb_3PO_4 , Rb_2HPO_4 , RbH_2PO_4 , Rb_2SO_4 , $\text{Rb}_4\text{CH}_3\text{COO}$, Rb_4Cl , Rb_4Br , Rb_4NO_3 , Rb_4ClO_4 , Rb_4I , Rb_4SCN , K_3PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , K_2SO_4 , KCH_3COO , KCl , KBr , KNO_3 , KClO_4 , KI , KSCN , Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2SO_4 , NaCH_3COO , NaCl , NaBr , NaNO_3 , NaClO_4 , NaI , NaSCN , ZnCl_2 , Cs_3PO_4 , Cs_2HPO_4 , CsH_2PO_4 , Cs_2SO_4 , CsCH_3COO , CsCl , CsBr , CsNO_3 , CsClO_4 , CsI , CsSCN , Li_3PO_4 , Li_2HPO_4 , LiH_2PO_4 , Li_2SO_4 , LiCH_3COO , LiCl , LiBr , LiNO_3 , LiClO_4 , LiI , LiSCN , Cu_2SO_4 , $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$, Mg_2HPO_4 , $\text{Mg}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, Mg_2SO_4 , $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, MgCl_2 , MgBr_2 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, MgI_2 , $\text{Mg}(\text{SCN})_2$, MnCl_2 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, Ca_2HPO_4 , $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, CaSO_4 , $\text{Ca}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, CaCl_2 , CaBr_2 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ca}(\text{ClO}_4)_2$, CaI_2 , $\text{Ca}(\text{SCN})_2$, $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$, Ba_2HPO_4 , $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, BaSO_4 , $\text{Ba}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, BaCl_2 , BaBr_2 , $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$, BaI_2 и $\text{Ba}(\text{SCN})_2$. Особенно предпочтительными являются ацетат NH_4 , MgCl_2 , KH_2PO_4 , Na_2SO_4 , KCl , NaCl и CaCl_2 , такие как например, хлоридные или ацетатные (трифторацетатные) соли.

Как правило, пептиды и варианты (по меньшей мере те, что содержат пептидные связи между аминокислотными остатками) могут быть синтезированы Fmoc-полиамидным способом твердофазного синтеза пептидов, как раскрыто у Lukas и соавт. (Lukas et al., 1981) и в прилагающихся ссылках. Временная защита N-аминогруппы производится 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группой. Повторное расщепление этой высоко щелочлабильной защитной группы осуществляется при использовании 20% пиперидина в N, N-диметилформамиде. Функциональные группы боковой цепи могут быть защищены получением таких соединений, как их бутиловые эфиры (в случае серина, треонина и тирозина), бутиловые сложные эфиры (в случае глутаминовой кислоты и аспарагиновой

кислоты), бутилоксикарбонильное производное (в случае лизина и гистидина), тритильное производное (в случае цистеина) и производное 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонила (в случае аргинина). Если глютамин или аспарагин являются С-терминальными остатками, для защиты амидогруппы боковой цепи используется 4,4'-диметоксибензгидрильная группа. Твердофазный носитель основан на полимере полидиметилакриламиде, состоящем из трех мономеров: диметилакриламида (каркасный мономер), бис-акрилоилэтилендиамин (компонент для перекрестной сшивки, линкер) и метилового эфира акрилоилсаркозина (функционализирующий агент). Для образования легкоотщепляемой связи пептида и смолы используется нестойкое к действию кислот производное 4-гидроксиметилфеноксисуксинной кислоты. Все аминокислотные производные добавляются в виде предварительно синтезированных симметричных ангидридных производных за исключением аспарагина и глютамина, которые добавляются с применением обратной реакции соединения, опосредованной N, N-дициклогексилкарбодиимид/1-гидроксibenзотриазолом. Все реакции сочетания и снятия защитных групп отслеживались с помощью методов контроля с применением нингидрина, тринитробензолсульфоновой кислоты или изотина. После завершения синтеза пептиды отщепляются от смолы-носителя с сопутствующим удалением защитных групп боковой цепи при обработке 95% трифторуксусной кислотой, содержащей 50 % смеси поглотителей. Обычно используемые поглотители включают этандитиол, фенол, анизол и воду, окончательный выбор зависит от составляющих аминокислот синтезируемого пептида. Также возможна комбинация твердофазных и жидкофазных методов синтеза пептидов (см., например, (Bruckdorfer et al., 2004), и прилагаемые ссылки).

Трифторуксусную кислоту удаляют выпариванием в вакууме с последующим измельчением с диэтиловым эфиром для получения сырого пептида. Любые присутствующие поглотители удаляются простой технологией экстракции, которая позволяет получить сырой пептид без поглотителей после лиофилизации водной

фазы. Реагенты для синтеза пептидов, как правило, имеются в наличии, например, в Calbiochem-Novabiochem (Ноттингем, Великобритания).

Очистка может быть произведена любой методикой или комбинацией таких методик как перекристаллизация, эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография, хроматография гидрофобного взаимодействия и (обычно) обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с использованием, к примеру, градиентного разделения в системе ацетонитрил/вода.

Анализ пептидов может быть произведен при помощи тонкослойной хроматографии, электрофореза, в частности капиллярного электрофореза, твердофазной экстракции (ТФЭ), обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, аминокислотного анализа после кислотного гидролиза и масс-спектрометрического анализа при бомбардировке быстрыми атомами (FAB), а также масс-спектрометрического анализа MALDI и ESI-Q-TOF.

Для идентификации лигандов HLA с помощью масс-спектрометрического анализа молекулы HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были очищены и из них выделены HLA-ассоциированные пептиды. Выделенные пептиды были разделены и последовательности были идентифицированы с помощью методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (LC-MS) с ионизацией электрораспылением (nanoESI) в режиме реального времени. Полученные пептидные последовательности подтверждали сравнением картины фрагментации природных опухолеассоциированных пептидов TUMAP, записанной на образцах рака яичника ($N \geq 80$ образцов), с картинами фрагментации соответствующих синтетических контрольных пептидов с идентичными последовательностями. Поскольку пептиды были идентифицированы непосредственно в качестве лигандов молекул HLA первичных опухолей, то эти результаты дают прямое доказательство естественного процессирования и презентации идентифицированных пептидов на ткани первичной раковой опухоли, полученной от ≥ 80 пациентов с раком яичника (ср. Пример 1).

Технологическая платформа лекарственных средств, находящихся в разработке, XPRESIDENT® v2.1 (см., например, патентную заявку США 2013-0096016, включенную в настоящее описание в своей полноте путем ссылки) позволяет произвести идентификацию и выбор соответствующих избыточно презентуемых пептидов в качестве кандидатов для вакцины, основываясь на прямом относительном количественном определении уровней HLA-рестриктированных пептидов на раковой ткани в сравнении с несколькими различными нераковыми тканями и органами. Это было осуществлено путем разработки дифференциального количественного определения на основе данных ЖХ-МС без использования изотопной метки (label-free), обработанных запатентованной технологической платформой для анализа данных, объединяющей алгоритмы для идентификации последовательности, спектральной кластеризации, подсчета ионов, выравнивания времени удерживания, деконволюции по состояниям заряда и нормализации.

Комплексы HLA-пептид из образцов опухолевой ткани рака яичника были очищены и HLA-ассоциированные пептиды были выделены и проанализированы методом ЖХ-МС (см. Пример 1). Все TUMAP, содержащиеся в настоящей патентной заявке, были идентифицированы с помощью этого подхода на образцах первичного рака яичника, что подтверждает их презентацию на клетках первичного рака яичника.

Кроме презентации пептида была исследована экспрессия мРНК лежащего в основе гена. Данные по мРНК, полученные с помощью секвенирования РНК (RNASeq) из нормальных тканей и раковых тканей (ср. Пример 2, Фигуру 1). Пептиды, которые получены из белков, которые кодируются мРНК, демонстрирующей высокую степень экспрессии в раковой ткани, но ее очень низкий уровень или отсутствие в жизненно важных нормальных тканях, были включены как предпочтительные в настоящее изобретение.

В настоящем изобретении предложены пептиды, которые пригодны для лечения раковых заболеваний / опухолей, предпочтительно рака яичника, клетки которых презентируют в избытке или исключительно пептиды по изобретению. Как показал масс-спектрометрический анализ, эти пептиды естественно презентировались молекулами HLA на образцах первичного рака яичника человека.

Многие из исходных генов/белков (называемых также «белками полной длины» или «базовыми белками»), из которых были получены пептиды, были в высокой степени избыточно экспрессированы в клетках рака по сравнению с нормальными тканями – понятие «нормальные ткани» в связи с настоящим изобретением подразумевает здоровые клетки яичника или другие нормальные клетки ткани, демонстрирующие высокую степень ассоциации исходных генов с опухолью (см. Пример 2). Более того, сами пептиды презентируются на опухолевой ткани – понятие «опухолевая ткань» в связи с настоящим изобретением подразумевает образец ткани пациента, страдающего раком яичника.

Связанные с HLA пептиды могут распознаваться иммунной системой, конкретно Т-лимфоцитами. Т-клетки могут разрушать клетки, презентирующие распознанный комплекс HLA/пептид; к примеру, клетки рака яичника, презентирующие полученные пептиды.

Было показано, что пептиды по настоящему изобретению способны стимулировать Т-клеточные ответы и/или избыточно презентируются и, поэтому, могут использоваться для получения антител и/или ТКР, такие как растворимые ТКР, в соответствии с настоящим изобретением (см. Пример 3, Пример 4). Кроме того, пептиды, если находятся в комплексе с соответствующей молекулой МНС, могут быть использованы для получения антител и/или ТКР, в частности растворимых ТКР, в соответствии с настоящим изобретением. Соответствующие способы хорошо известны специалисту данной области, а также могут быть найдены в соответствующих литературных источниках (см. также ниже). Таким образом, пептиды по настоящему изобретению пригодны для генерирования иммунного

ответа в организме пациента для уничтожения опухолевых клеток. Иммунный ответ у пациента может быть индуцирован при непосредственном введении описанных пептидов или подходящих веществ-предшественников (к примеру, удлиненных пептидов, белков или нуклеиновых кислот, кодирующих эти пептиды) пациенту, в идеальном случае в комбинации с веществом, усиливающим иммуногенность (т. е. адъювантом). Можно ожидать, что иммунный ответ, вызванный такой терапевтической вакцинацией, будет высоко специфично направлен против опухолевых клеток, так как целевые пептиды по настоящему изобретению не презентуются на нормальных тканях в сравнимом количестве копий, предотвращая, тем самым, риск нежелательных аутоиммунных реакций против нормальных клеток у пациента.

Настоящее описание далее относится к Т-клеточным рецепторам (ТКР), включающим альфа-цепь и бета-цепь («альфа/бета-ТКР»). Также предложены пептиды в соответствии с изобретением, способные связываться с ТКР и антителами, если они презентуются молекулой МНС.

Настоящее описание также относится к фрагментам ТКР в соответствии с изобретением, которые способны связываться с пептидным антигеном в соответствии с настоящим изобретением, когда они презентуются молекулой HLA. Данный термин в частности относится к растворимым фрагментам ТКР, например, ТКР без трансмембранных сегментов и/или константным участкам, одноцепочечным ТКР и продуктам их слияния, например, с Ig.

Настоящее описание также относится к нуклеиновым кислотам, векторам и клеткам-хозяевам для экспрессии ТКР и пептидам по настоящему изобретению; и методам их применения.

Понятие «Т-клеточный рецептор» (аббревиатура ТКР) относится к гетеродимерной молекуле, включающей альфа-полипептидную цепь (альфа-цепь) и бета-полипептидную цепь (бета-цепь), где гетеродимерный рецептор способен

связываться с пептидным антигеном, презентируемым молекулой HLA. Это понятие включает также так называемые гамма/дельта-ТКР.

В одном варианте осуществления согласно описанию предложен способ получения ТКР, согласно настоящему описанию, при чем способ включает культивацию клетки-хозяина, способной экспрессировать ТКР в условиях, подходящих для стимуляции экспрессии ТКР.

Настоящее описание в другом аспекте далее относится к способам в соответствии с настоящим описанием, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной антигенпрезентирующей клетки, при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой, или же антиген нагружен на тетрамеры МНС I или II класса путем тетрамеризации комплексов антиген-мономер МНС I или II класса.

Альфа- и бета-цепи альфа-/бета-ТКР и гамма- и дельта-цепи гамма-/дельта-ТКР, как правило, считаются такими, что каждая из них имеет два «домена», а именно переменные и константные домены. Переменный домен состоит из последовательно расположенных переменного сегмента (V) и соединительного сегмента (J). Переменный домен может также включать лидерный сегмент (L). Бета- и дельта-цепи могут также включать сегменты разнообразия (D). Константные домены альфа и бета могут также включать С-терминальные трансмембранные (TM) домены, которые закоривают альфа- и бета-цепи на клеточной мембране.

В отношении гамма-/дельта-ТКР, понятие «гамма переменный домен ТКР», используемый в контексте данного изобретения, относится к соединению сегмента гамма V ТКР (TRGV) без лидерного сегмента (L) и сегмента ТКР гамма J (TRGJ), а понятие «константный домен ТКР гамма» относится к внеклеточному сегменту TRGC или С-терминальной усеченной последовательности TRGC. В равной степени понятие «дельта переменный домен ТКР» относится к соединению

сегмента ТКР дельта V (TRDV) без лидерного сегмента (L) и сегмента ТКР дельта D/J (TRDD/TRDJ), а понятие «константный домен ТКР-дельта» относится к внеклеточному сегменту TRDC или C-терминальной усеченной последовательности.

ТКР согласно настоящему описанию предпочтительно связываются с комплексом пептида–молекула HLA с аффинностью связывания (KD) около 100 мкМ или ниже, около 50 мкМ или ниже, около 25 мкМ или ниже или около 10 мкМ или ниже. Более предпочтительными являются высокоаффинные ТКР с аффинностью связывания, составляющей около 1 мкМ или ниже, около 100 нМ или ниже, около 50 нМ или ниже, около 25 нМ или ниже. Неограничивающие примеры диапазонов предпочтительной аффинности связывания для ТКР по настоящему изобретению включают значения от около 1 нМ до около 10 нМ; от около 10 нМ до около 20 нМ; от около 20 нМ до около 30 нМ; от около 30 нМ до около 40 нМ; от около 40 нМ до около 50 нМ; от около 50 нМ до около 60 нМ; от около 60 нМ до около 70 нМ; от около 70 нМ до около 80 нМ; от около 80 нМ до около 90 нМ; и от около 90 нМ до около 100 нМ.

Понятие «специфическое связывание», используемое в связи с понятием ТКР по настоящему изобретению, и его грамматические варианты используются для обозначения ТКР с аффинностью связывания (KD) для комплекса пептида и молекулы HLA 100 мкМ или ниже.

Альфа/бета гетеродимерные ТКР согласно настоящему описанию могут иметь введенную дисульфидную связь между их константными доменами. Предпочтительные ТКР этого вида включают те, что имеют последовательность константного домена TRAC и последовательность константного домена TRBC1 или TRBC2, кроме тех случаев, когда Thr 48 домена TRAC и Ser 57 доменов TRBC1 или TRBC2 замещены остатками цистеина, причем указанные остатки цистеина образуют дисульфидную связь между последовательностью константного домена TRAC и последовательностью константного домена TRBC1 или TRBC2 ТКР.

С введением межцепочечной связи, упомянутой выше, или без нее альфа/бета гетеродимерные ТКР по настоящему изобретению могут иметь последовательность константного домена TRAC и последовательность константного домена TRBC1 или TRBC2, и последовательность константного домена TRAC и последовательность константного домена TRBC1 или TRBC2 ТКР может быть связана встречающейся в природе дисульфидной связью между Cys4 экзона 2 домена TRAC и Cys2 экзона 2 домена TRBC1 или TRBC2.

ТКР по настоящему изобретению могут включать поддающуюся обнаружению метку, выбранную из группы, состоящей из радионуклида, флуорофора и биотина. ТКР по настоящему изобретению могут конъюгированы с терапевтически активным ингредиентом, таким как радионуклид, химиотерапевтическим средством или токсином.

В одном варианте осуществления ТКР по настоящему изобретению, имеющий по меньшей мере одну мутацию альфа-цепи и/или имеющий по меньшей мере одну мутацию бета-цепи, обладает модифицированным гликозилированием в сравнении с ТКР без мутаций.

В одном варианте осуществления ТКР, содержащий по меньшей мере одну мутацию в альфа-цепи ТКР и/или бета-цепи ТКР, имеет аффинность связывания по отношению к и/или полупериод связывания по отношению к комплексу пептида и молекулы HLA, которые по меньшей мере вдвое выше, чем у ТКР, содержащего альфа-цепь ТКР без мутаций и/или бета-цепь ТКР без мутаций. Усиление аффинности опухолеспецифических ТКР, а также ее использование, опирается на существование «окна» с оптимальными показателями аффинности для ТКР. Существование такого окна основано на наблюдениях, что ТКР, специфические для HLA-A2-рестриктированных патогенов, обладают показателями KD, которые, в основном, примерно в 10 раз ниже по сравнению с ТКР, специфическими для HLA-A2-рестриктированных опухолеассоциированных аутоантигенов. Сейчас известно,

хотя опухолевые антигены имеют иммуногенный потенциал, поскольку опухоли возникают из собственных клеток индивида, только мутантные белки или белки с изменениями в трансляционном процессинге будут восприниматься иммунной системой как чужеродные. Антигены, уровень которых повышен или которые экспрессируются в избытке (так называемые аутоантигены), не будут в обязательном порядке вызывать функциональный иммунный ответ против опухоли: Т-клетки, экспрессирующие ТКР, которые являются высоко активными по отношению к данным антигенам, будут подвергаться отрицательному отбору внутри вилочковой железы в процессе, известном как центральная толерантность, что означает, что останутся лишь Т-клетки с низкоаффинными ТКР к аутоантигенам. Поэтому аффинность ТКР или вариантов согласно настоящему описанию по отношению к пептидам может быть усилена способами, хорошо известными из уровня техники.

Настоящее описание относится далее к способу идентификации и выделения ТКР в соответствии с настоящим описанием, причем указанный способ включает инкубацию МКПК HLA-A*02-отрицательных здоровых доноров, например, с A2/пептидными мономерами, инкубацию МКПК с тетрамер-фикоэритрином (PE) и выделение Т-клеток с высокой авидностью с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS)–Calibur.

Настоящее описание относится далее к способу идентификации и выделения ТКР в соответствии с настоящим описанием, причем указанный способ включает получение трансгенной мыши с целыми человеческими локусами гена $TCR\alpha\beta$ (1,1 и 0,7 млн. п. н.), Т-клетки которой экспрессируют различные ТКР человека, компенсируя недостаток ТКР у мыши, иммунизацию мыши пептидом, инкубацию МКПК, полученных у трансгенной мыши, с тетрамер-фикоэритрином (PE) и выделение Т-клеток с высокой авидностью с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS)–Calibur.

В одном аспекте для получения Т-клеток, экспрессирующих ТКР согласно настоящему описанию, нуклеиновые кислоты, кодирующие цепи ТКР-альфа и/или ТКР-бета согласно настоящему описанию, клонируют в векторы экспрессии, такие как гамма-ретровирус или -лентивирус. Рекомбинантные вирусы получают и проводят испытание их функциональности, такой как антигенная специфичность и функциональная авидность. Аликвота конечного продукта затем используется для трансдукции целевой популяции Т-клеток (как правило, очищенных от МКПК пациента), которую культивируют перед инфузией пациенту.

В другом аспекте для получения Т-клеток, экспрессирующих ТКР согласно настоящему описанию, РНК ТКР синтезируют с помощью методик, известных из уровня техники, например, транскрипционные системы *in vitro*. Синтезированные *in vitro* РНК ТКР затем вводят с помощью электропорации в первичные CD8+ Т-клетки, полученные у здоровых доноров, в целях повторной экспрессии альфа- и/или бета-цепей опухолеспецифических ТКР.

Для увеличения уровня экспрессии нуклеиновые кислоты, кодирующие ТКР согласно настоящему описанию, могут быть функционально связаны с сильными промоторами, такими как длинные терминальные повторы ретровируса (LTR), цитомегаловируса (CMV), вируса стволовых клеток мыши (MSCV) U3, фосфоглицерат-киназой (PGK), β -актином, убиквитином и комбинированным промотором вируса обезьян 40 (SV40)/CD43, фактором элонгации (EF)-1a и промотором вируса некроза селезёнки (SFFV). В предпочтительном варианте осуществления промотор является гетерологичным по отношению к экспрессируемой нуклеиновой кислоте.

В дополнение к сильным промоторам экспрессионные кассеты ТКР согласно настоящему описанию могут содержать дополнительные элементы, которые могут усиливать экспрессию трансгена, включая центральный полипуриновый тракт (cPPT), который способствует ядерной транслокации лентивирусных конструкций (Follenzi et al., 2000), и пост-транскрипционный регуляторный элемент вируса

гепатита сурков (wPRE), который повышает уровень экспрессии трансгена за счет увеличения стабильности РНК (Zufferey et al., 1999) (Zufferey et al., 1999).

Альфа- и бета-цепи ТКР по настоящему изобретению могут кодироваться нуклеиновыми кислотами, локализованными в отдельных векторах, или могут кодироваться полинуклеотидами, локализованными в одном и том же векторе.

Для достижение высоких уровней экспрессии ТКР на поверхности требуется транскрипция высоких уровней как цепей ТКР-альфа, так и ТКР-бета, введенного ТКР. Для этого цепи ТКР-альфа и ТКР-бета согласно настоящему описанию могут быть клонированы в бицистронные конструкции в одном векторе, который, как было показано, способен преодолеть данное препятствие. Использование участка внутренней посадки рибосомы вируса (IRES) между цепями ТКР-альфа и ТКР-бета приводит к скоординированной экспрессии обеих цепей, поскольку цепи ТКР-альфа и ТКР-бета образуются из одного транскрипта, который разделяется на два белка во время транскрипции, обеспечивая получение равного молярного соотношения цепей ТКР-альфа и ТКР-бета (Schmitt et al., 2009).

Нуклеиновые кислоты, кодирующие ТКР согласно настоящему описанию, могут быть кодон-оптимизированы для увеличения экспрессии клеткой-хозяином. Избыточность генетического кода позволяет кодирование некоторых аминокислот более чем одним кодоном, однако некоторые конкретные кодоны менее «оптимальны», чем другие, по причине относительной доступности подходящих тРНК, а также других факторов (Gustafsson et al., 2004). Как было показано, модификации последовательностей генов ТКР-альфа и ТКР-бета, так чтобы каждая аминокислота кодировалась оптимальным кодоном для экспрессии генов млекопитающих, а также удаление нестабильных мотивов мРНК или криптических сайтов сплайсинга, существенно усиливали экспрессию генов ТКР-альфа и ТКР-бета (Scholten et al., 2006).

Кроме того, нарушение комплементарности между введенными и эндогенными цепями ТКР может привести к приобретению специфичности, которая будет представлять значительный риск для аутоиммунности. Например, формирование смешанных димеров ТКР может снизить число молекул CD3, имеющих в наличии для формирования правильно спаренных комплексов ТКР, и, таким образом, может существенно снизить функциональную avidность клеток, экспрессирующих введенный ТКР (Kuball et al., 2007).

Для снижения ошибочного спаривания С-концевой домен введенных цепей ТКР согласно настоящему описанию может быть модифицирован в целях стимуляции межцепочечной аффинности, при этом снижая способность введенных цепей спариваться с эндогенным ТКР. Данные стратегии могут включать замещение С-концевых доменов ТКР-альфа и ТКР-бета-цепей человека их мышинными эквивалентами (С-концевой «муринизированный» домен); получение второй межцепочечной дисульфидной связи в С-концевом домене за счет введения второго остатка цистеина в обе цепи: ТКР-альфа и ТКР-бета введенного ТКР (модификация цистеином); обмен взаимодействующими остатками в С-концевом домене ТКР-альфа и ТКР-бета-цепей («выступ-во-впадину»); и слияние переменных доменов цепей ТКР-альфа и ТКР-бета непосредственно в CD3 ζ (слияние CD3 ζ) (Schmitt et al., 2009).

В одном варианте осуществления клетка-хозяин генетически модифицирована, чтобы экспрессировать ТКР согласно настоящему описанию. В предпочтительных вариантах осуществления клетка-хозяин является человеческой Т-клеткой или предшественником Т-клетки. В одних вариантах осуществления Т-клетка или предшественник Т-клетки получены у пациента, больного раком. В других вариантах осуществления Т-клетка или предшественник Т-клетки получены у здорового донора. Клетки-хозяева согласно настоящему описанию могут быть аллогенными или аутологичными в отношении пациента, подлежащего лечению. В одном варианте осуществления клетка-хозяин является гамма/дельта Т-клеткой, трансформированной для экспрессии альфа-/бета-ТКР.

«Фармацевтическая композиция» является композицией, подходящей для введения человеку в медицинском учреждении. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция является стерильной и произведена в соответствии с правилами GMP (надлежащей производственной практики).

Фармацевтические композиции включают пептиды как в свободной форме, так и в форме фармацевтически приемлемой соли (см. также выше). Используемое в контексте данного изобретения понятие «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых пептидов, причем пептид модифицирован путем получения кислых или основных солей вещества. Например, кислые соли получают из свободного основания (как правило, где нейтральная форма лекарственного средства имеет нейтральную группу $-NH_2$) с применением реакции с подходящей кислотой. Подходящие кислоты для получения кислых солей включают как органические кислоты, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфокилоту, салициловую кислоту и подобные, так и неорганические кислоты, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобные. И наоборот, приготовление основных солей кислотных компонентов, которые могут присутствовать на пептиде, производится при использовании фармацевтически приемлемого основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, триметиламин и тому подобных.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции включают пептиды в виде солей уксусной кислоты (ацетаты), трифторацетатов или соляной кислоты (хлориды).

Предпочтительно, если медикамент по настоящему изобретению является иммунотерапевтическим препаратом, таким как вакцина. Она может вводиться непосредственно пациенту, в пораженный орган или системно в/к, в/м, п/к, в/б и в/в или вноситься *ex vivo* в клетки, полученные от пациента, или в человеческую клеточную линию, которые затем могут вводиться пациенту или использоваться *in vitro* для селекции субпопуляции из иммунных клеток, полученных от пациента, которые после этого вновь вводятся пациенту. Если нуклеиновая кислота введена в клетки *in vitro*, то может быть полезно, чтобы клетки были трансфицированными, чтобы совместно экспрессировать иммуностимулирующие цитокины, такие как интерлейкин-2. Пептид может быть по существу чистым или в комбинации с иммуностимулирующим адъювантом (см. ниже) или использоваться в комбинации с иммуностимулирующими цитокинами или же вводиться с подходящей системой доставки, например, липосомами. Пептид может быть также конъюгирован с подходящим носителем, таким как гемоцианин фиссуреллы (KLH) или маннан (см. WO 95/18145 и (Longenecker et al., 1993)). Пептид может быть также меченым или может быть слитым белком или гибридной молекулой. Пептиды, последовательность которых дана в настоящем изобретении, как ожидается, стимулируют CD4+ или CD8+ Т-клетки. Тем не менее, стимуляция CD8 Т-клеток более эффективна в присутствии поддержки, предоставляемой CD4 хелперными Т-клетками. Таким образом, для эпитопов МНС I класса, которые стимулируют CD8 Т-клетки, партнеры в слиянии или участки гибридной молекулы надлежащим образом предоставляют эпитопы, которые стимулируют CD4-положительные Т-клетки. CD4- и CD8-стимулирующие эпитопы хорошо известны из уровня техники и включают те, что были идентифицированы в настоящем изобретении.

В одном аспекте вакцина включает по меньшей мере один пептид, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No 772, и по меньшей мере один дополнительный пептид, предпочтительно от двух до 50, более предпочтительно от двух до 25, еще более предпочтительно от двух до 20 и, наиболее предпочтительно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять,

десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать или восемнадцать пептидов. Пептид(ы) может(могут) быть получен(ы) из одного или более специфических ТАА и может(могут) связываться с молекулами МНС I класса.

В еще одном аспекте изобретения предлагается нуклеиновая кислота (например, полинуклеотид), кодирующая пептид или вариант пептида по изобретению. Полинуклеотид может быть, например, ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинациями, как одно-, так и/или двухнитевыми; природными или стабилизированными формами полинуклеотидов, такими как, например, полинуклеотиды с фосфоротиоатным остовом, и может содержать или не содержать интроны при условии, что полинуклеотид кодирует пептид. Разумеется, только пептиды, которые содержат встречающиеся в природе аминокислотные остатки, соединенные встречающимися в природе пептидными связями, могут кодироваться полинуклеотидом. В другом аспекте изобретения предложен вектор экспрессии, способный экспрессировать полипептид в соответствии с изобретением.

Был разработан ряд способов связывания полинуклеотидов, в особенности ДНК, с векторами, например, с помощью комплементарных липких концов. К примеру, к сегменту ДНК могут быть добавлены комплементарные гомополимерные хвосты для встраивания в векторную ДНК. Этот вектор и сегмент ДНК в таком случае соединены водородной связью между комплементарными гомополимерными хвостами, образуя молекулы рекомбинантной ДНК.

Синтетические линкеры, содержащие один или несколько сайтов рестрикции, обеспечивают альтернативный способ присоединения сегмента ДНК к векторам. Синтетические линкеры, содержащие ряд сайтов распознавания рестрикционной эндонуклеазы, имеются в продаже в различных источниках, включая International Biotechnologies Inc, Нью-Хейвен, Коннектикут, США.

В желаемом способе модификации ДНК, кодирующей полипептид по изобретению, используется полимеразная цепная реакция, как раскрыто в работе Saiki RK и соавт. (Saiki et al., 1988). Этот способ может быть использован для введения ДНК в подходящий вектор, например, при конструировании в подходящих сайтах рестрикции, или же он может быть использован для модификации ДНК другими пригодными путями, известными из уровня техники. Если используются вирусные векторы, то предпочтительными являются поксвирусные или аденовирусные векторы.

Затем ДНК (или в случае ретровирусных векторов РНК) может экспрессироваться в подходящем хозяине для получения полипептида, включающего пептид или вариант по изобретению. Таким образом, ДНК, кодирующая пептид или вариант по изобретению, может быть использована в соответствии с известными методиками, модифицированными соответствующим образом с учетом раскрытых в данном описании идей, для конструирования вектора экспрессии, который затем используется для трансформации подходящей клетки-хозяина для экспрессии и получения полипептида по изобретению. Такие методики включают те, что раскрыты, например, в патентах США №№ 4 440 859, 4 530 901, 4 582 800, 4 677 063, 4 678 751, 4 704 362, 4 710 463, 4 757 006, 4 766 075 и 4 810 648.

ДНК (или в случае ретровирусных векторов – РНК), кодирующая полипептид, представляющий собой соединение по изобретению, может быть присоединена к обширному ряду других последовательностей ДНК для введения в соответствующего хозяина. ДНК-спутник будет зависеть от природы хозяина, способа введения ДНК хозяину и от того, желательно ли поддержание в эпизомальной или интеграционной форме.

Как правило, ДНК вводится в вектор экспрессии, такой как плазмида, с соответствующей ориентацией и правильной рамкой считывания для экспрессии. Если необходимо, то ДНК может быть соединена с соответствующими нуклеотидными последовательностями, обеспечивающими координацию

транскрипции и трансляции, распознаваемыми желательным хозяином, хотя такие контрольные элементы обычно имеются в векторе экспрессии. Вектор вводится затем хозяину стандартными способами. Как правило, не все хозяева трансформируются вектором. Поэтому будет необходимо выделить трансформированные клетки-хозяева. Одна из методик отбора включает введение в вектор экспрессии последовательности ДНК с любыми необходимыми элементами контроля, которая кодирует выбранный признак в трансформированной клетке, такой как устойчивость к антибиотикам.

В качестве альтернативы ген для такого выбираемого признака может быть на другом векторе, который используется для совместной трансформации желаемой клетки-хозяина.

Клетки-хозяева, которые были трансформированы рекомбинантной ДНК по изобретению, культивируют затем в течение достаточного времени и при соответствующих условиях, известных специалистам данной области, с учетом раскрытых в данном описании идей, что ведет к экспрессии полипептида, который после этого может быть выделен.

Известно множество систем экспрессии, включающих бактерии (например, *E. coli* и *Bacillus subtilis*), дрожжи (например, *Saccharomyces cerevisiae*), мицелиальные грибы (например, *Aspergillus spec.*), растительные клетки, клетки животных и насекомых. Предпочтительно, чтобы система была клетками млекопитающих, такими как клетки CHO, имеющимися в наличии в Американской коллекции типовых культур ATCC.

Типичная клеточная векторная плазмида млекопитающих для конститутивной экспрессии включает промотор CMV или SV40 с подходящим концевым участком поли-А и маркером устойчивости, таким как неомицин. Одним примером является pSVL, имеющимся в наличии в компании Pharmacia, Пискатеуэй, Нью-Джерси, США. Примером индуцируемого вектора экспрессии млекопитающих является

pMSG, также имеющийся в наличии в Pharmacia. Пригодными плазмидными векторами дрожжей являются pRS403-406 и pRS413-416, и они, как правило, имеются в наличии у компании Stratagene Cloning Systems, Ла Джолла, Калифорния 92037, США. Плазмиды pRS403, pRS404, pRS405 и pRS406 являются дрожжевыми интегрирующими плазмидами (YIps) и включают дрожжевые селектируемые маркеры HIS3, TRP1, LEU2 и URA3. Плазмиды pRS413-416 являются дрожжевыми плазмидами с центромерами (Ycp). Основанные на промоторе CMV векторы (например, компании Sigma-Aldrich) обеспечивают кратковременную или устойчивую экспрессию, цитоплазматическую экспрессию или секрецию и N-терминальную или C-терминальную маркировку в различных комбинациях FLAG, 3xFLAG, с-тус или MAT. Данные слитые белки позволяют проводить выявление, очистку и анализ рекомбинантного белка. Слияния с двойной меткой обеспечивают гибкость при выявлении.

Сильный регуляторный участок промотора цитомегаловируса человека (CMV) повышает уровни конститутивной экспрессии белка, достигающие 1 мг/л в клетках COS. Для менее активных клеточных линий белковые уровни обычно составляют ~0,1 мг/л. Присутствие точки начала репликации SV40 будет приводить к высоким уровням репликации ДНК в пермиссивных клетках COS. Векторы CMV, например, могут содержать точку начала репликации pMB1 (производное pBR322) в бактериальных клетках, ген бета-лактамазы для отбора устойчивости к ампициллину у бактерий, polyA гормона роста человека, и точку начала репликации f1. Векторы, содержащие лидерную последовательность препротрипсина (PPT), могут направлять секрецию слитых белков FLAG в культуральной среде для очистки с использованием антител к FLAG, смол и планшетов. Другие векторы и системы экспрессии для применения с различными клетками-хозяевами хорошо известны из уровня техники.

В другом предпочтительном варианте осуществления кодируются два или более пептида или варианта пептидов по изобретению и, таким образом, они экспрессируются последовательно (как в случае структуры типа «бусины на нити»).

В этих целях пептиды или варианты пептидов могут быть соединены или слиты воедино с помощью фрагментов линкерных аминокислот, таких как, например, LLLLLL, или же могут быть соединены без какого(их)-либо дополнительного(ых) пептида(ов) между ними. Эти структуры могут быть также использованы в противораковой терапии и, возможно, индуцировать иммунные ответы с участием как молекул MHC I, так и MHC II класса.

Настоящее изобретение относится также к клетке-хозяину, трансформированной с помощью полинуклеотидной векторной конструкции по настоящему изобретению. Клетка-хозяин может быть как прокариотической, так и эукариотической. Бактериальные клетки могут быть, предпочтительно, прокариотическими клетками-хозяевами при некоторых условиях и обычно являются штаммом *E. coli*, таким как, например, *E. coli* штамма DH5, имеющимся в наличии в Bethesda Research Laboratories Inc., Бетесда, Мэриленд, США, и RR1, имеющимся в наличии в Американской коллекции типовых культур («American Type Culture Collection» (ATCC), Роквил, Мэриленд, США (№ ATCC 31343). Предпочтительные эукариотические клетки-хозяева включают дрожжи, клетки насекомых и млекопитающих, предпочтительно клетки позвоночных, таких как линии фибробластных клеток и клеток толстой кишки таких видов как мышь, крыса, обезьяна или человек. Дрожжевые клетки-хозяева включают YPH499, YPH500 и YPH501, которые, как правило, имеются в наличии в Stratagene Cloning Systems, Ла Джола, Калифорния 92037, США. Предпочтительные клетки-хозяева млекопитающих включают клетки яичника китайского хомяка (CHO), имеющиеся в наличии в ATCC как CCL61, эмбриональные клетки швейцарской мыши линии NIH/3T3, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1658, клетки COS-1 из почек обезьяны, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1650, и клетки 293, являющиеся эмбриональными клетками почек эмбрионов человека. Предпочтительными клетками насекомых являются клетки Sf9, которые могут трансфицироваться с помощью бакуловирусных векторов экспрессии. Обзор в отношении выбора подходящих клеток-хозяев для экспрессии представлен, например, в учебном пособии авторов Paulina Balbás и Argelia Lorence «Methods in Molecular Biology

Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols», часть первая, второе издание, ISBN 978-1-58829-262-9, и другой литературе, известной специалисту данной области.

Трансформация соответствующих клеток-хозяев с помощью ДНК-конструкции по настоящему изобретению производится при помощи хорошо известных способов, которые обычно зависят от типа используемого вектора. Относительно трансформации прокариотических клеток-хозяев см., например, работу Cohen и соавт. (Cohen et al., 1972) и (Green and Sambrook, 2012). Трансформация дрожжевых клеток описывается в работе Sherman и соавт. (Sherman et al., 1986). Также подходит метод Бигса (Beggs) (Beggs, 1978). Что касается клеток позвоночных, то подходящие для трансфекции таких клеток реагенты, например, фосфат кальция и DEAE-декстран или липосомальные составы, имеются в наличии в Stratagene Cloning Systems или Life Technologies Inc., Гейтерсберг, Мэриленд 20877, США. Электропорация также подходит для трансформации и/или трансфекции клеток и хорошо известна из уровня техники для трансформации дрожжевых клеток, бактериальных клеток, клеток насекомых и клеток позвоночных.

Успешно трансформированные клетки, т. е. клетки, которые содержат конструкцию ДНК по настоящему изобретению, могут быть идентифицированы хорошо известными способами, такими как ПЦР. Альтернативно наличие белка в супернатанте может быть выявлено с применением антител.

Следует понимать, что некоторые клетки-хозяева по изобретению подходят для получения пептидов по изобретению, например, бактериальные, дрожжевые клетки и клетки насекомых. Тем не менее, в конкретных терапевтических методах могут использоваться другие клетки-хозяева. Например, антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, могут с пользой быть использованы для экспрессии пептидов по изобретению так, что их можно будет нагружать на подходящие молекулы МНС. Таким образом, в настоящем изобретении предложена клетка-

хозяин, включающая нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии в соответствии с изобретением.

В предпочтительном варианте осуществления клетка-хозяин является антигенпрезентирующей клеткой, в частности, дендритной клеткой или антигенпрезентирующей клеткой. АПК, нагруженные рекомбинантным слитым белком, содержащим простатическую кислую фосфатазу (PAP), были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) 29 апреля 2010 г. для применения при лечении метастатического HRPC (гормон-рефрактерного рака предстательной железы), протекающего бессимптомно или с минимально выраженными симптомами (сипулейцел-Т) (Rini et al., 2006; Small et al., 2006).

В другом аспекте изобретения предложен способ получения пептида или его варианта, причем способ включает культивацию клетки-хозяина и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

В другом варианте осуществления пептид, нуклеиновая кислота или вектор экспрессии по изобретению применяются в медицине. Например, пептид или его вариант может приготавливаться для внутривенного (в/в) введения, подкожного (п/к) введения, внутрикожного (в/к) введения, внутрибрюшинного (в/б) введения, внутримышечного (в/м) введения. Предпочтительные способы введения пептидов включают п/к, в/к, в/б, в/м и в/в. Предпочтительные способы введения ДНК включают в/к, в/м, п/к, в/б и в/в. Вводятся могут, к примеру, дозы от 50 мкг до 1,5 мг, предпочтительно от 125 мкг до 500 мкг пептида или ДНК, в зависимости от соответствующего пептида или ДНК. Дозировка в данном диапазоне успешно использовалась в предыдущих клинических исследованиях (Walter et al., 2012).

Полинуклеотид, применяемый в активной вакцинации, может быть по существу чистым или содержаться в подходящем векторе или системе доставки. Нуклеиновая кислота может быть ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинацией.

Методы конструирования и введения такой нуклеиновой кислоты хорошо известны из уровня техники. Обзор представлен, например, в работе Teufel и соавт. (Teufel et al., 2005). Полинуклеотидные вакцины просто получить, однако механизм действия этих векторов по индуцированию иммунного ответа понятен не полностью. Подходящие векторы и системы доставки включают вирусные ДНК и/или РНК, такие как системы, которые основаны на аденовирусе, вирусе осповакцины, ретровирусах, вирусе герпеса, аденоассоциированном вирусе или гибридах, содержащих элементы более чем одного вируса. Невирусные системы доставки включают катионные липиды и катионные полимеры и хорошо известны из уровня техники в области доставки ДНК. Также может быть использована физическая доставка, такая как посредством «генного пистолета». Пептид или пептиды, кодируемые нуклеиновой кислотой, могут быть слитым белком, например, с эпитопом, который стимулирует Т-клетки против соответствующего противоположного определяющего комплементарность участка CDR, как описывается выше.

Медикамент по изобретению может также включать один или более адъювантов. Адъюванты – это вещества, которые неспецифически усиливают или потенцируют иммунный ответ (например, иммунные ответы, опосредованные CD8-положительными Т-клетками или хелперными Т-клетками (TH) на антиген, и могут, таким образом, рассматриваться как полезные в медикаменте по настоящему изобретению. Подходящие адъюванты включают, но без ограничения, 1018 ISS, соли алюминия, AMPLIVAX®, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, флагеллин или лиганды TLR5, полученные из флагеллина, лиганд FLT3, ГМ-КСФ, IC30, IC31, имиквимод (ALDARA®), резимиквимод, ImuFact IMP321, интерлейкины, такие как ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-21, интерферон-альфа или бета или их пегилированные производные, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, иммуностимулирующие комплексы ISCOM, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, монофосфорил липид А, Монтанид IMS 1312, Монтанид ISA 206, Монтанид ISA 50V, Монтанид ISA-51, эмульсии «вода в масле» и «масло в воде», OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, векторную систему RepTel®, основанные на поли-(лактид когликолиде) [PLG] и

декстрани микрочастицы, талактоферрин SRL172, виросомы и другие вирусоподобные частицы, YF-17D, VEGF trap, R848, бета-глюкан, Pam3Cys, стимулон Aquila QS21, который получают из сапонины, микобактериальные экстракты и синтетические имитаторы бактериальных клеточных стенок и другие запатентованные адъюванты, такие как Detox компании Ribi, Quil или Superfos. Предпочтительными адъювантами являются такие как адъювант Фрейнда или ГМ-КСФ. Несколько иммунологических адъювантов (например, MF59), специфических для дендритных клеток, и их получение были описаны ранее (Allison and Krummel, 1995). Также могут использоваться цитокины. Несколько цитокинов были непосредственно соотнесены с влиянием на миграцию дендритных клеток к лимфоидным тканям (например, TNF- α), ускоряя созревание дендритных клеток до эффективных, презентующих антиген Т-лимфоцитам, клеток (например, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-4) (патент США № 5 849 589, специально включенный сюда в полном объеме путем ссылки) и действуя как иммуноадъюванты (например, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-23, ИЛ-7, ИНФ-альфа, ИНФ-бета) (Gabrilovich et al., 1996).

Об иммуностимулирующих олигонуклеотидах CpG также сообщалось, что они усиливают эффекты адъювантов в составе вакцин. Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории, авторы полагают, что CpG-олигонуклеотиды при активации врожденной (не приобретенной) иммунной системы действуют с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR), в основном, TLR9. Вызванная CpG активация TLR9 усиливает антиген-специфичные гуморальные и клеточные ответы на широкий спектр антигенов, включая пептидные или белковые антигены, живые или убитые вирусы, вакцины из дендритных клеток, аутологичные клеточные вакцины и полисахаридные конъюгаты как в профилактических, так и терапевтических вакцинах. Более важно то, что улучшается созревание и дифференциация дендритных клеток, приводя к повышенной активации клеток типа TH1 и интенсивной выработке цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) даже при отсутствии помощи со стороны CD4 Т-клеток. Активация TH1, вызванная стимуляцией TLR9, сохраняется даже в присутствии вакцинных адъювантов, таких как квасцы или неполный адъювант Фрейнда (IFA), которые обычно способствуют

активации TH2. CpG-олигонуклеотиды проявляют даже бóльшую адъювантную активность, если они входят в состав или вводятся в организм вместе с другими адъювантами или в таких составах как микрочастицы, наночастицы, липидные эмульсии или в подобных составах, которые в особенности необходимы для инициации сильного ответа, если антиген относительно слаб. Они также ускоряют иммунную реакцию и позволяют снизить дозы антигена приблизительно на два порядка в сравнении с ответами антитела на полную дозу вакцины без CpG, что наблюдалось в некоторых экспериментах (Krieg, 2006). В патенте США № 6 406 705 В1 описывается комбинированное применение CpG-олигонуклеотидов, адъювантов, не включающих нуклеиновые кислоты, и антигена для вызывания антиген-специфического иммунного ответа. Антагонистом CpG TLR9 является dSLIM (иммуномодулятор со структурой типа двуцепочечный стебель-петля) компании Mologen (Берлин, Германия), который является предпочтительным компонентом фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Также могут быть использованы другие молекулы, связывающиеся с TLR, такие как TLR 7, TLR 8 и/или TLR 9, связывающиеся с РНК.

Другие примеры пригодных к использованию адъювантов включают, но без ограничения, химически модифицированные CpG (например, CpR, Idera), аналоги dsРНК, такие как поли-(I:C) и их производные (например, AmpliGen®, Hiltonol®, поли-(ICLC), поли(IC-R), поли(I:C12U), бактериальные ДНК или РНК, отличные от CpG, а также иммуноактивные малые молекулы и антитела, такие как циклофосфамид, сунитиниб, бевацизумаб®, целебрекс, NCX-4016, силденафил, тадалафил, варденафил, сорафениб, темозоломид, темсиролимус, XL-999, CP-547632, пазопаниб, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, анти-CTLA4, другие антитела, нацеленные на основные структуры иммунной системы (например, антитела к CD40, TGFбета, рецептору TNFальфа) и SC58175, которые могут действовать терапевтически и/или как адъюванты. Количества и концентрации адъювантов и добавок, пригодных для использования в контексте настоящего изобретения, могут быть легко определены опытным специалистом без проведения излишних экспериментов.

Предпочтительными адъювантами являются анти-CD40, имиквимод, резиквимод, ГМ-КСФ, циклофосфамид, сунитиниб, бевацизумаб, интерферон-альфа, CpG олигонуклеотиды и их производные, поли-(I:C) и ее производные, РНК, силденафил и составы из твердых микрочастиц с PLG или виросомы.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювант выбран из группы, состоящей из колониестимулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, сарграмостим), циклофосфамид, имиквимод, резиквимод и интерферон-альфа.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювант выбран из группы, состоящей из колониестимулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, сарграмостим), циклофосфамид, имиквимод и резиквимод. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювантом является циклофосфамид, имиквимод или резиквимод. Еще более предпочтительными адъювантами являются монтанид IMS 1312, монтанид ISA 206, монтанид ISA 50V, монтанид ISA-51, поли-ICLC (Hiltonol®) и моноклональные антитела к CD40 или их комбинации.

Эта композиция используется для парентерального введения, такого как подкожное, внутрикожное, внутримышечное или для перорального введения. Для этого пептиды и – факультативно – другие молекулы растворяют или суспендируют в фармацевтически приемлемом, предпочтительно водном, носителе. Помимо того, композиция может содержать вспомогательные вещества, такие как буферы, связующие агенты, балластные вещества, разбавители, ароматизаторы, смазочные вещества и т.д. Пептиды могут быть также введены вместе с иммуностимулирующими агентами, такими как цитокины. Обширный список

вспомогательных веществ, которые могут быть использованы в такой композиции, может быть взят, например, из работы A. Kibbe, «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (Kibbe, 2000). Композиция может использоваться для предупреждения, профилактики и/или лечения аденоматозных или раковых заболеваний. Примеры фармацевтических композиций могут быть взяты, например, из EP2112253.

Важно понимать, что иммунный ответ, вызванный вакциной в соответствии с изобретением, направлен на раковые клетки на различных стадиях клеточного цикла и различных стадиях развития опухоли. Кроме того, атака направлена на различные сигнальные пути, ассоциированные с раковым заболеванием. Это является преимуществом в сравнении с вакцинами, направленными только на одну или немногие мишени, что может привести к тому, что опухоль легко приспособится к такой атаке (ускользание опухоли). Кроме того, не все отдельные опухоли имеют одинаковые паттерны экспрессии антигенов. Поэтому комбинация нескольких опухолеассоциированных пептидов гарантирует, что на каждой отдельной опухоли имеются по меньшей мере некоторые из этих мишеней. Композиция разработана исходя из того, что, как ожидается, каждая опухоль экспрессирует несколько антигенов и охватывает несколько независимых сигнальных путей, необходимых для роста и сохранения опухоли. Таким образом, вакцина в виде «готовой к применению» может быть легко использована для более крупной популяции пациентов. Это означает, что предварительный отбор пациентов для лечения вакциной может быть ограничен HLA-типированием, не требуя никакого дополнительного анализа биомаркеров экспрессии антигена, однако при этом остается гарантия одновременного воздействия на несколько мишеней в виде индуцированного иммунного ответа, что важно для эффективности (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012).

В контексте настоящего описания понятие «каркас» относится к молекуле, которая специфически связывается с (например, антигенной) детерминантой. В одном варианте осуществления каркас способен направлять единицу, к которой он прикреплен (например, (второй) антиген-связывающий элемент) к сайту-мишени,

например, к конкретному виду опухолевых клеток или стромы опухоли, несущих антигенную детерминанту (например, комплекс пептида с МНС в соответствии с настоящей патентной заявкой). В другом варианте осуществления каркас способен активировать пути передачи сигналов за счет его антигена-мишени, например, антигена комплекса Т-клеточного рецептора. Каркасы включают, но без ограничения, антитела и их фрагменты, антигенсвязывающие домены антитела, включающие переменный участок тяжелой цепи антитела и переменный участок легкой цепи антитела, связывающие белки, включающие по меньшей мере один мотив анкиринового повтора и однодоменные антигенсвязывающие (SDAB) молекулы, аптамеры, (растворимые) ТКР и (модифицированные) клетки, такие как аллогенные или аутологичные Т-клетки. Чтобы оценить, является ли молекула каркасом, связывающимся с мишенью, может быть проведен анализ связывания.

«Специфическое» связывание обозначает, что каркас связывается с представляющим интерес комплексом пептида с МНС лучше, чем с другими встречающимися в природе комплексами пептида с МНС, в такой степени, что каркас, снабженный активной молекулой, способной уничтожать клетку, несущую специфическую мишень, не способен уничтожить другую клетку без специфической мишени, но презентирующую другой(ие) комплекс(ы) пептида с МНС. Связывание с другими комплексами пептида с МНС не играет роли, если пептид перекрестно реагирующего комплекса пептида с МНС не является встречающимся в природе, т. е. не образован из человеческого HLA-пептидома. Испытания для оценки потенциала уничтожения клетки-мишени хорошо известны из уровня техники. Они должны проводиться с использованием клеток-мишеней (первичные клетки или клеточные линии) с неизменной презентацией комплексов пептида с МНС или клеток, нагруженных пептидами, таким образом, что будет достигаться уровень встречающихся в природе комплексов пептида с МНС.

Каждый каркас может включать метку, которая обеспечивает возможность обнаружения связанного каркаса за счет определения наличия или отсутствия сигнала, подаваемого меткой. Например, каркас может быть помечен

флуоресцентным красителем или любой другой применимой маркерной молекулы клетки. Такие маркерные молекулы хорошо известны из области техники. Например, флуоресцентное мечение, например, с помощью флуоресцентного красителя, может обеспечивать визуализацию связанного аптамера посредством флуоресцентной или лазерной сканирующей микроскопии или проточной цитометрии.

Каждый каркас может быть конъюгирован со второй активной молекулой, такой как, например, ИЛ-21, антитело к CD3 и антитело к CD28. Для получения дополнительной информации о полипептидных каркасах см., например, раздел уровня техники патентной заявки WO 2014/071978A1 и цитируемую в ней литературу.

Настоящее изобретение далее относится к аптамерам. Аптамеры (см., например, заявку WO 2014/191359 и цитируемую в ней литературу) – это короткие одноцепочечные молекулы нуклеиновых кислот, которые могут сворачиваться в определенные трехмерные структуры и распознавать специфические структуры-мишени. Оказалось, что они представляют собой подходящую альтернативу для разработки таргетной терапии. Как было продемонстрировано, аптамеры селективно связываются с различными сложными мишенями с высокой аффинностью и специфичностью.

Аптамеры, распознающие молекулы, которые находятся на поверхности клеток, были идентифицированы в последнее десятилетие и предоставляют возможность для разработки диагностических и терапевтических подходов. Так как было продемонстрировано, что аптамеры практически не обладают токсичностью и иммуногенностью, они являются многообещающими кандидатами для биомедицинского применения. Действительно, аптамеры, например, аптамеры, распознающие простатический специфический мембранный антиген, были успешно задействованы в таргетной терапии и продемонстрировали

функциональность в моделях с ксенотрансплантатами *in vivo*. Кроме того, были идентифицированы аптамеры, распознающие конкретные опухолевые линии.

Могут быть отобраны ДНК-аптамеры, проявляющие широкий спектр свойств по распознаванию различных раковых клеток, и, в частности, клеток, образованных из солидных опухолей, тогда как неопухолеженные и первичные здоровые клетки не распознаются. Если идентифицированные аптамеры распознают не только конкретный опухолевый подтип, но и взаимодействуют с различными опухолями, это делает возможным применение аптамеров в качестве так называемых диагностических и терапевтических средств широкого спектра действия.

Более того, исследование поведения по связыванию с клетками с помощью проточной цитометрии показало, что аптамеры проявляли очень хорошую кажущуюся аффинность, которая выражалась на наномолярном уровне.

Аптамеры пригодны для диагностических и терапевтических целей. Кроме того, как могло быть продемонстрировано, некоторые аптамеры захватываются опухолевыми клетками и, таким образом, могут действовать в качестве молекулярных носителей для направленной доставки противораковых средств, таких как миРНК, в опухолевые клетки.

Могут быть отобраны аптамеры к сложным мишеням, таким как клетки и ткани и комплексы пептидов, включающих, предпочтительно состоящих из последовательности в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 772, в соответствии с представленным изобретением с молекулой МНС, используя метод cell-SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment - систематическая эволюция лигандов при экспоненциальном обогащении).

Пептиды по настоящему изобретению могут использоваться для получения и разработки специфических антител к комплексам МНС/пептид. Они могут быть

использованы в терапии, нацеливающей токсины или радиоактивные вещества на пораженную ткань. Другим видом использования данных антител может быть «нацеливание» радионуклидов на пораженную ткань в целях визуализации, такой как ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография). Это может помочь в обнаружении небольших метастазов или в определении размера и точной локализации пораженных тканей.

Таким образом, в другом аспекте изобретения предложен способ получения рекомбинантного антитела, специфически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном (предпочтительно пептидом в соответствии с настоящим изобретением), причем способ включает: иммунизацию генетически модифицированного, не являющегося человеком млекопитающего, содержащего клетки, экспрессирующие молекулы указанного главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса с растворимой формой молекулы МНС I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного не являющегося человеком млекопитающего; создание библиотеки фагового отображения, содержащей фаги, экспонирующие белковые молекулы, закодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный, по меньшей мере, один фаг, экспонирует на поверхности указанное антитело, специфически связывающееся с указанным главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном.

В другом аспекте изобретения, таким образом, предложено антитело, которое специфически связывается с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном, где антитело предпочтительно является поликлональным антителом,

моноклональным антителом, биспецифичным антителом и/или химерным антителом.

Соответствующие способы получения таких антител и одноцепочечных главных комплексов гистосовместимости I класса, в равной степени как и другие инструменты для получения данных антител, раскрыты в патентных заявках WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752 и в опубликованных работах (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003), которые все в целях настоящего изобретения в явном виде включены во всей полноте путем ссылки.

Предпочтительно, если антитело связывается с аффинностью связывания ниже 20 наномолей, предпочтительно ниже 10 наномолей, с комплексом, который также называется «специфическим» в контексте настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к пептиду, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 772 или их вариант, который по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, если он идентичен) последовательности с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 772, или их варианту, который индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом, где указанный пептид не является базовым полипептидом полной длины.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 772 или их вариант, который по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, если он идентичен) SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 772, где указанный пептид или его вариант имеет общую длину от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30 и, наиболее предпочтительно, от 8 до 14 аминокислот.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с изобретением, способным связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с изобретением, где пептид состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с изобретением, где пептид модифицирован (химическим способом) и/или включает непептидные связи.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с изобретением, где пептид является частью слитого белка, в частности включающим N-терминальные аминокислоты HLA-DR антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii), или где пептид слит с антителом (или слит с последовательностью антитела), например, таким антителом, которое является специфичным для дендритных клеток.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей пептиды в соответствии с изобретением, при условии, что пептид не является полностью (целиком) человеческим белком.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте в соответствии с изобретением, которая является ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинациями.

Настоящее изобретение далее относится к вектору экспрессии, способному экспрессировать нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду в соответствии с настоящим изобретением, к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением

или к вектору экспрессии в соответствии с настоящим изобретением для применения в медицине, в частности, в лечении рака яичника.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту в соответствии с изобретением или вектор экспрессии в соответствии с изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, которая является антигенпрезентирующей клеткой, предпочтительно – дендритной клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения пептида в соответствии с настоящим изобретением, причем указанный способ включает культивацию клетки-хозяина в соответствии с настоящим изобретением и выделение пептида из указанной клетки-хозяина или его культуральной среды.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки, при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с изобретением, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772 или указанную вариантную аминокислотную последовательность.

Настоящее изобретение далее относится к активированным Т-клеткам, полученным способом в соответствии с настоящим изобретением, где указанные Т-клетки селективно распознают клетку, которая аберрантно экспрессирует

полипептид, включающий аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением, причем способ включает введение пациенту эффективного числа Т-клеток в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к применению любого описанного пептида, нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением, вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки в соответствии с настоящим изобретением или активированного цитотоксического Т-лимфоцита в соответствии с настоящим изобретением в качестве медикамента или в производстве медикамента. Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с настоящим изобретением, где медикамент проявляет противораковую активность.

Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с изобретением, где медикамент является вакциной. Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с изобретением, где медикамент проявляет противораковую активность.

Настоящее изобретение далее относится к применению в соответствии с изобретением, где указанные раковые клетки являются клетками рака яичника или других солидных или гематологических опухолей, таких как гепатоклеточной карциномы, колоректальной карциномы, глиобластомы, рака желудка, рака пищевода, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака поджелудочной железы, почечноклеточной карциномы, рака предстательной железы, меланомы, рака молочной железы, хронического лимфоцитарного лейкоза, неходжкинской лимфомы, острого миелоидного лейкоза, рака желчного

пузыря и холангиокарциномы, рака мочевого пузыря, рака матки, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, мезотелиомы.

Настоящее изобретение далее относится к конкретным белкам-маркерам и биомаркерам, основанным на пептидах в соответствии с настоящим изобретением, в контексте изобретения называемые «мишенями», которые могут быть использованы при постановке диагноза и/или составлении прогноза течения рака яичника. Настоящее изобретение относится также к применению этих новых мишеней для лечения рака.

Понятие «антитело» или «антитела» используется в контексте данного изобретения в широком смысле и включает как поликлональные, так и моноклональные антитела. В дополнение к интактным или «полным» молекулам иммуноглобулина в понятие «антитела» включены также фрагменты (например, участки CDR, фрагменты Fv, Fab и Fc) или полимеры таких молекул иммуноглобулина и гуманизированные версии молекул иммуноглобулина, при условии, что они проявляют любое из желаемых свойств (например, специфически связываются с (поли)пептидным маркером рака яичника, доставляют токсин к клетке рака яичника, экспрессирующей раковый ген-маркер на повышенном уровне и/или ингибируют активность полипептида-маркера рака яичника) в соответствии с изобретением.

Если возможно, антитела по изобретению могут быть куплены в коммерческих источниках. Антитела по изобретению могут быть также получены при использовании хорошо известных способов. Опытному специалисту будет понятно, что для получения антител по изобретению могут использоваться как полипептидные маркеры рака яичника полной длины, так и их фрагменты. Полипептид, необходимый для получения антитела по изобретению, может быть частично или полностью очищенным из природного источника или же может быть получен с использованием методики рекомбинантной ДНК.

Например, кДНК, кодирующая пептид в соответствии с настоящим изобретением, такой как пептид с последовательностью с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772, полипептид или вариант или его фрагмент может быть экспрессирована в прокариотических клетках (например, бактерий) или эукариотических клетках (например, дрожжей, насекомых или клетках млекопитающих), после чего рекомбинантный белок может быть очищен и использован в получении препарата из моноклональных или поликлональных антител, которые специфически связываются с полипептидным маркером рака яичника, использованным для получения антитела по изобретению.

Специалисту данной области будет понятно, что получение двух или более различных наборов моноклональных или поликлональных антител увеличивает вероятность получения антитела со специфичностью и аффинностью, необходимыми для предназначенного для него использования (например, для ELISA, иммуногистохимии, визуализации *in vivo*, терапии на основе иммунотоксина). Антитела испытывают на желаемую для них активность с помощью известных методов в соответствии с целью применения антител (например, ELISA, иммуногистохимия, иммунотерапия и т. д.; для получения дальнейшей информации по генерированию и испытанию антител см., например, Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014)). Например, антитела могут быть исследованы с помощью ELISA или метода иммунного блоттинга (Western-blot), иммуногистохимического окрашивания зафиксированных формалином образцов раковых тканей или замороженных тканевых срезов. После первоначального определения их характеристик *in vitro* антитела, предназначенные для терапевтического или диагностического применения *in vivo* исследуют в соответствии с известными методами клинического исследования.

Понятие «моноклональное антитело» в контексте настоящего изобретения обозначает антитело, полученное из, по существу, гомогенной популяции антител, т. е. отдельные антитела внутри популяции идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут быть представлены в небольших

количествах. Моноклональные антитела в контексте настоящего изобретения специфически включают «химерные» антитела, в которых участок тяжелой и/или легкой цепи идентичен или гомологичен соответствующим последовательностям антител, полученных из конкретного вида или относящихся к конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная(ые) часть(и) цепи идентична(ы) или гомологична(ы) соответствующим последовательностям антител, полученных из другого вида или относящихся к другому классу или подклассу антител, в равной степени как и фрагментов таких антител, пока они проявляют желаемую антагонистическую активность (Патент США № 4 816 567, который включен в настоящее описание в полном объеме).

Моноклональные антитела по изобретению могут быть получены при использовании гибридного метода. В рамках гибридного метода мышь или другое подходящее животное-хозяин обычно иммунизируется иммунизирующим веществом, чтобы инициировать лимфоциты, которые вырабатывают или способны вырабатывать антитела, которые будут специфически связываться с иммунизирующим веществом. Альтернативно лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*.

Моноклональные антитела могут быть также получены с помощью технологий рекомбинантных ДНК, таких как описываемые в патенте США № 4 816 567. ДНК, кодирующая моноклональные антитела по изобретению, может быть легко выделена и секвенирована с помощью стандартных методик (например, при использовании олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи мышиных антител).

In vitro-методы также подходят для получения моновалентных антител. Расщепление антител для получения их фрагментов, в особенности Fab-фрагментов, может быть произведено при использовании стандартных методик, известных из уровня техники. К примеру, расщепление может производиться при использовании папаина. Примеры расщепления под воздействием папаина

описываются в заявке WO 94/29348 и в патенте США № 4 342 566. Расщепление антител под воздействием папаина обычно приводит к двум идентичным фрагментам, связывающимся с антигеном и называемым Fab-фрагментами, каждый из которых имеет отдельный антиген-связывающий сайт и остаточный Fc-фрагмент. В результате обработки пепсином получается фрагмент F(ab')₂ и фрагмент pFc'.

Фрагменты антител, как связанные с другими последовательностями, так и не связанные, могут также включать вставки, делеции, замещения или другие выбранные модификации конкретных участков или аминокислотных остатков при условии, что активность фрагмента незначительно изменена или повреждена по сравнению с немодифицированным антителом или фрагментом антитела. Данные модификации могут внести некоторые дополнительные свойства, такие как добавление/удаление аминокислот, способных к дисульфидному связыванию, увеличение их биологической стойкости, изменение их секреторных характеристик и т. д. В любом случае, фрагмент антитела должен обладать свойством биологической активности, таким как активностью связывания, регуляцией связывания на связывающем домене и т. д. Функциональные или активные участки антитела могут быть идентифицированы при мутагенезе конкретного участка белка с последующей экспрессией и исследованием экспрессированного полипептида. Такие способы полностью очевидны для опытного специалиста данной области и могут включать сайт-специфический мутагенез нуклеиновой кислоты, кодирующей фрагмент антитела.

Антитела по изобретению могут далее включать гуманизированные антитела или человеческие антитела. Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышиных) антител — это химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab' или другие антиген-связывающие субпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела включают человеческие иммуноглобулины (антитело-

реципиент), в которых остатки из комплементарных детерминантных областей (CDR) реципиента замещены остатками из CDR биологических видов, не являющихся человеком (донорское антитело), таких как мыши, крысы или кролики, имеющими желаемую специфичность, аффинность и связывающая способность. В некоторых случаях остатки Fv-каркаса (FR) человеческого иммуноглобулина замещены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Гуманизированные антитела могут также включать остатки, которые не встречаются ни в антителе-реципиенте, ни в импортированном CDR или каркасных последовательностях. Как правило, гуманизированное антитело будет включать по сути все из по меньшей мере одного и, как правило, двух переменных доменов, в которых все или по существу все участки CDR соответствуют таковым нечеловеческого иммуноглобулина, и все или по сути все из участков FR являются таковыми консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Оптимально, чтобы гуманизированное антитело содержало также по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, человеческого иммуноглобулина.

Способы гуманизации нечеловеческих антител хорошо известны из уровня техники. В целом, гуманизированное антитело имеет один или более аминокислотный остаток, введенный в него из источника, не являющегося человеческим. Такие аминокислотные остатки нечеловеческого происхождения часто называются «импортированными» остатками, которые обычно берутся из «импортированного» переменного домена. Гуманизация может быть по существу произведена посредством замены участков CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие «гуманизированные» антитела являются химерными антителами (патент США № 4 816 567), где существенно меньшая часть, чем один интактный человеческий переменный домен была заменена соответствующей последовательностью видов, не являющихся человеком. На практике гуманизированные антитела являются обычно человеческими антителами, в

которых некоторые остатки CDR и, возможно, остатки FR заменены на остатки аналогичных сайтов антител грызунов.

Использоваться могут трансгенные животные (например, мыши), которые способны при иммунизации вырабатывать полный спектр человеческих антител при отсутствии выработки эндогенного иммуноглобулина. Например, было описано, что гомозиготная делеция гена, кодирующего участок присоединения тяжелой цепи антитела у химерных и мутантных мышей зародышевой линии, приводит к полному ингибированию выработки эндогенных антител. Перенос генной матрицы иммуноглобулина клеток зародышевой линии человека в таких мутантных мышей зародышевой линии будет приводить к выработке человеческих антител после антигенной стимуляции. Человеческие антитела могут быть также получены в библиотеках фагового отображения.

Антитела по изобретению предпочтительно вводятся субъекту в фармацевтически приемлемом носителе. Подходящее количество фармацевтически приемлемой соли обычно используется в составе для придания композиции изотоничности. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают физиологический раствор, раствор Рингера и раствор глюкозы. Уровень pH раствора составляет, предпочтительно, от около 5 до около 8 и, более предпочтительно, от около 7 до около 7,5. Кроме того, предлагаются носители, включающие препараты пролонгированного высвобождения, такие как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело, матрицы которых имеют вид профилированных объектов, к примеру, пленки, липосомы или микрочастицы. Для специалиста данной области будет очевидно, что определенные носители могут быть более предпочтительными в зависимости от, например, способа введения и концентрации вводимого антитела.

Антитела могут вводиться субъекту, пациенту или в клетку посредством инъекции (например, внутривенно, внутривенно, подкожно, внутримышечно) или другими способами, такими как вливание, которое гарантирует доставку к кровотоку

эффективным образом. Антитела также могут вводиться внутритуморальными или перитуморальными способами, чтобы вызвать местные, а также и системные терапевтические эффекты. Предпочтительными являются местное или внутривенное введение.

Эффективная дозировка и режим введения антител могут быть определены эмпирически, а принятие таковых решений под силу специалисту данной области. Специалистам данной области будет понятно, что дозировка антител, которые должны быть введены, будет варьироваться в зависимости от, например, субъекта, которому будет вводиться антитело, способа введения, конкретного типа используемого антитела и других вводимых медикаментов. Типичная суточная доза антител при монотерапии антителами может варьироваться от около 1 мкг/кг вплоть до 100 мг/кг массы тела или более в день, в зависимости от факторов, упоминаемых выше. После введения антитела, предпочтительно для лечения рака яичника, эффективность терапевтического антитела может быть оценена различными способами, известными компетентному специалисту данной области. Например, размер, количество и/или распределение рака у субъекта, проходящего лечение, может контролироваться с помощью стандартных методов визуализации опухоли. Введенное в терапевтических целях антитело, которое блокирует рост опухоли, приводит к уменьшению размера и/или предотвращает развитие новых опухолей в сравнении с течением болезни, которое бы имело место без введения антитела, и является эффективным антителом для лечения рака.

В другом аспекте изобретения предложен способ получения растворимого Т-клеточного рецептора (ТКР), распознающего конкретный комплекс пептида и МНС. Такие растворимые Т-клеточные рецепторы могут быть получены из специфических Т-клеточных клонов, и их аффинность может быть повышена за счет мутагенеза, направленного на определяющие комплементарность участки. Для выбора Т-клеточного рецептора может использоваться фаговое отображение (заявка США 2010/0113300, (Liddy et al., 2012)). В целях стабилизации Т-клеточных рецепторов в процессе фагового отображения и в случае практического

применения в качестве лекарственного средства альфа- и бета-цепи могут быть связаны, например, посредством не встречающихся в природе дисульфидных связей, других ковалентных связей (одноцепочечный Т-клеточный рецептор) или с помощью доменов димеризации (Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999). В целях выполнения определенных функций на клетках-мишенях Т-клеточный рецептор может быть связан с токсинами, лекарственными средствами, цитокинами (см., например, заявку США 2013/0115191) и доменами, рекрутирующими эффекторные клетки, такими как анти-CD3 домен, и т. д. Более того, он может быть экспрессирован на Т-клетках, используемых для адоптивного переноса. Дополнительную информацию можно найти в патентных заявках WO 2004/033685A1 и WO 2004/074322A1. Комбинация растворимых ТКР описывается в патентной заявке WO 2012/056407A1. Другие способы получения описаны в патентной заявке WO 2013/057586A1.

Помимо того, пептиды и/или ТКР или антитела или другие связывающиеся молекулы настоящего изобретения могут быть использованы для подтверждения диагноза рака, поставленного патоморфологом на основании исследования биоптата.

Эти антитела или ТКР могут также применяться для диагностики *in vivo*. Как правило, антитело помечают радионуклеотидом (таким как ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^3H , ^{32}P или ^{35}S), так что опухоль может быть локализована с помощью иммуносцинтиграфии. В одном варианте осуществления антитела или их фрагменты связываются с внеклеточными доменами двух или более мишеней белка, выбранного из группы, состоящей из указанных выше белков, при показателе аффинности (K_d) ниже чем 1×10^{-6} М.

Антитела для диагностических целей могут помечаться зондами, подходящими для обнаружения различными способами визуализации. Способы обнаружения зондов включают, но без ограничения, флуоресценцию, световую, конфокальную и электронную микроскопию; магнитно-резонансную томографию и спектроскопию;

флюороскопию, компьютерную томографию и позитронно-эмиссионную томографию. Подходящие зонды включают, но без ограничения, флуоресцеин, родамин, эозин и другие флюорофоры, радиоизотопы, золото, гадолиний и другие лантаноиды, парамагнитное железо, фтор-18 и другие позитронно-активные радионуклиды. Более того, зонды могут быть би- или мультифункциональными и обнаруживаться более чем одним из приведенных способов. Данные антитела могут быть помечены напрямую или опосредованно указанными зондами. Присоединение зондов к антителам включает ковалентное присоединение зонда, внедрение зонда в антитело и ковалентное присоединение хелатирующего соединения для присоединения зонда, среди других широко признанных методов в данной области. Для иммуногистохимических исследований образец пораженной ткани может быть свежим или замороженным или может быть залит парафином и зафиксирован таким консервантом как формалин. Зафиксированный или залитый срез приводят в контакт с помеченным первичным антителом и вторичным антителом, где антитело используется для обнаружения экспрессии белков *in situ*.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ получения активированных Т-клеток *in vitro*, причем способ включает контактирование Т-клеток *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами МНС человека, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки на период времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом Т-клетки, где антиген является пептидом в соответствии с изобретением. Предпочтительно, если с антигенпрезентирующей клеткой применяется достаточное количество антигена.

Предпочтительно, если в клетке млекопитающих не имеется пептидного транспортера TAP или имеется его пониженный уровень или пониженная функциональная активность. Подходящие клетки с дефицитом пептидного транспортера TAP, включают T2, RMA-S и клетки дрозодилы. TAP — это транспортер, связанный с процессингом антигена.

Линия человеческих клеток с недостаточностью T2, на которые загружаются пептиды, имеется в наличии в Американской коллекции типовых культур, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, США под каталожным номером CRL 1992; клеточная линия дрозифилы, линия Schneider 2 имеется в наличии в ATCC под каталожным номером CRL 19863; клеточная линия мыши RMA-S описывается в работе Ljunggren и соавт. (Ljunggren and Karre, 1985).

Предпочтительно, если до трансфекции указанная клетка-хозяин, по существу, не экспрессирует молекулы MHC I класса. Также предпочтительно, если клетка-стимулятор экспрессирует молекулу, важную для обеспечения сигнала костимуляции для Т-клеток, такую как любая из B7.1, B7.2, ICAM-1 и LFA 3. Последовательности нуклеиновых кислот многочисленных молекул MHC I класса и костимуляторных молекул общедоступны в банках данных GenBank и EMBL.

В случае использования эпитопа MHC I класса в качестве антигена, Т-клетки являются CD8-положительными Т-клетками.

Если антигенпрезентирующая клетка трансфицирована для экспрессии такого эпитопа, то предпочтительно, чтобы клетка включала вектор экспрессии, способный экспрессировать пептид, содержащий SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 772 или вариант такой аминокислотной последовательности.

Для получения Т-клеток *in vitro* могут быть использованы многие другие способы. Например, для получения ЦТЛ используются аутологичные опухоль-инфильтрующие лимфоциты. Plebanski и соавт. (Plebanski et al., 1995) для получения Т-клеток использовали аутологичные лимфоциты периферической крови (ЛПК). Кроме того, возможно получение аутологичных Т-клеток посредством нагрузки дендритных клеток пептидом или полипептидом или посредством инфицирования рекомбинантным вирусом. Для получения аутологичных Т-клеток также можно использовать В-клетки. Кроме того, для получения аутологичных Т-клеток могут быть использованы макрофаги, нагруженные пептидом или

полипептидом или инфицированные рекомбинантным вирусом. S. Walter и соавт. (Walter et al., 2003) описывают прайминг Т-клеток *in vitro* с использованием искусственных антигенпрезентирующих клеток (иАПК), что является также подходящим способом получения Т-клеток против выбранного пептида. В настоящем изобретении иАПК были получены прикреплением предварительно образованных комплексов МНС-пептид к поверхности полистироловых частиц (микросфер) с помощью биохимического способа с биотином-стрептавидином. Данная система допускает точный контроль плотности МНС на иАПК, который позволяет селективно вызвать высоко- или низкоавидные антигенспецифические Т-клеточные ответы с высокой эффективностью в образцах крови. Кроме комплексов МНС-пептид, иАПК должны нести другие белки с костимуляторной активностью, такие как антитела к CD28, прикрепленные к их поверхности. Кроме того, такая основанная на иАПК система часто требует добавления соответствующих растворимых факторов, к примеру, цитокинов, таких как интерлейкин-12.

При получении Т-клеток могут быть также использованы аллогенные клетки, и этот способ подробно описывается в патентной заявке WO 97/26328, включенной сюда путем ссылки. Например, кроме клеток дрозиды и Т2-клеток, для презентации антигенов могут использоваться другие клетки, такие как клетки яичника китайского хомяка (CHO), бакуловирус-инфицированные клетки насекомых, бактерии, дрожжи и инфицированные осповакциной клетки-мишени. Кроме того, могут быть использованы растительные вирусы (см., например, работу Porta и соавт. (Porta et al., 1994) в которой описывается разработка мозаичного вируса китайской вигны как высокопродуктивной системы презентации чужеродных пептидов.

Активированные Т-клетки, которые направлены против пептидов по изобретению, пригодны для терапии. Таким образом, в другом аспекте изобретения предложены активированные Т-клетки, получаемые вышеупомянутыми способами по изобретению.

Активированные Т-клетки, полученные с помощью приведенного выше способа, будут селективно распознавать клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 772.

Предпочтительно, чтобы Т-клетка распознавала клетку при взаимодействии посредством ее ТКР с комплексом HLA/пептид (например, при связывании). Т-клетки пригодны для способа уничтожения клеток-мишеней у пациента, клетки-мишени которого аберрантно экспрессируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность по изобретению, где пациенту вводится эффективное число активированных Т-клеток. Т-клетки, которые введены пациенту, могут быть получены от пациента и активироваться, как описывалось выше (т.е. они являются аутологичными Т-клетками). Альтернативно Т-клетки получают не от пациента, а от другого индивида. Разумеется, предпочтительно, если индивид является здоровым индивидом. Под «здоровым индивидом» авторы изобретения имеют в виду, что индивид имеет хорошее общее состояние здоровья, предпочтительно, чтобы он имел компетентную иммунную систему и, более предпочтительно, не страдал ни одним заболеванием, которое можно легко проконтролировать и выявить.

Клетками-мишенями *in vivo* для CD8-положительных Т-клеток в соответствии с настоящим изобретением могут быть клетки опухоли (которые иногда экспрессируют молекулы MHC II класса) и/или стромальные клетки, окружающие опухоль (опухолевые клетки) (которые иногда также экспрессируют молекулы MHC II класса;; (Dengjel et al., 2006)).

Т-клетки по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в терапевтической композиции. Таким образом, в изобретении предложен также способ уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий

аминокислотную последовательность по изобретению, причем способ включает введение пациенту эффективного числа Т-клеток, как определено выше.

Под понятием «аберрантно экспрессированный» авторы изобретения подразумевают также, что полипептид экспрессирован в избытке по сравнению с уровнями экспрессии в нормальных тканях, или что ген является «молчащим» в ткани, из которой образовалась опухоль, однако он экспрессирован в опухоли. Под понятием «экспрессирован в избытке» авторы изобретения понимают, что полипептид представлен на уровне, который, по меньшей мере, в 1,2 раза выше уровня, представленного в нормальной ткани; предпочтительно, по меньшей мере, в 2 раза и, более предпочтительно, по меньшей мере, в 5 или 10 раз выше уровня, представленного в нормальной ткани.

Т-клетки могут быть получены способами, известными из уровня техники, к примеру, теми, что описаны выше.

Протоколы для этого так называемого адоптивного переноса Т-клеток хорошо известны из уровня техники. С обзорами можно ознакомиться в работах Gattinoni и соавт. и Morgan и соавт. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006).

Другой аспект настоящего изобретения включает применение пептидов в комплексе с МНС для получения Т-клеточного рецептора, нуклеиновая кислота которого клонирована и введена в клетку-хозяин, предпочтительно Т-клетку. Данная сконструированная Т-клетка может быть затем введена пациенту для лечения рака.

Любая молекула по изобретению, т. е. пептид, нуклеиновая кислота, антитело, вектор экспрессии, клетка, активированная Т-клетка, Т-клеточный рецептор или нуклеиновая кислота, кодирующая его, пригодна для лечения нарушений, характеризующихся клетками, ускользающими от иммунного ответа. Поэтому любая молекула по настоящему изобретению может применяться в качестве

медиамента или в производстве медиамента. Молекула может быть использована сама по себе или в комбинации с другой(ими) молекулой(ами) по изобретению или известной(ыми) молекулой(ами).

В настоящем изобретении также предложен комплект, включающий:

- (а) контейнер, который содержит фармацевтическую композицию, как описанная выше, в виде раствора или в лиофилизированной форме;
- (б) факультативно – второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава; и
- (в) факультативно – инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению раствора и/или по применению лиофилизированного состава.

Кроме того, комплект может также включать один или более (iii) буферов, (iv) разбавителей, (v) фильтров, (vi) игл или (v) шприцев. Контейнер является, предпочтительно, бутылкой, флаконом, шприцем или пробиркой; и он может быть контейнером многоразового применения. Фармацевтическая композиция предпочтительно является лиофилизированной.

Комплект согласно настоящему изобретению предпочтительно включает лиофилизированный состав по настоящему изобретению в подходящем контейнере и инструкции для его восстановления и/или по его применению. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы, (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как двухкамерные шприцы) и пробирки. Контейнер может быть изготовлен из разных материалов, таких как стекло или пластмасса. Предпочтительно, если комплект и/или контейнер содержит(ат) инструкции по применению контейнера или связанные с ним инструкции, которые дают указания по восстановлению и/или применению. Например, на этикетке может быть указано, что лиофилизированный состав должен быть восстановлен до таких концентраций пептидов, как описано выше. На этикетке далее может быть указано, что состав применяется или предназначается для подкожного введения.

Контейнер с составом может быть флаконом многоразового использования, который позволяет повторное введение (например, от 2 до 6 введений) восстановленного состава. Комплект может дополнительно включать второй контейнер, включающий подходящий разбавитель (например, раствор бикарбоната натрия).

После смешивания разбавителя и лиофилизированного состава окончательная концентрация пептида в восстановленном составе составляет предпочтительно по меньшей мере 0,15 мг/мл/пептида (=75 мкг) и, предпочтительно, не более чем 3 мг/мл/пептида (=1500 мкг). Комплект может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой и с точки зрения пользователя, включая другие буферы, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению.

Комплекты по настоящему изобретению могут включать один контейнер, который содержит лекарственную форму фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением с другими компонентами или без них (например, другие соединения или фармацевтические композиции этих других соединений) или может иметь отдельные контейнеры для каждого компонента.

Комплект по изобретению предпочтительно включает состав по изобретению, упакованный для применения в комбинации с совместным введением второго соединения (такого как адъюванты (например, ГМ-КСФ), химиотерапевтического средства, природного продукта, гормона или антагониста, средства против ангиогенеза или ингибитора ангиогенеза; апоптоз-индуцирующего средства или хелатора) или их фармацевтической композиции. Компоненты комплекта до введения пациенту могут быть предварительно смешаны, или же каждый компонент может находиться в отдельном контейнере. Компоненты комплекта могут быть предоставлены в виде одного или нескольких жидких растворов, предпочтительно, водного раствора, более предпочтительно, стерильного водного раствора. Компоненты комплекта также могут быть предоставлены в виде твердой

формы, которая может быть превращена в жидкость при добавлении подходящих растворителей, которые, предпочтительно, предоставляются в другом, отдельном, контейнере.

Контейнер терапевтического комплекта может быть флаконом, пробиркой, колбой, бутылкой, шприцем или любыми другими средствами, заключающими в себе твердое вещество или жидкость. Обычно, если имеется более одного компонента, комплект содержит второй флакон или другой контейнер, что позволяет произвести отдельное введение. Комплект может также содержать другой контейнер для фармацевтически приемлемой жидкости. Лечебный комплект будет предпочтительно содержать аппарат (например, одну или более игл, шприцы, глазные пипетки, пипетки и т. д.), который обеспечивает введение веществ по изобретению, которые являются компонентами настоящего комплекта.

Настоящий состав подходит для введения пептидов любым приемлемым способом, таким как оральный (энтеральный), назальный, глазной, подкожный, внутрискожный, внутримышечный, внутривенный или чрескожный способ. Предпочтительно, чтобы введение было п/к и, наиболее предпочтительно, введение в/к с помощью инфузионного насоса.

Так как пептиды по изобретению были выделены из клеток рака яичника, медикамент по изобретению предпочтительно используется для лечения рака яичника.

Кроме того, настоящее изобретение далее относится к способу получения персонализированного фармацевтического препарата для отдельного пациента, включающий производство фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере один пептид, выбранный из хранилища предварительно прошедших скрининг пептидов TUMAP, где по меньшей мере один пептид, используемый в фармацевтической композиции, выбран по его пригодности для отдельного пациента. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция

является вакциной. Способ может быть адаптирован для получения Т-клеточных клонов для дальнейшего применения, например, при выделении ТКР или растворимых антител или других методов лечения.

«Персонализированный фармацевтический препарат» подразумевает разработанные специально для отдельного пациента терапевтические средства, которые будут применяться исключительно для лечения такого пациента, включая активно персонализированные противораковые вакцины и средства адоптивной клеточной терапии с использованием аутологичной ткани пациента.

В контексте настоящего изобретения термин «хранилище» относится к группе или набору пептидов, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и/или избыточную презентацию в конкретном виде опухоли. Понятие «хранилище» не подразумевает, что конкретные пептиды, включенные в вакцину, были изготовлены заблаговременно и хранились в реальном помещении, хотя эта возможность также принимается во внимание. Во внимание определено принимается тот факт, что пептиды могут быть изготовлены *de novo* для каждой производимой индивидуализированной вакцины, или могут быть получены заранее и находиться на хранении. Хранилище (например, в форме банка данных) состоит из опухолеассоциированных пептидов, которые в высокой степени избыточно экспрессировались в опухолевой ткани пациентов с раком яичника с различными HLA-A, HLA-B и HLA-C-аллелями. Оно может содержать пептиды, связанные с молекулами MHC I класса и MHC II класса или удлиненные пептиды, связанные с молекулами MHC I класса. Помимо опухолеассоциированных пептидов, собранных из нескольких тканей рака яичника, хранилище может содержать маркерные пептиды HLA-A*02, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-B*08 и HLA-B*44. Эти пептиды позволяют произвести количественное сравнение интенсивности Т-клеточного иммунного ответа, индуцированного пептидами TUMAP, и, следовательно, позволяют сделать важный вывод о способности вакцины вызывать противоопухолевые ответы. Во-вторых, они выполняют функцию важных пептидов положительного контроля, полученных «не из собственного» антигена в

случае, если у пациента не наблюдаются вызванные вакциной Т-клеточные ответы на пептиды TUMAP, полученные из «собственных» антигенов. И в-третьих, оно может позволить сделать заключения относительно статуса иммунокомпетентности пациента.

Пептиды TUMAP для хранилища были идентифицированы с помощью интегрированного подхода функциональной геномики, комбинирующего анализ экспрессии генов, масс-спектрометрию и Т-клеточную иммунологию (XPresident®). Этот подход гарантирует, что только те пептиды TUMAP, которые действительно присутствуют в большом проценте опухолей, но не экспрессируются или экспрессируются лишь минимально на нормальной ткани, были выбраны для последующего анализа. В целях первоначального отбора пептидов образцы ткани рака яичника пациентов и кровь здоровых доноров были проанализированы поэтапно:

1. HLA-лиганды из злокачественного материала идентифицировали с помощью масс-спектрометрии.
2. Для идентификации экспрессированных в избытке генов в злокачественной ткани (рак яичника) по сравнению с рядом нормальных органов и тканей применяли анализ экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома.
3. Идентифицированные HLA-лиганды сравнивали с данными по экспрессии генов. Пептиды, презентуемые на опухолевой ткани, предпочтительно кодируемые селективно экспрессированными или экспрессированными в избытке генами, выявленными на этапе 2, считали подходящими TUMAP-кандидатами для мультипептидной вакцины.
4. Было произведено изучение литературы для выявления дополнительных свидетельств, подтверждающих релевантность идентифицированных в качестве TUMAP пептидов.
5. Релевантность избыточной экспрессии на уровне мРНК подтверждали повторным обнаружением выбранных на этапе 3 пептидов TUMAP на опухолевой ткани и отсутствием (или нечастым обнаружением) на здоровых тканях.

6. В целях оценки того, может ли быть осуществима индукция *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, были проведены анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров, а также пациентов, больных раком яичника.

В одном из аспектов пептиды предварительно прошли скрининг на иммуногенность до их включения в хранилище. В качестве примера, но не для ограничения изобретения, иммуногенность пептидов, включенных в хранилище, определяется способом, включающим прайминг Т-клеток *in vitro* посредством повторных стимуляций CD8⁺ Т-клеток здоровых доноров клетками, презентирующими искусственный антиген, нагруженными комплексами пептид-МНС и антителами к CD28.

Этот способ является предпочтительным для редких видов рака и пациентов с редким профилем экспрессии. В отличие от мультипептидных коктейлей с постоянным составом, уже разработанных на данное время, «хранилище» позволяет достигнуть существенно более высокого соответствия фактической экспрессии антигенов в опухоли составу вакцины. Выбранные отдельные пептиды или комбинации из нескольких «готовых к применению» пептидов будут использоваться для каждого пациента в рамках мультитаргетного подхода. Теоретически, подход, основанный на выборе, например, 5 различных антигенных пептидов из библиотеки из 50 экземпляров, уже приведет приблизительно к 17 миллионам возможных составов лекарственного препарата (ЛП).

В одном аспекте для включения в вакцину пептиды выбирают по их пригодности для отдельного пациента на основе способа в соответствии с настоящим изобретением, как описано в настоящем документе или как изложено ниже.

Фенотип HLA, данные транскриптомики и протеомики собирают с опухолевого материала и образцов крови пациентов для идентификации наиболее подходящих пептидов для каждого пациента, в состав которых входят пептиды TUMAP как из

хранилища, так и уникальные для пациента (т. е. мутированные). Выбирать будут те пептиды, которые селективно или избыточно экспрессируются в опухолях пациентов и, где это возможно, проявляют сильную иммуногенность *in vitro* при анализе с индивидуальными МКПК пациента.

Предпочтительно, чтобы пептиды, включенные в вакцину, были идентифицированы способом, включающим: (а) идентификацию опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента; (б) сравнение идентифицированных на этапе (а) пептидов с хранилищем (банком данных) пептидов, как описано выше; и (в) выбор по меньшей мере одного пептида из хранилища (банка данных), который коррелирует с опухолеассоциированным пептидом, идентифицированным у пациента. Например, пептиды TUMAP, презентируемые опухолевым образцом, идентифицируют с помощью: (а1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и (а2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с молекулами МНС I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов МНС, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью. Предпочтительно, если последовательности лигандов МНС идентифицируются с помощью элюирования связанных пептидов из молекул МНС, выделенных из опухолевого образца, и секвенирования элюированных лигандов. Предпочтительно, если опухолевый образец и нормальная ткань получены от одного и того же пациента.

Помимо этого, или в качестве альтернативы этому, при выборе пептидов с использованием модели хранилища (банка данных) пептиды TUMAP могут быть идентифицированы у пациента *de novo* и затем быть включены в вакцину. В качестве одного примера: пептиды-кандидаты TUMAP могут быть идентифицированы у пациента с помощью (а1) сравнения данных по экспрессии в

опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или абберрантно; и (a2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с молекулами МНС I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов МНС, которые получены из белков, избыточно или абберрантно экспрессируемых опухолью. В качестве другого примера: могут быть идентифицированы белки, имеющие мутации, являющиеся уникальными для опухолевого образца, соотносимого с соответствующей нормальной тканью отдельного пациента, и могут быть идентифицированы пептиды TUMAP, специфической мишенью которых является мутация. Например, геном опухоли и соответствующей нормальной ткани могут быть секвенированы методом полногеномного секвенирования: для обнаружения несинонимичных мутаций на кодирующих белок участках генов геномную ДНК и РНК экстрагируют из опухолевых тканей, а нормальную, не имеющую мутаций геномную ДНК зародышевой линии экстрагируют из мононуклеарных клеток периферической крови (МПК). Применяемый подход секвенирования нового поколения (NGS) заключается в повторном секвенировании кодирующих белок участков (повторное секвенирование экзона). В этих целях экзонную ДНК из человеческих образцов фиксируют с помощью поставляемых изготовителем наборов для обогащения целевыми фрагментами, за чем следует секвенирование, например, с помощью системы HiSeq2000 (Illumina). В дополнение к этому опухолевую мРНК секвенируют для прямого количественного определения генной экспрессии и подтверждения того, что мутировавшие гены экспрессированы в опухолях пациентов. Считывание полученных в результате миллионов последовательностей осуществляется алгоритмами программного обеспечения. Получаемый список содержит мутации и экспрессию генов. Опухолеспецифические соматические мутации определяют сравнением с вариантами зародышевой линии из МПК и устанавливают приоритетность. Идентифицированные *de novo* пептиды могут быть затем испытаны на иммуногенность, как описывается выше в случае хранилища, и

пептиды-кандидаты TUMAP, обладающие подходящей иммуногенностью, выбирают для включения в вакцину.

В отдельном варианте осуществления изобретения пептиды, включенные в вакцину, идентифицируют с помощью: (а) идентификации опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента способами, описанными выше; (б) сравнения пептидов, идентифицированных на этапе (а) с хранилищем пептидов, как описано выше, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и избыточную презентацию в опухолях по сравнению с соответствующими нормальными тканями; (в) выбора по меньшей мере одного пептида из хранилища, который коррелирует с опухолеассоциированным пептидом, идентифицированным у пациента; и (г) факультативно, выбора по меньшей мере одного пептида, идентифицированного *de novo* на этапе (а) с подтверждением его иммуногенности.

В отдельном варианте осуществления изобретения пептиды, включенные в вакцину, идентифицируют с помощью: (а) идентификации опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента; и (б) выбора по меньшей мере одного пептида, идентифицированного *de novo* на этапе (а) и подтверждения его иммуногенности.

После того, как отобраны пептиды для персонализированной вакцины на основе пептидов, изготавливают вакцину. Вакцина – это предпочтительно жидкая лекарственная форма, состоящая из отдельных пептидов, растворенных в ДМСО в концентрации 20-40%, предпочтительно около 30-35%, такой как около 33% ДМСО.

Каждый пептид, включаемый в продукт, растворяют в ДМСО. Концентрация отдельных пептидных растворов должна выбираться в зависимости от числа пептидов, предназначенных для включения в продукт. Растворы отдельных пептидов в ДМСО смешивают в равном соотношении для получения раствора, содержащего все пептиды, предназначенные для включения в продукт, с

концентрацией ~2,5 мг/мл на пептид. Смешанный раствор затем разбавляют водой для инъекций в соотношении 1:3 для достижения концентрации 0,826 мг/мл на пептид в 33% ДМСО. Разбавленный раствор фильтруют через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Получают конечный нерасфасованный раствор.

Конечный нерасфасованный раствор разливают во флаконы и хранят при -20°C до использования. Один флакон содержит 700 мкл раствора, содержащего 0,578 мг каждого пептида. Из них 500 мкл (прибл. 400 мкг на пептид) будут вводить с помощью внутрикожной инъекции.

Кроме того, пептиды по настоящему изобретению пригодны не только для лечения рака, но и также в качестве диагностических средств. Так как пептиды были получены из клеток рака яичника, и так как было определено, что данные пептиды не присутствуют или присутствуют в небольшом количестве в нормальных тканях, то эти пептиды могут быть использованы для диагностики наличия рака.

Присутствие заявленных пептидов на тканевых биоптатах и в образцах крови может помочь патоморфологу в постановке диагноза рака. Выявление конкретных пептидов с помощью антител, масс-спектрометрии или других методов, известных из уровня техники, могут дать патоморфологу свидетельства того, что образец ткани является злокачественной или воспаленной или пораженной заболеванием вообще, или же может использоваться в качестве биомаркера рака яичника. Присутствие групп пептидов может позволить классифицировать или выделить подклассы пораженных тканей.

Обнаружение пептидов на образцах пораженной заболеванием ткани может позволить принять решение о пользе от терапии, воздействующей на иммунную систему, в особенности, если Т-лимфоциты, как известно или ожидается, задействованы в механизме действия. Отсутствие экспрессии МНС является хорошо описанным механизмом, при котором инфицированные или злокачественные клетки уклоняются от иммунного контроля. Таким образом,

присутствие пептидов показывает, что этот механизм не используется проанализированными клетками.

Пептиды по настоящему изобретению могут использоваться в анализе ответов лимфоцитов на действие этих пептидов, таких как Т-клеточные ответы или ответы в виде антител к пептиду или пептиду в комплексе с молекулами МНС. Данные ответы лимфоцитов могут использоваться в качестве прогностических маркеров для принятия решения о дальнейших этапах терапии. Данные ответы могут также использоваться в качестве суррогатных маркеров ответов в иммунотерапевтических подходах, направленных на индуцирование ответов лимфоцитов с помощью различных средств, например, вакцинации белком, нуклеиновыми кислотами, аутологичными материалами, адоптивным переносом лимфоцитов. В условиях, когда проводится генная терапия, в целях оценки побочных эффектов могут быть проанализированы ответы лимфоцитов на пептиды. Мониторинг реакций лимфоцитов может также быть ценным инструментом для обследований в рамках последующего наблюдения после трансплантации, к примеру, для выявления реакций «хозяин против трансплантата» и «трансплантат против хозяина».

Настоящее изобретение будет описано ниже с помощью примеров, которые описывают его предпочтительные варианты осуществления, со ссылкой на сопровождающие фигуры, тем не менее, не ограничивая объема изобретения. В соответствии с целями настоящего изобретения все цитируемые источники включены в данное описание во всей полноте путем ссылки.

ФИГУРЫ

На Фигурах 1А – S представлены примеры профилей экспрессии исходных генов настоящего изобретения, которые экспрессированы в избытке в различных раковых образцах. Опухолевые (черные точки) и нормальные (серые точки) образцы сгруппированы по органам происхождения, а на диаграммах размаха («ящик с усами») представлены медиана, 25-ый и 75-ый процентиля (ящик) и минимум и

максимум (усы) значений RPKM. Нормальные органы расположены в соответствии с категориями риска. RPKM = число ридов на тысячу пар нуклеотидов, отнесенное на миллион картированных ридов. Нормальные образцы: клетки крови; кровен. сосуды: кровеносные сосуды; головной мозг; сердце; печень; легкие; жировая ткань; надпочечник; желчн. прот.: желчные протоки; мочев. п.: мочевого пузыря; КМ: костный мозг; хрящевая ткань; пищевод; глаз; желчн. п.: желчный пузырь; голова и шея; почка; толст. киш.: толстый кишечник; ЛУ: лимфатический узел; нерв; подж. железа: поджелудочная железа; парацит.: парациитовидная железа; гипофиз; скел. мышца: скелетная мышца; кожа; тонк. киш.: тонкая кишка; селезенка; желудок; шитов. жел.: щитовидная железа; трахея; мочев. п.: мочевого пузыря; молочн. жел.: молочная железа; яичник; плацента; предст. жел.: предстательная железа; семенник; вилочк. жел.: вилочковая железа; матка. Опухолевые образцы: ОМЛ: острый миелоидный лейкоз; РМЖ: рак молочной железы; ХЛЛ: хронический лимфоцитарный лейкоз; КРК: колоректальный рак; РЖП: рак желчного пузыря; ГБМ: глиобластома; РЖ: рак желудка; ГKK: гепатоклеточная карцинома; ПлККГШ: рак головы и шеи; МЕЛ: меланома; НХЛ: неходжкинская лимфома; НМРЛ: немелкоклеточный рак легких; РЯ: рак яичника; РЮЖП: рак кардиального отдела желудка и пищевода; РП: рак пищевода; РПЖ: рак поджелудочной железы; РПрЖ: рак предстательной железы; ПКК: почечно-клеточная карцинома; МРЛ: мелкоклеточный рак легких; КМП: карцинома мочевого пузыря; РЭМ: рак эндометрия и матки. Фигура 1A) символ гена: CT45A2, пептид: KYEKIFEML (SEQ ID No.: 12), Фигура 1B) символ гена: NLRP2, пептид: VLYGPAGLGK (SEQ ID No.: 27), Фигура 1C) символ гена: NLRP7, пептид: LLDEGAMLLY (SEQ ID No.: 31), Фигура 1D) символ гена: HTR3A, пептид: GLLQELSSI (SEQ ID No.: 66), Фигура 1E) символ гена: VTCN1, пептид: KVVSVLYNV (SEQ ID No.: 75), Фигура 1F) символ гена: CYP2W1, пептид: RYGPVFTV (SEQ ID No.: 98), Фигура 1G) символ гена: MMP11, пептид: LLQPPPLLAR (SEQ ID No.: 98), Фигура 1H) символ гена: MMP12, пептид: FVDNQYWRY (SEQ ID No.: 115), Фигура 1I) символ гена: CTAG2, пептид: APLPRPGAVL (SEQ ID No.: 119), Фигура 1J) символ гена: FAM111B, пептид: KPSESIYSAL (SEQ ID No.: 123), Фигура 1K) символ гена: CCNA1, пептид: HLLLKVLAFL (SEQ ID No.: 151), Фигура 1L) символ гена: FAM83H, пептид: HVKEKFL

(SEQ ID No.: 156), Фигура 1M) символ гена: MAGEA11, пептид: KEVDPTSHSY (SEQ ID No.: 194), Фигура 1N) символ гена: MMP11, пептид: YTFRYPLSL (SEQ ID No.: 227), Фигура 1O) символ гена: ZNF560, пептид: VFVSFSSLF (SEQ ID No.: 255), Фигура 1P) символ гена: IGF2BP1, пептид: ISYSGQFLVK (SEQ ID No.: 266), Фигура 1Q) символ гена: CLDN6, пептид: LPMWKVTAF (SEQ ID No.: 303), Фигура 1R) символ гена: IGF2BP3, пептид: IEALSGKIEL (SEQ ID No.: 413), Фигура 1S) символ гена: PRAME, пептид: EEQYIAQF (SEQ ID No.: 432).

На Фигурах 1T – V представлены примеры профилей экспрессии исходных генов настоящего изобретения, которые экспрессированы в избытке в различных раковых образцах. Опухолевые (черные точки) и нормальные (серые точки) образцы сгруппированы по органам происхождения. на диаграммах размаха («ящик с усами») представлены медиана, 25-ый и 75-ый процентиля (ящик) значений RPKM плюс усы, которые распространяются до самой низкой точки данных, всё еще в пределах 1,5 межквартильного диапазона (IQR) нижнего квартиля и до наивысшей точки данных, всё еще в пределах 1,5 IQR верхнего квартиля. Нормальные органы расположены в соответствии с категориями риска. FPKM = фрагментов на тысячу пар оснований на миллион картированных ридов. Нормальные образцы: *клетки крови; кровен. сосуды* (кровеносные сосуды); *головной мозг; сердце; печень; легкое; жировая ткань; надпочечник; желчн. прот.* (желчные протоки); *мочев. п.* (мочевой пузырь); *КМ* (костный мозг); *хрящевая ткань; пищевод; глаз; желчн. пуз.* (желчный пузырь); *голова и шея; толст. киш.* (толстая кишка); *тонк. киш.* (тонкая кишка); *почка; ЛУ* (лимфатический узел); *периф. нерв* (периферический нерв); *подж. железа* (поджелудочная железа); *паращит.* (паращитовидная железа); *брюшина; гипофиз; плевра; скел. мышца* (скелетная мышца); *кожа; селезенка; желудок; щитов. жел.* (щитовидная железа); *трахея; мочеточник; молочн. жел.* (молочная железа); *яичник; плацента; предст. жел.* (предстательная железа); *семенник; вилочк. жел.* (вилочковая железа); *матка*. Опухолевые образцы: *ОМЛ* (острый миелоидный лейкоз); *РМЖ* (рак молочной железы); *ХГК* (холангиоцеллюлярная карцинома); *ХЛЛ* (хронический лимфоцитарный лейкоз); *КРК* (колоректальный рак); *РЖП* (рак желчного пузыря); *ГБМ* (глиобластома); *РЖ* (рак желудка); *ГКК* (гепатоклеточная карцинома); *ПлККГШ* (плоскоклеточная карцинома

головы и шеи); *МЕЛ* (меланома); *НХЛ* (неходжкинская лимфома); *НМРЛадено* (немелкоклеточный рак легких - аденокарцинома); *НМРЛдругие* (образцы НМРЛ, которые не могут быть однозначно отнесены к НМРЛадено и НМРЛплоск); *НМРЛплоск* (плоскоклеточный немелкоклеточный рак легких); *РЯ* (рак яичника); *РП* (рак пищевода); *РПЖ* (рак поджелудочной железы); *РПрЖ* (рак предстательной железы); *ПКК* (почечноклеточная карцинома); *МПЛ* (мелкоклеточный рак легких); *КМП* (карцинома мочевого пузыря); *РЭМ* (рак эндометрия и матки). Фигура 1Т) символ гена: MAGEA4, пептид: SPDAESLRFREALSNKVDEL (SEQ ID No.: 597), Фигура 1U) символ гена: MAGEA4, пептид: LSNKVDELAHFLLRK (SEQ ID No.: 601), Фигура 1V) символ гена: MAGEB3, пептид: KLITQDLVKLKYLEYRQ (SEQ ID No.: 604).

На Фигуре 2 представлены типичные результаты пептид-специфических ответов *in vitro* CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*02+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*02 в комплексе с пептидом с последовательностью SeqID No 773 (ALYGKLLKL, Seq ID NO: 773) (А, левая секция. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимерами A*02/SeqID No 773 (А). Правая секция (А) представляет собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*02. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 3 представлены типичные результаты пептид-специфических ответов *in vitro* CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*24+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*24 в комплексе с пептидом с последовательностью SeqID No 774 (А, левая секция). После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с

пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимерами A*24/SeqID No 774 (VYVDDIYVI, Seq ID NO: 774) (A). Правая секция (A) представляет собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*24. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 4 представлены типичные результаты пептид-специфических ответов *in vitro* CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*02+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*02 в комплексе с пептидом SLLLPSIFL с последовательностью SeqID No 67 (A, левая секция) и пептидом KVVSVLYNV с последовательностью Seq ID No 75 (B, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров A*02/SeqID No 67 (A) или A*02/SeqID No 75 (B). Правые секции (A и B) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*02. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 5 представлены типичные результаты пептид-специфических ответов *in vitro* CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*24+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*24 в комплексе с пептидом SYSDLHYGF с последовательностью SeqID No 11 (A, левая секция) и пептидом SYNEHWNYL с последовательностью

Seq ID No 79 (B, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров A*24/SeqID No 11 (A) или A*24/SeqID No 79 (B). Правые секции (A и B) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*24. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 6 представлены типичные результаты ответов *in vitro* пептид-специфических CD8+ Т-клеток здорового HLA-B*07+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-B*07 в комплексе с пептидом SPTFHLTL с последовательностью SeqID No 33 (A, левая секция) и пептидом KPGTSYRVTL с последовательностью Seq ID No 40 (B, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров B*07/SeqID No 33 (A) или B*07/SeqID No 40 (B). Правые секции (A и B) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и B*07. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 7 представлены типичные результаты ответов *in vitro* пептид-специфических CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*01+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*01 в комплексе с пептидом QLDSNRLTY с

последовательностью SeqID No 113 (А, левая секция) и пептидом FVDNQYWRY с последовательностью Seq ID No 115 (В, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров A*01/SeqID No 113 (А) или A*01/SeqID No 115 (В). Правые секции (А и В) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*01. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 8 представлены типичные результаты ответов *in vitro* пептид-специфических CD8+ Т-клеток здорового HLA-A*03+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*03 в комплексе с пептидом GMMKGGIRK с последовательностью SeqID No 23 (А, левая секция) и пептидом KVAGERYVYK с последовательностью Seq ID No 90 (В, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров A*03/SeqID No 23 (А) или A*03/SeqID No 90 (В). Правые секции (А и В) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*03. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

На Фигуре 9 представлены типичные результаты ответов *in vitro* пептид-специфических CD8+ Т-клеток здорового HLA-B*44+ донора. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными

антителами к CD28 и HLA-B*44 в комплексе с пептидом AESIPTVSF с последовательностью SeqID No 200 (A, левая секция) и пептидом EEKVFPSPWL с последовательностью Seq ID No 211 (B, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью двойного окрашивания мультимеров B*44/SeqID No 200 (A) или B*44/SeqID No 211 (B). Правые секции (A и B) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и B*44. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер-положительных клеток среди CD8+ лимфоцитов.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1:

Идентификации опухлеассоциированных пептидов, презентируемых на поверхности клетки

Образцы тканей

Опухолевые ткани пациентов и нормальные ткани были получены из Университетской клиники г. Тюбинген (Тюбинген, Германия). Перед проведением хирургической операции или аутопсии было получено информированное согласие всех пациентов в письменной форме. Сразу же после удаления ткани были подвергнуты шоковой заморозке и хранились до выделения TUMAP-пептидов при температуре -70°C или ниже.

Выделение пептидов HLA из образцов тканей

Пулы пептидов HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были получены методом иммунопреципитации из плотных тканей в соответствии с

незначительно измененным протоколом (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) при использовании HLA-A*02-специфического антитела BB7.2, HLA-A, -B, -C-специфического антитела W6/32, HLA-DR-специфического антитела L243 и специфического ко всему II классу молекул HLA антителу Tü39, CNBr-активированной сефарозы, кислотной обработки и ультрафильтрации.

Масс-спектрометрический анализ

Полученные пулы пептидов HLA были разделены в соответствии с их гидрофобностью обратнофазовой хроматографией (Ultimate 3000 RSLC Nano UHPLC System, Dionex), и элюированные пептиды анализировали на гибридных масс-спектрометрах LTQ-Orbitrap i Fusion Lumos (ThermoElectron), снабженных источником ESI. Образцы пептидов загружали с 3% растворителя В (20% H₂O, 80% ацетонитрила и 0,04% муравьиной кислоты) в 2 см-колодку PerMap 100 C18 Nanotrap (Dionex) при скорости потока 4 мкл/мин в течение 10 мин. Разделение производили на 25 см- или 50 см-колодке PerMap C18 с размером частиц 2 мкм (Dionex), размещенной в термостате колонки с установленной температурой 50°C. Применявшийся градиент находился в диапазоне от 3 до 32% растворителя В в течение 90 мин при скорости потока 300 нл/мин (для 25 см-колонок) или в течение 140 мин при скорости потока 175 нл/мин (для 50 см-колонок). (Растворитель А: 99% H₂O, 1% ACN и 0.1% муравьиной кислоты; растворитель В: 20% H₂O, 80% ACN и 0.1% муравьиной кислоты).

Масс-спектрометрический анализ проводили в режиме зависимого от данных анализа при использовании метода первой пятерки (т. е. во время каждого обзорного скана для фрагментации выбирались пять наиболее распространенных ионов-предшественников). Альтернативно, для анализа на приборах Fusion Lumos использовали метод TopSpeed.

Обзорные сканы записывали на Orbitrap с разрешением 60 000 (для Orbitrap XL) или 120 000 (для Orbitrap Fusion Lumos). Анализ MS-MS проводили методом диссоциации, индуцированной столкновением (CID, нормализованная энергия

столкновения 35%, время активации 30 мс, ширина изоляции масс 1,3 m/z), с последующим анализом с линейной квадрупольной ионной ловушкой (LTQ). Диапазон значений масс лигандов молекул HLA I класса был ограничен 400–650 m/z с возможным состоянием заряда 2+ и 3+, выбранным для фрагментации. Для молекул HLA II класса диапазон масс был установлен в пределах 300–1500 m/z, позволяя проводить фрагментацию с состояниями положительного заряда ≥ 2 .

Тандемные масс-спектры были интерпретированы с помощью программ MASCOT или SEQUEST с фиксированным уровнем ложноположительных обнаружений ($q \leq 0,05$) и дополнительным контролем в ручном режиме. В случае, если идентифицированная последовательность пептида была неопределенной, ее дополнительно подтверждали сравнением полученной картины фрагментации природного пептида с картиной фрагментации синтетического контрольного пептида с идентичной последовательностью.

В Таблице 19 показана презентация выбранных пептидов при различных раковых заболеваниях и, таким образом, конкретная значимость упомянутых пептидов для диагностики и/или лечения указанных раковых заболеваний (например, пептида с последовательностью SEQ ID No. 1 – для колоректального рака, рака желчного пузыря, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легких и рака эндометрия и матки, пептида с последовательностью SEQ ID No. 2 – для рака молочной железы, холангиоцелочной карциномы, колоректального рака, рака желчного пузыря, рака желудка, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легких, рака пищевода, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, мелкоклеточного рака легких и рака эндометрия и матки.

Таблица 19: Сводка данных презентации выбранных опухолеассоциированных пептидов по настоящему изобретению среди различных видов опухолей.

ОМЛ: острый миелоидный лейкоз; РМЖ: рак молочной железы; ХГК: холангиоцелочная карцинома; ХЛЛ: хронический лимфоцитарный лейкоз; КРК:

колоректальный рак; РЖП: рак желчного пузыря; ГБМ: глиобластома; РЖ: рак желудка; РПЖП: рак пищеводно-желудочного перехода; ГKK: гепатоклеточная карцинома; ПлKKГШ: плоскоклеточная карцинома головы и шеи; МЕЛ: меланома; НХЛ: неходжкинская лимфома; НМРЛ: немелкоклеточный рак легких; РЯ: рак яичника; РП: рак пищевода; РПЖ: рак поджелудочной железы; РПрЖ: рак предстательной железы; ПКК: почечно-клеточная карцинома; МРЛ: мелкоклеточный рак легких; КМП: карцинома мочевого пузыря; РЭМ: рак эндометрия и матки.

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
1	MIPTFTALL	КРК, РЖП, НХЛ, НМРЛ, РЭМ
2	TLLKALLEI	РМЖ, ХГК, КРК, РПЖ, РЖ, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, РЭМ
3	ALIYNLVGI	ГKK
4	ALFKAWAL	ОМЛ, РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖП, РЖ, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
5	RLLDFINVL	РЭМ
7	ALQAFEFRV	РШ, РПЖП, ПлKKГШ, НМРЛ, РПЖ, МРЛ, КМП
8	YLVTKVVAV	ОМЛ, РМЖ, ХГК, ХЛЛ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, РПЖП, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
10	RYSDSVGRVSF	РМЖ, КРК, РЖП, РЖ, НМРЛ, МРЛ, КМП, РЭМ
11	SYSDLHYGF	РЖ, НМРЛ, РЭМ
12	KYEKIFEML	ОМЛ, НМРЛ
13	VYTFLSSTL	НМРЛ
14	FYFPTPTVL	РЖП, НМРЛ
15	VYHDDKQPTF	ГБМ, РЖ, НМРЛ, РП, РЭМ
16	IYSPQFSRL	РМЖ, НХЛ, НМРЛ, РП, КМП, РЭМ
18	KYPVHIYRL	ОМЛ, РМЖ, РЖП, РЖ, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПКК, КМП, РЭМ
19	KYVKVFHQF	ОМЛ, РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, ГKK, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
20	RMASPVNVK	ХЛЛ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
21	AVRKPIVLK	ОМЛ, РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПKK, МРЛ, КМП, РЭМ
22	SLKERNPLK	НМРЛ
24	SMYYPLQLK	РМЖ, КРК, ГБМ, ГKK, НХЛ, ПKK
25	GTSPPSVEK	РЭМ
27	VLYGPAGLGK	ГKK, ПлKKГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
28	KTYETNLEIKK	НМРЛ, КМП
29	QQFLTALFY	РПЖ, РПрЖ
31	LLDEGAMLLY	РЖП, ПлKKГШ, НМРЛ, МРЛ, КМП
32	SPNKGTLNV	НМРЛ
33	SPTFHLTL	НМРЛ, РПрЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
34	LPRGPLASLL	ПлKKГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ
35	FPDNQRPAL	РМЖ, КРК, РЖП, МЕЛ, НМРЛ, РПЖ, КМП, РЭМ
36	APAAWLRSA	РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, РЖ, ГKK, ПлKKГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
38	SPHPVTALLTL	РПЖ, РЭМ
40	KPGTSYRVTL	МГБ
43	ALKARTVTF	РМЖ, ХГК, ГБМ, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПрЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
48	DVKKKIKEV	НМРЛ, ПKK, МРЛ
53	MEHPGKLLF	РЭМ
56	SEPDTTASW	НМРЛ, РЭМ
57	QESDLRLFL	РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖ, РПЖП, ПлKKГШ, НХЛ, НМРЛ, РПЖ, КМП, РЭМ
59	SENVTMKVV	РЭМ
60	GLLSLTSTLYL	РМЖ
62	KVLGVNVML	РМЖ, ПлKKГШ, МЕЛ, НМРЛ, МРЛ
63	MMEEMIFNL	РМП
64	FLDPDRHFL	РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, РЖ, РПЖП, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПKK, МРЛ, КМП, РЭМ
65	TMFLRETSL	МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РПрЖ, МРЛ
68	KLFDTQQFL	ОМЛ, РМЖ, КРК, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, ПKK
69	TTYEGSITV	НМРЛ, РЭМ
71	YLEDTDRNL	ОМЛ, РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, РЖ, РПЖП, ГKK, ПлKKГШ, МЕЛ, НХЛ,

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
		НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
72	YLTDLQVSL	ОМЛ, РМЖ, ХГК, ХЛЛ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, РПЖП, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
74	SQSPSVSQL	РЭМ
75	KVVSVLNV	РМЖ, РЭМ
77	RYGPVFTV	ХГК, РЖ
78	SFAPRSAVF	МРЛ
79	SYNEHWNLY	РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
81	VYNHTTRPL	РП
85	VLLGSLFSRK	ОМЛ, КРК, ГКК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, ПКК, РЭМ
86	VVLLGSLFSRK	ОМЛ, КРК, РЖ, ГКК, РПЖ, ПКК
87	AVAPPTPASK	ОМЛ, КРК, РЖП, МЕЛ, НМРЛ, РП, ПКК, МРЛ, РЭМ
90	KVAGERYVYK	ХГК, РЭМ
92	SVFPIENIY	РЭМ
94	ATFERVLLR	РМЖ, НМРЛ
96	TAFGGFLKY	РП, ПКК
97	TMLDVEGLFY	РЖ
99	KVVDRWNEK	КРК, НХЛ, ПКК
101	RVFTSSIKTK	НМРЛ, РПЖ, РЭМ
106	AAFVPLLLK	ОМЛ, РМЖ, НХЛ, НМРЛ, МРЛ
108	VLYPVPLESY	ОМЛ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, ПКК, МРЛ, РЭМ
109	KTFTIKRFLAK	РМЖ, ХГК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, МРЛ, РЭМ
110	SAAPPSYFR	ПКК, РЭМ
113	QLDSNRLTY	ГКК
115	FVDNQYWRY	РМЖ, РЖП, РЖ, РПЖП, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ
116	VLLDEGAMLLY	НМРЛ, РПЖ
117	APRLLLLAVL	РМЖ, КРК, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
118	SPASRSISL	НХЛ, РП, ПКК
119	APLPRPGAVL	МЕЛ, РП
120	RPAMNYDKL	КРК

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
123	KPSESIYSAL	РМЖ, КРК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, МРЛ, КМП
124	LPSDSHFKITF	КРК, ПлККГШ, НХЛ, РП, МРЛ
125	VPVYILLDEM	ХГК, РЖ, ПлККГШ, РЭМ
127	APRAGSQVV	ОМЛ, РМЖ, КРК, ГБМ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
129	APRPASSL	РМЖ, КРК, НМРЛ, РП, МРЛ, РЭМ
133	MPNLPSTTSL	РЭМ
141	SPMTSLLTSG	РЭМ
146	IPRPEVQAL	ОМЛ, КРК, РЖ, ПлККГШ, МЕЛ
147	APRWFPQPTVV	РМЖ
148	KPYGGSGPL	ОМЛ, РМЖ, НХЛ, ПКК
149	GPREALSRL	ОМЛ, РМЖ, ХГК, КРК, ГКК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, РЭМ
150	MAAVKQAL	ХГК, НМРЛ, РПЖ
151	HLLLKVLAF	ПлККГШ
152	MGSARVAEL	ПлККГШ
156	HVKEKFL	ХГК, ПлККГШ
157	EAMKRLSYI	ХГК, ПлККГШ, РПЖ
174	AEATARLNVF	НМРЛ
176	AEIEPKADGSW	ХГК, НМРЛ, РПрЖ
178	NELFRDGVNW	ОМЛ, РМЖ, ХГК, ХЛЛ, КРК, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
179	REAGDEFEL	ХГК, НМРЛ, МРЛ
180	REAGDEFELRY	КРК, ГКК, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПКК, РЭМ
181	GEGPKTSW	НМРЛ
182	KEATEAQSL	НМРЛ
184	AELEALTDLW	НХЛ, НМРЛ, НМРЛ
186	REGPEEPGL	РЖ
188	AEFAKKQPWW	ХГК, ХЛЛ, КРК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ
191	EEDAALFKAW	ОМЛ, РМЖ, ХГК, ХЛЛ, КРК, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
192	YEFKFPNRL	РМЖ, ГКК, НМРЛ, РП, РЭМ
196	REMPGGPVW	РМЖ, ХГК, КРК, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
197	AEVLLPRLV	НМРЛ, РПЖ, РЭМ
199	REIDESLIFY	НМРЛ
200	AESIPTVSF	НМРЛ
208	TEVSRTEAI	НМРЛ, РЭМ
211	EEKVFPSPLW	НХЛ
215	SEDGLPEGIHL	ХЛЛ, РЖ, РПЖП, ПлККГШ, НХЛ, НМРЛ, РПЖ
216	IMFDDAIERA	РЭМ
217	VSSSLTLKV	РМЖ, ПКК
224	SLPRFQVTI	РМЖ, ГКК, НХЛ, НМРЛ, РП, КМП, РЭМ
225	SVFAHPRKL	РМЖ, РП
226	QVDPKKRISM	РМЖ, НХЛ, НМРЛ, МРЛ
227	YTFRYPLSL	ХГК, КРК, РЖП, РЖ, ГКК, ПлККГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
228	RLWDWVPLA	ОМЛ, НХЛ
235	SAIETSAVL	НМРЛ, РЭМ
237	SAMGTISIM	РЭМ
240	FSTDTSIVL	РПЖ
241	RQPNILVHL	РЭМ
243	YASEGVKQV	РЭМ
245	LAVEGGQSL	ОМЛ, РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, РПЖП, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
246	RYLAVVHAVF	ГКК, НХЛ, НМРЛ, РПЖ, МРЛ
247	ARPPWMWVL	РМЖ, РЖП, ПлККГШ, РП
251	KQRQVLIF	ГБМ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПКК
252	LYQPRASEM	НХЛ
256	RTEEVLLTFK	ПКК, МРЛ, РЭМ
257	VTADHSHVF	РЭМ
259	KTLELRVAY	РЖП, ПлККГШ
260	GTNTVILEY	МЕЛ, РПЖ, РЭМ
262	RSRLNPLVQR	ПлККГШ, НМРЛ
264	AIKVIPTVFK	ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, ПКК, РЭМ
268	GLLGLSLRY	РПрЖ
269	RLKGDAWVYK	МЕЛ, НХЛ, РП, РЭМ
271	RMFADDLHNLNK	НМРЛ
273	RVNAIPFTY	РЖП
275	STTFPTLTK	РЭМ
277	TTALKTTSR	НМРЛ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
279	SVSSETTKIKR	РЭМ
280	SVSGVKTTTF	ГКК, РЭМ
281	RAKELEATF	ХЛЛ, РЖ, НМРЛ
283	IVQEPTTEEK	ГКК, НХЛ, НМРЛ
286	TVAPPQGVVK	ГКК
288	SPVTSVHGGTY	НХЛ
289	RWEKTDLT	КРК, РЭМ
291	ETIRSVGY	ГБМ, НМРЛ, КМП
295	YPLRGSSIFGL	РЭМ
296	YPLRGSSI	РЭМ
299	HPGSSALHY	ОМЛ, ХГК, КРК, РЖ, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, РЭМ
300	IPMAAVKQAL	ОМЛ, РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПКК, РЭМ
302	RVEEVRALL	РМЖ, КРК, ГБМ, КМП
306	APVIFSHSA	ОМЛ, ХГК, ГКК, МЕЛ, НМРЛ, КМП
307	LPYGPGEAAAF	РМЖ, РЭМ
308	YPEGAAYEF	РПрЖ, РЭМ
314	VPDQPHPEI	РПЖ
315	SPRENFPTL	ПлККГШ
317	FPFQPGSV	ОМЛ, РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
318	FPNRLNLEA	ХГК, ХЛЛ, РЖ, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РПЖ, ПКК, МРЛ, КМП
319	SPAEPSVYATL	РМЖ, РЖ, НМРЛ, РП
320	FPMSPVTSV	ОМЛ, РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
321	SPMDTFLLI	ОМЛ, РМЖ, ХЛЛ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПрЖ, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
322	SPDPSKHLL	НХЛ, НМРЛ, РПрЖ, ПКК
324	VPYRVVGL	ХЛЛ, КРК, РЖ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РПрЖ, МРЛ
325	GPRNAQRVL	КРК, РЖП, НХЛ, НМРЛ
326	VPSEIDAAF	РМЖ, ХГК, КРК, РЖП, РЖ, НМРЛ, РП, РПЖ, ПКК, МРЛ, РЭМ
330	FPFVTGSTEM	РЭМ
331	FPHPMTTSM	РЭМ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
332	FPHSEMTTL	НМРЛ, РПЖ
333	FPHSEMTTVM	НМРЛ, МРЛ, РЭМ
334	FPYSEVTTL	НМРЛ, МРЛ, РЭМ
335	HPDPVGPGL	НМРЛ, РЭМ
337	HPVETSSAL	РЭМ
355	SPLVTSHIM	РЭМ
363	TAKTPDATF	ХГК
369	FPHSEMTTV	РПЖ, РЭМ
371	LYVDGFTHW	НМРЛ, РЭМ
376	RPRSPAGQVA	РПЖ
378	RPRSPAGQVAA	НХЛ, РПЖ, МРЛ
385	SPALHIGSV	РМЖ, ГБМ, ГКК, НМРЛ, РПРЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
386	FPFNPLDF	РЖ, НХЛ
388	SPAPLKLSRTPA	МЕЛ
389	SPGAQRTFFQL	ОМЛ, МЕЛ
391	APSTPRITTF	ГКК, НХЛ
392	KPIESTLVA	ГБМ, МЕЛ, НМРЛ, РЭМ
393	ASKPHVEI	КРК
395	VLLPRLVSC	НМРЛ
399	RELLHLVTL	НМРЛ, МРЛ, РЭМ
403	EEAQWVRKY	РМЖ, ХЛЛ, НХЛ
404	NEAIMHQY	РМЖ, ХГК, ХЛЛ, КРК, РЖП, РЖ, ГКК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, МРЛ, КМП, РЭМ
405	NEIWITHSY	НМРЛ, РЭМ
407	AEHEGVSVL	НМРЛ, РЭМ
408	LEKALQVF	КРК, РЖ, ПЛККГШ, РП, РЭМ
409	REFVLSKGDAGL	РЖП, РЖ, РПЖП, ПЛККГШ, НМРЛ
410	SEDP SKLEA	РМЖ, ПЛККГШ, НМРЛ, РП, МРЛ, РЭМ
411	LELPPILVY	РМЖ, КРК, РЖП, ГБМ, РЖ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПРЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
414	EDAALFKAW	ХЛЛ, КРК, МЕЛ, НХЛ
415	REEDAALFKAW	РМЖ, ХЛЛ, КРК, ГКК, ПЛККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПРЖ, КМП, РЭМ
416	SEEETRVVF	ОМЛ, КРК, ПЛККГШ, НМРЛ, РЭМ
417	AEHF SMIRA	ОМЛ, РМЖ, КРК, ГБМ, РЖ, ПЛККГШ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПРЖ, ПКК, РЭМ
418	FEDAQGHIW	РМЖ, ХГК, КРК, ГКК, НМРЛ, РП, РПЖ, КМП, РЭМ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
419	HEFGHVLGL	РМЖ, ХГК, КРК, РЖ, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РЭМ
420	FESHSTVSA	РЭМ
423	SEVPTGTTA	РЖП, ГБМ
425	SEVPLPMAL	НМРЛ, РЭМ
429	REKFIASVI	РЭМ
430	DEKILYPEF	РЭМ
431	AEQDPDELNKA	КРК, РП, МРЛ, РЭМ
432	EEQYIAQF	РП, МРЛ
433	SDSQVRAF	ГБМ, РЖ, ГКК, ПлККГШ, НМРЛ, РП, ПКК, МРЛ, РЭМ
436	REPGDIFSEL	КРК
437	TEAVVTNEL	КРК, РЖ, НМРЛ, МРЛ, РЭМ
438	SEVDSPNVL	ХГК, ХЛЛ, КРК, РЖ, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, МРЛ, КМП
442	ILSKLTDIQY	РМЖ, ГБМ, НХЛ, НМРЛ
443	GTFNPVSLW	РМЖ, РЖП, ГБМ, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ
444	KLSQKGYSW	РМЖ, ХГК, КРК, ГБМ, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПРЖ, МРЛ, КМП
445	LHITPGTAY	ГКК, РПРЖ
446	GRIVAFFSF	ОМЛ, РМЖ, КРК, ГКК, ПлККГШ, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПРЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
447	MQVLVSRI	РЖ, НМРЛ, РПЖ, РПРЖ, ПКК, МРЛ
448	LSQKGYSW	НХЛ, НМРЛ, КМП
451	DYLNEWGSRF	НМРЛ, РП, РЭМ
454	AQTDPTTGY	ГБМ, РЖ, НМРЛ
455	AAAANAQVY	РМЖ, РЭМ
456	IPLERPLGEVY	РМЖ, РЭМ
457	NAAAAANAQVY	РМЖ, НМРЛ, РЭМ
458	TDTLIHLM	РЭМ
459	KVAGERYVY	РМЖ, ХГК, КРК, ГБМ, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, РПРЖ, МРЛ, КМП
460	RLSSATANALY	РЖП
461	AQRMTTQLL	КРК, МЕЛ, НМРЛ, ПКК
462	QRMTTQLLL	НМРЛ, ПКК, РЭМ
466	DLIESGQLRER	РЭМ
467	MQMQERDTL	РПЖП, ПлККГШ, НХЛ, НМРЛ, РП

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
471	AQRLDPVYF	ХГК, КРК, РЖП, РПЖП, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП
472	MRLLVAPL	МРЛ, РЭМ
474	AADGGLRASVTL	РМЖ, НМРЛ, РП
477	RIQQQTNTY	ГБМ, МРЛ
479	TEGSHFVEA	РМЖ, МРЛ, РЭМ
480	GRADIMIDF	РМЖ, КРК, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, МРЛ, РЭМ
481	GRWEKTDLT Y	РМЖ, РЖП, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
482	GRWEKTDLT YR	ПлККГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, РЭМ
484	AWLRSAAA	ХГК
485	VRFPVHAAL	МЕЛ, НМРЛ, РП
486	DRFFWLKV	НМРЛ, МРЛ
487	GMADILVVF	НМРЛ
488	RSFSLGVPR	ОМЛ, ХЛЛ, РЖ, ГКК, ПлККГШ, НХЛ, НМРЛ, РПРЖ, МРЛ, РЭМ
490	AEVQKLLGP	ПлККГШ, НМРЛ, РП, РЭМ
491	EAYSSTSSW	РЖП, РЭМ
493	DTNLEPVTR	РЭМ
495	EVPSGATTEVSR	РЭМ
496	EVPTGTAEVSR	РЭМ
498	EVYPELGTQGR	РЭМ
503	TVFDKAFTAA	НМРЛ
507	TSIFSGQSL	РЭМ
508	TVAKTTTTF	РЭМ
509	GRGPGGVSW	НМРЛ
518	TSDFTITV	РПЖ
520	THSAMTHGF	НХЛ
527	QSTPYVNSV	РЭМ
528	TRTGLFLRF	ПлККГШ, НМРЛ, РЭМ
533	GQHLHLETF	ОМЛ, ХГК, РЖП, РЖ, ГКК, МЕЛ, НХЛ, НМРЛ, РП, ПКК, МРЛ, КМП, РЭМ
537	IRRLKELKDQ	НМРЛ
539	IPISTGSVEM	ХГК, РЖ, ПлККГШ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
540	AGIPAVALW	ГКК, НМРЛ, РП
541	RLSPAPLKL	ГБМ, НМРЛ
544	LRNPSIQKL	МГБ
545	RVGPPLLI	РМЖ, КРК, НМРЛ, РП, РЭМ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
546	GRAFFAAAF	КРК, ГБМ, ПлККГШ, МЕЛ, НМРЛ, РП, РПЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
547	EVNKPQVYTR	ГКК, РЭМ
549	ARSKLQQGL	МЕЛ
550	RRFKEPWFL	РМЖ, ГКК, МЕЛ, НМРЛ, РПРЖ, МРЛ, КМП, РЭМ
563	PNFSGNWKIIRSENFEEL	НМРЛ
589	APDAKSFVLNLGKDSNNL	НМРЛ
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG	НМРЛ
591	VRGEVAPDAKSFVLNL	НМРЛ, ПКК
592	VRGEVAPDAKSFVLNLG	НМРЛ, ПКК
593	GEVAPDAKSFVLNLG	НМРЛ, ПКК
594	VRGEVAPDAKSFVLN	НМРЛ, ПКК
598	AESLFREALSNKVDEL	НМРЛ
599	AESLFREALSNKVDE	НМРЛ
607	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAE	НМРЛ
608	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAE	НМРЛ
609	LTVAEVQKLLGPHVEGLKA	НМРЛ
610	LTVAEVQKLLGPHVEGLK	НМРЛ
611	LTVAEVQKLLGPHVEGL	НМРЛ
612	TVAEVQKLLGPHVEGLK	НМРЛ
613	LTVAEVQKLLGPHVEG	НМРЛ
614	TVAEVQKLLGPHVEGL	НМРЛ
615	VAEVQKLLGPHVEGLK	НМРЛ
616	TVAEVQKLLGPHVEG	НМРЛ
617	VAEVQKLLGPHVEGL	НМРЛ
618	VAEVQKLLGPHVEG	НМРЛ
619	VAEVQKLLGPHVE	НМРЛ
620	EVQKLLGPHVEG	НМРЛ
625	DALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	НМРЛ
628	DALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	НМРЛ
629	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	НМРЛ
630	ALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	НМРЛ
633	LRGLLPVLGQPIIRSIPQ	НМРЛ
634	DALRGLLPVLGQPIIRS	НМРЛ
635	ALRGLLPVLGQPIIRS	НМРЛ
637	ALRGLLPVLGQPIIR	НМРЛ
638	LRGLLPVLGQPIIRS	НМРЛ
639	ALRGLLPVLGQPII	НМРЛ
646	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQ	НМРЛ

Seq ID No	Последовательность	Презентация пептида на различных видах опухолей
648	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	HMPЛ
651	LPVLGQPIIRSIPQGIVAA	HMPЛ
653	LPVLGQPIIRSIPQGIVA	HMPЛ
654	PVLGQPIIRSIPQGIVA	РЖ, HMPЛ
656	VLGQPIIRSIPQGIVA	HMPЛ
661	LRGLLPVLGQPIIRSIPQG	HMPЛ
666	LPLTVAEVQKLLGPHVEG	HMPЛ
668	AVLPLTVAEVQK	PMЖ, KPK, PЖП, PЖ, HMPЛ, PПЖ, PЭM
677	IWAVRPQDLDTCDPR	HMPЛ
680	GVRGSLLSEADVRLGGLA	HMPЛ
682	GVRGSLLSEADVRLGGL	HMPЛ
686	VRGSLLSEADVRLGGL	HMPЛ
694	GSLLEADVRLGG	HMPЛ
695	RGSLLSEADVRLG	HMPЛ
697	GSLLEADVRLG	HMPЛ
717	IPQGIVAAWRQRSSRDPS	PЖ
730	LPGRFVAESAEBVL	HMPЛ

ПРИМЕР 2:

Определение профиля экспрессии генов, кодирующих пептиды по изобретению

Избыточной презентации или специфической презентации пептида на опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками достаточно для его пригодности в иммунотерапии, и некоторые пептиды являются опухолеспецифическими, несмотря на присутствие их исходных белков также и в нормальных тканях. Тем не менее, выявление профилей экспрессии мРНК приносит дополнительный уровень безопасности при отборе пептидных мишеней для иммунотерапии. В особенности в случае терапевтических методов с высокой степенью риска для безопасности, таких как ТКР с созревшей аффинностью, идеальный целевой пептид будет получен из белка, являющегося уникальным для опухоли и не встречающегося на нормальных тканях.

Источники и приготовление РНК

Хирургически удаленные тканевые препараты были предоставлены различными организациями, которые перечислены выше (см. Пример 1) после получения письменной формы информированного согласия от каждого пациента. Препараты опухолевой ткани были мгновенно заморожены после операции и впоследствии гомогенизированы с помощью ступки и пестика в жидком азоте. Суммарная РНК была приготовлена из данных образцов с использованием реагента TRI (Ambion, Дармштадт, Германия) с последующей очисткой на RNeasy (QIAGEN, Хильден, Германия); оба метода осуществлялись в соответствии с указаниями производителей.

Суммарная РНК здоровых тканей человека для экспериментов по секвенированию РНК (RNASeq) была получена из: Asterand (Детройт, Мичиган, США и Ройстон, Хартфордшир, Великобритания); Bio-Options Inc. (Бри, Калифорния, США); Geneticist Inc. (Глендейл, Калифорния, США); ProteoGenex Inc. (Кальвер-Сити, Калифорния, США); Tissue Solutions Ltd (Глазго, Великобритания).

Суммарная РНК опухолевых тканей для экспериментов RNASeq была получена из: Asterand (Детройт, Мичиган, США и Ройстон, Хартфордшир, Великобритания), BioCat GmbH (Гейдельберг, Германия), BioServe (Белтсвилль, Мэриленд, США), Geneticist Inc. (Глендейл, Калифорния, США), Istituto Nazionale Tumori «Pascale» (Неаполь, Италия), ProteoGenex Inc. (Кальвер-Сити, Калифорния, США), Университетской клиники г. Гейдельберг (Гейдельберг, Германия)

Качество и количество всех образцов РНК оценивали на биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent, Вальдбронн, Германия) с использованием набора RNA 6000 Pico LabChip Kit (Agilent).

Эксперименты по секвенированию РНК

Анализ экспрессии гена в образцах РНК опухолевой и нормальной ткани проводили способом секвенирования следующего поколения (RNAseq) лабораторией CeGaT (Тюбинген, Германия). Вкратце, библиотеки секвенирования подготавливали при использовании набора реактивов Illumina HiSeq v4 согласно протоколу производителя (Illumina Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), в который входит фрагментация РНК, синтез кДНК и добавление адаптеров секвенирования. Библиотеки, полученные из многочисленных образцов, смешивали в эквимольном соотношении и секвенировали на системе компании Illumina HiSeq 2500 согласно инструкциям производителя, получая одноконцевые риды длиной 50 пар оснований. Обработанные риды картируют на человеческий геном (GRCh38) с помощью программного обеспечения STAR. Данные по экспрессии представляются на уровне транскриптов в виде RPKM (число ридов на тысячу пар нуклеотидов, отнесенное на миллион картированных ридов с помощью программного обеспечения Cufflinks) и на уровне экзонов (общее число ридов, получаемых с помощью программного обеспечения Bedtools), на основании идентификаций по банку данных последовательностей ensembl (Ensembl77). Для получения значений RPKM риды экзонов нормализованы по длине экзона и размеру выравнивания.

Типичные профили экспрессии исходных генов, предложенных в настоящем изобретении, которые в высокой степени экспрессированы в избытке или исключительно экспрессированы в клетках рака яичника, представлены на Фигуре 1. Показатели экспрессии других отдельных генов показаны в Таблице 10.

Таблица 10: Показатели экспрессии. В таблице представлены пептиды, полученные из генов, которые в очень высокой степени избыточно экспрессируются в опухолях РЯ в сравнении с панелью нормальных тканей (+++), в высокой степени избыточно экспрессируются в опухолях РЯ в сравнении с панелью нормальных тканей (++) или избыточно экспрессируются в опухолях РЯ в сравнении с панелью нормальных тканей (+). Фоновый уровень данного балла рассчитывали по измерениям следующих соответствующих нормальных тканей: жировая ткань, надпочечник, желчные протоки, клетки крови, кровеносные сосуды, костный мозг,

головной мозг, хрящевая ткань, пищевод, глаз, желчный пузырь, сердце, голова и шея, почка, толстая кишка, печень, легкие, лимфатический узел, нерв, паращитовидная железа, поджелудочная железа, гипофиз, скелетная мышца, кожа, тонкая кишка, селезенка, желудок, щитовидная железа, трахея, мочевой пузырь. В случае, если в наличии имелись данные для нескольких образцов одного и того же вида ткани, для расчетов использовали среднее арифметическое всех соответствующих образцов.

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
1	MIPTFTALL	++
5	RLLDFINVL	+++
6	SLGKHTVAL	+++
10	RYSDSVGRVSF	+
11	SYSDLHYGF	++
12	KYEKIFEML	+++
13	VYTFLSSTL	+++
14	FYFPTPTVL	++
16	IYSPQFSRL	+++
17	RFTTMLSTF	+++
18	KYPVHIYRL	+
20	RMASPVNVK	++
21	AVRKPIVLK	+
22	SLKERNPLK	++
23	GMMKGGIRK	+++
25	GTSPPSVEK	++
26	RISEYLLEK	+++
27	VLYGPAGLGK	+++
28	KTYETNLEIKK	+++
29	QQFLTALFY	+++
30	ALEVAHRLK	+
31	LLDEGAMLLY	+++
32	SPNKGTLNV	+
33	SPTFHLLT	+
34	LPRGPLASLL	++
35	FPDNQRPAL	++
36	APAAWLRSA	+++
37	RPLFQKSSM	+++
38	SPHPVTALLTL	++
39	RPAPFEVVF	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
40	KPGTSYRVTL	+++
42	TLKVTSAL	+
43	ALKARTVTF	+
47	MPNLRSVDL	+++
51	SLRLKNVQL	+++
52	AEFLLRIFL	+
53	MEHPGKLLF	+++
54	AEITITTQGY	++
55	HETETRRTTW	++
56	SEPDTTASW	++
57	QESDLRLFL	+++
58	GEMEQKQL	+++
59	SENVTMKVV	+++
60	GLLSLTSTLYL	+
61	YMVHIQVTL	++
62	KVLGVNVML	++
63	MMEEMIFNL	++
64	FLDPDRHFL	++
66	GLLQELSSI	+++
67	SLLLPSIFL	+++
69	TTYEGSITV	++
70	VLQGLLRSL	+++
71	YLEDTRNL	+
72	YLTDLQVSL	+
73	FLIEELLFA	+++
74	SQSPSVSQL	+++
75	KVVSVLNV	+++
76	KYVAELSLL	+++
77	RYGPVFTV	+++
78	SFAPRSAVF	++
82	SYFRGFTLI	+++
83	GTYAHTVNR	+++
84	KLQPAQTAAK	+++
87	AVAPPTPASK	++
88	VHAVFALK	+
89	RVAELLLLH	+++
90	KVAGERYVYK	++
91	RSLRYYYEK	++
92	SVFPIENIY	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
96	TAFGGFLKY	+++
97	TMLDVEGLFY	++
98	LLQPPPLLAR	+++
100	RLFTSPIMTK	++
101	RVFTSSIKTK	++
102	SVLTSSLVK	++
103	TSRSVDEAY	++
104	VLADSVTTK	++
107	RLQEWKALK	+++
108	VLYPVPLESY	+++
110	SAAPPSYFR	+++
111	TLPQFRELGY	++
112	TVTGAEQIQY	++
113	QLDSNRLTY	++
114	VMEQSAGIMY	+++
115	FVDNQYWRY	+++
116	VLLDEGAMLLY	+++
117	APRLLLLAVL	++
118	SPASRSISL	++
119	APLPRPGAVL	+++
120	RPAMNYDKL	++
121	VPNQSSESL	+++
122	YPGFPQSQY	+++
123	KPSESIYSAL	+++
124	LPSDSHFKITF	+++
125	VPVYILLDEM	++
126	KPGPEDKL	++
128	YPRTITPGM	+
129	APRPASSL	++
130	FPRLVGPDF	+
131	APTEDLKAL	++
132	IPGPAQSTI	++
133	MPNLPSTTSL	++
135	RVRSTISSL	++
136	SPFSAEEANSL	++
137	SPGATSRGTL	++
138	SPMATTSTL	++
139	SPQSMSNTL	++
140	SPRTEASSAVL	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
141	SPMTSLLTSGL	++
142	TPGLRETSI	++
143	SPAMTSTSF	++
144	SPSPVSSTL	++
145	SPSSPMSTF	++
147	APRWFPQPTVV	+++
151	HLLLKVLAF	+++
152	MGSARVAEL	+++
154	MLRKIAVAA	++
155	NKKMMKRLM	+++
156	HVKEKFLL	++
157	EAMKRLSYI	+
159	VLKHKLDEL	++
160	YPKARLAF	++
161	ALKTTTTAL	++
162	QAKTHSTL	++
163	QGLLRPVF	+++
164	SIKTKSAEM	++
165	SPRFKTGL	++
166	TPKLRETSI	++
167	TSHERLTTL	++
168	TSHERLTTY	++
169	TSMPRSSAM	++
170	YLLEKSRVI	+++
171	FAFRKEAL	+++
172	KLKERNREL	+++
173	AEAQVGDERDY	+
174	AEATARLNVF	+
175	AEIEPKADG	+
176	AEIEPKADGSW	+
177	TEVGTMNLF	++
181	GEGPKTSW	+
183	YEKGIMQKV	++
184	AELEALTDLW	++
185	AERQPGAASL	++
186	REGPEEPGL	++
187	GEAQTRIAW	++
189	KEFLFNMY	++
190	YEVARILNL	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
193	LEAQQEAL	++
194	KEVDPTSHSY	+++
195	AEDKRHYSV	+
196	REMPGGPWW	+++
197	AEVLLPRLV	++
198	QEAARAAL	++
199	REIDESLIFY	++
200	AESIPTVSF	++
201	AETILTFHAF	++
202	HESEATASW	++
203	IEHSTQAQDTL	++
204	RETSTSEETSL	++
205	SEITRIEM	++
206	SESVTSRTSY	+++
207	TEARATSDSW	++
208	TEVSRTEAI	++
209	TEVSRTEL	++
210	VEAADIFQNF	++
211	EEKVFPSPLW	+++
212	MEQKQLQKRF	+++
214	VEQTRAGSLL	++
216	IMFDDAIERA	+++
217	VSSSLTLKV	+
218	TIASQRLTPL	++
219	PLPRPGAVL	+++
220	RMTTQLLLL	++
225	SVFAHPRKL	++
226	QVDPKKRISM	++
227	YTFRYPLSL	++
229	ISVPAKTSL	++
230	SAFREGTSL	++
231	SVTESTHHL	++
232	TISSLTHEL	++
233	GSDTSSKSL	++
234	GVATRVDAL	+++
235	SAIETSAVL	++
236	SAIPFSMTL	++
237	SAMGTISIM	++
238	PLLVLFTI	+++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
239	FAVPTGISM	++
240	FSTDTSIVL	++
241	RQPNILVHL	++
242	STIPALHEI	++
243	YASEGVKQV	++
244	DTDSSVHVQV	++
246	RYLAVVHAVF	+
247	ARPPWMWVL	+++
248	SVIQHLGY	++
249	VYTPTLGTL	++
250	HFPEKTTTHSF	++
252	LYQPRASEM	+++
254	IIQHLTEQF	+++
255	VFVSFSSLF	+++
256	RTEEVLLTFK	++
257	VTADHSHVF	+++
258	GAYAHTVNR	+++
259	KTLELRVAY	+
260	GTNTVILEY	++
261	HTFGLFYQR	++
262	RSRLNPLVQR	++
263	SSSSATISK	++
266	ISYSGQFLVK	+++
267	VTDLISPRK	+++
268	GLLGLSLRY	+++
269	RLKGDAWVYK	++
270	AVFNPRFYRTY	+++
272	RQPERTILRPR	++
273	RVNAIPFTY	++
274	KTFPASTVF	++
275	STTFPTLTK	++
276	VSKTTGMEF	++
277	TTALKTTSR	++
278	NLSSITHER	++
279	SVSSETTKIKR	++
280	SVSGVKTTF	++
281	RAKELEATF	+++
282	CLTRTGLFLRF	+++
285	GTVNPTVGK	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
286	TVAPPQGVVK	+
287	RRIHTGEKPYK	++
288	SPVTSVHGGTY	+
289	RWEKTDLT	++
290	DMDEEIEAEY	+++
291	ETIRSVGY	++
292	NVTMKVSVLY	+++
293	VPDSGATATAY	+++
294	YPLRGSSIF	+++
295	YPLRGSSIFGL	+++
296	YPLRGSSI	+++
297	TVREASGLL	+
298	YPTEHVQF	+
299	HPGSSALHY	++
301	SPRRSPRISF	+
302	RVEEVRALL	+++
303	LPMWKVTAF	+++
304	LPRPGAVL	+++
305	TPWAESSTKF	++
306	APVIFSHSA	++
307	LPYGPGEAAAF	+++
308	YPEGAAYEF	+++
309	FPQSQYPQY	+++
310	RPNPITIIL	+++
311	RPLFYVVS	+++
312	LPYFREFSM	+++
313	KVKSDRSVF	+++
315	SPRENFDTL	+++
316	EPKTATVL	++
320	FPMSPVTSV	+
321	SPMDTFLLI	+
322	SPDPSKHLL	+
323	RPMPNLRSV	+++
324	VPYRVVGL	+++
326	VPSEIDAAF	++
327	SPLPVTSLI	++
328	EPVTSSLPNF	++
329	FPAMTESGGMIL	++
330	FPFVTGSTEM	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
331	FPHPEMTTSM	++
332	FPHSEMTTL	++
333	FPHSEMTTVM	++
334	FPYSEVTTL	++
335	HPDPVGPGL	+++
336	HPKTESATPAAY	++
337	HPVETSSAL	++
338	HVTKTQATF	++
339	LPAGTTGSLVF	++
340	LPEISTRM	++
341	LPLDTSTTL	++
342	LPLGTSMTF	++
343	LPSVSGVKTF	++
344	LPTQTTSSL	++
345	LPTSESLVSF	++
346	LPWDTSTTLF	++
347	MPLTTGSQGM	++
348	MPNSAIPFSM	++
349	MPSLSEAMTSF	++
350	NPSSTTTEF	++
351	NVLTSTPAF	++
352	SPAETSTNM	++
353	SPAMTTPSL	++
354	SPLPVTSL	++
355	SPLVTSHIM	++
356	SPNEFYFTV	++
357	SPSPVPTTL	++
358	SPSPVTSTL	++
359	SPSTIKLTM	++
360	SPSVSSNTY	++
361	SPTHVTQSL	++
362	SPVPVTSLF	++
363	TAKTPDATF	++
364	TPLATTQRF	++
365	TPLATTQRFTY	++
366	TPLTTTGSAEM	++
367	TPSVVTEGF	++
368	VPTPVFPTM	++
369	FPHSEMTTV	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
370	PGGTRQSL	++
372	IPRNPPPTLL	+++
373	RPRALRDLRIL	+++
374	NPIGDTGVKF	+++
375	AAASPLLLL	+++
376	RPRSPAGQVA	+++
377	RPRSPAGQVAAA	+++
378	RPRSPAGQVAA	+++
379	GPFPLVYVL	+++
380	IPTYGRTF	+++
381	LPEQTPLAF	+++
382	SPMHDRWTF	+++
383	TPTKETVSL	+++
384	YPGLRGSPM	+++
387	APLKLSRTPA	+++
388	SPAPLKLSRTPA	+++
389	SPGAQRTFFQL	++
395	VLLPRLVSC	++
396	REASGLLSL	+
397	REGDTVQLL	+
399	RELLHLVTL	+
400	GEIEIHLL	+
403	EEAQWVRKY	++
404	NEAIMHQY	++
405	NEIWTHSY	++
411	LELPPILVY	+
412	QEILTQVKQ	+++
413	IEALSGKIEL	+++
416	SEEETRVVF	++
417	AEHFISMIRA	+++
418	FEDAQGHIV	++
419	HEFGHVLGL	++
420	FESHSTVSA	++
421	GEPATTVSL	++
422	SETTFSLIF	++
423	SEVPTGTTA	++
424	TEFPLFSAA	++
425	SEVPLPMAI	++
426	PEKTTHSF	++

Seq ID No	Последовательность	Экспрессия гена
427	HESSSHHDL	+
428	LDLGLNHI	++
429	REKFIA SVI	+++
430	DEKILYPEF	+++
432	EEQYIAQF	+++
433	SDSQVRAF	+++
435	REEFVSIDHL	+++
436	REPGDIFSEL	+++
437	TEAVVTNEL	+

ПРИМЕР 3:

Иммуногенность *in vitro* для пептидов, презентируемых МНС I класса

Для получения информации об иммуногенности пептидов TUMAP по настоящему изобретению заявители провели исследования с использованием прайминга Т-клеток *in vitro* на основе повторных стимуляций CD8⁺ Т-клеток искусственными антигенпрезентирующими клетками (иАПК), нагруженными комплексами пептид-МНС и антителом к CD28. Таким образом заявители могли показать иммуногенность для рестриктированных по HLA-A*0201, HLA-A*24:02, HLA-A*01:01, HLA-A*03:01, HLA-B*07:02 и HLA-B*44:02 пептидов TUMAP по изобретению, демонстрируя, что эти пептиды являются Т-клеточными эпитопами, против которых у человека имеются CD8⁺ Т-клетки-предшественники (Таблица 11).

Прайминг CD8⁺ Т-клеток *in vitro*

В целях проведения стимуляций *in vitro* искусственными антигенпрезентирующими клетками, нагруженными комплексом пептид-МНС (pMHC) и антителом к CD28, заявители сначала выделили CD8⁺ Т-клетки из свежего продукта лейкофереза HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-B*07 или HLA-B*44 методом позитивной селекции с помощью микросфер CD8 (Miltenyi Biotec, Бергиш-Гладбах, Германия). Кровь была получена от здоровых доноров (после подписания формы информированного согласия) из Университетской клиники г. Мангейм, Германия.

МКПК и выделенные CD8⁺ лимфоциты инкубировали до использования в Т-клеточной среде (TCM), состоящей из RPMI-Glutamax (Invitrogen, Карлсруэ, Германия) с добавлением 10% инаktivированной нагреванием человеческой сыворотки АВ (PAN-Biotech, Эйденбах, Германия), 100 Ед/мл пенициллина / 100 мкг/мл стрептомицина (Cambrex, Кёльн, Германия), 1 мМ пирувата натрия (CC Pro, Обердорла, Германия) и 20 мкг/мл гентамицина (Cambrex). 2,5 нг/мл ИЛ-7 (PromoCell, Гейдельберг, Германия) и 10 Ед/мл ИЛ-2 (Novartis Pharma, Нюрнберг, Германия) также добавляли на этом этапе в среду TCM.

Получение микросфер, покрытых рМНС и антителами к CD28, стимуляции Т-клеток и считывание производили на хорошо исследованной системе *in vitro*, используя четыре различные молекулы рМНС для каждого цикла стимуляций и 8 различных молекул рМНС для каждого цикла считывания.

Очищенный костимуляторный IgG2a мыши к антителам человека CD28 Ab 9.3 (Jung et al., 1987) был химически биотинилирован с использованием сульфо-N-гидроксисукцинимидобиотина, как рекомендуется изготовителем (Perbio, Бонн, Германия). Использованные микросферы представляли собой полистирольные частицы размером 5,6 мкм, покрытые стрептавидином (Bangs Laboratories, Иллинойс, США).

рМНС, использованные для положительных и отрицательных контрольных стимуляций, были A*0201/MLA-001 (пептид ELAGIGILTV (SEQ ID NO. 775) из модифицированного Melan-A/MART-1) и A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI из DDX5, SEQ ID NO. 776), соответственно.

800 000 микросфер / 200 мкл вносили в лунки 96-луночного планшета в присутствии 4 x 12,5 нг другого биотинилированного комплекса рМНС, промывали и затем добавляли 600 нг биотинилированных антител к CD28 в объеме 200 мкл. Стимуляцию проводили в 96-луночных планшетах путем совместной инкубации 1x10⁶ CD8⁺ Т-клеток с 2x10⁵ промытых покрытых микросфер в 200 мкл среды TCM

с добавлением 5 нг/мл ИЛ-12 (PromoCell) в течение 3 дней при 37°C. Половина среды была затем заменена на свежую среду TCM с добавлением 80 Ед/мл ИЛ-2, и инкубация была продолжена в течение 4 дней при 37°C. Данный цикл стимуляций производили в общей сложности три раза. Для считывания с рМНС-мультимеров использовали 8 различных молекул рМНС на цикл. Использовался двумерный комбинаторный подход к кодировке, как было описано ранее (Andersen et al., 2012) с незначительными изменениями, относящимися к мечению с 5 различными флуорохромами. Наконец, проводили анализ мультимеров посредством окрашивания клеток набором для определения жизнеспособности клеток при воздействии ближнего ИК-излучения с красителем Live/dead (Invitrogen, Карлсруэ, Германия), клоном SK1 антител CD8-FITC (BD, Гейдельберг, Германия) и мультимерами рМНС с флуоресцентными метками. Для анализа использовали цитометр BD LSRII SORP, снабженный подходящими лазерами и фильтрами. Пептид-специфические клетки были подсчитаны как процентная доля от всех CD8+ клеток. Оценку результатов анализа мультимеров проводили с помощью программы FlowJo (Tree Star, Орегон, США). Прайминг *in vitro* специфических мультимер-положительных CD8+ лимфоцитов оценивали сравнением со стимуляциями отрицательного контроля. Иммуногенность для заданного антигена была определена, если было обнаружено, что по меньшей мере в одной подлежащей оценке простимулированной *in vitro* лунке одного здорового донора содержалась специфическая CD8+ Т-клеточная линия после стимуляции *in vitro* (т. е. когда данная лунка содержала по меньшей мере 1% специфичных мультимер-положительных среди CD8-положительных Т-клеток и процентная доля специфичных мультимер-положительных клеток была по меньшей мере в 10 раз выше медианного значения стимуляций отрицательного контроля).

Иммуногенность *in vitro* для пептидов рака яичника

Для проанализированных пептидов, связанных с молекулами HLA I класса, иммуногенность *in vitro* могла быть продемонстрирована генерированием пептид-специфических Т-клеточных линий. Типичные результаты проточного цитометрического анализа после TUMAP-специфического окрашивания

мультимерами для 14 пептидов по изобретению показаны на Фигурах 2 – 9 вместе с соответствующими отрицательными контролями. Результаты для 118 пептидов по изобретению обобщаются в Таблицах 11а и 11b.

Таблица 11а: Иммуногенность *in vitro* пептидов HLA I класса по изобретению. Типичные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителем для пептидов по изобретению. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 % = +++; >= 70 % = ++++

Seq ID	Последовательность	Положительные лунки [%]
773	ALYGKLLKL	+++
774	VYVDDIYVI	+++

Таблица 11b: Иммуногенность *in vitro* пептидов HLA I класса по изобретению. Типичные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителем для пептидов по изобретению. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 % = +++; >= 70 % = ++++

Seq ID No	Последовательность	Положительные лунки [%]	HLA
2	TLLKALLEI	++	A*02
3	ALIYNLVGI	++	A*02
4	ALFKAWAL	++++	A*02
5	RLLDFINVL	++	A*02
7	ALQAFEFRV	++++	A*02
60	GLLSLTSTLYL	+	A*02
62	KVLGVNVML	++	A*02
64	FLDPDRHFL	+++	A*02
66	GLLQELSSI	+	A*02
67	SLLLPSIFL	+++	A*02
71	YLEDTDRNL	+	A*02
73	FLIEELLFA	+++	A*02
75	KVVSVLNV	+++	A*02
11	SYSDLHYGF	+++	A*24
12	KYEKIFEML	+	A*24
13	VYTFLSSTL	+	A*24
16	IYSPQFSRL	+	A*24
18	KYPVHIYRL	+	A*24

Seq ID No	Последовательность	Положительные лунки [%]	HLA
79	SYNEHWNYL	+	A*24
80	TAYMVSVAAF	+	A*24
82	SYFRGFTLI	+	A*24
113	QLDSNRLTY	+	A*01
115	FVDNQYWRY	+	A*01
20	RMASPVNVK	+	A*03
21	AVRKPIVLK	+	A*03
22	SLKERNPLK	+	A*03
23	GMMKGGIRK	++	A*03
24	SMYYPLQLK	+	A*03
25	GTSPPSVEK	+++	A*03
26	RISEYLLEK	+	A*03
27	VLYGPAGLGK	+	A*03
28	KTYETNLEIKK	+	A*03
30	ALEVAHRLK	++	A*03
83	GTYAHTVNR	+	A*03
84	KLQPAQTAAK	+	A*03
85	VLLGSLFSRK	+	A*03
86	VVLLGSLFSRK	+	A*03
87	AVAPPTPASK	+	A*03
90	KVAGERYVYK	+++	A*03
91	RSLRYYYEK	++	A*03
94	ATFERVLLR	+	A*03
95	QSMYYPLQLK	+	A*03
99	KVVDRWNEK	++	A*03
100	RLFTSPIMTK	+	A*03
102	SVLTSSLVK	+	A*03
106	AAFVPLLLK	+++	A*03
109	KTFTIKRFLAK	+	A*03
110	SAAPPSYFR	++	A*03
32	SPNKGTLNV	+	B*07
33	SPTFHLLT	++++	B*07
34	LPRGPLASLL	+	B*07
35	FPDNQRPAL	+	B*07
36	APAAWLRSA	+++	B*07
37	RPLFQKSSM	+	B*07
38	SPHPVTALLTL	+	B*07
39	RPAPFEVVF	+++	B*07
40	KPGTSYRVTL	++++	B*07

Seq ID No	Последовательность	Положительные лунки [%]	HLA
41	RVRSRISNL	+	B*07
118	SPASRSISL	+	B*07
119	APLPRPGAVL	++	B*07
120	RPAMNYDKL	+	B*07
121	VPNQSSESL	+	B*07
123	KPSESIYSAL	++	B*07
124	LPSDSHFKITF	++	B*07
128	YPRITITPGM	+	B*07
129	APRPASSL	+	B*07
130	FPRLVGPDL	+++	B*07
131	APTEDLKAL	++	B*07
133	MPNLPSTTSL	++++	B*07
134	RPIVPGPLL	++	B*07
139	SPQSMSNTL	+	B*07
140	SPRTEASSAVL	+	B*07
141	SPMTSLLTSGL	++	B*07
146	IPRPEVQAL	+++	B*07
147	APRWFPQPTVV	++	B*07
148	KPYGGSGPL	+	B*07
149	GPREALSRL	++	B*07
52	AEFLLRIFL	+	B*44
53	MEHPGKLLF	+	B*44
55	HETETRRTTW	+++	B*44
57	QESDLRLFL	+	B*44
58	GEMEQKQL	++++	B*44
59	SENVTMKV	++	B*44
174	AEATARLNVF	+	B*44
175	AEIEPKADG	++++	B*44
177	TEVGTMNLF	++	B*44
178	NELFRDGVNW	+	B*44
179	REAGDEFEL	+	B*44
180	REAGDEFELRY	++++	B*44
181	GEGPKTSW	+	B*44
182	KEATEAQSL	+	B*44
183	YKGMIMQKV	++++	B*44
184	AELEALTDLW	+	B*44
186	REGPEEPGL	+	B*44
187	GEAQTRIAW	++	B*44
188	AEFAKKQPWW	++	B*44

Seq ID No	Последовательность	Положительные лунки [%]	HLA
189	KEFLFNMY	++++	B*44
190	YEVARILNL	++++	B*44
191	EEDAALFKAW	+++	B*44
192	YEFKFPNRL	+	B*44
195	AEDKRHYSV	+++	B*44
197	AEVLLPRLV	++	B*44
198	QEAARAAL	++	B*44
199	REIDESLIFY	+	B*44
200	AESIPTVSF	+++	B*44
201	AETILTFHAF	+++	B*44
202	HESEATASW	++	B*44
203	IEHSTQAQDTL	++++	B*44
205	SEITRIEM	++++	B*44
207	TEARATSDSW	+	B*44
208	TEVSRTEAI	+	B*44
209	TEVSRTEL	++++	B*44
210	VEAADIFQNF	+	B*44
211	EEKVFPSPWL	+++	B*44
212	MEQKQLQKRF	++	B*44
213	KESIPRWYY	+	B*44

ПРИМЕР 4:

Синтез пептидов

Все пептиды были синтезированы стандартным и общепринятым методом твердофазного синтеза пептидов с использованием Fmoc-методики. Идентичность и чистоту каждого отдельного пептида определяли с помощью масс-спектрометрии и аналитической ОФ ВЭЖХ. Были получены пептиды в виде белого или грязно-белого лиофилизата (соль трифторацетата) со степенью чистоты >50%. Все пептиды TUMAP предпочтительно вводят в виде солей трифторацетатов или ацетатов, возможны также другие солевые формы.

ПРИМЕР 5:

Анализ связывания МНС

Пептиды-кандидаты для Т-клеточной терапии в соответствии с настоящим изобретением далее были испытаны на их способность связываться с МНС

(аффинность). Отдельные комплексы пептида и молекулы МНС были получены с помощью реакции обмена лигандами под воздействием УФ-излучения, при которой УФ-чувствительный пептид расщепляется под воздействием УФ-излучения, и получается продукт обмена с исследуемым пептидом. Только пептиды-кандидаты, которые могут эффективно связываться и стабилизировать восприимчивые к пептиду молекулы МНС, предотвращают диссоциацию комплексов с МНС. Для определения выхода продукта реакции обмена проводили анализ методом ELISA на основе обнаружения легкой цепи ($\beta 2m$) стабилизированных комплексов с МНС. Этот анализ производили, в основном, как описано у Rodenko и соавт. (Rodenko et al., 2006).

В 96-луночные планшеты MAXISorp (NUNC) на ночь вносили 2 мкг/мл стрептавидина в PBS при комнатной температуре, промывали 4 раза и блокировали в течение 1 часа при 37°C в 2% БСА, содержащем блокирующий буфер. Полученные в результате рефолдинга мономеры HLA-A*02:01/MLA-001 служили в качестве стандарта, покрывающего диапазон 15-500 нг/мл. Мономерные комплексы пептид-МНС после реакции обмена под воздействием УФ-излучения 100-кратно разводили в блокирующем буфере. Образцы инкубировали в течение 1 ч при 37°C, промывали четыре раза, инкубировали в течение 1 ч при 37°C с 2 мкг/мл пероксидазы хрена, конъюгированной с антителом к $\beta 2m$, снова промывали и проводили обнаружение с помощью раствора ТМБ; реакцию останавливали NH_2SO_4 . Величину поглощения измеряли при длине волны 450 нм. Пептиды-кандидаты, которые демонстрировали высокий выход реакции обмена (предпочтительно более 50%, наиболее предпочтительно, более 75%) обычно являются предпочтительными для генерирования и получения антител или их фрагментов и/или Т-клеточных рецепторов или их фрагментов, поскольку они проявляют достаточную авидность по отношению к молекулам МНС и предотвращают диссоциацию комплексов МНС.

Таблица 12: Показатели связывания с молекулами МНС I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-A*02:01

распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; >75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
1	MIPTFTALL	+++
2	TLLKALLEI	++++
3	ALIYNLVGI	++++
4	ALFKAWAL	++++
5	RLLDFINVL	++++
6	SLGKHTVAL	+++
7	ALQAFEFRV	++++
8	YLVTKVVAV	++++
9	VLLAGFKPPL	+
60	GLLSLTSTLYL	++++
61	YMVHIQVTL	++++
62	KVLGVNVML	++++
63	MMEEMIFNL	++++
64	FLDPDRHFL	++++
66	GLLQELSSI	++++
67	SLLLPSIFL	++++
68	KLFDTQQFL	++++
69	TTYEGSITV	++++
70	VLQGLLRSL	++++
71	YLEDTRNL	++++
72	YLTDLQVSL	++++
73	FLIEELLFA	++++
75	KVSVLYNV	++++
216	IMFDDAIERA	++++
217	VSSSLTLKV	+
219	PLPRPGAVL	+
220	RMTTQLLLL	+++
221	SLLDLYQL	++
222	ALMRLIGCPL	++++
223	FAHHGRSL	+
224	SLPRFQVTL	++++
225	SVFAHPRKL	+++
227	YTFRYPLSL	+++
228	RLWDWVPLA	++++
229	ISVPAKTSL	+
231	SVTESTHHL	+++
232	TISSLTHEL	++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
234	GVATRVDAI	++
236	SAIPFSMTL	+++
241	RQPNILVHL	++
242	STIPALHEI	+++
243	YASEGVKQV	+++
244	DTDSSVHVQV	+

Таблица 13: Показатели связывания с молекулами МНС I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-A*24:02 распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; >75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
10	RYSDSVGRVSF	++++
11	SYSDLHYGF	++++
12	KYEKIFEML	++++
13	VYTFLSSTL	++++
14	FYFPTPTVL	++++
15	VYHDDKQPTF	++++
16	IYSPQFSRL	++++
17	RFTTMLSTF	++++
18	KYPVHIYRL	++++
19	KYVKVFHQF	++++
76	KYVAELSLL	++++
77	RYGPVFTV	++++
78	SFAPRSAVF	++++
79	SYNEHWNYL	++++
80	TAYMVSVAAF	+++
81	VYNHTTRPL	++++
82	SYFRGFTLI	++++
246	RYLAVVHAVF	++++
249	VYTPTLGTL	++++
252	LYQPRASEM	+++
255	VFVSFSSLF	+++

Таблица 14: Показатели связывания с молекулами МНС I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-A*01:01

распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; >75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
31	LLDEGAMLLY	++++
112	TVTGAEQIQY	++
113	QLDSNRLTY	+++
114	VMEQSAGIMY	++
115	FVDNQYWRV	+++
116	VLLDEGAMLLY	++
288	SPVTSVHGGTY	++
289	RWEKTDLT	++
290	DMDEEIEAEY	++
291	ETIRSVGY	+++
292	NVTMKVSVLY	+++

Таблица 15: Показатели связывания с молекулами MHC I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-A*03:01 распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; >75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
20	RMASPVNVK	++++
21	AVRKPIVLK	+++
22	SLKERNPLK	++
23	GMMKGGIRK	+++
24	SMYYPLQLK	+++
25	GTSPPSVEK	++
26	RISEYLLEK	++
27	VLYGPAGLGK	+++
28	KTYETNLEIKK	+++
30	ALEVAHRLK	++
83	GTYAHTVNR	+++
84	KLQPAQTAAK	++
85	VLLGSLFSRK	++
86	VVLLGSLFSRK	++
87	AVAPPTPASK	++
88	VVHAVFALK	+++
89	RVAELLLH	++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
90	KVAGERYVYK	+++
91	RSLRYYYEK	++
93	KILEEHTNK	++
94	ATFERVLLR	+++
95	QSMYYPLQLK	++
98	LLQPPPLLAR	++
99	KVVDRWNEK	++
100	RLFTSPIMTK	+++
101	RVFTSSIKTK	++
102	SVLTSSLVK	++
104	VLADSVTTK	++
105	RLFSWLVR	+++
106	AAFVPLLLK	++
107	RLQEWKALK	+++
109	KTFTIKRFLAK	++
110	SAAPPSYFR	++
256	RTEEVLLTFK	++
257	VTADHSHVF	+
258	GAYAHTVNR	+++
259	KTLELRVAY	++
260	GTNTVILEY	+++
261	HTFGLFYQR	++
262	RSRLNPLVQR	++
263	SSSSATISK	++
264	AIKVIPTVFK	++
265	QIHDHVNPK	++
266	ISYSGQFLVK	+++
267	VTDLISPRK	++
269	RLKGDAWVYK	+++
270	AVFNPRFYRTY	++
271	RMFADDLHNLNK	+++
272	RQPERTILRPR	++
273	RVNAIPFTY	+++
274	KTFPASTVF	+
275	STTFPTLTK	++
276	VSKTTGMEF	+
277	TTALKTTSR	+
278	NLSSITHER	++
279	SVSSETTKIKR	++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
280	SVSGVKTTF	++
281	RAKELEATF	+
283	IVQEPTTEK	++
284	KSLIKSWKK	++
285	GTVNPTVGK	++
286	TVAPPQGVVK	++
287	RRIHTGEKPYK	++

Таблица 16: Показатели связывания с молекулами МНС I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA- B*07:02 распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
32	SPNKGTLNV	"++++"
33	SPTFHLTL	"++++"
34	LPRGPLASLL	"++++"
35	FPDNQRPAL	"++++"
36	APAAWLRSA	"++"
37	RPLFQKSSM	"++++"
38	SPHPVTALLTL	"++++"
39	RPAPFEVVF	"++++"
40	KPGTSYRVTL	"++++"
41	RVRSRISNL	"++++"
118	SPASRSISL	"++++"
119	APLPRPGAVL	"++++"
120	RPAMNYDKL	"++"
121	VPNQSSSESL	"++++"
122	YPGFPQSQY	"++"
123	KPSESIYSAL	"++++"
124	LPSDSHFKITF	"++++"
125	VPVYILLDEM	"++"
126	KPGPEDKL	"++"
127	APRAGSQVV	"++++"
128	YPRTITPGM	"++++"
129	APRPASSL	"++++"
130	FPRLVGPDF	"++++"
131	APTEDLKAL	"++++"

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
132	IPGPAQSTI	"++"
133	MPNLPSTTSL	"+++"
134	RPIVPGPLL	"+++"
135	RVRSTISSL	"+++"
136	SPFSAEEANSL	"+++"
137	SPGATSRGTL	"+++"
138	SPMATTSTL	"+++"
139	SPQSMSNTL	"+++"
140	SPRTEASSAVL	"+++"
141	SPMTSLLTSGL	"+++"
142	TPGLRETSI	"++"
143	SPAMTSTS F	"++"
144	SPSPVSSTL	"+++"
145	SPSSPMSTF	"++"
146	IPRPEVQAL	"+++"
147	APRWFPQPTVV	"+++"
148	KPYGGSGPL	"+++"
149	GPREALSRL	"+++"
293	VPDSGATATAY	"++"
294	YPLRGSSIF	"+++"
295	YPLRGSSIFGL	"+++"
296	YPLRGSSI	"++"
297	TVREASGLL	"+++"
298	YPTEHVQF	"++"
299	HPGSSALHY	"++"
300	IPMAAVKQAL	"+++"
301	SPRRSPRISF	"++"
302	RVEEVRALL	"+++"
303	LPMWKVTAF	"+++"
304	LPRPGAVL	"+++"
305	TPWAESSTKF	"++"
306	APVIFSHSA	"++"
307	LPYGPGEAAAF	"+++"
308	YPEGAAAYEF	"++"
309	FPQSQYPQY	"++++"
311	RPLFYVVSL	"++"
312	LPYFREFSM	"+++"
313	KVKSDRSVF	"+"
314	VPDQPHPEI	"+++"

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
315	SPRENF PDTL	"+++"
316	EPKTATVL	"++"
317	FPFQPGSV	"+++"
318	FPNRLNLEA	"+++"
319	SPAEPSVYATL	"++++"
320	FPMSPVTSV	"+++"
321	SPMDTFLLI	"++"
322	SPDPSKHLL	"++"
323	RPMPNLRVS	"+++"
324	VPYRVVGL	"++"
325	GPRNAQRVL	"+++"
326	VPSEIDAAF	"++"
327	SPLPVTSLI	"+++"
328	EPVTSSLPNF	"++"
329	FPAMTESGGMIL	"+++"
330	FPFVTGSTEM	"++"
331	FPHPEMTTSM	"+++"
332	FPHSEMTTL	"+++"
333	FPHSEMTTVM	"+++"
334	FPYSEVTTL	"+++"
335	HPDPVGPGL	"++"
336	HPKTESATPAAY	"++"
337	HPVETSSAL	"+++"
338	HVTKTQATF	"++"
339	LPAGTTGSLVF	"+++"
340	LPEISTRM	"++"
341	LPLDTSTTL	"+++"
342	LPLGTSMTF	"+++"
343	LPSVSGVKTF	"++"
344	LPTQTTSSL	"+++"
345	LPTSESLVSF	"++"
346	LPWDTSTTLF	"+++"
347	MPLTTGSQGM	"++"
348	MPNSAIPFSM	"+++"
349	MPSLSEAMTSF	"+++"
350	NPSSTTTEF	"+++"
351	NVLTSTPAF	"++"
352	SPAETSTNM	"+++"
353	SPAMTTPSL	"+++"

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
354	SPLPVTSSL	"+++"
355	SPLVTSHIM	"+++"
356	SPNEFYFTV	"+++"
357	SPSPVPTTL	"+++"
358	SPSPVTSTL	"+++"
359	SPSTIKLTM	"+++"
360	SPSVSSNTY	"++"
361	SPTHVTQSL	"+++"
362	SPVPVTSLF	"+++"
363	TAKTPDATF	"++"
364	TPLATTQRF	"++"
365	TPLATTQRFTY	"++"
367	TPSVVTEGF	"++"
368	VPTPVFPTM	"++"
369	FPHSEMTTV	"+++"
370	PGGTRQSL	"+"
371	LYVDGFTHW	"++"
372	IPRNPPPTLL	"+++"
373	RPRALRDLRIL	"+++"
374	NPIGDTGVKF	"+++"
375	AAASPLLLL	"++"
376	RPRSPAGQVA	"+++"
377	RPRSPAGQVAAA	"+++"
378	RPRSPAGQVAA	"+++"
379	GPFLVYVL	"+++"
380	IPTYGRTF	"+++"
381	LPEQTPLAF	"++"
382	SPMHDRWTF	"+++"
383	TPTKETVSL	"+++"
384	YPGLRGSPM	"++++"
385	SPALHIGSV	"+++"
386	FPFNPLDF	"++"
387	APLKLSRTPA	"+++"
388	SPAPLKLSRTPA	"++"
389	SPGAQRFFQL	"+++"
390	NPDLRNVL	"+++"
391	APSTPRITTF	"+++"
392	KPIESTLVA	"+++"

Таблица 17: Показатели связывания с молекулами МНС I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-B*44:02 распределено по выходу пептидного обмена: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; >75% = ++++

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
52	AEFLLRIFL	"++"
53	MEHPGKLLF	"++++"
54	AEITITTQGY	"+++"
55	HETETRRTTW	"+++"
56	SEPDTTASW	"+++"
57	QESDLRLFL	"+++"
58	GEMEQKQL	"++"
59	SENVTMKVV	"+++"
173	AEAQVGDERDY	"+++"
174	AEATARLNVF	"++++"
175	AEIEPKADG	"++"
176	AEIEPKADGSW	"+++"
177	TEVGTMNLF	"+++"
178	NELFRDGVNW	"+++"
179	REAGDEFEL	"++"
180	REAGDEFELRY	"++"
181	GEGPKTSW	"++"
182	KEATEAQSL	"+++"
183	YKKGIMQKV	"++"
184	AELEALTDLW	"+++"
185	AERQPGAASL	"++"
186	REGPEEPGL	"++"
187	GEAQTRIAW	"+++"
188	AEFAKKQPWW	"+++"
189	KEFLFNMY	"++"
190	YEVARILNL	"++"
191	EEDAALFKAW	"+++"
192	YEFKFPNRL	"+++"
193	LEAQQEAL	"++"
194	KEVDPTSHSY	"++"
195	AEDKRHYSV	"++"
196	REMPGGPVW	"+++"
197	AEVLLPRLV	"+++"

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
198	QEAAARAAL	"++"
199	REIDESLIFY	"+++"
200	AESIPTVSF	"+++"
201	AETILTFHAF	"+++"
202	HESEATASW	"+++"
203	IEHSTQAQDTL	"++"
204	RETSTSEETSL	"+++"
205	SEITRIEM	"++"
206	SESVTSRTSY	"+++"
207	TEARATSDSW	"+++"
208	TEVSRTEAI	"++"
209	TEVSRTEL	"++"
210	VEAADIFQNF	"+++"
211	EEKVFPSPLW	"+++"
212	MEQKQLQKRF	"+++"
213	KESIPRWYY	"++"
214	VEQTRAGSLL	"++"
215	SEDGLPEGIHL	"++"
396	REASGLLSL	"+++"
397	REGDTVQLL	"++"
398	SFEQVVNELF	"++"
399	RELLHLVTL	"+++"
400	GEIEIHLL	"+"
402	RELANDELIL	"++"
403	EEAQWVRKY	"++"
404	NEAIMHQY	"++"
405	NEIWTHSY	"+"
406	EDGRLVIEF	"+"
407	AEHEGVSVL	"++"
408	LEKALQVF	"++"
409	REFVLSKGDAGL	"+++"
410	SEDPSKLEA	"+"
411	LELPPILVY	"+"
412	QEILTQVKQ	"++"
413	IEALSGKIEL	"++"
414	EDAALFKAW	"++"
415	REEDAALFKAW	"+++"
416	SEEETRVVF	"+++"
417	AEHFSMIRA	"++"

Seq ID No	Последовательность	Пептидный обмен
418	FEDAQGHIW	"+++"
419	HEFGHVLGL	++"
420	FESHSTVSA	+"
421	GEPATTVSL	++"
422	SETTFSLIF	"+++"
423	SEVPTGTTA	++"
424	TEFPLFSAA	+"
425	SEVPLPMAI	"+++"
426	PEKTTTHSF	+"
427	HESSSHHDL	++"
429	REKFIASVI	++"
431	AEQDPDELNKA	++"
432	EEQYIAQF	+"
433	SDSQVRAF	+"
434	KEAIREHQM	++"
435	REEFVSIDHL	++"
436	REPGDIFSEL	++"
437	TEAVVTNEL	++"
438	SEVDSPNVL	"+++"

ПРИМЕР 6:

Стабильность комплексов пептид-молекула МНС I класса

Был проведен анализ стабильности комплексов пептид-МНС для пептидов HLA-B*08:01. Данные были получены с использованием гомогенного анализа с использованием принципа усиленного за счет эффекта близости сигнала в режиме реального времени для измерения показателей отделения пептидов от молекул HLA I класса. Сначала в E. Coli были экспрессированы рекомбинантные HLA-B*08:01 и b2m и очищены в серии стадий жидкостной хроматографии (Ferre et al., 2003; Ostergaard et al., 2001). Затем определяли стабильность комплекса пептид-МНС (pМНС) путем измерения количества b2m, ассоциированного с тяжелой цепью МНС, с течением времени при температуре 37°C (Harndahl et al., 2012). Стабильность каждого pМНС, выраженная в виде полупериода связывания b2m, ассоциированного с соответствующей тяжелой цепью, рассчитывали при помощи аппроксимации данных по уравнению для диссоциации в одну стадию.

Стабильность рМНС была измерена в трех независимых опытах с исследуемым пептидом, и, как выяснилось, для HLA-B*08:01 лежит в диапазоне от слабого связывающего агента (+) до обеспечивающего очень стабильное связывание (++++). Средние значения полупериода (T1/2) приведены в Таблице 18.

Таблица 18: Средние значения полупериода (T1/2) приведены на основе трех отдельных измерений. T1/2 > 2 h = +; T1/2 > 4 h = ++; T1/2 > 6 h = +++; T1/2 > 10 h = ++++

Seq ID No	Последовательность	Среднее значение полупериода (T1/2)
43	ALKARTVTF	+++
44	LNKQKVTF	++++
45	VGREKKLAL	++
46	DMKKAKEQL	+
47	MPNLRSDVL	++
48	DVKKKIKEV	+
49	LPRLKAFMI	++
50	DMKYKNRV	+
51	SLRLKNVQL	+
150	MAAVKQAL	++
151	HLLLKVLAFL	++
152	MGSARVAEL	++
153	NAMLRKVAV	+
154	MLRKIAVAA	+
156	HVKEKFLL	++
157	EAMKRLSYI	+
158	LPKLAGLL	+
159	VLKHKLDEL	+
160	YPKARLAF	+++
161	ALKTTTTAL	+
162	QAKTHSTL	+
163	QGLLRPVF	++
164	SIKTKSAEM	+++
166	TPKLRETSI	++
167	TSHERLTTL	++
169	TSMRPSSAM	+++
170	YLLEKSRVI	++
171	FAFRKEAL	++

Seq ID No	Последовательность	Среднее значение полупериода (T1/2)
172	KLKERNREL	+++
394	MYKMKKPI	+
395	VLLPRLVSC	+

ПРИМЕР 7:

Показатели связывания выбранных пептидов для аллотипов HLA II класса

Молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (MHC-II) преимущественно экспрессируются на поверхности профессиональных антигенпрезентирующих клеток, где они представляют пептиды Т-хелперным клеткам, которые координируют начало и итог многих иммунных реакций хозяев. Таким образом, знание того, какие пептиды будут презентироваться молекулой MHC-II, важно для получения информации об активации Т-хелперных клеток и может использоваться для идентификации Т-клеточных эпитопов. Презентируемые молекулами MHC II класса пептиды связываются со связывающей бороздкой, образованной остатками α - и β -цепей MHC. Аффинность связывания пептидов с молекулами MHC главным образом определяется аминокислотной последовательностью пептид-связывающего центра. Алгоритмы предсказания связывания HLA II класса имеются лишь для наиболее важных аллелей II класса, и были опробованы с помощью алгоритма SYFPEITHI (Rammensee et al., 1999). Этот алгоритм уже был успешно использован для идентификации эпитопов I класса и II класса среди широкого круга антигенов, например, среди опухолеассоциированных антигенов человека TRP2 (класс I) (Sun et al., 2000) и SSX2 (класс II) (Neumann et al., 2004). В Таблице 20 приведены аллотипы HLA II класса, которые, вероятно, связывают выбранные пептиды. Считается, что пептид связывается с молекулой HLA, если показатель SYFPEITHI равен или превышает 18.

Таблица 20: Связывание пептидов II класса с различными аллотипами HLA II класса. Основываясь на предсказании с помощью алгоритма SYFPEITHI, выбранные пептиды, вероятно, связываются с по меньшей мере четырьмя аллотипами HLA II класса с известным связывающим мотивом. В список включены все аллели II класса, для которых имеется прогностическая матрица алгоритма SYFPEITHI.

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
552	GVNAMLRLKVAVAAASKPH VE	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), QA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	15
560	PNFSGNWKIIRSENFEELL K	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
574	LPDFYNDWMFIAKHLPLD	DRB1*11:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
575	VGDDHLLLLQGEQLRRT	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	8

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
579	SGGPLVCDETLQGILS	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*15:01	8
582	GSQPWQVSLFNGLSFH	DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	10
583	LTVKLPDGYEFKFPNRLNLEAINY	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
587	DQANLTVKLPDGYEFKFPNRLNL	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
588	VAPDAKSFVLNLGKDSNNL	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02	16
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG	DRB1*03:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01,	10

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01	
596	MAADGDFKIKCVAFD	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2); DRB1*03:01; DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
597	SPDAESLFREALSNKVDEL	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01	8
601	LSNKVDELAHFLLRK	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
604	KLITQDLVKLKYLEYRQ	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*08:02, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	9
605	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRP	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
622	MDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7),	15

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
645	RGLLPVLGQPIIRSIPQGIV AAWRQ	DRB1*01:01; DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
658	VSTMDALRGLLPVLGQP RSIPQG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
662	LRTDAVLPLTVAEVQKLLG PHVEG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
669	VLPLTVAEVQKLLGPHVEG LKAEE	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01,	15

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
672	LRGLLPVLGQPIIRSIPQGI VAA	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, , DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
673	IPFTYEQLDVLKHKLDELY PQ	DRB1*08:03	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
676	VPPSSIWAVRPQDLDTCD PR	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
679	WGVRGSLLEADVRLGGLA	DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*15:01	12
706	LSTERVRELAVALAQKNVK	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01,	15

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
714	AIPFTYEQLDV LKHKLDE	DRB1*08:03	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
715	GLSTERVRELAVALAQKN	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
717	IPQGIVA AWRQRSSRDPS	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	13
720	ALGGLACDLPGRFVAES	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:05, DRB1*11:01, DRB1*11:04	8
721	RELAVALAQKNV KLSTE	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05,	11

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	
722	LKALLEVNKGHEMSPQ	DQA1*05:01/DQB1*02:01(DQ2); DRB1*01:01; DRB1*04:05; DRB1*08:03; DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	13
723	TFMKLRDVLPLTV	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
727	TLGLGLQGGIPNGYLV	DQA1*05:01/DQB1*02:01(DQ2); DRB1*01:01; DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01	9
728	DLPGRFVAESAELL	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	12
732	ERHRPVRDWILRQRQ	DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*15:01	4
733	SPRQLLGFPCEVSG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	8

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
734	SRTLGETGQEAAPL	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*15:01	6
735	VTSLETLKALLEVNK	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
745	WELSQLTNSVTELGPYTL DRD	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2); DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
746	EITITTQTGYSLATSQVTLP	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
747	ATTPSWVETHSIVIQQFPH	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	9
748	GIKELGPYTLDRNSLYVNG	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2); DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05,	13

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
			DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
755	IELGPYLLDRGSLYVNG	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
759	EELGPYTLDNRNSLYVNG	DRB1*03:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	12
760	LKPLFKSTSVGPLYSG	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	16
764	FDKAFTAATTEVSRTE	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*15:01	9
765	ELGPYTLDNRDSLYVN	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	11

Seq ID No	Последовательность	Наилучшие связыватели HLA II класса	Связыватели HLA II класса	Количество связывателей HLA II класса
766	GLLKPLFKSTSVGPL	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	16
768	SDPYKATSAVVITST	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	10
770	SRKFNTMESVLQGLL	DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	10

Список цитируемой литературы

- The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell* **163** (2015): 1011-1025
- Abba, M. C. et al., *Mol.Cancer Res* **5** (2007): 881-890
- Abdelmalak, C. A. et al., *Clin Lab* **60** (2014): 55-61
- Abe, A. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* **55** (2016): 242-250
- Aghajanova, L. et al., *Hum.Reprod.* **30** (2015): 232-238
- Agherbi, H. et al., *PLoS.One.* **4** (2009): e5622
- Aguilo, F. et al., *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* **394** (2016): 29-39
- Akagi, T. et al., *J Biol Chem* **290** (2015): 22460-22473
- Al, Zeyadi M. et al., *Biotechnol.Biotechnol.Equip.* **29** (2015): 111-118
- Albergaria, A. et al., *Int.J Dev.Biol* **55** (2011): 811-822
- Alentorn, A. et al., *Presse Med* **42** (2013): 806-813
- Alhosin, M. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* **35** (2016): 174
- Allison, J. P. et al., *Science* **270** (1995): 932-933
- Alrawi, S. J. et al., *Anticancer Res* **26** (2006): 107-119
- Alvarado-Ruiz, L. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* **17** (2016): 1037-1047
- Alzrigat, M. et al., *Oncotarget.* (2016)
- Amsterdam, A. et al., *Acta Histochem.* **116** (2014): 781-787
- Andersen, R. S. et al., *Nat.Protoc.* **7** (2012): 891-902
- Andrade, V. C. et al., *Cancer Immun.* **8** (2008): 2
- Andrade, V. C. et al., *Exp.Hematol.* **37** (2009): 446-449
- Angelopoulou, K. et al., *Mamm.Genome* **21** (2010): 516-524
- Angulo, J. C. et al., *J Urol.* **195** (2016): 619-626
- Ansari, K. I. et al., *J Mol.Endocrinol.* **48** (2012): 61-75
- Appay, V. et al., *Eur.J Immunol.* **36** (2006): 1805-1814

- Aprelikova, O. et al., Cancer Res **69** (2009): 616-624
- Arsenic, R. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 784
- Askew, E. B. et al., J Biol Chem **284** (2009): 34793-34808
- Aung, P. P. et al., Oncogene **25** (2006): 2546-2557
- Avasarala, S. et al., Biol Open. **2** (2013): 675-685
- Avgustinova, A. et al., Nat Commun. **7** (2016): 10305
- Aytes, A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **110** (2013): E3506-E3515
- Bahnassy, A. A. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 18240-18248
- Bailey, V. J. et al., Methods **52** (2010): 237-241
- Balaz, P. et al., Ann.Surg. **235** (2002): 519-527
- Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274
- Band, A. M. et al., J Mammary.Gland.Biol Neoplasia. **16** (2011): 109-115
- Bao, L. et al., Cell Biol Toxicol. **32** (2016): 419-435
- Baroy, T. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 93
- Bartolini, A. et al., Clin Cancer Res **22** (2016): 4923-4933
- Baty, F. et al., J Biomed.Inform. **58** (2015): 175-185
- Beard, R. E. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 4941-4950
- Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282
- Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109
- Beke, L. et al., Biosci.Rep. **35** (2015)
- Bell, J. L. et al., J Clin Oncol **33** (2015): 1285-1293
- Bell, J. L. et al., Cell Mol Life Sci. **70** (2013): 2657-2675
- Benz, C. C. et al., Oncogene **15** (1997): 1513-1525
- Bergamini, A. et al., Expert.Opin.Investig.Drugs **25** (2016): 1405-1412
- Berger, C. et al., Curr.Mol.Med. **13** (2013): 1229-1240

- Bernstein, M. B. et al., Cancer Biother.Radiopharm. **29** (2014): 153-161
- Beyranvand, Nejad E. et al., Cancer Res **76** (2016): 6017-6029
- Bhan, S. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1498-1502
- Bierkens, M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 56-68
- Bikkavilli, R. K. et al., Oncogene **34** (2015): 5317-5328
- Bisig, B. et al., Best.Pract.Res Clin Haematol. **25** (2012): 13-28
- Bode, P. K. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 899-905
- Boeva, V. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72182
- Bogush, T. A. et al., Antibiot.Khimioter. **54** (2009): 41-49
- Bonitsis, N. et al., Exp.Oncol **28** (2006): 187-193
- Borgono, C. A. et al., Cancer Res **63** (2003): 9032-9041
- Borgono, C. A. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1487-1493
- Borgono, C. A. et al., J Biol Chem **282** (2007): 2405-2422
- Borowicz, S. et al., J Vis.Exp. (2014): e51998
- Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711
- Braumuller, H. et al., Nature (2013)
- Brinkmann, U. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **95** (1998): 10757-10762
- Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599
- Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43
- Bruey, J. M. et al., J Biol Chem **279** (2004): 51897-51907
- Bryan, R. T., Philos.Trans.R Soc.Lond B Biol Sci. **370** (2015): 20140042
- Bryan, R. T. et al., J Urol. **184** (2010): 423-431
- Buchet-Poyau, K. et al., Nucleic Acids Res **35** (2007): 1289-1300
- Bundela, S. et al., PLoS.One. **9** (2014): e102610
- Burnett, R. M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 12682-12696

- Cano, A. et al., *Future.Oncol* **8** (2012): 1095-1108
- Caputi, F. F. et al., *J Mol.Neurosci.* **51** (2013): 532-538
- Card, K. F. et al., *Cancer Immunol Immunother.* **53** (2004): 345-357
- Carrera, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* **8** (2015): 3613-3623
- Cerveira, N. et al., *BMC.Cancer* **10** (2010): 518
- Chakrabarty, S. et al., *J Cell Physiol* **186** (2001): 47-52
- Chan, M. H. et al., *Pediatr.Blood Cancer* **59** (2012): 1173-1179
- Chandra, V. et al., *Cell Death.Dis.* **5** (2014): e1380
- Chang, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* **464** (2015a): 45-50
- Chang, Q. et al., *Oncotarget.* **6** (2015b): 42838-42853
- Chen, H. S. et al., *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.* **11** (2003): 145-148
- Chen, S. T. et al., *Cancer Sci.* **102** (2011a): 2191-2198
- Chen, Y. et al., *Cancer Biol Ther.* **11** (2011b): 497-511
- Chen, Y. et al., *Onco.Targets.Ther.* **7** (2014): 1465-1472
- Chen, Y. C. et al., *Taiwan.J Obstet.Gynecol.* **54** (2015): 572-579
- Chen, Y. L. et al., *Int J Surg.* **11** (2013): 85-91
- Chen, Y. T. et al., *Int.J Cancer* **124** (2009): 2893-2898
- Chen, Y. T. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **102** (2005): 7940-7945
- Cheng, Y. C. et al., *J Neurochem.* **110** (2009): 947-955
- Cheung, A. et al., *Oncotarget.* **7** (2016): 52553-52574
- Chevillard, G. et al., *Blood* **117** (2011): 2005-2008
- Choi, M. R. et al., *APMIS* **123** (2015): 65-71
- Choijamts, B. et al., *Stem Cells* **29** (2011): 1485-1495
- Chung, H. et al., *Biol Chem* **393** (2012a): 413-420
- Chung, S. et al., *Oncotarget.* **3** (2012b): 1629-1640

- Ciruelos Gil, E. M., Cancer Treat.Rev **40** (2014): 862-871
- Clancy, A. A. et al., Ann.Oncol **27** (2016): 1696-1705
- Clermont, P. L. et al., Clin Epigenetics. **8** (2016): 16
- Clermont, P. L. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 40
- Clermont, P. L. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 1663-1672
- Cohen, C. J. et al., J Mol Recognit. **16** (2003a): 324-332
- Cohen, C. J. et al., J Immunol **170** (2003b): 4349-4361
- Cohen, S. N. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **69** (1972): 2110-2114
- Colas, E. et al., Clin Transl.Oncol **14** (2012): 715-720
- Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)
- Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738
- Colovai, A. I. et al., Cytometry B Clin Cytom. **72** (2007): 354-362
- Cortesini, R., JOP. **8** (2007): 697-703
- Coulie, P. G. et al., Immunol.Rev **188** (2002): 33-42
- Coutte, L. et al., Gene **240** (1999): 201-207
- Cui, X. P. et al., Dig.Dis.Sci. **59** (2014): 1442-1451
- Curran, K. J. et al., Mol.Ther. **23** (2015): 769-778
- Dai, W. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015): 2697-2707
- Dalerba, P. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 85-90
- Dannenmann, S. R. et al., Cancer Immunol.Res. **1** (2013): 288-295
- Darda, L. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0122285
- Darling, M. R. et al., Head Neck Pathol. **2** (2008): 169-174
- Dat, le T. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 1455-1469
- Davidson, B. et al., J Cell Mol.Med. **15** (2011): 535-544
- Davis, M. P., Cleve.Clin J Med **79 Electronic Suppl 1** (2012): eS51-eS55

- de Goeje, P. L. et al., *Oncoimmunology* **4** (2015): e1014242
- de Matos, Simoes R. et al., *BMC.Syst.Biol* **9** (2015): 21
- De, Meulenaere A. et al., *Pathobiology* **83** (2016): 327-333
- De, Plaen E. et al., *Immunogenetics* **40** (1994): 360-369
- Dengjel, J. et al., *Clin Cancer Res* **12** (2006): 4163-4170
- Denkberg, G. et al., *J Immunol* **171** (2003): 2197-2207
- Devetzi, M. et al., *Thromb.Haemost.* **109** (2013): 716-725
- Dewar, R. et al., *Arch.Pathol.Lab Med* **135** (2011): 422-429
- Dias, R. P. et al., *Epigenomics.* **5** (2013): 331-340
- Dobrowolska, H. et al., *Cytometry B Clin Cytom.* **84** (2013): 21-29
- Dong, Q. et al., *Biomed.Res Int.* **2015** (2015): 156432
- Dorn, J. et al., *Crit Rev Clin Lab Sci.* **51** (2014): 63-84
- Du, T. et al., *Mol.Cancer* **13** (2014): 100
- Dua, P. et al., *Cancer Res* **73** (2013): 1934-1945
- Duan, Z. et al., *Clin Cancer Res* **9** (2003): 2778-2785
- Dufour, C. et al., *Cancer* **118** (2012): 3812-3821
- Dyrskjot, L. et al., *Br.J Cancer* **107** (2012): 116-122
- Ek, S. et al., *Cancer Res* **62** (2002): 4398-4405
- Emmrich, S. et al., *Genes Dev.* **28** (2014): 858-874
- Fabbri, C. et al., *Dig.Endosc.* (2017)
- Falk, K. et al., *Nature* **351** (1991): 290-296
- Fan, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* **7** (2014): 6768-6775
- Fang, F. et al., *Clin Cancer Res* **20** (2014a): 6504-6516
- Fang, L. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* **446** (2014b): 272-279
- Faure, A. et al., *Nat Rev Urol.* **13** (2016): 141-150

- Feng, X. et al., Mol.Biosyst. **11** (2015): 2946-2954
- Ferre, H. et al., Protein Sci. **12** (2003): 551-559
- Findeis-Hosey, J. J. et al., Biotech.Histochem. **87** (2012): 24-29
- Fishman, W. H., Tumour.Biol **16** (1995): 394-402
- Follenzi, A. et al., Nat Genet. **25** (2000): 217-222
- Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814
- Fontalba, A. et al., J Immunol. **179** (2007): 8519-8524
- Forghanifard, M. M. et al., Cancer Biol Ther. **12** (2011): 191-197
- Frasor, J. et al., Mol.Cell Endocrinol. **418 Pt 3** (2015): 235-239
- Fritzsche, F. et al., Br.J Cancer **94** (2006): 540-547
- Fry, E. A. et al., Int.J Cancer **140** (2017): 495-503
- Fujiyama, T. et al., J Dermatol.Sci. **75** (2014): 43-48
- Fukumoto, I. et al., J Hum.Genet. **61** (2016): 109-118
- Fuqua, S. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **144** (2014): 11-19
- Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103
- Gan, X. et al., Dis.Markers **2016** (2016): 5259602
- Ganguly, R. et al., Mol.Cancer Ther. **13** (2014): 1393-1398
- Garg, M. et al., J Clin Endocrinol.Metab **99** (2014): E62-E72
- Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393
- Ge, L. et al., J Biomed.Res **29** (2015a)
- Ge, L. et al., Eur.Rev Med Pharmacol.Sci. **19** (2015b): 2703-2710
- Geyer, C. R., Epigenetics. **5** (2010): 696-703
- Ghodsi, M. et al., Int.J Surg. **13** (2015): 193-197
- Gibbs, P. et al., Melanoma Res **10** (2000): 259-264
- Gleize, V. et al., Ann.Neurol. **78** (2015): 355-374

- Gnjatic, S. et al., Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A **100** (2003): 8862-8867
- Godkin, A. et al., Int.Immunol **9** (1997): 905-911
- Gomez, A. et al., Mol.Pharmacol. **78** (2010): 1004-1011
- Gong, Y. et al., Adv.Anat.Pathol. **21** (2014): 191-200
- Gottlieb, H. B. et al., J Neuroendocrinol. **19** (2007): 531-542
- Gragert, L. et al., Hum.Immunol. **74** (2013): 1313-1320
- Grah, J. J. et al., Tumori **100** (2014): 60-68
- Gratio, V. et al., Am.J Pathol. **179** (2011): 2625-2636
- Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)
- Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)
- Gu, C. et al., Stem Cells **31** (2013): 870-881
- Gu, Z. D. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **10** (2007): 365-367
- Gualco, G. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **18** (2010): 301-310
- Guerrero, K. et al., Gynecol.Oncol **125** (2012): 720-726
- Guo, J. T. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **31** (2009): 528-531
- Gupta, A. K. et al., Med J Armed.Forces.India **72** (2016): S37-S42
- Gustafsson, C. et al., Trends Biotechnol. **22** (2004): 346-353
- Haass, N. K. et al., Pigment Cell Res **18** (2005): 150-159
- Haeberle, H. et al., Neoplasia. **14** (2012): 666-669
- Hall, R. D. et al., Cancer Control **20** (2013): 22-31
- Hamilton, K. E. et al., Mol.Cancer Res **13** (2015): 1478-1486
- Han, J. et al., World J Surg.Oncol **10** (2012): 37
- Han, Y. et al., Eur.J Cell Biol **94** (2015): 642-652
- Han, Y. D. et al., Oncotarget. **8** (2017): 1871-1883
- Hanafusa, H. et al., Seikagaku **83** (2011): 1127-1131

- Harndahl, M. et al., Eur.J Immunol. **42** (2012): 1405-1416
- Hase, H. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1807-1817
- Hasegawa, H. et al., Arch.Pathol.Lab Med. **122** (1998): 551-554
- Hashem, N. N. et al., Int.J Biol Markers **25** (2010): 32-37
- Hashimoto, Y. et al., Oncotarget. (2017)
- Hayashi, S. I. et al., Endocr.Relat Cancer **10** (2003): 193-202
- Hayashida, T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **107** (2010): 1100-1105
- Heeg, S. et al., Gastroenterology **151** (2016): 540-553
- Heerma van Voss, M. R. et al., Histopathology **65** (2014): 814-827
- Hemminger, J. A. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1238-1245
- Hennard, C. et al., J Pathol. **209** (2006): 430-435
- Heubach, J. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 108
- Higgins, J. et al., Horm.Cancer **6** (2015): 67-86
- Hildebrandt, M. O. et al., Bone Marrow Transplant. **22** (1998): 771-775
- Hiramoto, T. et al., Oncogene **18** (1999): 3422-3426
- Hirata, T. et al., Oncol Rep. **33** (2015): 2052-2060
- Hiroumi, H. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 786-791
- Hoff, P. M. et al., Surg.Oncol Clin N.Am. **26** (2017): 57-71
- Hoffmann, N. E. et al., Cancer **112** (2008): 1471-1479
- Hofmann, M. C. et al., Eur.Urol. **23** (1993): 38-44
- Holm, C. et al., Leuk.Res **30** (2006): 254-261
- Honrado, E. et al., Crit Rev Oncol Hematol. **59** (2006): 27-39
- Horiuchi, S. et al., J Pathol. **200** (2003): 568-576
- Horvath, A. et al., World J Gastroenterol. **10** (2004): 152-154
- Hoshino, Y. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 102

- Hou, Z. et al., Mol.Cancer Ther. (2017)
- Hu, S. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014): 883-893
- Hu, X. T. et al., Cell Prolif. **47** (2014): 200-210
- Huang, K. et al., Chin J Cancer Res **26** (2014): 72-80
- Huang, X. et al., Cell Prolif. **48** (2015): 593-599
- Hudolin, T. et al., J Transl.Med **11** (2013): 123
- Hur, H. et al., J Cancer **7** (2016): 768-773
- Hussein, Y. M. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3055-3062
- Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838
- Iacobuzio-Donahue, C. A. et al., Cancer Res **63** (2003): 8614-8622
- Idbaih, A., Rev Neurol.(Paris) **167** (2011): 691-698
- Ingaramo, P. I. et al., Mol.Cell Endocrinol. **425** (2016): 37-47
- Ioannidis, P. et al., Anticancer Res **23** (2003): 2179-2183
- Ishida, S. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **339** (2006): 325-330
- Ishikawa, K. et al., Mol.Biol Cell **23** (2012): 1294-1306
- Ishikawa, S. et al., Cell Tissue Res **337** (2009): 381-391
- Itesako, T. et al., PLoS.One. **9** (2014): e84311
- Jacobs, J. et al., Pharmacol.Ther. **155** (2015a): 1-10
- Jacobs, J. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 13462-13475
- James, S. R. et al., Epigenetics. **8** (2013): 849-863
- Jang, B. G. et al., Virchows Arch. **467** (2015): 393-403
- Jeng, Y. M. et al., Br.J Surg. **96** (2009): 66-73
- Ji, P. et al., Oncogene **24** (2005): 2739-2744
- Jiang, D. et al., PLoS.One. **9** (2014): e96822
- Jiang, Y. et al., Mol.Oncol **10** (2016): 292-302

- Jiang, Y. et al., *Oncotarget*. **6** (2015): 39865-39876
- Jiao, T. T. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol*. **6** (2013): 3036-3041
- Jin, H. et al., *Tumour.Biol* **27** (2006): 274-282
- Jnawali, H. N. et al., *J Nat Prod*. **77** (2014): 258-263
- John, T. et al., *Clin Cancer Res* **14** (2008): 3291-3298
- Jung, D. B. et al., *Oncotarget*. **6** (2015): 4992-5004
- Jung, G. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* **84** (1987): 4611-4615
- Kalejs, M. et al., *BMC.Cancer* **6** (2006): 6
- Kannan, K. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **112** (2015): E1272-E1277
- Karlgren, M. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets*. **11** (2007): 61-67
- Karpf, A. R. et al., *Mol.Cancer Res* **7** (2009): 523-535
- Kasashima, H. et al., *Cancer Lett*. **354** (2014): 438-446
- Kaufman, L. et al., *J Am.Soc.Nephrol*. **15** (2004): 1721-1730
- Kazi, J. A. et al., *Neuropeptides* **41** (2007): 227-231
- Kedage, V. et al., *Cell Rep*. **17** (2016): 1289-1301
- Keld, R. et al., *Br.J Cancer* **105** (2011): 124-130
- Keld, R. et al., *Mol.Cancer* **9** (2010): 313
- Kelemen, L. E. et al., *Nat Genet*. **47** (2015): 888-897
- Kelly, Z. et al., *Int.J Cancer* **139** (2016): 1608-1617
- Kerns, S. L. et al., *J Urol*. **190** (2013): 102-108
- Kevans, D. et al., *Int J Surg.Pathol*. **19** (2011): 751-760
- Khan, F. S. et al., *Hepatol.Int*. **11** (2017): 45-53
- Khan, M. F. et al., *Transl.Oncol* **5** (2012): 85-91
- Kibbe, A. H., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* **rd** (2000)
- Kikkawa, Y. et al., *Exp.Cell Res* **328** (2014): 197-206

- Kikkawa, Y. et al., J Biol Chem **288** (2013): 30990-31001
- Kikkawa, Y. et al., Exp.Cell Res **314** (2008): 2579-2590
- Kim, B. K. et al., J Dermatol.Sci. **79** (2015a): 137-147
- Kim, B. R. et al., Cell Signal. **26** (2014): 1765-1773
- Kim, T. D. et al., J Clin Invest **126** (2016): 706-720
- Kim, T. H. et al., J Korean Med Sci. **30** (2015b): 155-161
- Kim, Y. D. et al., Int.J Mol.Med. **29** (2012): 656-662
- Kim, Y. H. et al., Ann.Surg.Oncol **18** (2011): 2338-2347
- King, M. L. et al., Oncogene **34** (2015): 3452-3462
- Kinoshita, T. et al., Int.Immunol. **18** (2006): 1701-1706
- Kinoshita, T. et al., J Biol Chem **280** (2005): 21720-21725
- Kirkova, M. et al., Pharmacol.Rep. **61** (2009): 1163-1172
- Klatka, J. et al., Eur.Arch.Otorhinolaryngol. **270** (2013): 2683-2693
- Klaue, K. et al., Nat Cell Biol **15** (2013): 353-362
- Kleeff, J. et al., Nat Rev Dis.Primers. **2** (2016): 16022
- Knudsen, K. A. et al., J Cell Biochem. **95** (2005): 488-496
- Ko, A. et al., BMB.Rep. **49** (2016): 598-606
- Kocak, H. et al., Cell Death.Dis. **4** (2013): e586
- Kohrt, D. et al., Cell Cycle **13** (2014): 62-71
- Kontos, C. K. et al., Clin Chem Lab Med **54** (2016): 315-324
- Koonrungsesomboon, N. et al., Cancer Epidemiol. **39** (2015): 487-496
- Korr, D. et al., Cell Signal. **18** (2006): 910-920
- Kountourakis, P. et al., Thromb.Haemost. **101** (2009): 541-546
- Krepischi, A. C. et al., Mol.Cytogenet. **9** (2016): 20
- Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484

- Kruhlak, M. et al., Nature **447** (2007): 730-734
- Kuball, J. et al., Blood **109** (2007): 2331-2338
- Kuga, T. et al., J Cell Sci. **126** (2013): 4721-4731
- Kuga, T. et al., Sci.Rep. **6** (2016): 26557
- Kumar-Sinha, C. et al., Genome Med **7** (2015): 129
- Kumari, A. et al., BMC.Res Notes **9** (2016): 92
- Kuner, R. et al., J Mol.Med (Berl) **91** (2013): 237-248
- Kuo, C. T. et al., Cancer Lett. **378** (2016): 104-110
- Kuppers, R. et al., J Clin Invest **111** (2003): 529-537
- Kuraishi, Y., Yakugaku Zasshi **134** (2014): 1125-1142
- Kurscheid, S. et al., Genome Biol **16** (2015): 16
- Kwon, O. S. et al., Oncotarget. **6** (2015): 41916-41928
- La, Vecchia C., Eur.J Cancer Prev. **10** (2001): 125-129
- Lally, K. M. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 841-847
- Lapin, V. et al., Oncogenesis. **3** (2014): e133
- Latini, F. R. et al., Blood Cells Mol.Dis. **50** (2013): 161-165
- Lawrenson, K. et al., Int.J Cancer **136** (2015a): 1390-1401
- Lawrenson, K. et al., Nat Commun. **6** (2015b): 8234
- Lazaro-Ibanez, E. et al., BMC.Cancer **17** (2017): 92
- Lederer, M. et al., Semin.Cancer Biol **29** (2014): 3-12
- Lee, E. et al., BMB.Rep. **46** (2013): 594-599
- Lee, O. H. et al., Mol.Cell Proteomics. **10** (2011): M110
- Leong, S. R. et al., Mol.Pharm. **12** (2015): 1717-1729
- Leung, F. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **25** (2016): 1333-1340
- Li, B. et al., Cell Biochem.Biophys. **70** (2014a): 1363-1368

- Li, B. et al., Oncotarget. (2016a)
- Li, H. et al., Gynecol.Oncol **84** (2002): 216-221
- Li, L. et al., Cytokine **89** (2017): 173-178
- Li, L. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **24** (2016b): 326-331
- Li, M. et al., Oncotarget. **7** (2016c): 51503-51514
- Li, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 1809-1814
- Li, Q. et al., J Gastroenterol.Hepatol. **29** (2014b): 835-842
- Li, W. M. et al., J Surg.Oncol (2016d)
- Li, Z. et al., Cancer Res **76** (2016e): 619-629
- Liang, X. et al., Oncotarget. **7** (2016): 52207-52217
- Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987
- Lilja-Maula, L. et al., J Comp Pathol. **150** (2014): 399-407
- Lim, J. Y. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013): 7078-7088
- Lin, J. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 5708-5716
- Lin, L. et al., Oncol Lett. **6** (2013a): 740-744
- Lin, Q. et al., J Cancer Res Clin Oncol **135** (2009): 1675-1684
- Lin, Z. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013b): 133
- Linn, D. E. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120628
- Linz, K. et al., J Pharmacol.Exp.Ther. **349** (2014): 535-548
- Liu, D. B. et al., World J Gastroenterol. **11** (2005): 1562-1566
- Liu, M. et al., Cell Mol.Neurobiol. **34** (2014a): 913-923
- Liu, Q. et al., J Biol Chem **286** (2011): 29951-29963
- Liu, R. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015a): 317-324
- Liu, W. et al., Mol.Clin Oncol **2** (2014b): 219-225
- Liu, X. et al., Biomed.Pharmacother. **88** (2017): 595-602

- Liu, X. et al., *Int.Immunopharmacol.* **25** (2015b): 416-424
- Liu, Y. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* **23** (2013): 304-311
- Ljunggren, H. G. et al., *J Exp.Med.* **162** (1985): 1745-1759
- Llaurado, M. et al., *Int.J Cancer* **130** (2012a): 1532-1543
- Llaurado, M. et al., *Mol.Cancer Res* **10** (2012b): 914-924
- Longenecker, B. M. et al., *Ann N.Y.Acad.Sci.* **690** (1993): 276-291
- Lopez, R. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* **16** (2006): 1289-1296
- Lopez-Romero, R. et al., *Rev Med Inst.Mex.Seguro.Soc.* **53 Suppl 2** (2015): S188-S193
- Lorincz, A. T., *Acta Cytol.* **60** (2016): 501-512
- Lose, F. et al., *Biol Chem* **393** (2012): 403-412
- Low, G. M. et al., *Oral Oncol* **61** (2016): 27-30
- Lukas, T. J. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **78** (1981): 2791-2795
- Lunardi, A. et al., *Cancer Discov* **5** (2015): 550-563
- Lundblad, R. L., *Chemical Reagents for Protein Modification* **3rd** (2004)
- Luo, H. et al., *Int.J Clin Exp.Med* **7** (2014): 1244-1254
- Luo, P. et al., *Oncol Rep.* (2017)
- Luostari, K. et al., *PLoS.One.* **9** (2014): e102519
- Lv, G. Q. et al., *Biochem.Cell Biol* **92** (2014): 379-389
- Lv, L. et al., *Cancer Lett.* **357** (2015a): 105-113
- Lv, X. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* **34** (2015b): 133
- Ma, K. et al., *Clin Epigenetics.* **8** (2016a): 43
- Ma, Y. et al., *Biosens.Bioelectron.* **85** (2016b): 641-648
- Ma, Z. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* **8** (2015): 5071-5079
- MacLean, J. A. et al., *PLoS.One.* **11** (2016): e0156109
- Mahajan, A., *Hum.Pathol.* **51** (2016): 64-74

- Maine, E. A. et al., *Oncotarget*. **7** (2016): 14708-14726
- Maines-Bandiera, S. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* **20** (2010): 16-22
- Mamane, Y. et al., *J Interferon Cytokine Res* **22** (2002): 135-143
- Mantia-Smaldone, G. M. et al., *Hum.Vaccin.Immunother.* **8** (2012): 1179-1191
- Manzella, L. et al., *Curr.Cancer Drug Targets*. **16** (2016): 594-605
- Mao, L. et al., *Cancer Res* **71** (2011): 4314-4324
- Marcinkiewicz, K. M. et al., *Exp.Cell Res* **320** (2014a): 128-143
- Marcinkiewicz, K. M. et al., *J Cell Physiol* **229** (2014b): 1405-1416
- Marlow, L. A. et al., *J Cell Sci.* **125** (2012): 4253-4263
- Maruta, S. et al., *APMIS* **117** (2009): 791-796
- Marzese, D. M. et al., *Hum.Mol.Genet.* **23** (2014): 226-238
- Masamoto, I. et al., *Leuk.Lymphoma* **57** (2016): 685-691
- Mason, J. M. et al., *Nucleic Acids Res.* **43** (2015): 3180-3196
- Mawrin, C. et al., *J Neurooncol.* **99** (2010): 379-391
- McCormack, E. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* **62** (2013): 773-785
- Medina-Aguilar, R. et al., *Data Brief.* **11** (2017): 169-182
- Mehta, A. et al., *Breast* **23** (2014): 2-9
- Melin, B., *Curr.Opin.Oncol* **23** (2011): 643-647
- Menezes, J. et al., *Leukemia* **28** (2014): 823-829
- Mercer, K. E. et al., *Adv.Exp.Med Biol* **815** (2015): 185-195
- Mercer, K. E. et al., *Cancer Prev.Res (Phila)* **7** (2014): 675-685
- Mesquita, D. et al., *Oncotarget*. **6** (2015): 5217-5236
- Meziere, C. et al., *J Immunol* **159** (1997): 3230-3237
- Michaelidou, K. et al., *Breast Cancer Res Treat.* **152** (2015): 323-336
- Millan, J. L. et al., *Crit Rev Clin Lab Sci.* **32** (1995): 1-39

- Mitsuhashi, K. et al., *Int.J Hematol.* **100** (2014): 88-95
- Miyazaki, M. et al., *Immunity.* **28** (2008): 231-245
- Miyoshi, Y. et al., *Med.Mol.Morphol.* **43** (2010): 193-196
- Mizuno, K. et al., *Int.J Oncol* **48** (2016): 450-460
- Moon, H. J. et al., *Bioorg.Chem* **57** (2014): 231-241
- Moore, K. N. et al., *J Clin Oncol* (2016): JCO2016699538
- Morgan, R. A. et al., *Science* **314** (2006): 126-129
- Moroy, T. et al., *Semin.Immunol.* **23** (2011): 379-387
- Mortara, L. et al., *Clin Cancer Res.* **12** (2006): 3435-3443
- Moskvina, L. V. et al., *Arkh.Patol.* **72** (2010): 58-61
- Moussa, O. et al., *J Cell Biochem.* **108** (2009): 1389-1398
- Mumberg, D. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* **96** (1999): 8633-8638
- Nabeshima, K. et al., *Diagn.Cytopathol.* **44** (2016): 774-780
- Nalla, A. K. et al., *Mol.Carcinog* **55** (2016): 1761-1771
- Nawaz, I. et al., *Oncotarget.* **6** (2015): 31493-31507
- Nishida, C. R. et al., *Mol.Pharmacol.* **78** (2010): 497-502
- Niskakoski, A. et al., *Epigenetics.* **9** (2014): 1577-1587
- Noah, T. K. et al., *Gastroenterology* **144** (2013): 1012-1023
- Notaridou, M. et al., *Int.J Cancer* **128** (2011): 2063-2074
- Notaro, S. et al., *BMC.Cancer* **16** (2016): 589
- Noubissi, F. K. et al., *J Invest Dermatol.* **134** (2014): 1718-1724
- Obiezu, C. V. et al., *Cancer Lett.* **224** (2005): 1-22
- Oh, S. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1826** (2012): 1-12
- Ohno, S. et al., *Anticancer Res* **28** (2008): 2493-2497
- Okada, K. et al., *Cancer Sci.* **95** (2004): 949-954

- Okamoto, O. K. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1769** (2007): 437-442
- Oliveira-Costa, J. P. et al., *Oncotarget*. **6** (2015): 20902-20920
- Orsini, G. et al., *Pathol.Oncol Res* **20** (2014): 267-276
- Orwat, D. E. et al., *Arch.Pathol.Lab Med* **136** (2012): 333-338
- Ostergaard, Pedersen L. et al., *Eur.J Immunol*. **31** (2001): 2986-2996
- Ottaviani, S. et al., *Cancer Immunol.Immunother*. **55** (2006): 867-872
- Otte, M. et al., *Cancer Res* **61** (2001): 6682-6687
- Oue, N. et al., *Cancer Sci*. **106** (2015): 951-958
- Pacholczyk, M. et al., *Med Pr* **67** (2016): 255-266
- Pagnotta, S. M. et al., *PLoS.One*. **8** (2013): e72638
- Pai, V. P. et al., *Breast Cancer Res* **11** (2009): R81
- Pal, M. et al., *J Biol Chem* **288** (2013): 12222-12231
- Palacios, J. et al., *Pathobiology* **75** (2008): 85-94
- Paliouras, M. et al., *Breast Cancer Res Treat*. **102** (2007): 7-18
- Paliouras, M. et al., *Mol.Oncol* **1** (2008a): 413-424
- Paliouras, M. et al., *Tumour.Biol* **29** (2008b): 63-75
- Palma, M. et al., *BMC.Clin Pathol*. **12** (2012): 2
- Papachristopoulou, G. et al., *Tumour.Biol* **34** (2013): 369-378
- Papadakis, A. I. et al., *Cell Res* **25** (2015): 445-458
- Papadopoulou-Boutis, A. et al., *Cancer Detect.Prev*. **8** (1985): 141-150
- Paredes, J. et al., *Breast Cancer Res* **9** (2007): 214
- Paredes, J. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1826** (2012): 297-311
- Parris, T. Z. et al., *BMC.Cancer* **14** (2014): 324
- Parris, T. Z. et al., *Clin Cancer Res* **16** (2010): 3860-3874
- Pathiraja, T. N. et al., *Sci.Transl.Med* **6** (2014): 229ra41

- Patrick, A. N. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 447-453
- Pattani, K. M. et al., PLoS.One. **7** (2012): e45534
- Peeters, M. C. et al., Cell Signal. **27** (2015): 2579-2588
- Pelkonen, M. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 431
- Peng, H. X. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 326981
- Pereira, B. et al., Nucleic Acids Res **41** (2013): 3986-3999
- Perez, C. A. et al., Expert.Rev Anticancer Ther. **11** (2011): 1599-1605
- Petersen, G. M., Semin.Oncol **43** (2016): 548-553
- Petrau, C. et al., J Cancer **5** (2014): 761-764
- Pich, C. et al., Br.J Cancer **114** (2016a): 63-70
- Pich, C. et al., PLoS.One. **11** (2016b): e0148095
- Pickard, M. R. et al., Breast Cancer Res **11** (2009): R60
- Pineda, C. T. et al., Cell **160** (2015): 715-728
- Piura, B. et al., Harefuah **144** (2005): 261-5, 303, 302
- Planaguma, J. et al., Hum.Pathol. **42** (2011): 57-67
- Planque, C. et al., Biol Chem **389** (2008a): 781-786
- Planque, C. et al., Clin Chem **56** (2010): 987-997
- Planque, C. et al., Clin Cancer Res **14** (2008b): 1355-1362
- Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787
- Pollack, S. M. et al., PLoS.One. **7** (2012): e32165
- Pollard, C. et al., Expert.Rev Mol.Med **12** (2010): e10
- Ponte, J. F. et al., Neoplasia. **18** (2016): 775-784
- Ponzoni, M. et al., Ann.Oncol **25** (2014): 316-322
- Popov, N. et al., Epigenetics. **5** (2010): 685-690
- Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955

- Power, P. F. et al., J Orthop.Res **31** (2013): 493-501
- Prasad, M. L. et al., Head Neck **26** (2004): 1053-1057
- Pu, X. et al., Clin Pharmacol.Ther. **96** (2014): 609-615
- Pyle-Chenault, R. A. et al., Tumour.Biol **26** (2005): 245-257
- Qin, Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **127** (2014): 1666-1671
- Rabien, A. et al., Tumour.Biol **29** (2008): 1-8
- Raeisossadati, R. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 5299-5305
- Rahmatpanah, F. B. et al., Leukemia **20** (2006): 1855-1862
- Rajapakse, S. et al., Zoolog.Sci. **24** (2007): 774-780
- Rammensee, H. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219
- Ramos-Solano, M. et al., Exp.Cell Res **335** (2015): 39-50
- Rapoport, A. P. et al., Nat Med **21** (2015): 914-921
- Rasmussen, S. L. et al., Colorectal Dis. **18** (2016): 549-561
- Rastelli, F. et al., Tumori **96** (2010): 875-888
- Rauscher, G. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 816
- Ravenni, N. et al., MAbs. **6** (2014): 86-94
- Reck, M., Ann.Oncol **23 Suppl 8** (2012): viii28-viii34
- RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/>
- Resende, C. et al., Helicobacter. **16 Suppl 1** (2011): 38-44
- Reyes, C. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **21** (2013): 283-286
- Reyniers, L. et al., J Neurochem. **131** (2014): 239-250
- Ribeiro, A. S. et al., Front Oncol **4** (2014): 371
- Ricketts, C. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e85621
- Riedel, S. S. et al., J Clin Invest **126** (2016): 1438-1450
- Ries, J. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 817-824

- Rinaldi, A. et al., Pathobiology **77** (2010): 129-135
- Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74
- Risch, H. A. et al., J Natl.Cancer Inst. **98** (2006): 1694-1706
- Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921
- Rodenko, B. et al., Nat Protoc. **1** (2006): 1120-1132
- Rodriguez-Rodero, S. et al., J Clin Endocrinol.Metab **98** (2013): 2811-2821
- Roy, A. et al., J Cell Physiol **230** (2015): 504-509
- Royce, L. S. et al., Invasion Metastasis **12** (1992): 149-155
- Ruf, M. et al., Clin Cancer Res **21** (2015a): 889-898
- Ruf, M. et al., Oncoimmunology **4** (2015b): e1049805
- Rui, X. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 5435-5442
- S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, **032-035OL**, (2013)
- Sadik, H. et al., Cancer Res **76** (2016): 4443-4456
- Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491
- Salazar, M. D. et al., Breast Cancer Res **13** (2011): R18
- Samaan, S. et al., Biol Chem **395** (2014): 991-1001
- Sanchez, W. Y. et al., Endocrinology **153** (2012): 3179-3189
- Savone, D. et al., Tumori **102** (2016): 450-458
- Sawasaki, T. et al., Tumour.Biol **25** (2004): 141-148
- Schaefer, J. S. et al., J Biol Chem **285** (2010): 11258-11269
- Schmitt, T. M. et al., Hum.Gene Ther. **20** (2009): 1240-1248
- Scholten, K. B. et al., Clin Immunol. **119** (2006): 135-145
- Schulte, I. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 719
- Scrideli, C. A. et al., J Neurooncol. **88** (2008): 281-291
- Sedgwick, A. E. et al., Cancers (Basel) **8** (2016)

- Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576
- Seifi-Alan, M. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2014): 6625-6629
- Seki, H. et al., Ann.Surg.Oncol **19** (2012): 1831-1840
- Seliger, B., Methods Mol.Biol **1102** (2014): 367-380
- Sha, L. et al., Clin Exp.Med **15** (2015): 55-64
- Sha, S. et al., Dig.Liver Dis. **45** (2013): 422-429
- Shabestarian, H. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 8461-8465
- Shaffer, A. L. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2954-2961
- Shang, B. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1285
- Shantha Kumara, H. M. et al., Cancer Immun. **12** (2012): 16
- Sharpe, D. J. et al., Oncotarget. **5** (2014): 8803-8815
- Sher, Y. P. et al., Cancer Res **66** (2006): 11763-11770
- Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)
- Shi, H. et al., World J Surg.Oncol **12** (2014): 188
- Shi, X. et al., Cancer Lett. **339** (2013): 159-166
- Shima, H. et al., Int.J Hematol. **99** (2014): 21-31
- Shrestha, B. et al., FEBS J **279** (2012): 3715-3726
- Si, Y. Q. et al., Transplant.Proc. **44** (2012): 1407-1411
- Simeone, A. et al., Mech.Dev. **33** (1991): 215-227
- Simonova, O. A. et al., Mol.Biol (Mosk) **49** (2015): 667-677
- Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195
- Skandalis, S. S. et al., Matrix Biol **35** (2014): 182-193
- Skotheim, R. I. et al., Cancer Res **65** (2005): 5588-5598
- Slim, R. et al., Mol.Hum.Reprod. **18** (2012): 52-56
- Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094

- Smith, J. B. et al., *Gynecol.Oncol* **134** (2014): 181-189
- Snijders, A. M. et al., *Mol.Oncol* **11** (2017): 167-179
- Sohal, D. P. et al., *Crit Rev Oncol Hematol*. **107** (2016): 111-118
- Song, D. G. et al., *J Hematol.Oncol* **9** (2016): 56
- Sontakke, P. et al., *PLoS.One*. **11** (2016): e0153226
- Spadaro, A. et al., *World J Gastroenterol*. **12** (2006): 4716-4720
- Sriraksa, R. et al., *Cancer Prev.Res (Phila)* **6** (2013): 1348-1355
- Stamer, U. M. et al., *Br.J Anaesth*. **106** (2011): 566-572
- Steffan, J. J. et al., *Cancer Lett*. **310** (2011): 109-117
- Stornaiuolo, A. et al., *Cell Differ.Dev*. **31** (1990): 119-127
- Su, S. et al., *J Biol Chem* **287** (2012): 34809-34824
- Suciu-Foca, N. et al., *J Immunol*. **178** (2007): 7432-7441
- Sun, H. et al., *J BUON*. **20** (2015): 296-308
- Sun, S. et al., *Dig.Dis.Sci*. **61** (2016): 2535-2544
- Suzuki, N. et al., *J Orthop.Res* **32** (2014): 915-922
- Sykes, D. B. et al., *Cell* **167** (2016): 171-186
- Szajnik, M. et al., *Gynecol.Obstet.(Sunnyvale.)* **Suppl 4** (2013): 3
- Szalay, F. et al., *World J Gastroenterol*. **10** (2004): 42-45
- Szarvas, T. et al., *Int J Cancer* **135** (2014): 1596-1604
- Szczepanski, M. J. et al., *Oral Oncol* **49** (2013): 144-151
- Szczepanski, M. J. et al., *Biomark.Med*. **7** (2013): 575-578
- Ta, L. et al., *Mol.Med Rep*. **14** (2016): 1371-1378
- Tabuse, M. et al., *Mol.Cancer* **10** (2011): 60
- Talieri, M. et al., *Br.J Cancer* **100** (2009): 1659-1665
- Tan, A. C. et al., *Cancer Biol Ther*. **7** (2008): 135-144

- Tan, P. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* **419** (2012): 801-808
- Tanaka, F. et al., *Int.J Oncol* **10** (1997): 1113-1117
- Tatarian, T. et al., *Surg.Clin North Am.* **96** (2016): 1207-1221
- Tchabo, N. E. et al., *Cancer Immun.* **9** (2009): 6
- Teufel, R. et al., *Cell Mol Life Sci.* **62** (2005): 1755-1762
- Thomsen, H. et al., *BMC.Cancer* **16** (2016): 227
- Thorne, A. et al., *Cytotherapy.* **17** (2015): 633-646
- Tian, X. et al., *J Transl.Med.* **13** (2015): 337
- Titz, B. et al., *Oncogene* **29** (2010): 5895-5910
- Tjalma, W. A., *Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol* **210** (2017): 275-280
- Tomioka, N. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* **201** (2010): 6-14
- Torres, S. et al., *Clin Cancer Res* **21** (2015): 4892-4902
- Tran, E. et al., *Science* **344** (2014): 641-645
- Trojandt, S. et al., *Hum.Immunol.* **77** (2016): 1223-1231
- Tsukihara, H. et al., *PLoS.One.* **11** (2016): e0163961
- Tung, P. Y. et al., *Stem Cells* **31** (2013): 2330-2342
- Uehiro, N. et al., *Breast Cancer Res* **18** (2016): 129
- Ulker, V. et al., *Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol* **170** (2013): 188-192
- Underwood, L. J. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1502** (2000): 337-350
- Ushiku, T. et al., *Histopathology* **61** (2012): 1043-1056
- van den Hurk, K. et al., *Biochim.Biophys.Acta* **1826** (2012): 89-102
- van der Bruggen, P. et al., *Immunol.Rev* **188** (2002): 51-64
- van, Duin M. et al., *Haematologica* **96** (2011): 1662-1669
- Vanderstraeten, A. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* **63** (2014): 545-557
- Vardhini, N. V. et al., *Tumour.Biol* **35** (2014): 10855-10860

- Vater, I. et al., Leukemia **29** (2015): 677-685
- Vieira, A. F. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 178
- Vincent, A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2575-2587
- Vlad, G. et al., Exp.Mol.Pathol. **93** (2012): 294-301
- Vukovic, M. et al., J Exp.Med **212** (2015): 2223-2234
- Walker, F. et al., Biol Chem **395** (2014): 1075-1086
- Wallrapp, C. et al., Cancer Res **60** (2000): 2602-2606
- Walter, S. et al., J Immunol **171** (2003): 4974-4978
- Walter, S. et al., Nat Med. **18** (2012): 1254-1261
- Wang, H. et al., Int.J Cancer **124** (2009): 1349-1357
- Wang, J. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **24** (2015a): 1332-1340
- Wang, L. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013): 190
- Wang, Q. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015b): 1971-1977
- Wang, Q. J. et al., Clin Cancer Res (2016a)
- Wang, X. et al., Med Oncol **28** (2011): 1225-1254
- Wang, X. et al., Hum.Immunol. **75** (2014): 1203-1209
- Wang, X. Z. et al., Oncogene **18** (1999): 5718-5721
- Wang, Y. et al., BMC.Genomics **17 Suppl 7** (2016b): 515
- Wang, Y. Y. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015c): 259
- Wanli, H. et al., Yi.Chuan **37** (2015): 1095-1104
- Watabe, T., J Biochem. **152** (2012): 1-3
- Wegiel, B. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008): 1022-1036
- Wen, Y. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **17** (2014): 30-33
- Western, P. S. et al., PLoS.One. **6** (2011): e20736
- Wielscher, M. et al., EBioMedicine **2** (2015): 929-936

- Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423
- Wilson, E. M., Ther.Adv.Urol. **2** (2010): 105-117
- Wilson, E. M., Methods Mol.Biol **776** (2011): 113-129
- Wolff, L. et al., Blood Cells Mol.Dis. **50** (2013): 227-231
- Wong, C. C. et al., Hepatology **60** (2014a): 1645-1658
- Wong, N. A. et al., J Clin Pathol. **67** (2014b): 105-111
- Woo, M. M. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 7958-7964
- Wu, G. Q. et al., Plasmid **64** (2010): 41-50
- Wu, L. et al., Int.J Mol.Med. **36** (2015): 1200-1204
- Wu, P. et al., Nano.Lett. **13** (2013): 4632-4641
- Wu, S. Y. et al., Nat Commun. **7** (2016): 11169
- Wu, Z. Y. et al., Scand.J Immunol. **74** (2011): 561-567
- Xiao, Z. D. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 4039-4044
- Xu, C. et al., Biomarkers **20** (2015a): 271-274
- Xu, C. Q. et al., Alcohol Clin Exp.Res **39** (2015b): 969-979
- Xu, D. et al., Mol.Biosyst. **12** (2016): 3067-3087
- Xu, J. et al., Dig.Liver Dis. **46** (2014a): 750-757
- Xu, L. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **14** (2011): 727-732
- Xu, Y. et al., Oncol Lett. **7** (2014b): 1474-1478
- Xuan, F. et al., Neuro.Oncol **18** (2016): 819-829
- Xylinas, E. et al., Biomolecules. **6** (2016)
- Yakimchuk, K. et al., Mol.Cell Endocrinol. **375** (2013): 121-129
- Yamada, R. et al., Tissue Antigens **81** (2013): 428-434
- Yamagata, M. et al., J Neurosci. **32** (2012): 14402-14414
- Yamamoto, H. et al., Carcinogenesis **25** (2004): 325-332

- Yang, B. et al., Asian Pac.J Trop.Med **9** (2016a): 1105-1110
- Yang, F. et al., Onco.Targets.Ther. **9** (2016b): 7039-7045
- Yang, H. et al., Oncol Rep. **34** (2015a): 1681-1691
- Yang, L. et al., Oncol Lett. **12** (2016c): 4068-4074
- Yang, P. et al., Curr.Pharm.Des **21** (2015b): 1292-1300
- Yang, W. et al., Cancer **91** (2001): 1277-1283
- Yang, X. S. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **13** (2012): 1657-1662
- Yao, J. et al., Cancer Immunol.Res. **2** (2014): 371-379
- Yi, J. M. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 363-372
- Yi, Y. J. et al., Int.J Mol.Med **37** (2016): 1405-1411
- Yilmaz-Ozcan, S. et al., PLoS.One. **9** (2014): e107905
- Yin, B. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 2934-2941
- Yin, X. Y. et al., Oncogene **20** (2001): 2908-2917
- Yin, X. Y. et al., Oncogene **18** (1999): 6621-6634
- Yoon, H. et al., Tohoku J Exp.Med **224** (2011): 41-46
- Yu, H. et al., Blood **124** (2014): 1737-1747
- Yu, Y. et al., J Pharmacol.Sci. **112** (2010): 83-88
- Yuan, R. et al., Cancer Res **74** (2014): 5287-5300
- Yuan, R. H. et al., Ann Surg.Oncol **16** (2009): 1711-1719
- Yue, W. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 13390
- Zamuner, F. T. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 828-834
- Zanaruddin, S. N. et al., Hum.Pathol. **44** (2013): 417-426
- Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577
- Zha, Y. et al., PLoS.One. **7** (2012): e40728
- Zhai, Y. et al., Cancer Res **67** (2007): 10163-10172

- Zhan, J. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 883-893
- Zhan, J. et al., Cancer Lett. **361** (2015): 75-85
- Zhang, C. et al., J Surg.Res **197** (2015a): 301-306
- Zhang, D. et al., Oncol Rep. **35** (2016a): 81-88
- Zhang, G. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **36** (2004): 1613-1623
- Zhang, H. et al., J Exp.Clin Cancer Res **26** (2007): 361-366
- Zhang, H. Y. et al., Oncol Rep. **34** (2015b): 1193-1202
- Zhang, J. et al., Oncotarget. **6** (2015c): 42040-42052
- Zhang, J. et al., Sci.Rep. **7** (2017): 42819
- Zhang, K. et al., Tumour.Biol **35** (2014a): 7669-7673
- Zhang, L. et al., Med Oncol **31** (2014b): 52
- Zhang, L. et al., Cancer Res **65** (2005): 925-932
- Zhang, M. et al., Onco.Targets.Ther. **9** (2016b): 2717-2723
- Zhang, R. et al., Mol.Med Rep. **5** (2012a): 256-259
- Zhang, W. et al., Epigenetics. **10** (2015d): 736-748
- Zhang, W. et al., Acta Haematol. **130** (2013): 297-304
- Zhang, X. et al., Int.J Oncol (2016c)
- Zhang, X. et al., Med.Oncol **32** (2015e): 148
- Zhang, Y. et al., Mol.Med.Rep. **5** (2012b): 910-916
- Zhang, Z. et al., Tumour.Biol (2015f)
- Zhao, H. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **10** (2002): 100-102
- Zhao, L. et al., Oncogene (2017)
- Zhao, R. et al., EBioMedicine **8** (2016): 30-39
- Zheng, J. et al., J Surg.Oncol **107** (2013): 746-751
- Zhou, B. et al., Biochim.Biophys.Acta **1784** (2008): 747-752

- Zhou, Y. et al., Mol.Cell Endocrinol. **386** (2014): 16-33
- Zhu, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013): 3011-3015
- Zhu, N. et al., J Clin Invest **126** (2016): 997-1011
- Zhussupova, A. et al., PLoS.One. **9** (2014): e105285
- Zou, C. et al., Cancer **118** (2012): 1845-1855
- Zufferey, R. et al., J Virol. **73** (1999): 2886-2892
- Neumann, F. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 589-599
- Rammensee, H. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219
- Sun, Y. et al., Int.J.Cancer **87** (2000): 399-404

Перечень последовательностей

<110> ИММАТИКС БАЙОТЕКНОЛОДЖИЗ ГМБХ

<120> Новые пептиды и комбинации пептидов для применения
в иммунотерапии рака яичника и других видов рака

<130> I33008WO

<150> DE 102017101671.6

<151> 2017-01-27

<150> US 62/451,255

<151> 2017-01-27

<160> 776

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ile Pro Thr Phe Thr Ala Leu Leu
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Leu Leu Lys Ala Leu Leu Glu Ile
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Leu Ile Tyr Asn Leu Val Gly Ile
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ala Leu Phe Lys Ala Trp Ala Leu
1 5

<210> 5

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

<400> 5

Arg Leu Leu Asp Phe Ile Asn Val Leu
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Ser Leu Gly Lys His Thr Val Ala Leu
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Leu Gln Ala Phe Glu Phe Arg Val
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Tyr Leu Val Thr Lys Val Val Ala Val
1 5

<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Val Leu Leu Ala Gly Phe Lys Pro Pro Leu
1 5 10

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Arg Tyr Ser Asp Ser Val Gly Arg Val Ser Phe
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Ser Tyr Ser Asp Leu His Tyr Gly Phe
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Lys Tyr Glu Lys Ile Phe Glu Met Leu
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu
1 5

<210> 15
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Val Tyr His Asp Asp Lys Gln Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Ile Tyr Ser Pro Gln Phe Ser Arg Leu

1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Arg Phe Thr Thr Met Leu Ser Thr Phe
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Lys Tyr Pro Val His Ile Tyr Arg Leu
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Lys Tyr Val Lys Val Phe His Gln Phe
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Arg Met Ala Ser Pro Val Asn Val Lys
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Ala Val Arg Lys Pro Ile Val Leu Lys
1 5

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

<400> 22

Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Met Met Lys Gly Gly Ile Arg Lys
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Met Tyr Tyr Pro Leu Gln Leu Lys
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Arg Ile Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Lys
1 5

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Val Leu Tyr Gly Pro Ala Gly Leu Gly Lys
1 5 10

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Lys Thr Tyr Glu Thr Asn Leu Glu Ile Lys Lys
1 5 10

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Gln Gln Phe Leu Thr Ala Leu Phe Tyr
1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ala Leu Glu Val Ala His Arg Leu Lys
1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

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

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Ser Pro Asn Lys Gly Thr Leu Ser Val
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Pro Thr Phe His Leu Thr Leu
1 5

<210> 34

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

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

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Phe Pro Asp Asn Gln Arg Pro Ala Leu
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Ala Pro Ala Ala Trp Leu Arg Ser Ala
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg Pro Leu Phe Gln Lys Ser Ser Met
1 5

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Ser Pro His Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Arg Pro Ala Pro Phe Glu Val Val Phe
1 5

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Lys Pro Gly Thr Ser Tyr Arg Val Thr Leu
1 5 10

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Val Arg Ser Arg Ile Ser Asn Leu
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Thr Leu Lys Val Thr Ser Ala Leu
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe
1 5

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Leu Asn Lys Gln Lys Val Thr Phe
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Val Gly Arg Glu Lys Lys Leu Ala Leu
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Asp Met Lys Lys Ala Lys Glu Gln Leu
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Pro Asn Leu Arg Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Asp Val Lys Lys Lys Ile Lys Glu Val
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Leu Pro Arg Leu Lys Ala Phe Met Ile
1 5

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Asp Met Lys Tyr Lys Asn Arg Val
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Ala Glu Phe Leu Leu Arg Ile Phe Leu
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe
1 5

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Tyr
1 5 10

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

His Glu Thr Glu Thr Arg Thr Thr Trp
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Ser Glu Pro Asp Thr Thr Ala Ser Trp
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Gln Glu Ser Asp Leu Arg Leu Phe Leu
1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Glu Met Glu Gln Lys Gln Leu
1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val
1 5

<210> 60

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Gly Leu Leu Ser Leu Thr Ser Thr Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Lys Val Leu Gly Val Asn Val Met Leu
1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Met Met Glu Glu Met Ile Phe Asn Leu
1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Phe Leu Asp Pro Asp Arg His Phe Leu
1 5

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Thr Met Phe Leu Arg Glu Thr Ser Leu
1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Gly Leu Leu Gln Glu Leu Ser Ser Ile
1 5

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Ser Leu Leu Leu Pro Ser Ile Phe Leu
1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Lys Leu Phe Asp Thr Gln Gln Phe Leu
1 5

<210> 69

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

<400> 69

Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val
1 5

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Ser Leu
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Tyr Leu Glu Asp Thr Asp Arg Asn Leu
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Tyr Leu Thr Asp Leu Gln Val Ser Leu
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Phe Leu Ile Glu Glu Leu Leu Phe Ala
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Lys Tyr Val Ala Glu Leu Ser Leu Leu
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Arg Tyr Gly Pro Val Phe Thr Val
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Phe Ala Pro Arg Ser Ala Val Phe
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Thr Ala Tyr Met Val Ser Val Ala Ala Phe

1 5 10

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Val Tyr Asn His Thr Thr Arg Pro Leu
1 5

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

<400> 82

Ser Tyr Phe Arg Gly Phe Thr Leu Ile
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Gly Thr Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
1 5

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Lys Leu Gln Pro Ala Gln Thr Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Val Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
1 5 10

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Ala Val Ala Pro Pro Thr Pro Ala Ser Lys
1 5 10

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Val Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Arg Val Ala Glu Leu Leu Leu His
1 5

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Arg Ser Leu Arg Tyr Tyr Tyr Glu Lys
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Ser Val Phe Pro Ile Glu Asn Ile Tyr
1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Lys Ile Leu Glu Glu His Thr Asn Lys
1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Ala Thr Phe Glu Arg Val Leu Leu Arg
1 5

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Gln Ser Met Tyr Tyr Pro Leu Gln Leu Lys
1 5 10

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Thr Ala Phe Gly Gly Phe Leu Lys Tyr
1 5

<210> 97

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Thr Met Leu Asp Val Glu Gly Leu Phe Tyr
1 5 10

<210> 98

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Leu Leu Gln Pro Pro Pro Leu Leu Ala Arg
1 5 10

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Lys Val Val Asp Arg Trp Asn Glu Lys
1 5

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Arg Leu Phe Thr Ser Pro Ile Met Thr Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

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

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val Lys
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Thr Ser Arg Ser Val Asp Glu Ala Tyr
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Val Leu Ala Asp Ser Val Thr Thr Lys
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Arg Leu Phe Ser Trp Leu Val Asn Arg
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Ala Ala Phe Val Pro Leu Leu Leu Lys
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Arg Leu Gln Glu Trp Lys Ala Leu Lys
1 5

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

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

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

<400> 110

Ser Ala Ala Pro Pro Ser Tyr Phe Arg
1 5

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Thr Leu Pro Gln Phe Arg Glu Leu Gly Tyr
1 5 10

<210> 112
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Thr Val Thr Gly Ala Glu Gln Ile Gln Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Gln Leu Asp Ser Asn Arg Leu Thr Tyr
1 5

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Val Met Glu Gln Ser Ala Gly Ile Met Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Phe Val Asp Asn Gln Tyr Trp Arg Tyr
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Val Leu Leu Asp Glu Gly Ala Met Leu Leu Tyr
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ala Pro Arg Leu Leu Leu Leu Ala Val Leu
1 5 10

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu
1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

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

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Arg Pro Ala Met Asn Tyr Asp Lys Leu
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Val Pro Asn Gln Ser Ser Glu Ser Leu
1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Tyr Pro Gly Phe Pro Gln Ser Gln Tyr
1 5

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Lys Pro Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Ala Leu
1 5 10

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Leu Pro Ser Asp Ser His Phe Lys Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

Val Pro Val Tyr Ile Leu Leu Asp Glu Met
1 5 10

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Lys Pro Gly Pro Glu Asp Lys Leu
1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Ala Pro Arg Ala Gly Ser Gln Val Val
1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Tyr Pro Arg Thr Ile Thr Pro Gly Met
1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Pro Arg Pro Ala Ser Ser Leu
1 5

<210> 130

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Phe Pro Arg Leu Val Gly Pro Asp Phe
1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu
1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile
1 5

<210> 133

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

<400> 133

Met Pro Asn Leu Pro Ser Thr Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Arg Pro Ile Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu
1 5

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

Ser Pro Phe Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

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

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Ser Pro Met Ala Thr Thr Ser Thr Leu
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Ser Pro Gln Ser Met Ser Asn Thr Leu
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Ser Pro Arg Thr Glu Ala Ser Ser Ala Val Leu
1 5 10

<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

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

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr Ser Ile
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu

1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Ser Pro Ser Ser Pro Met Ser Thr Phe
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Ile Pro Arg Pro Glu Val Gln Ala Leu
1 5

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val
1 5 10

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Lys Pro Tyr Gly Gly Ser Gly Pro Leu
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Gly Pro Arg Glu Ala Leu Ser Arg Leu
1 5

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

His Leu Leu Leu Lys Val Leu Ala Phe
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Gly Ser Ala Arg Val Ala Glu Leu
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Met Leu Arg Lys Ile Ala Val Ala Ala
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Asn Lys Lys Met Met Lys Arg Leu Met
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

His Val Lys Glu Lys Phe Leu Leu
1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu Ala Met Lys Arg Leu Ser Tyr Ile
1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Leu Pro Lys Leu Ala Gly Leu Leu
1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu
1 5

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe
1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu
1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Gln Ala Lys Thr His Ser Thr Leu
1 5

<210> 163
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val Phe
1 5

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

<400> 164

Ser Ile Lys Thr Lys Ser Ala Glu Met
1 5

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

<400> 165

Ser Pro Arg Phe Lys Thr Gly Leu
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Thr Pro Lys Leu Arg Glu Thr Ser Ile
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Thr Ser Met Pro Arg Ser Ser Ala Met
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Tyr Leu Leu Glu Lys Ser Arg Val Ile
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Phe Ala Phe Arg Lys Glu Ala Leu
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Lys Leu Lys Glu Arg Asn Arg Glu Leu
1 5

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Ala Glu Ala Gln Val Gly Asp Glu Arg Asp Tyr
1 5 10

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala Glu Ala Thr Ala Arg Leu Asn Val Phe
1 5 10

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Ala Glu Ile Glu Pro Lys Ala Asp Gly
1 5

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Ala Glu Ile Glu Pro Lys Ala Asp Gly Ser Trp
1 5 10

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Thr Glu Val Gly Thr Met Asn Leu Phe
1 5

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp
1 5 10

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu
1 5

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu Arg Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Gly Glu Gly Pro Lys Thr Ser Trp
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Lys Glu Ala Thr Glu Ala Gln Ser Leu
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Tyr Glu Lys Gly Ile Met Gln Lys Val
1 5

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Ala Glu Leu Glu Ala Leu Thr Asp Leu Trp
1 5 10

<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

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

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Arg Glu Gly Pro Glu Glu Pro Gly Leu
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp
1 5

<210> 188

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Ala Glu Phe Ala Lys Lys Gln Pro Trp Trp
1 5 10

<210> 189

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Lys Glu Phe Leu Phe Asn Met Tyr
1 5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Tyr Glu Val Ala Arg Ile Leu Asn Leu
1 5

<210> 191

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg Leu
1 5

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Leu Glu Ala Gln Gln Glu Ala Leu
1 5

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Lys Glu Val Asp Pro Thr Ser His Ser Tyr
1 5 10

<210> 195

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Ala Glu Asp Lys Arg His Tyr Ser Val
1 5

<210> 196

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Arg Glu Met Pro Gly Gly Pro Val Trp
1 5

<210> 197

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

<400> 197

Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu Val
1 5

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

Gln Glu Ala Ala Arg Ala Ala Leu
1 5

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr
1 5 10

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe
1 5

<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His Ala Phe
1 5 10

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

His Glu Ser Glu Ala Thr Ala Ser Trp
1 5

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Ile Glu His Ser Thr Gln Ala Gln Asp Thr Leu
1 5 10

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

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

<210> 205
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu Met
1 5

<210> 206
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Ser Glu Ser Val Thr Ser Arg Thr Ser Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Thr Glu Ala Arg Ala Thr Ser Asp Ser Trp
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile

1 5

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Leu
1 5

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

<400> 210

Val Glu Ala Ala Asp Ile Phe Gln Asn Phe
1 5 10

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

<400> 211

Glu Glu Lys Val Phe Pro Ser Pro Leu Trp
1 5 10

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

<400> 212

Met Glu Gln Lys Gln Leu Gln Lys Arg Phe
1 5 10

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

<400> 213

Lys Glu Ser Ile Pro Arg Trp Tyr Tyr
1 5

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Val Glu Gln Thr Arg Ala Gly Ser Leu Leu
1 5 10

<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Ser Glu Asp Gly Leu Pro Glu Gly Ile His Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg Ala
1 5 10

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Val Ser Ser Ser Leu Thr Leu Lys Val
1 5

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro Leu
1 5 10

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu
1 5

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu
1 5

<210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Gln Leu
1 5

<210> 222

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Ala Leu Met Arg Leu Ile Gly Cys Pro Leu
1 5 10

<210> 223

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Phe Ala His His Gly Arg Ser Leu
1 5

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Ser Leu Pro Arg Phe Gln Val Thr Leu
1 5

<210> 225

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Ser Val Phe Ala His Pro Arg Lys Leu
1 5

<210> 226

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Gln Val Asp Pro Lys Lys Arg Ile Ser Met
1 5 10

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Tyr Thr Phe Arg Tyr Pro Leu Ser Leu
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Arg Leu Trp Asp Trp Val Pro Leu Ala
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Ile Ser Val Pro Ala Lys Thr Ser Leu
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Ser Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Ser Val Thr Glu Ser Thr His His Leu
1 5

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu Leu
1 5

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Gly Ser Asp Thr Ser Ser Lys Ser Leu
1 5

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Gly Val Ala Thr Arg Val Asp Ala Ile
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Ser Ala Ile Glu Thr Ser Ala Val Leu
1 5

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

Ser Ala Met Gly Thr Ile Ser Ile Met
1 5

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile
1 5

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Phe Ala Val Pro Thr Gly Ile Ser Met
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Phe Ser Thr Asp Thr Ser Ile Val Leu
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Arg Gln Pro Asn Ile Leu Val His Leu
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Tyr Ala Ser Glu Gly Val Lys Gln Val
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Asp Thr Asp Ser Ser Val His Val Gln Val
1 5 10

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Leu Ala Val Glu Gly Gly Gln Ser Leu
1 5

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Phe
1 5 10

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu
1 5

<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

Val Tyr Thr Pro Thr Leu Gly Thr Leu
1 5

<210> 250

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

His Phe Pro Glu Lys Thr Thr His Ser Phe
1 5 10

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Lys Gln Arg Gln Val Leu Ile Phe Phe
1 5

<210> 252

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Leu Tyr Gln Pro Arg Ala Ser Glu Met
1 5

<210> 253

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Ala Tyr Pro Glu Ile Glu Lys Phe
1 5

<210> 254

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Ile Ile Gln His Leu Thr Glu Gln Phe
1 5

<210> 255

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Val Phe Val Ser Phe Ser Ser Leu Phe
1 5

<210> 256

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Arg Thr Glu Glu Val Leu Leu Thr Phe Lys
1 5 10

<210> 257

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Val Thr Ala Asp His Ser His Val Phe
1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Lys Thr Leu Glu Leu Arg Val Ala Tyr
1 5

<210> 260

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Gly Thr Asn Thr Val Ile Leu Glu Tyr
1 5

<210> 261

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

<400> 261

His Thr Phe Gly Leu Phe Tyr Gln Arg
1 5

<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

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

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Ser Ser Ser Ser Ala Thr Ile Ser Lys
1 5

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

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

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gln Ile His Asp His Val Asn Pro Lys
1 5

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Ile Ser Tyr Ser Gly Gln Phe Leu Val Lys
1 5 10

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Val Thr Asp Leu Ile Ser Pro Arg Lys
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

Gly Leu Leu Gly Leu Ser Leu Arg Tyr
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Arg Leu Lys Gly Asp Ala Trp Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Ala Val Phe Asn Pro Arg Phe Tyr Arg Thr Tyr
1 5 10

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Arg Met Phe Ala Asp Asp Leu His Asn Leu Asn Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Arg Gln Pro Glu Arg Thr Ile Leu Arg Pro Arg

1 5 10

<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
1 5

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Lys Thr Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Thr Lys
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Val Ser Lys Thr Thr Gly Met Glu Phe
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Ser Arg
1 5

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Asn Leu Ser Ser Ile Thr His Glu Arg
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Ser Val Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Ser Val Ser Gly Val Lys Thr Thr Phe
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Arg Ala Lys Glu Leu Glu Ala Thr Phe
1 5

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Cys Leu Thr Arg Thr Gly Leu Phe Leu Arg Phe
1 5 10

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Ile Val Gln Glu Pro Thr Glu Glu Lys
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Lys Ser Leu Ile Lys Ser Trp Lys Lys
1 5

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Gly Thr Val Asn Pro Thr Val Gly Lys
1 5

<210> 286

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Thr Val Ala Pro Pro Gln Gly Val Val Lys
1 5 10

<210> 287

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Arg Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 288

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Ser Pro Val Thr Ser Val His Gly Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr
1 5

<210> 290

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Asp Met Asp Glu Glu Ile Glu Ala Glu Tyr
1 5 10

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

Glu Thr Ile Arg Ser Val Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr
1 5 10

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Val Pro Asp Ser Gly Ala Thr Ala Thr Ala Tyr
1 5 10

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile Phe
1 5

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 296
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Thr Val Arg Glu Ala Ser Gly Leu Leu
1 5

<210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Tyr Pro Thr Glu His Val Gln Phe
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

His Pro Gly Ser Ser Ala Leu His Tyr
1 5

<210> 300
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu
1 5 10

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Ser Pro Arg Arg Ser Pro Arg Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Arg Val Glu Glu Val Arg Ala Leu Leu
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Leu Pro Met Trp Lys Val Thr Ala Phe
1 5

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu
1 5

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Thr Pro Trp Ala Glu Ser Ser Thr Lys Phe
1 5 10

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ala
1 5

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Leu Pro Tyr Gly Pro Gly Ser Glu Ala Ala Ala Phe
1 5 10

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Tyr Pro Glu Gly Ala Ala Tyr Glu Phe
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Phe Pro Gln Ser Gln Tyr Pro Gln Tyr
1 5

<210> 310
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Arg Pro Asn Pro Ile Thr Ile Ile Leu
1 5

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Arg Pro Leu Phe Tyr Val Val Ser Leu
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Leu Pro Tyr Phe Arg Glu Phe Ser Met
1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Lys Val Lys Ser Asp Arg Ser Val Phe
1 5

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Val Pro Asp Gln Pro His Pro Glu Ile
1 5

<210> 315

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Ser Pro Arg Glu Asn Phe Pro Asp Thr Leu
1 5 10

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Glu Pro Lys Thr Ala Thr Val Leu
1 5

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Phe Pro Phe Gln Pro Gly Ser Val
1 5

<210> 318

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Phe Pro Asn Arg Leu Asn Leu Glu Ala
1 5

<210> 319

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

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

<210> 320

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Phe Pro Met Ser Pro Val Thr Ser Val
1 5

<210> 321

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Ser Pro Met Asp Thr Phe Leu Leu Ile
1 5

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Ser Pro Asp Pro Ser Lys His Leu Leu
1 5

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Arg Pro Met Pro Asn Leu Arg Ser Val
1 5

<210> 324

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Val Pro Tyr Arg Val Val Gly Leu
1 5

<210> 325

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

<400> 325

Gly Pro Arg Asn Ala Gln Arg Val Leu
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

Val Pro Ser Glu Ile Asp Ala Ala Phe
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile
1 5

<210> 328
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

Glu Pro Val Thr Ser Ser Leu Pro Asn Phe
1 5 10

<210> 329
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

Phe Pro Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu
1 5 10

<210> 330
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Phe Pro Phe Val Thr Gly Ser Thr Glu Met
1 5 10

<210> 331
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr Ser Met
1 5 10

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Leu
1 5

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val Met
1 5 10

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr Leu
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335

His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu
1 5

<210> 336
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

His Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr Pro Ala Ala Tyr

1 5 10

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337

His Pro Val Glu Thr Ser Ser Ala Leu
1 5

<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe
1 5

<210> 339
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

Leu Pro Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe
1 5 10

<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Leu Pro Glu Ile Ser Thr Arg Thr Met
1 5

<210> 341
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu
1 5

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

Leu Pro Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe
1 5

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

Leu Pro Ser Val Ser Gly Val Lys Thr Thr Phe
1 5 10

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

Leu Pro Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

Leu Pro Thr Ser Glu Ser Leu Val Ser Phe
1 5 10

<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

Leu Pro Trp Asp Thr Ser Thr Thr Leu Phe
1 5 10

<210> 347
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln Gly Met
1 5 10

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met
1 5 10

<210> 349

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala Met Thr Ser Phe
1 5 10

<210> 350

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Asn Pro Ser Ser Thr Thr Thr Glu Phe
1 5

<210> 351

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe
1 5

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Ser Pro Ala Glu Thr Ser Thr Asn Met
1 5

<210> 353

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Ser Pro Ala Met Thr Thr Pro Ser Leu
1 5

<210> 354

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 354

Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu
1 5

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 355

Ser Pro Leu Val Thr Ser His Ile Met
1 5

<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 356

Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr Val
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 357

Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Leu
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 358

Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu
1 5

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

Ser Pro Ser Thr Ile Lys Leu Thr Met
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 360

Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 361

Ser Pro Thr His Val Thr Gln Ser Leu
1 5

<210> 362
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

Thr Ala Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg Phe
1 5

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 365

Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg Phe Thr Tyr
1 5 10

<210> 366
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

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

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Thr Pro Ser Val Val Thr Glu Gly Phe
1 5

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

Val Pro Thr Pro Val Phe Pro Thr Met
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val
1 5

<210> 370
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Pro Gly Gly Thr Arg Gln Ser Leu
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Leu Tyr Val Asp Gly Phe Thr His Trp
1 5

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Ile Pro Arg Asn Pro Pro Pro Thr Leu Leu
1 5 10

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

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

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

Asn Pro Ile Gly Asp Thr Gly Val Lys Phe
1 5 10

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

Ala Ala Ala Ser Pro Leu Leu Leu Leu
1 5

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

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

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

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

<210> 378

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

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

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Gly Pro Phe Pro Leu Val Tyr Val Leu
1 5

<210> 380

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Ile Pro Thr Tyr Gly Arg Thr Phe
1 5

<210> 381

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Leu Pro Glu Gln Thr Pro Leu Ala Phe
1 5

<210> 382

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Ser Pro Met His Asp Arg Trp Thr Phe
1 5

<210> 383

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Thr Pro Thr Lys Glu Thr Val Ser Leu
1 5

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Tyr Pro Gly Leu Arg Gly Ser Pro Met
1 5

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Ser Pro Ala Leu His Ile Gly Ser Val
1 5

<210> 386

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Phe Pro Phe Asn Pro Leu Asp Phe
1 5

<210> 387

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

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

<210> 388

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

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

<210> 389

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

<400> 389

Ser Pro Gly Ala Gln Arg Thr Phe Phe Gln Leu
1 5 10

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Asn Pro Asp Leu Arg Arg Asn Val Leu
1 5

<210> 391
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

Ala Pro Ser Thr Pro Arg Ile Thr Thr Phe
1 5 10

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

Lys Pro Ile Glu Ser Thr Leu Val Ala
1 5

<210> 393
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

Ala Ser Lys Pro His Val Glu Ile
1 5

<210> 394
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

Met Tyr Lys Met Lys Lys Pro Ile
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

Val Leu Leu Pro Arg Leu Val Ser Cys
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Arg Glu Ala Ser Gly Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 397

Arg Glu Gly Asp Thr Val Gln Leu Leu
1 5

<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

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

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 399

Arg Glu Leu Leu His Leu Val Thr Leu
1 5

<210> 400
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 400

Gly Glu Ile Glu Ile His Leu Leu

1 5

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 401

Glu Asp Leu Lys Glu Glu Leu Leu Leu
1 5

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 402

Arg Glu Leu Ala Asn Asp Glu Leu Ile Leu
1 5 10

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 403

Glu Glu Ala Gln Trp Val Arg Lys Tyr
1 5

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404

Asn Glu Ala Ile Met His Gln Tyr
1 5

<210> 405
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Asn Glu Ile Trp Thr His Ser Tyr
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

Glu Asp Gly Arg Leu Val Ile Glu Phe
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

Ala Glu His Glu Gly Val Ser Val Leu
1 5

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

Leu Glu Lys Ala Leu Gln Val Phe
1 5

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Arg Glu Phe Val Leu Ser Lys Gly Asp Ala Gly Leu
1 5 10

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410

Ser Glu Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ala
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411

Leu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Tyr
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 412

Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val Lys Gln
1 5

<210> 413

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Ile Glu Ala Leu Ser Gly Lys Ile Glu Leu
1 5 10

<210> 414

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5

<210> 415

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Arg Glu Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 416

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Ser Glu Glu Glu Thr Arg Val Val Phe
1 5

<210> 417

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Ala Glu His Phe Ser Met Ile Arg Ala
1 5

<210> 418

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

Phe Glu Asp Ala Gln Gly His Ile Trp
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

His Glu Phe Gly His Val Leu Gly Leu
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 420

Phe Glu Ser His Ser Thr Val Ser Ala
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Gly Glu Pro Ala Thr Thr Val Ser Leu
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422

Ser Glu Thr Thr Phe Ser Leu Ile Phe
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Ser Glu Val Pro Thr Gly Thr Thr Ala
1 5

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Thr Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Ser Glu Val Pro Leu Pro Met Ala Ile
1 5

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Pro Glu Lys Thr Thr His Ser Phe
1 5

<210> 427
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

His Glu Ser Ser Ser His His Asp Leu
1 5

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

Leu Asp Leu Gly Leu Asn His Ile
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

Arg Glu Lys Phe Ile Ala Ser Val Ile
1 5

<210> 430
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430

Asp Glu Lys Ile Leu Tyr Pro Glu Phe
1 5

<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

Ala Glu Gln Asp Pro Asp Glu Leu Asn Lys Ala
1 5 10

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
1 5

<210> 433
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Asp Ser Gln Val Arg Ala Phe
1 5

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 434

Lys Glu Ala Ile Arg Glu His Gln Met
1 5

<210> 435
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 435

Arg Glu Glu Phe Val Ser Ile Asp His Leu
1 5 10

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 436

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

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 437

Thr Glu Ala Val Val Thr Asn Glu Leu
1 5

<210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 438

Ser Glu Val Asp Ser Pro Asn Val Leu
1 5

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 439

Glu Ala Leu Ala Lys Leu Met Ser Leu
1 5

<210> 440
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440

Glu Leu Phe Glu Gly Leu Lys Ala Phe
1 5

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441

His Gln Ile Thr Glu Val Gly Thr Met
1 5

<210> 442

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Ile Leu Ser Lys Leu Thr Asp Ile Gln Tyr
1 5 10

<210> 443

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Gly Thr Phe Asn Pro Val Ser Leu Trp
1 5

<210> 444

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 444

Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp
1 5

<210> 445

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 445

Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr
1 5

<210> 446

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 446

Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe
1 5

<210> 447

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 447

Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile
1 5

<210> 448

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp
1 5

<210> 449

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Arg Ala Phe Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu
1 5 10

<210> 450

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Lys Gln Thr Phe Pro Phe Pro Thr Ile
1 5

<210> 451

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

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

<210> 452

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Leu Lys Val Leu Gly Val Asn Val Met
1 5

<210> 453

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

<400> 453

Asp Val Lys Leu Glu Lys Pro Lys
1 5

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Ala Gln Thr Asp Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

Ala Ala Ala Ala Asn Ala Gln Val Tyr
1 5

<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

Ile Pro Leu Glu Arg Pro Leu Gly Glu Val Tyr
1 5 10

<210> 457
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

Asn Ala Ala Ala Ala Ala Asn Ala Gln Val Tyr
1 5 10

<210> 458
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

Thr Asp Thr Leu Ile His Leu Met
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459

Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr Val Tyr
1 5

<210> 460
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460

Arg Leu Ser Ser Ala Thr Ala Asn Ala Leu Tyr
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 461

Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu
1 5

<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462

Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu
1 5

<210> 463
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463

Val Asn Gln Ser Leu Leu Asp Leu Tyr
1 5

<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

Met Ser Ala Leu Arg Pro Leu Leu

1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465

Asp Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
1 5

<210> 466
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466

Asp Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg Glu Arg
1 5 10

<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467

Met Gln Met Gln Glu Arg Asp Thr Leu
1 5

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 468

Ala Leu Ala Lys Leu Leu Pro Leu
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 469

Gln Glu Gln Ser Ser Val Val Arg Ala
1 5

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 470

Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val
1 5 10

<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 471

Ala Gln Arg Leu Asp Pro Val Tyr Phe
1 5

<210> 472
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 472

Met Arg Leu Leu Val Ala Pro Leu
1 5

<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 473

Met Leu Asn Asn Asn Ala Leu Ser Ala Leu
1 5 10

<210> 474
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 474

Ala Ala Asp Gly Gly Leu Arg Ala Ser Val Thr Leu
1 5 10

<210> 475
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 475

Gly Arg Asp Pro Thr Ser Tyr Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 476

Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp
1 5

<210> 477

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

Arg Ile Gln Gln Gln Thr Asn Thr Tyr
1 5

<210> 478

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Val Val Gly Pro Lys Gly Ala Thr Ile
1 5

<210> 479

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Thr Glu Gly Ser His Phe Val Glu Ala
1 5

<210> 480

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Gly Arg Ala Asp Ile Met Ile Asp Phe
1 5

<210> 481

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr
1 5 10

<210> 482

<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 482

Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr Arg
1 5 10

<210> 483
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 483

Val Arg Phe Pro Val His Ala Ala Leu Val Trp
1 5 10

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 484

Ala Trp Leu Arg Ser Ala Ala Ala
1 5

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 485

Val Arg Phe Pro Val His Ala Ala Leu
1 5

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 486

Asp Arg Phe Phe Trp Leu Lys Val
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 487

Gly Met Ala Asp Ile Leu Val Val Phe
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 488

Arg Ser Phe Ser Leu Gly Val Pro Arg
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 489

Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu Arg
1 5

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 490

Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro
1 5

<210> 491
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 491

Glu Ala Tyr Ser Ser Thr Ser Ser Trp
1 5

<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492

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

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493

Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val Thr Arg
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494

Glu Thr Thr Ala Ser Leu Val Ser Arg
1 5

<210> 495
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495

Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 496
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 496

Glu Val Pro Thr Gly Thr Thr Ala Glu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 497
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497

Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser Ser Arg
1 5 10

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498

Glu Val Tyr Pro Glu Leu Gly Thr Gln Gly Arg
1 5 10

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499

Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg
1 5

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500

Ala His Val Leu His Ser Thr Leu
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

Ile Gln Ile Glu Pro Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 502

Ser Gly Asp Gln Gly Ile Thr Ser Leu
1 5

<210> 503
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 503

Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala Ala
1 5 10

<210> 504
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 504

Thr Val Ser Ser Val Asn Gln Gly Leu
1 5

<210> 505
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 505

Tyr Val Pro Thr Gly Ala Ile Thr Gln Ala
1 5 10

<210> 506

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe
1 5 10

<210> 507

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln Ser Leu
1 5

<210> 508

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Thr Val Ala Lys Thr Thr Thr Phe
1 5

<210> 509

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Gly Arg Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp
1 5

<210> 510

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr Phe
1 5

<210> 511

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Ser Arg Ile Pro Gln Asp Val Ser Trp
1 5

<210> 512

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Ser Arg Ser Pro Glu Asn Pro Ser Trp
1 5

<210> 513

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Ser Arg Thr Glu Ile Ser Ser Ser Arg
1 5

<210> 514

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

Ser Arg Thr Glu Val Ala Ser Ser Arg
1 5

<210> 515

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Phe
1 5

<210> 516

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 516

Thr Ala Ser Thr Pro Ile Ser Thr Phe
1 5

<210> 517

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

<400> 517

Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His Ala Phe
1 5 10

<210> 518
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 518

Thr Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr Val
1 5

<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 519

Val Thr Ser Leu Leu Thr Pro Gly Met Val
1 5 10

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520

Thr His Ser Ala Met Thr His Gly Phe
1 5

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 521

Thr His Ser Thr Ala Ser Gln Gly Phe
1 5

<210> 522
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 522

Thr His Ser Thr Ile Ser Gln Gly Phe
1 5

<210> 523
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 523

Ala Pro Lys Gly Ile Pro Val Lys Pro Thr Ser Ala
1 5 10

<210> 524
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 524

Ala Val Ser Pro Thr Val Gln Gly Leu
1 5

<210> 525
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 525

Gln Arg Phe Pro His Ser Glu Met
1 5

<210> 526
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 526

Ser Val Pro Asp Ile Leu Ser Thr
1 5

<210> 527
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 527

Gln Ser Thr Pro Tyr Val Asn Ser Val
1 5

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 528

Thr Arg Thr Gly Leu Phe Leu Arg Phe

1 5

<210> 529
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 529

Pro Phe Ser Asn Pro Arg Val Leu
1 5

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 530

Met Leu Pro Arg Ala Ala Leu Leu
1 5

<210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

Gln Gly Ala Gln Leu Arg Gly Ala Leu
1 5

<210> 532
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Ala Ile Ser Phe Ser Tyr Lys Ala Trp
1 5

<210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr Phe
1 5

<210> 534
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 534

Cys Arg Pro Gly Ala Leu Gln Ile Glu Leu
1 5 10

<210> 535
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 535

Ile Lys Asp Val Arg Lys Ile Lys
1 5

<210> 536
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536

Val Gln Asp Gln Ala Cys Val Ala Lys Phe
1 5 10

<210> 537
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537

Ile Arg Arg Leu Lys Glu Leu Lys Asp Gln
1 5 10

<210> 538
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 538

Gln Leu Glu Lys Ala Leu Lys Glu Ile
1 5

<210> 539
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 539

Ile Pro Ile Pro Ser Thr Gly Ser Val Glu Met
1 5 10

<210> 540
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 540

Ala Gly Ile Pro Ala Val Ala Leu Trp
1 5

<210> 541

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

Arg Leu Ser Pro Ala Pro Leu Lys Leu
1 5

<210> 542

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Gln Ile Ile Asp Glu Glu Glu Thr Gln Phe
1 5 10

<210> 543

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Met Arg Leu Ser Pro Ala Pro Leu Lys
1 5

<210> 544

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Leu Arg Asn Pro Ser Ile Gln Lys Leu
1 5

<210> 545

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Arg Val Gly Pro Pro Leu Leu Ile
1 5

<210> 546

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 546

Gly Arg Ala Phe Phe Ala Ala Ala Phe
1 5

<210> 547
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 547

Glu Val Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg
1 5 10

<210> 548
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 548

Val Ser Glu Ala Ser Leu Val Ser Ser Ile
1 5 10

<210> 549
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 549

Ala Arg Ser Lys Leu Gln Gln Gly Leu
1 5

<210> 550
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 550

Arg Arg Phe Lys Glu Pro Trp Phe Leu
1 5

<210> 551
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 551

Arg Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 552
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 552

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

Pro	His	Val	Glu
			20

<210> 553
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 553

Val	Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro
1				5					10					15	

His	Val	Glu
-----	-----	-----

<210> 554
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 554

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

Pro	His
-----	-----

<210> 555
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 555

Val	Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro
1				5					10					15	

His

<210> 556
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 556

Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro	His
1				5					10					15	

<210> 557

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

Ala	Met	Leu	Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro	His
1				5					10					15

<210> 558

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 558

Leu	Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro	His
1				5					10			

<210> 559

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

Arg	Lys	Val	Ala	Val	Ala	Ala	Ala	Ser	Lys	Pro	His
1				5					10		

<210> 560

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 560

Pro	Asn	Phe	Ser	Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu
1				5					10					15	

Glu	Leu	Leu	Lys
			20

<210> 561

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Pro	Asn	Phe	Ser	Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu
1				5					10					15	

Glu Leu Leu

<210> 562
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 562

Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys
1				5					10					15	

Val Leu

<210> 563
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 563

Pro	Asn	Phe	Ser	Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu
1				5					10					15	

Glu Leu

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 564

Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys
1				5					10					15	

Val

<210> 565
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 565

Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys	Val
1				5					10					15	

<210> 566
<211> 15

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 566

Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys
1				5					10					15

<210> 567
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 567

Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu
1				5					10				

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 568

Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu	Lys
1				5					10				

<210> 569
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 569

Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe	Glu	Glu	Leu	Leu
1				5					10			

<210> 570
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 570

Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg	Ser	Glu	Asn	Phe
1				5					10	

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 571

Pro	Asn	Phe	Ser	Gly	Asn	Trp	Lys	Ile	Ile	Arg
1				5					10	

<210> 572
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 572

Ile Asn Phe Lys Val Gly Glu Glu Phe Glu Glu Gln Thr Val
1 5 10

<210> 573
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 573

Arg Leu Leu Ser Ala Asp Thr Lys Gly Trp Val Arg Leu Gln
1 5 10

<210> 574
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 574

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

Asp Leu

<210> 575
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 575

Val Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

Thr

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 576

Val Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

<210> 577

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

<400> 577

Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

<210> 578
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 578

Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10

<210> 579
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 579

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

<210> 580
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 580

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

<210> 581
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 581

Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Glu Thr Leu Gln Gly Ile Leu
1 5 10

<210> 582
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 582

Gly Ser Gln Pro Trp Gln Val Ser Leu Phe Asn Gly Leu Ser Phe His
1 5 10 15

<210> 583
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 583

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

Leu Asn Leu Glu Ala Ile Asn Tyr
20

<210> 584
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 584

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

Asn Leu Glu Ala Ile Asn Tyr
20

<210> 585
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 585

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

Leu Asn Leu

<210> 586
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 586

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

Asn Leu

<210> 587
<211> 23
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

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

Phe	Pro	Asn	Arg	Leu	Asn	Leu
			20			

<210> 588

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

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

Asn	Asn	Leu
-----	-----	-----

<210> 589

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

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

Asn	Leu
-----	-----

<210> 590

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 590

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

Leu	Gly
-----	-----

<210> 591

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 591

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

<210> 592
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 592

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

Gly

<210> 593
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593

Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu Gly
1 5 10 15

<210> 594
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 594

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

<210> 595
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 595

Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu
1 5 10

<210> 596
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 596

Met Ala Ala Asp Gly Asp Phe Lys Ile Lys Cys Val Ala Phe Asp
1 5 10 15

<210> 597

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

<400> 597

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

Asp Glu Leu

<210> 598
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 598

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

<210> 599
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 599

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

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 600

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

<210> 601
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 601

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

<210> 602
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 602

Lys Asp Pro Val Ala Trp Glu Ala Gly Met Leu Met His
1 5 10

<210> 603
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603

Lys Ala Arg Asp Glu Thr Arg Gly Leu Asn Val Pro Gln
1 5 10

<210> 604
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604

Lys Leu Ile Thr Gln Asp Leu Val Lys Leu Lys Tyr Leu Glu Tyr Arg
1 5 10 15

Gln

<210> 605
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605

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

Leu Lys Ala Glu Glu Arg His Arg Pro
20 25

<210> 606
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606

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

Leu Lys Ala Glu Glu Arg
20

<210> 607
<211> 21
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

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

Leu	Lys	Ala	Glu	Glu
			20	

<210> 608

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

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

Leu	Lys	Ala	Glu
			20

<210> 609

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

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

Leu	Lys	Ala
-----	-----	-----

<210> 610

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

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

Leu	Lys
-----	-----

<210> 611

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

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

Leu

<210> 612
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612

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

Lys

<210> 613
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 613

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

<210> 614
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614

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

<210> 615
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys
1 5 10 15

<210> 616
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616

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

1 5 10 15

<210> 617
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu
1 5 10 15

<210> 618
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 618

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10

<210> 619
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 619

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu
1 5 10

<210> 620
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620

Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10

<210> 621
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 622
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 622

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

Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
20 25

<210> 623
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 623

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

Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
20

<210> 624
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 624

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gly Ile Val Ala
20

<210> 625
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 625

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

Ser Ile Pro Gln Gly
20

<210> 626
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 626

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro
1 5 10 15

Gln Gly Ile Val Ala
20

<210> 627
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 627

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

Ile Pro Gln Gly
20

<210> 628
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628

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

Ser Ile Pro Gln
20

<210> 629
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala
20

<210> 630
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630

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

Ile Pro Gln

<210> 631
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631

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

Ser Ile Pro

<210> 632
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632

Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile	Ile	Arg	Ser	Ile	Pro	Gln	Gly
1				5					10					15	

Ile Val Ala

<210> 633
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633

Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile	Ile	Arg	Ser	Ile
1				5					10					15	

Pro Gln

<210> 634
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634

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

Ser

<210> 635
<211> 16
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 635

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

<210> 636

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 636

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

<210> 637

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 637

Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile	Ile	Arg
1				5					10					15

<210> 638

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile	Ile	Arg	Ser
1				5					10					15

<210> 639

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 639

Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile	Ile
1				5					10				

<210> 640

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 640

Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Pro	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Ile
1				5					10			

<210> 641

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

<400> 641

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 642
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 643
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile
1 5 10

<210> 644
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 644

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile
1 5 10

<210> 645
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 645

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro
1 5 10 15

Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln
20 25

<210> 646
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 646

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln
20

<210> 647
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 647

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala Trp Arg Gln
20

<210> 648
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 648

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala Ala
20

<210> 649
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 649

Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly
1 5 10 15

Ile Val Ala Ala
20

<210> 650
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 650

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala Trp
20

<210> 651
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 651

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala

<210> 652
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 652

Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val
1 5 10 15

Ala Ala Trp

<210> 653
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 653

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala

<210> 654
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654

Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val
1 5 10 15

Ala

<210> 655
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655

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

<210> 656
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656

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

<210> 657
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657

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

<210> 658
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 658

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

Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly
20 25

<210> 659
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 659

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

Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
20

<210> 660
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 660

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

Pro Ile Ile Arg
20

<210> 661
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 661

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gly

<210> 662
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 662

Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys
1 5 10 15

Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
20

<210> 663
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 663

Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu
1 5 10 15

Leu Gly Pro His Val Glu Gly
20

<210> 664
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 664

Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro
1 5 10 15

His Val Glu Gly
20

<210> 665

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 665

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

Val Glu Gly

<210> 666

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 666

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

Glu Gly

<210> 667

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln
1 5 10

<210> 668

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys
1 5 10

<210> 669

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

<400> 669

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

Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu
20

<210> 670
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 670

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

Val Glu Gly Leu Lys
20

<210> 671
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 671

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

Glu Gly Leu Lys
20

<210> 672
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 672

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala
20

<210> 673
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 673

Ile	Pro	Phe	Thr	Tyr	Glu	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Lys	His	Lys	Leu	Asp
1				5					10					15	

Glu	Leu	Tyr	Pro	Gln
				20

<210> 674

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Ile	Pro	Phe	Thr	Tyr	Glu	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Lys	His	Lys	Leu	Asp
1				5					10					15	

Glu

<210> 675

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Ile	Pro	Phe	Thr	Tyr	Glu	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Lys	His	Lys	Leu	Asp
1				5					10					15	

<210> 676

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

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

Cys	Asp	Pro	Arg
			20

<210> 677

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

Ile	Trp	Ala	Val	Arg	Pro	Gln	Asp	Leu	Asp	Thr	Cys	Asp	Pro	Arg
1				5					10					15

<210> 678

<211> 13

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 678

Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
1 5 10

<210> 679
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 679

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gly Leu Ala
20

<210> 680
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 680

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gly Leu Ala

<210> 681
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 681

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gly Leu

<210> 682
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 682

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 683
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 683

Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly	Gly
1				5					10					15	

Leu Ala

<210> 684
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 684

Trp	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu
1				5					10					15	

Gly Gly

<210> 685
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 685

Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly
1				5					10					15	

Gly

<210> 686
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 686

Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly	Gly
1				5					10					15	

Leu

<210> 687
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 687

Trp	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu
1				5					10					15	

Gly

<210> 688
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 688

Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly
1				5				10						15	

<210> 689
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 689

Trp	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu
1				5					10					15	

<210> 690
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 690

Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly	Gly	Leu
1				5					10					15

<210> 691
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 691

Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu
1				5				10						15

<210> 692
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 692

Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly	Gly
1				5					10					15

<210> 693

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Trp	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala
1				5					10					15

<210> 694

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 694

Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly	Gly
1				5					10				

<210> 695

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly
1				5					10				

<210> 696

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 696

Trp	Gly	Val	Arg	Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg
1				5					10				

<210> 697

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 697

Gly	Ser	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	Asp	Val	Arg	Ala	Leu	Gly
1				5					10			

<210> 698

<211> 13

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 698

Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala
1 5 10

<210> 699
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 699

Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 700
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 700

Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 701
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 701

Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala
1 5 10

<210> 702
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 702

Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 703
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 703

Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 704
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 704

Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 705
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 705

Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5

<210> 706
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 706

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

Asn Val Lys

<210> 707
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 707

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

Asn

<210> 708
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 708

Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys
1 5 10 15

<210> 709

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

<400> 709

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

<210> 710
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 710

Leu	Ser	Thr	Glu	Arg	Val	Arg	Glu	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gln	
1				5					10					15	

<210> 711
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 711

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

<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 712

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

<210> 713
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 713

Val	Arg	Glu	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gln	Lys	Asn	Val	Lys		
1				5					10						

<210> 714
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 714

Ala	Ile	Pro	Phe	Thr	Tyr	Glu	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Lys	His	Lys	Leu
1				5					10					15	

Asp Glu

<210> 715
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 715

Gly	Leu	Ser	Thr	Glu	Arg	Val	Arg	Glu	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gln
1				5					10					15	

Lys Asn

<210> 716
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 716

Gly	Leu	Ser	Thr	Glu	Arg	Val	Arg	Glu	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Ala	Gln
1				5					10					15	

<210> 717
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 717

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

Pro Ser

<210> 718
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 718

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

<210> 719
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 719

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

<210> 720
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 720

Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu
1 5 10 15

Ser

<210> 721
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 721

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

Glu

<210> 722
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 722

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

<210> 723
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 723

Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

<210> 724
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 724

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

1 5 10 15

<210> 725
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 725

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 726
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 727
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727

Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val
1 5 10 15

<210> 728
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu
1 5 10 15

<210> 729
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 729

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu
1 5 10

<210> 730
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 730

Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu
1 5 10

<210> 731
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 731

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala
1 5 10

<210> 732
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 732

Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln
1 5 10 15

<210> 733
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 733

Ser Pro Arg Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly
1 5 10 15

<210> 734
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 734

Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu
1 5 10 15

<210> 735
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 735

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

<210> 736
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 736

Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu
1 5 10

<210> 737

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu
1 5 10

<210> 738

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

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

<210> 739

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 740

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Ala Pro Glu Arg Gln Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 741

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 741

Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro Thr
1 5 10

<210> 742

<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742

Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 743
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743

Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly
1 5

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744

Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys
1 5 10

<210> 745
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 745

Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Ser Val Thr Glu Leu Gly Pro Tyr
1 5 10 15

Thr Leu Asp Arg Asp
20

<210> 746
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 746

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

Val Thr Leu Pro
20

<210> 747
<211> 19
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

Ala	Thr	Thr	Pro	Ser	Trp	Val	Glu	Thr	His	Ser	Ile	Val	Ile	Gln	Gly
1				5					10					15	

Phe Pro His

<210> 748

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 748

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

Val Asn Gly

<210> 749

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 749

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

<210> 750

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

Gly	Pro	Tyr	Thr	Leu	Asp	Arg	Asn	Ser	Leu	Tyr	Val	Asn	Gly
1				5					10				

<210> 751

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 751

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

<210> 752

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 753

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr
1 5 10

<210> 754

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 755

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

Ile Glu Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 756

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 756

Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn Gly
1 5 10 15

<210> 757

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 757

Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10

<210> 758
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758

Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 759
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 759

Glu Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 760
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 760

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

<210> 761
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 761

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 762
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 762

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr
1 5 10

<210> 763
<211> 13
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 763

Leu	Lys	Pro	Leu	Phe	Lys	Ser	Thr	Ser	Val	Gly	Pro	Leu
1				5					10			

<210> 764

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

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

<210> 765

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 765

Glu	Leu	Gly	Pro	Tyr	Thr	Leu	Asp	Arg	Asp	Ser	Leu	Tyr	Val	Asn
1				5					10					15

<210> 766

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 766

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

<210> 767

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 767

Leu	Leu	Lys	Pro	Leu	Phe	Lys	Ser	Thr	Ser	Val	Gly	Pro	Leu
1				5					10				

<210> 768

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 768

Ser	Asp	Pro	Tyr	Lys	Ala	Thr	Ser	Ala	Val	Val	Ile	Thr	Ser	Thr
1				5					10					15

<210> 769

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

<400> 769

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

<210> 770
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 770

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

<210> 771
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 771

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

<210> 772
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 772

Leu Gly Phe Tyr Val Leu Asp Arg Asp Ser Leu Phe Ile Asn
1 5 10

<210> 773
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 773

Ala Leu Tyr Gly Lys Leu Leu Lys Leu
1 5

<210> 774
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 774

Val Tyr Val Asp Asp Ile Tyr Val Ile
1 5

<210> 775
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 775

Glu	Leu	Ala	Gly	Ile	Gly	Ile	Leu	Thr	Val
1				5					10

<210> 776
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 776

Tyr	Leu	Leu	Pro	Ala	Ile	Val	His	Ile
1				5				

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, состоящей из SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772 и вариант, последовательности которого по меньшей мере на 88% гомологичны последовательностям с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772, и где указанный вариант связывается с молекулой(ами) главного комплекса гистосовместимости МНС и/или индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным вариантным пептидом; и его фармацевтически приемлемая соль, где указанный пептид не является полипептидом полной длины.
2. Пептид в соответствии с п. 1, где указанный пептид имеет способность связываться с молекулой МНС I или II класса, и где указанный пептид, когда он связан с указанной молекулой МНС, может распознаваться Т-клетками CD4 и/или CD8.
3. Пептид или его вариант в соответствии с п. 1 или 2, где его аминокислотная последовательность включает непрерывный фрагмент аминокислот в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772.
4. Пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–3, где указанный пептид или его вариант имеет общую длину от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30, и более предпочтительно от 8 до 16 аминокислот, и, наиболее предпочтительно, где пептид состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772.
5. Пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–4, где указанный пептид модифицирован и/или включает непептидные связи.

6. Пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, где указанный пептид является частью слитого белка, в частности, включающим N-терминальные аминокислоты антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii) HLA-DR.
7. Антитело, в частности растворимое или связанное с мембраной антитело, предпочтительно моноклональное антитело или его фрагмент, которое специфически распознает пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, предпочтительно пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, когда он связан с молекулой МНС.
8. Т-клеточный рецептор, предпочтительно растворимый или связанный с мембраной, или его фрагмент, который реагирует с HLA-лигандом, причем указанный лиганд является пептидом или его вариантом в соответствии с любым из пп. 1–5, предпочтительно пептидом или его вариантом в соответствии с любым из пп. 1–5, когда он связан с молекулой МНС.
9. Т-клеточный рецептор в соответствии с п. 8, где указанная аминокислотная последовательность лиганда по меньшей мере на 88% идентична любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772, или где аминокислотная последовательность указанного лиганда состоит из любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772.
10. Т-клеточный рецептор в соответствии с п. 8 или п. 9, где указанный Т-клеточный рецептор представлен в виде растворимой молекулы и, необязательно, обладает дополнительной эффекторной функцией, например, несет иммуностимулирующий домен или токсин.
11. Аптамер, который специфически распознает пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, предпочтительно пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, который связан с молекулой МНС.

12. Нуклеиновая кислота, кодирующая пептид или его вариант в соответствии с любым из пп. 1–5, антитело или его фрагмент в соответствии с п. 7, Т-клеточный рецептор или его фрагмент в соответствии с п. 8 или п. 9, необязательно связанная с гетерологичной последовательностью промотора, или вектор экспрессии, экспрессирующий указанную нуклеиновую кислоту.

13. Рекомбинантная клетка-хозяин, включающая пептид в соответствии с любым из пп. 1–6, антитело или его фрагмент в соответствии с п. 7, Т-клеточный рецептор или его фрагмент в соответствии с п. 8 или п. 9 или нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии в соответствии с п. 12, где указанная клетка-хозяин предпочтительно является антигенпрезентирующей клеткой, такой как дендритная клетка, Т-клетка или NK-клетка.

14. Способ получения активированных Т-лимфоцитов *in vitro*, где способ включает контактирование Т-клеток *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами МНС человека I или II класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной конструкции, имитирующей антигенпрезентирующую клетку, на период времени, достаточного для активации указанных Т-клеток антиген-специфическим образом, где указанный антиген является пептидом в соответствии с любым из пп. 1–4.

15. Активированный Т-лимфоцит, полученный с помощью способа в соответствии с п. 14, который селективно распознает клетку, которая презентует полипептид, включающий аминокислотную последовательность, данную в любом из пп. 1–4.

16. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из пептида в соответствии с любым из пп. 1–6, антитела или его фрагмента в соответствии с п. 7, Т-клеточного рецептора или его фрагмента в соответствии с п. 8 или п. 9, аптамера в соответствии с п. 11, нуклеиновой кислоты или вектора экспрессии в соответствии с п. 12, клетки-хозяина в соответствии с п. 13 или активированного Т-лимфоцита в

соответствии с п. 15 или конъюгированного или меченного активного ингредиента и фармацевтически приемлемого носителя, и необязательно фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или стабилизаторов.

17. Способ получения пептида или его варианта в соответствии с любым из пп. 1–6, антитела или его фрагмента в соответствии с п. 7 или Т-клеточного рецептора или его фрагмента в соответствии с п. 8 или п. 9, причем способ включает культивацию клетки-хозяина в соответствии с п. 13 и выделение пептида или его варианта, антитела или его фрагмента или Т-клеточного рецептора или его фрагмента из указанной клетки-хозяина и/или ее культуральной среды.

18. Пептид в соответствии с любым из пп. 1–6, антитело или его фрагмент в соответствии с п. 7, Т-клеточный рецептор или его фрагмент в соответствии с п. 8 или п. 9, аптамер в соответствии с п. 11, нуклеиновая кислота или вектор экспрессии в соответствии с п. 12, клетка-хозяин в соответствии с п. 13 или активированный Т-лимфоцит в соответствии с п. 15 для применения в медицине.

19. Способ уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени презентируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность, данную в любом из пп. 1–4, где способ включает введение пациенту эффективного числа активированных Т-клеток, как определено в п. 15.

20. Пептид в соответствии с любым из пп. 1–6, антитело или его фрагмент в соответствии с п. 7, Т-клеточный рецептор или его фрагмент в соответствии с п. 8 или п. 9, аптамер в соответствии с п. 11, нуклеиновая кислота или вектор экспрессии в соответствии с п. 12, клетка-хозяин в соответствии с п. 13 или активированный Т-лимфоцит в соответствии с п. 15 для применения в диагностике и/или лечении рака или для применения в производстве медикамента против рака.

21. Применение в соответствии с п. 20, где указанное раковое заболевание выбирается из группы: рак яичника, гепатоклеточная карцинома, колоректальная

карцинома, глиобластома, рак желудка, рак пищевода, немелкоклеточный рака легких, мелкоклеточный рак легких, рак поджелудочной железы, почечноклеточная карцинома, рак предстательной железы, меланома, рак молочной железы, хронический лимфоцитарный лейкоз, неходжкинская лимфома, острый миелоидный лейкоз, рак желчного пузыря и холангиокарцинома, рак мочевого пузыря, рак матки, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, мезотелиома и другие опухоли, которые демонстрируют избыточную экспрессию белка, из которого получен пептид с последовательностью с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 772.

22. Комплект, включающий:

- а) контейнер, включающий фармацевтическую композицию, содержащую пептид(ы) или вариант в соответствии с любым из пп. 1–6, антитело или его фрагмент в соответствии с п. 7, Т-клеточный рецептор или его фрагмент в соответствии с п. 8 или п. 9, аптамер в соответствии с п. 11, нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии в соответствии с п. 12, клетку-хозяина в соответствии с п. 13 или активированный Т-лимфоцит в соответствии с п. 15 в виде раствора или в лиофилизированной форме;
- б) необязательно – второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированной лекарственной формы;
- в) необязательно – по меньшей мере еще один пептид, выбранный из группы, состоящей из пептидов в соответствии с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 774, и
- г) необязательно – инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению и/или по применению лиофилизированной лекарственной формы.

23. Комплект в соответствии с п. 22, дополнительно включающий один или более (iii) буферов, (iv) разбавителей, (v) фильтров, (vi) игл или (v) шприцев.

24. Способ получения персонализированной противораковой вакцины или медикаментозной и/или клеточной терапии для отдельного пациента, где указанный способ включает:

- а) идентификацию опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентуемых опухолевым образцом указанного отдельного пациента;
- б) сравнение пептидов, идентифицированных на этапе а), с хранилищем пептидов, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и/или избыточную презентацию в опухолях по сравнению с нормальными тканями;
- в) выбор по меньшей мере одного пептида из хранилища, который соответствует пептиду TUMAP, идентифицированному у пациента; и
- г) производство и/или приготовление лекарственной формы персонализированной вакцины или препарата для медикаментозной или клеточной терапии на основании этапа в).

25. Способ в соответствии с п. 24, где указанные пептиды TUMAP идентифицируют с помощью:

- а1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными образца нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или абберрантно; и
- а2) установление корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с молекулами МНС I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов МНС, которые получены из белков, избыточно или абберрантно экспрессируемых опухолью.

26. Способ в соответствии с п. 24 или п. 25, где последовательности лигандов МНС идентифицируют с помощью элюирования связанных пептидов из молекул МНС, выделенных из опухолевого образца, и секвенирования элюированных лигандов.

27. Способ в соответствии с любым из пп. 24–26, где нормальную ткань, соответствующую типу ткани опухолевого образца, получают у одного и того же пациента.

28. Способ в соответствии с любым из пп. 24–27, где пептиды, включенные в хранилище, идентифицируют на основании следующих этапов:

аа. Проведение анализа экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома с помощью методов с высокой степенью параллелизма, таких как выявление профилей экспрессии на основе микрочипов или секвенирования, включающих идентификацию генов, которые в избытке экспрессируются в злокачественной ткани по сравнению с нормальной тканью или тканями;

аб. Выбор пептидов, которые кодируются генами, экспрессируемыми селективно или в избытке, как было обнаружено на этапе аа, и

ав. Определение индукции *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, включая анализ иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров или указанного пациента; или

ба. Идентификация HLA-лигандов из указанного опухолевого образца с помощью масс-спектрометрии;

бб. Проведение анализа экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома с помощью методов с высокой степенью параллелизма, таких как выявление профилей экспрессии на основе микрочипов или секвенирования, включающих идентификацию генов, которые в избытке экспрессируются в злокачественной ткани по сравнению с нормальной тканью или тканями;

бв. Сравнение идентифицированных HLA-лигандов с данными экспрессии указанных генов;

бг. Выбор пептидов, которые кодируются генами, экспрессируемыми селективно или в избытке, обнаруженными на этапе бв.;

бд. Повторное обнаружение отобранных пептидов TUMAP этапа бг. на опухолевой ткани и нечастое обнаружение или их отсутствие на здоровых тканях и подтверждение релевантности избыточной экспрессии на уровне мРНК; и

бе. Определение индукции *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, включая анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров или указанного пациента.

29. Способ в соответствии с любым из пп. 24–28, где иммуногенность пептидов, включенных в хранилище, определяют способом, включающим анализ иммуногенности *in vitro*, контроль иммунного статуса пациента на наличие связывания отдельных пептидов с молекулами HLA, окрашивание МНС-мультимеров, анализ методом ELISPOT и/или внутриклеточное окрашивание цитокинов.

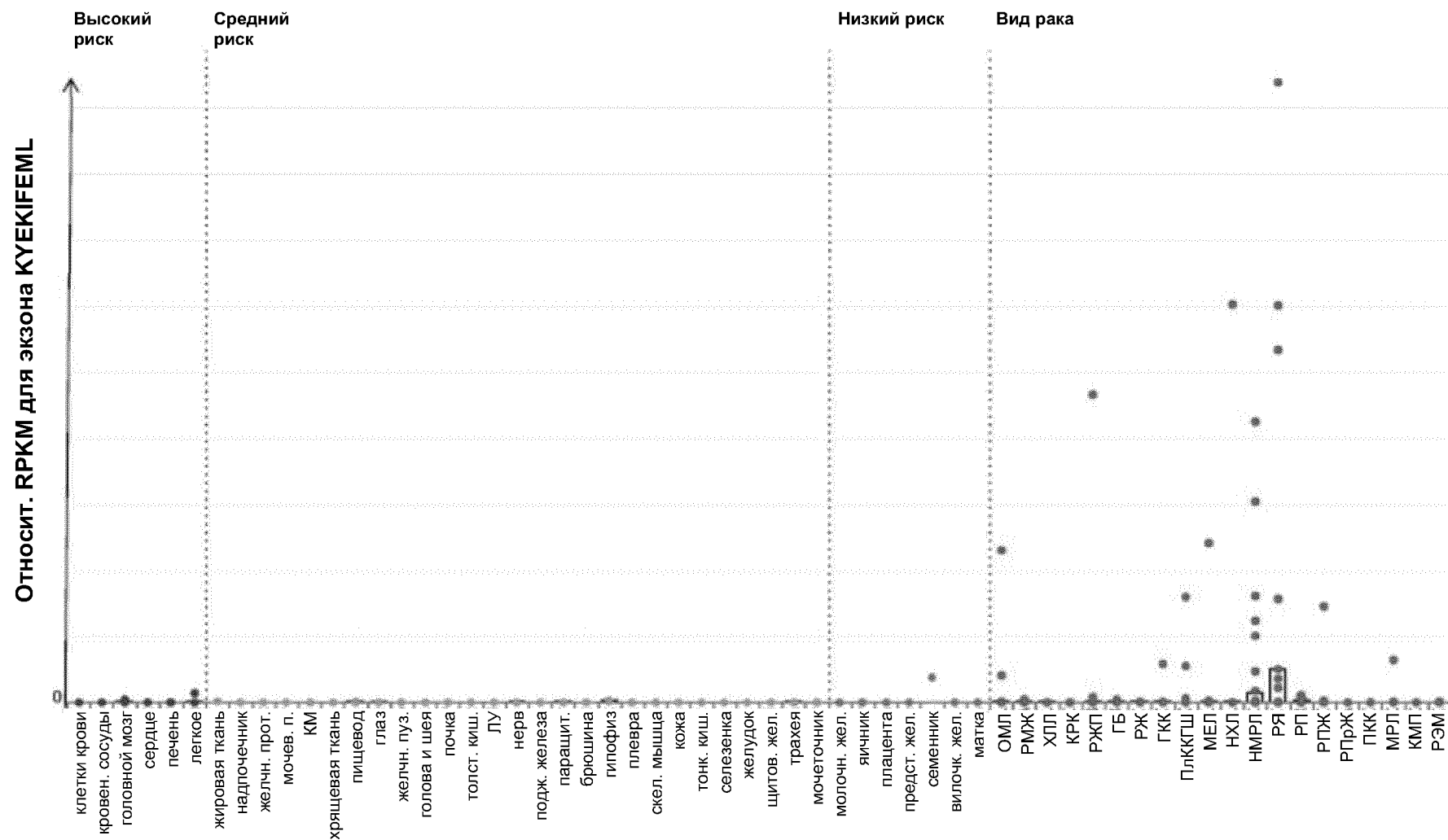
30. Способ в соответствии с любым из пп. 24–29, где указанное хранилище включает множество пептидов, выбранных из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID No 1 по SEQ ID No 774.

31. Способ в соответствии с любым из пп. 24–30, дополнительно включающий идентификацию по меньшей мере одной мутации, являющейся уникальной для опухолевого образца по сравнению с нормальной соответствующей тканью отдельного пациента, и выбор пептида, который коррелирует с мутацией, для включения в вакцину или получения средств клеточной терапии.

32. Способ в соответствии с п. 31, где указанную по меньшей мере одну мутацию идентифицируют методом полногеномного секвенирования.

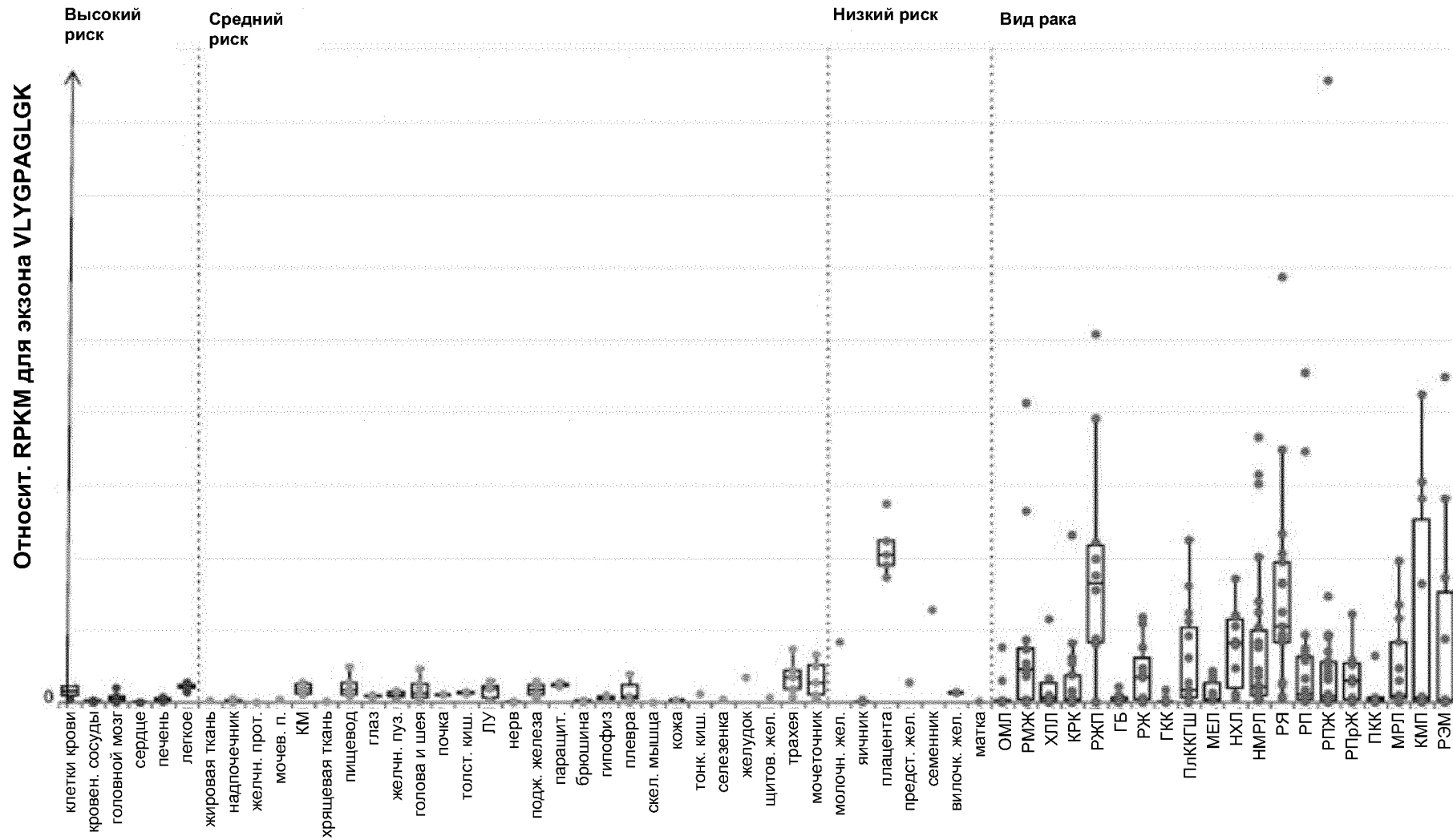
Фигура 1А

Ген: CT45A2; Пептид: KYEKIFEML; SEQ ID No: 12



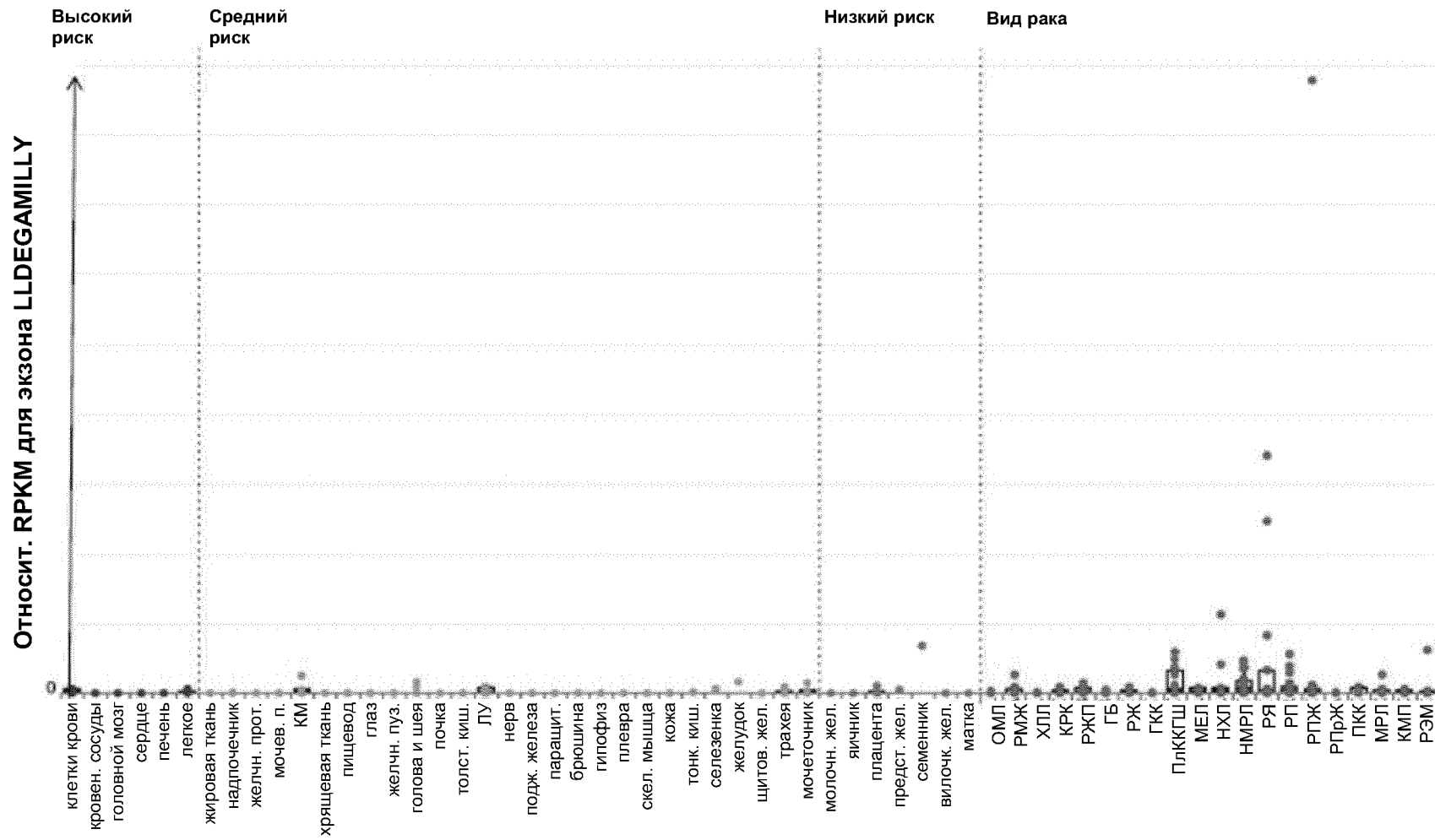
Фигура 1В

Ген: NLRP2; Пептид: VLYGPAGLGK; SEQ ID No: 27



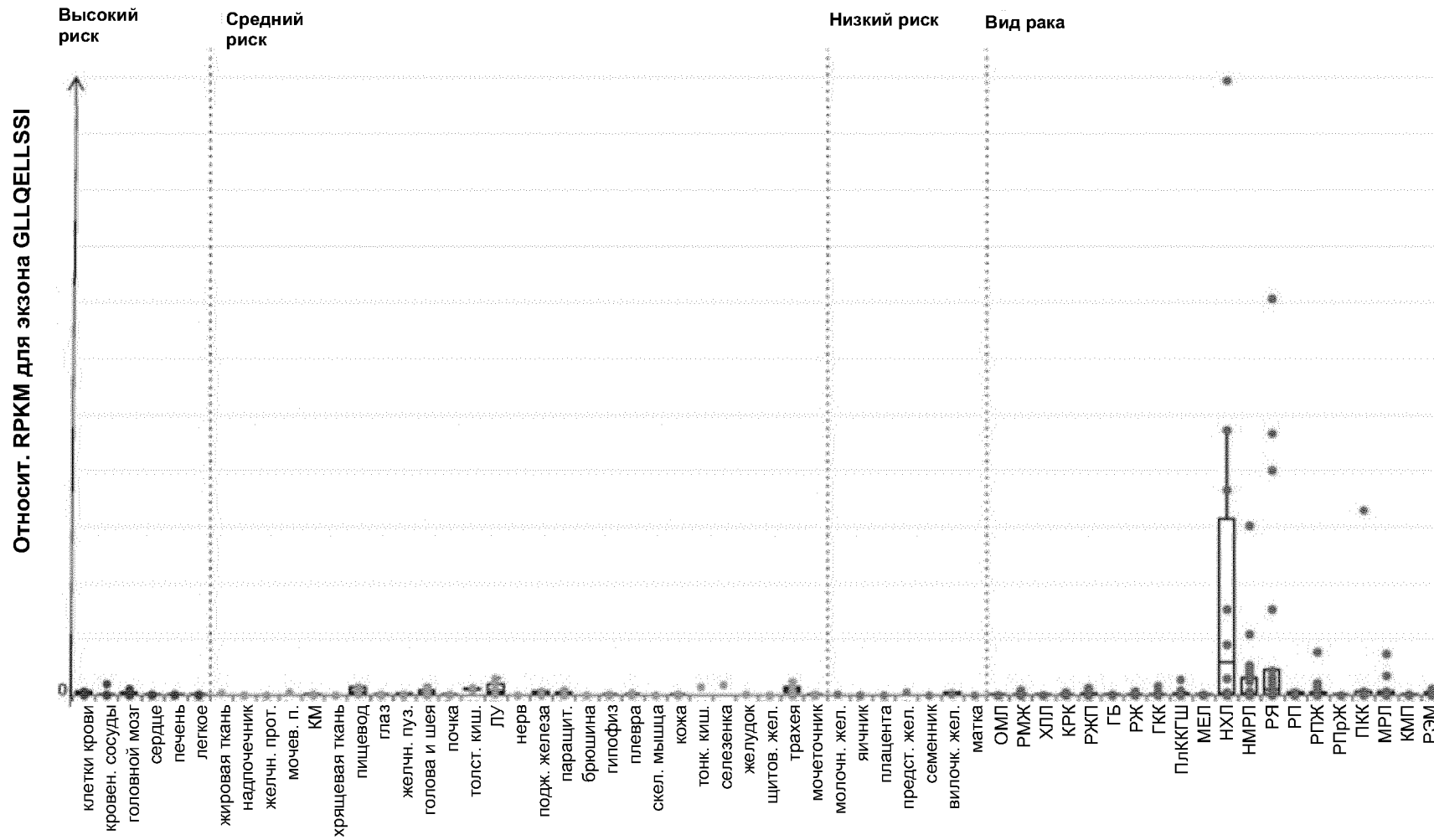
Фигура 1С

Ген: NLRP7; Пептид: LLDEGAMLLY; SEQ ID No: 31



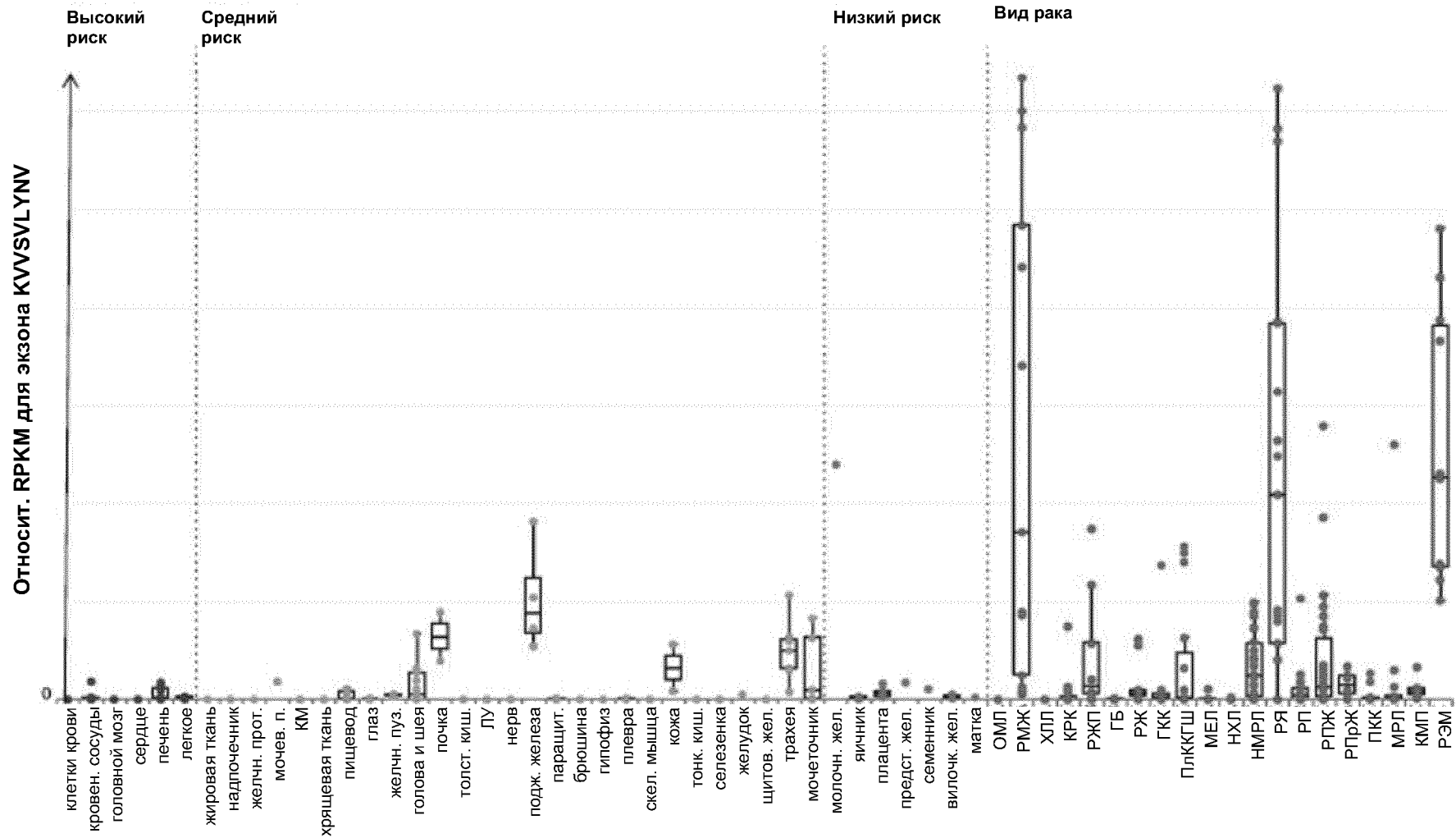
Фигура 1D

Ген: HTR3A; Пептид: GLLQELSSI; SEQ ID No: 66



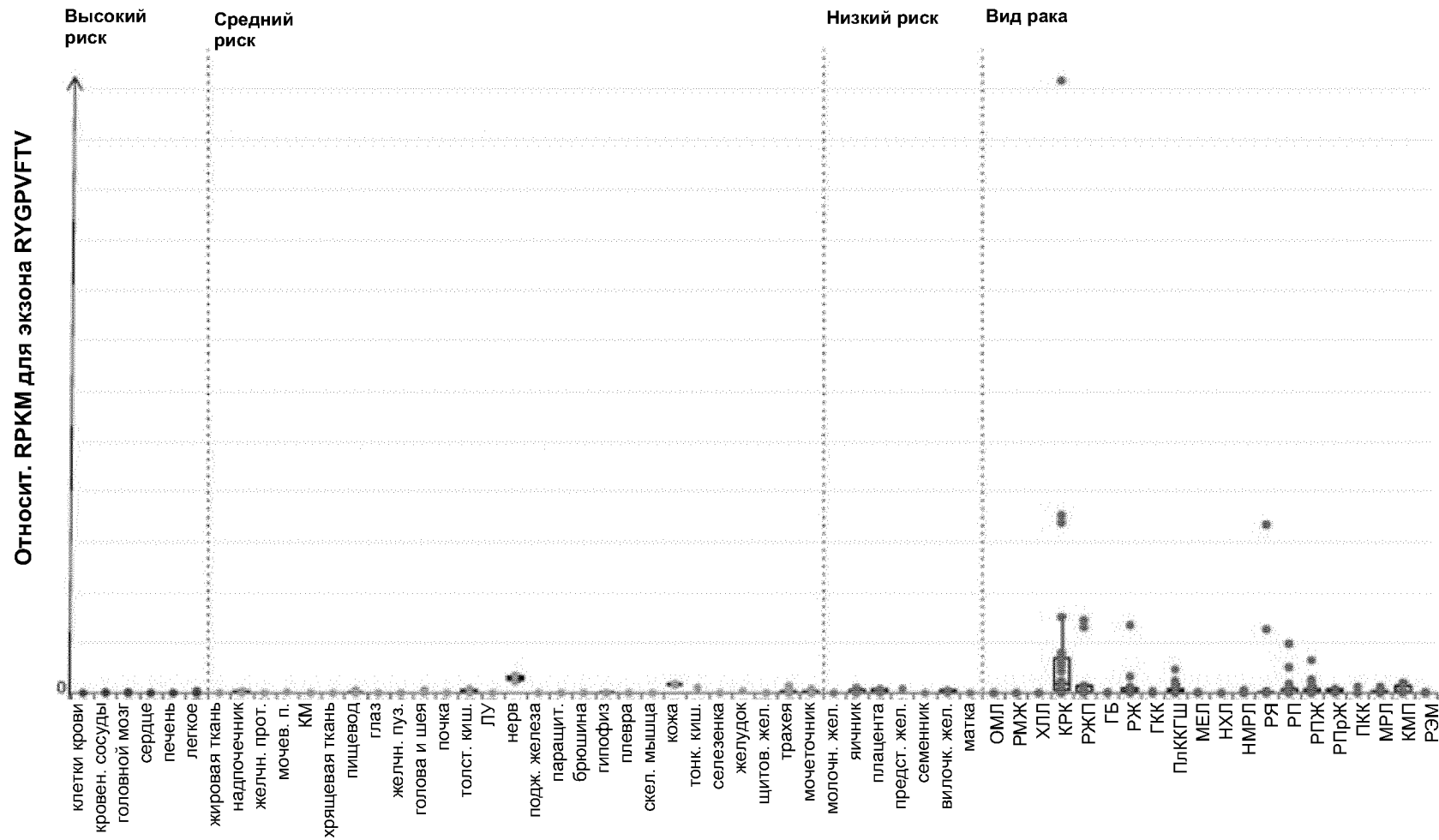
Фигура 1Е

Ген: VTCN1; Пептид: KVVSVLYNV; SEQ ID No: 75



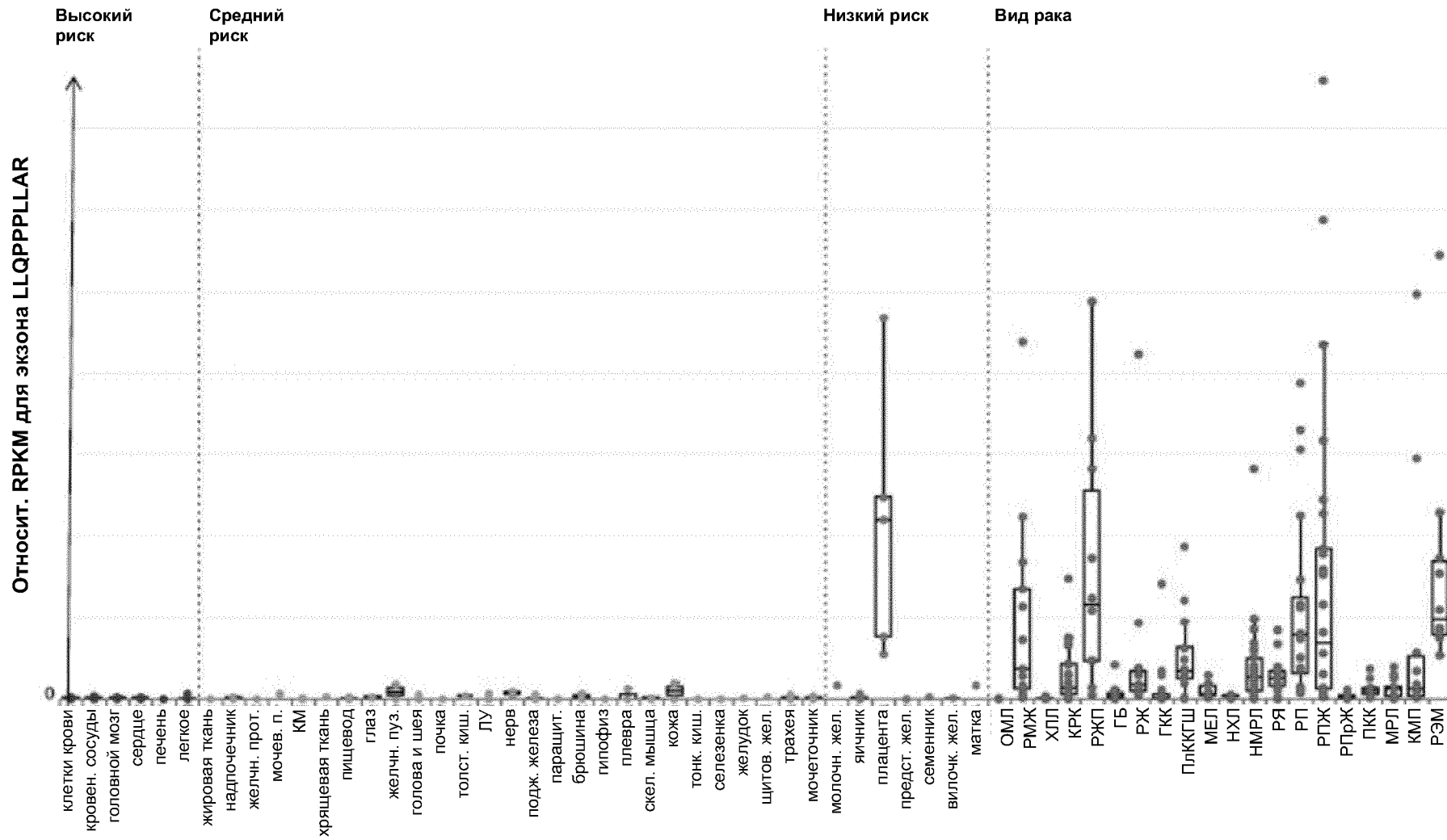
Фигура 1F

Ген: CYP2W1
 Пептид: RYGPVFTV
 SEQ ID No: 77



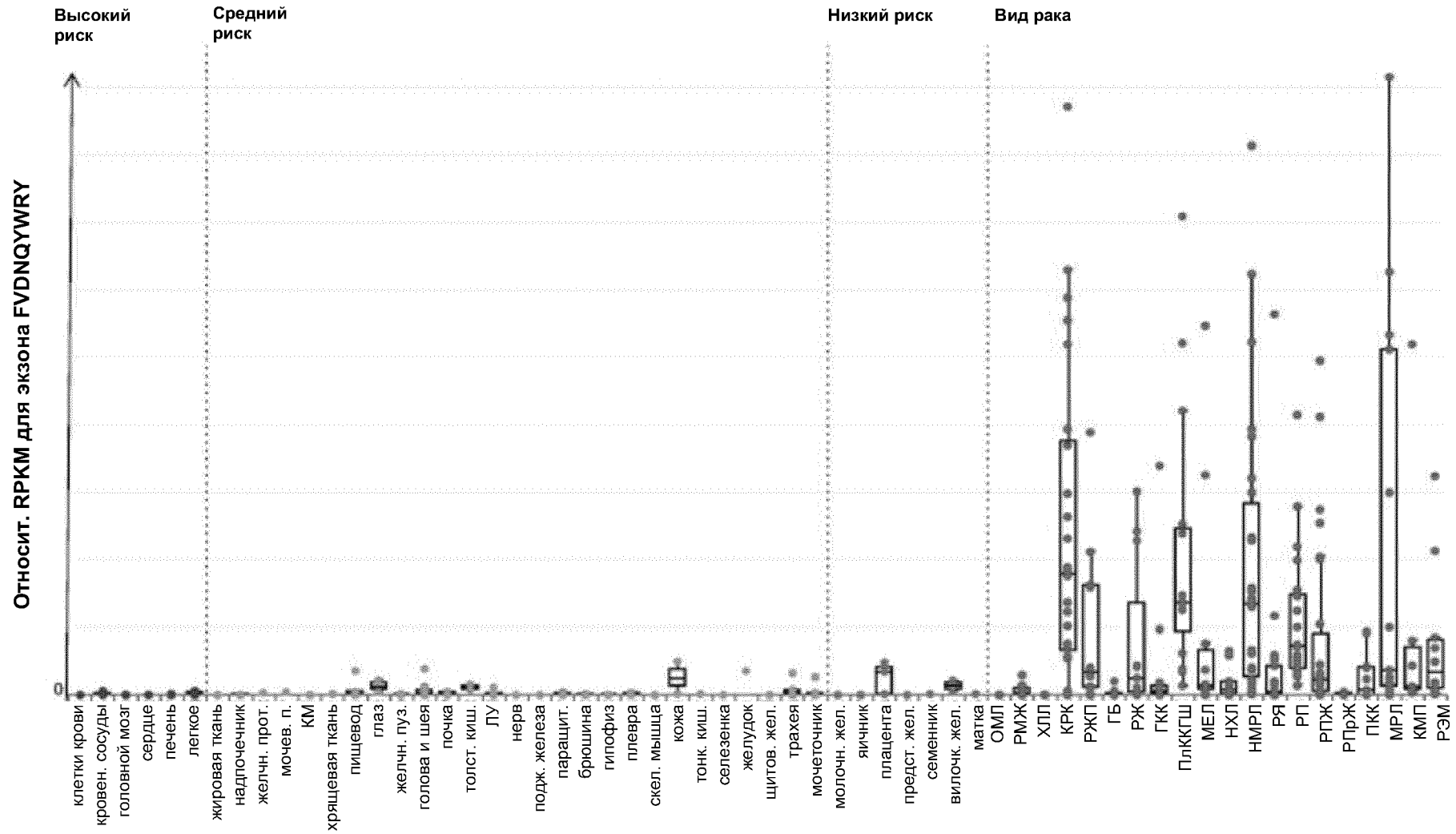
Фигура 1G

Ген: MMP11; Пептид: LLQPPPLLAR; SEQ ID No: 98



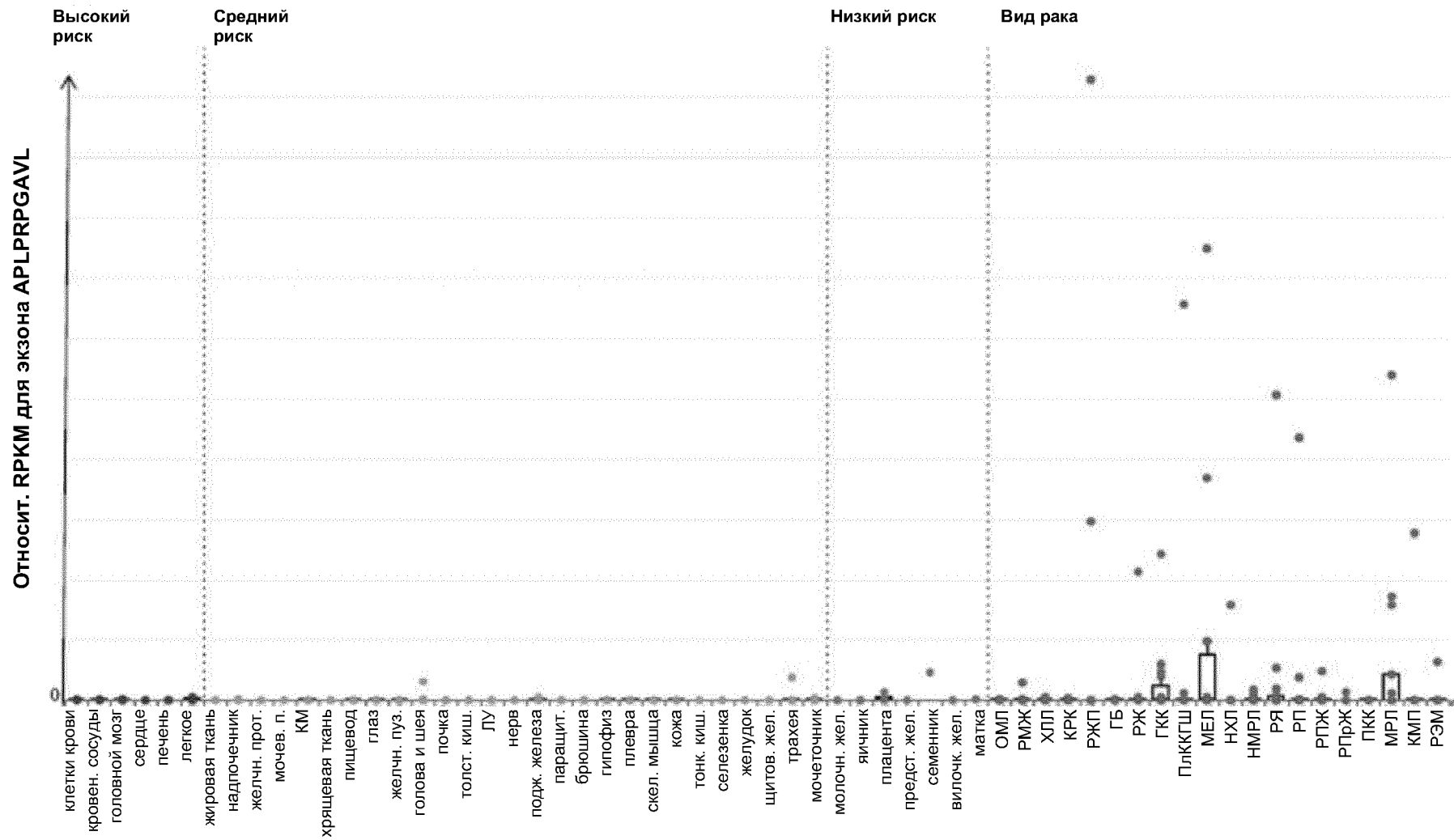
Фигура 1Н

Ген: MMP12; Пептид: FVDNQYWRY; SEQ ID No: 115



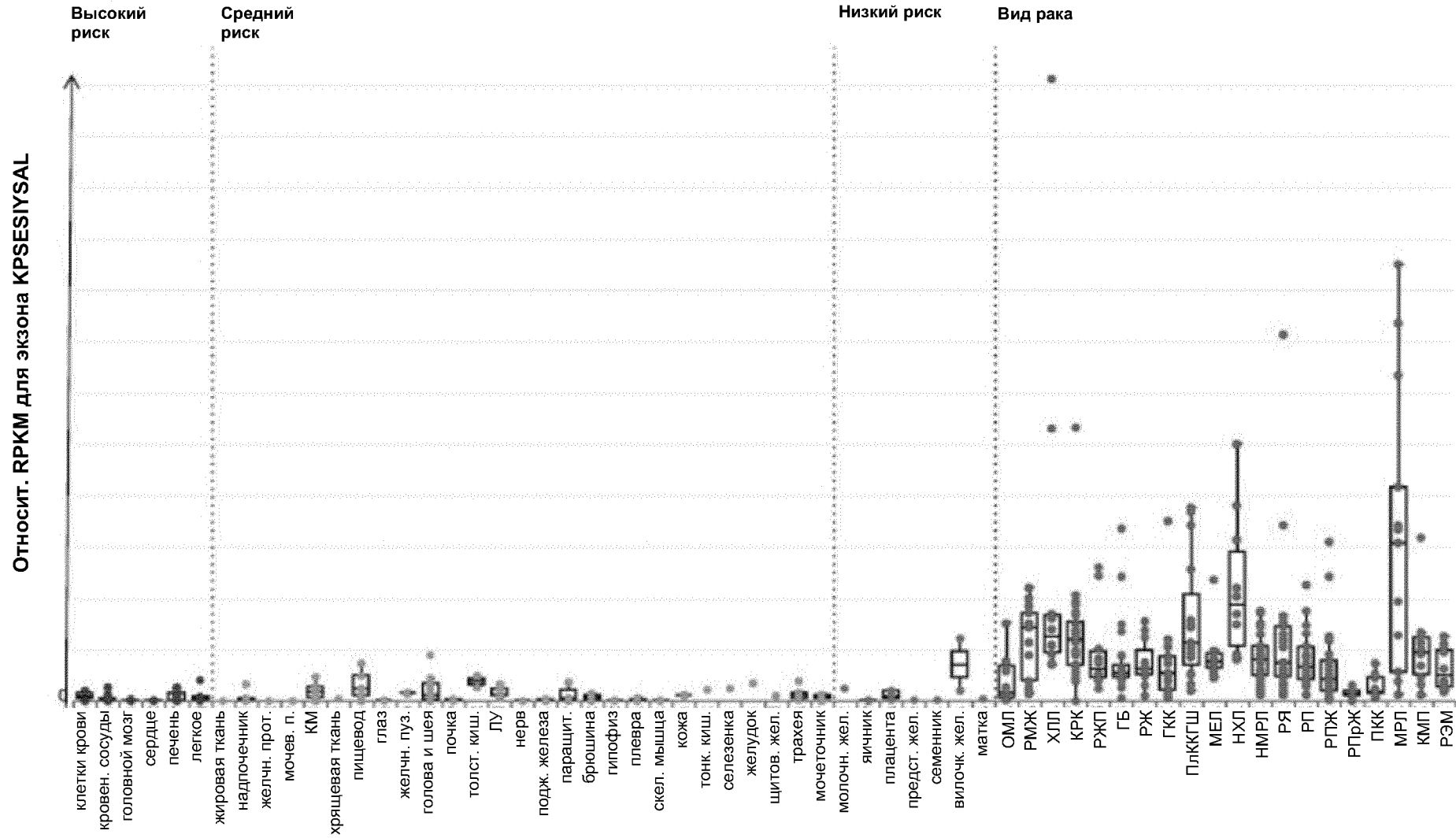
Фигура 11

Ген: CTAG2; Пептид: APLPRPGAVL; SEQ ID No: 119



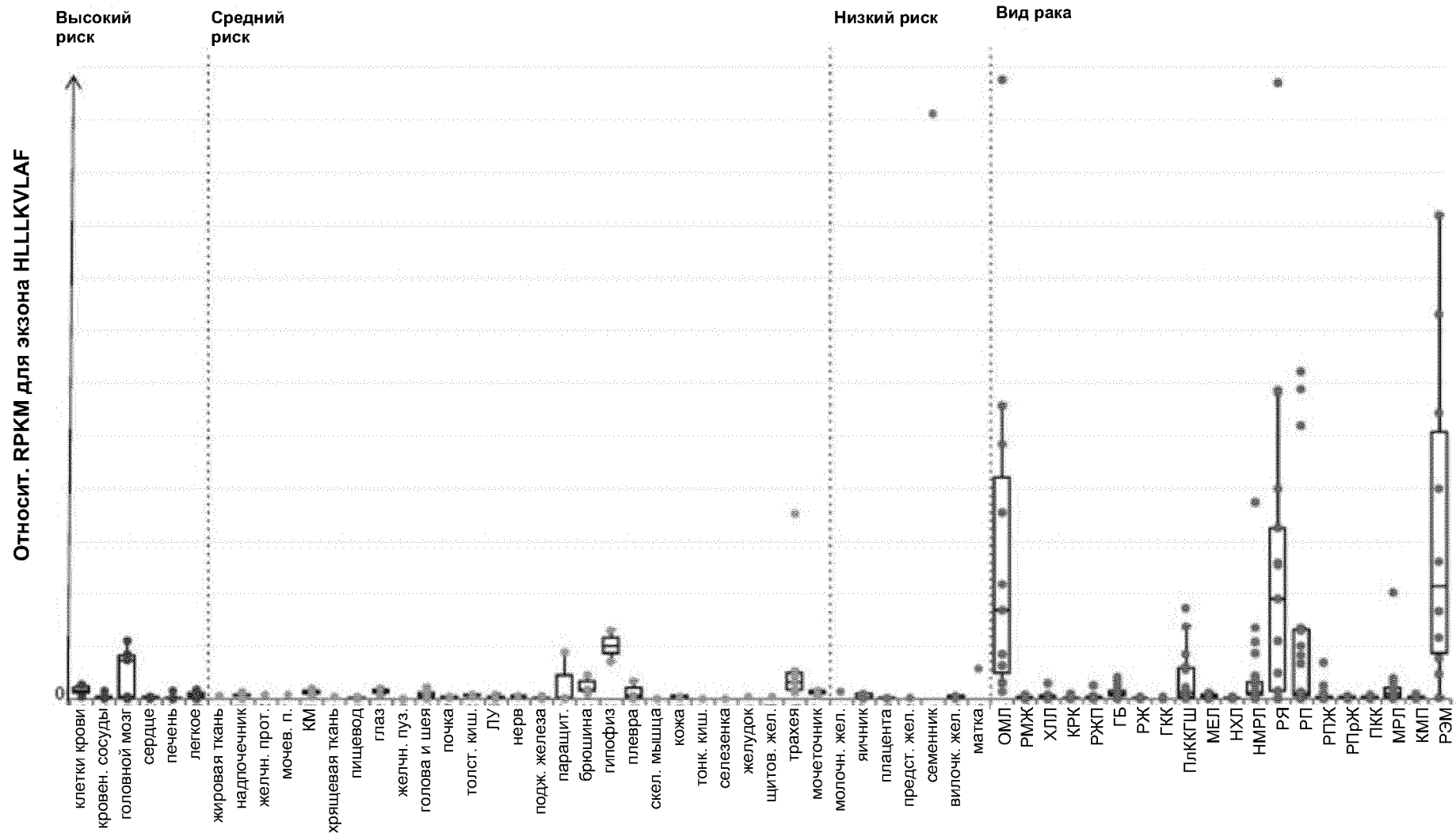
Фигура 1J

Ген: FAM111B; Пептид: KPSESIYSAL; SEQ ID No: 123



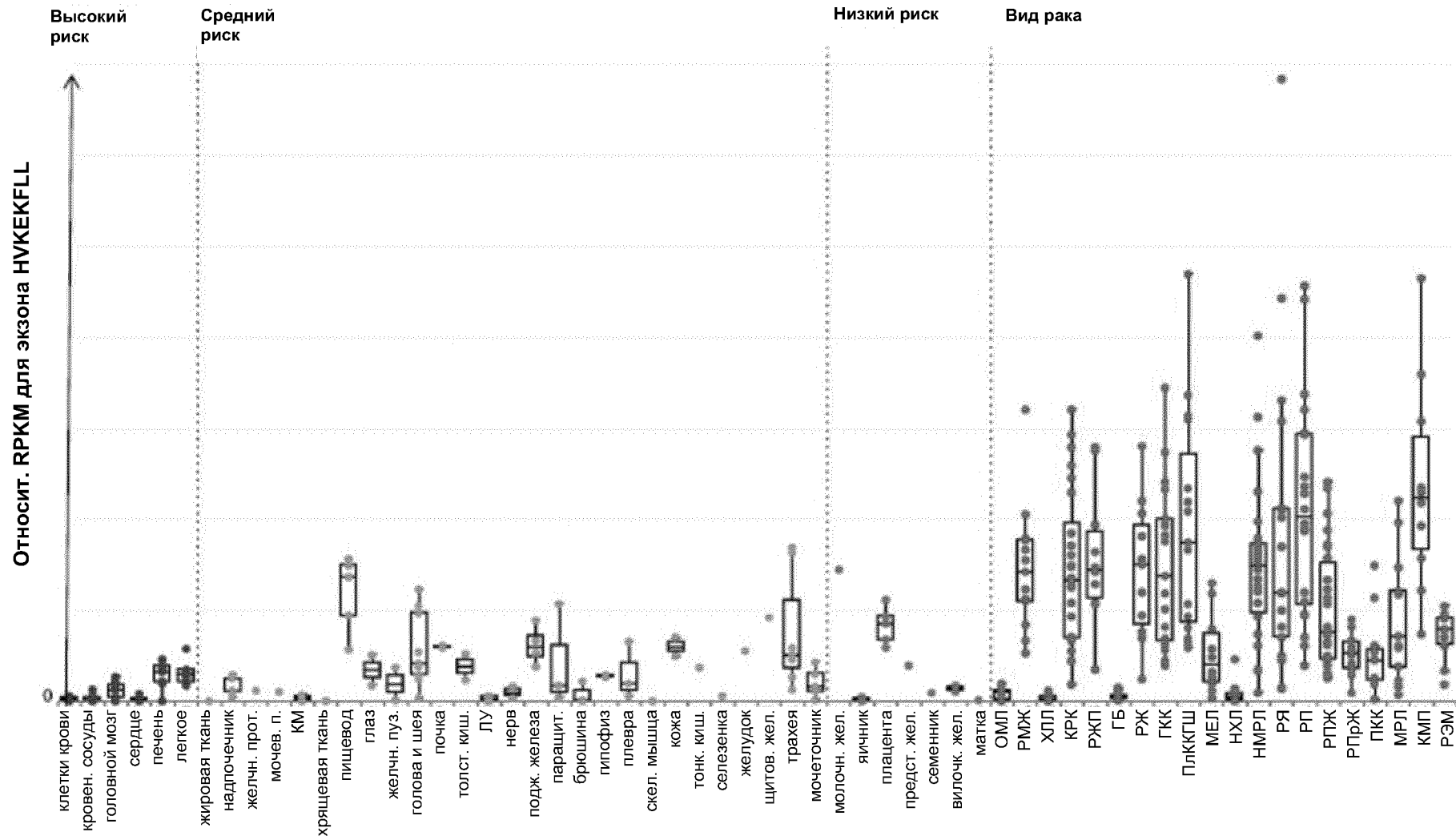
Фигура 1К

Ген: CCNA1; Пептид: HLLLVFLAF; SEQ ID No: 151



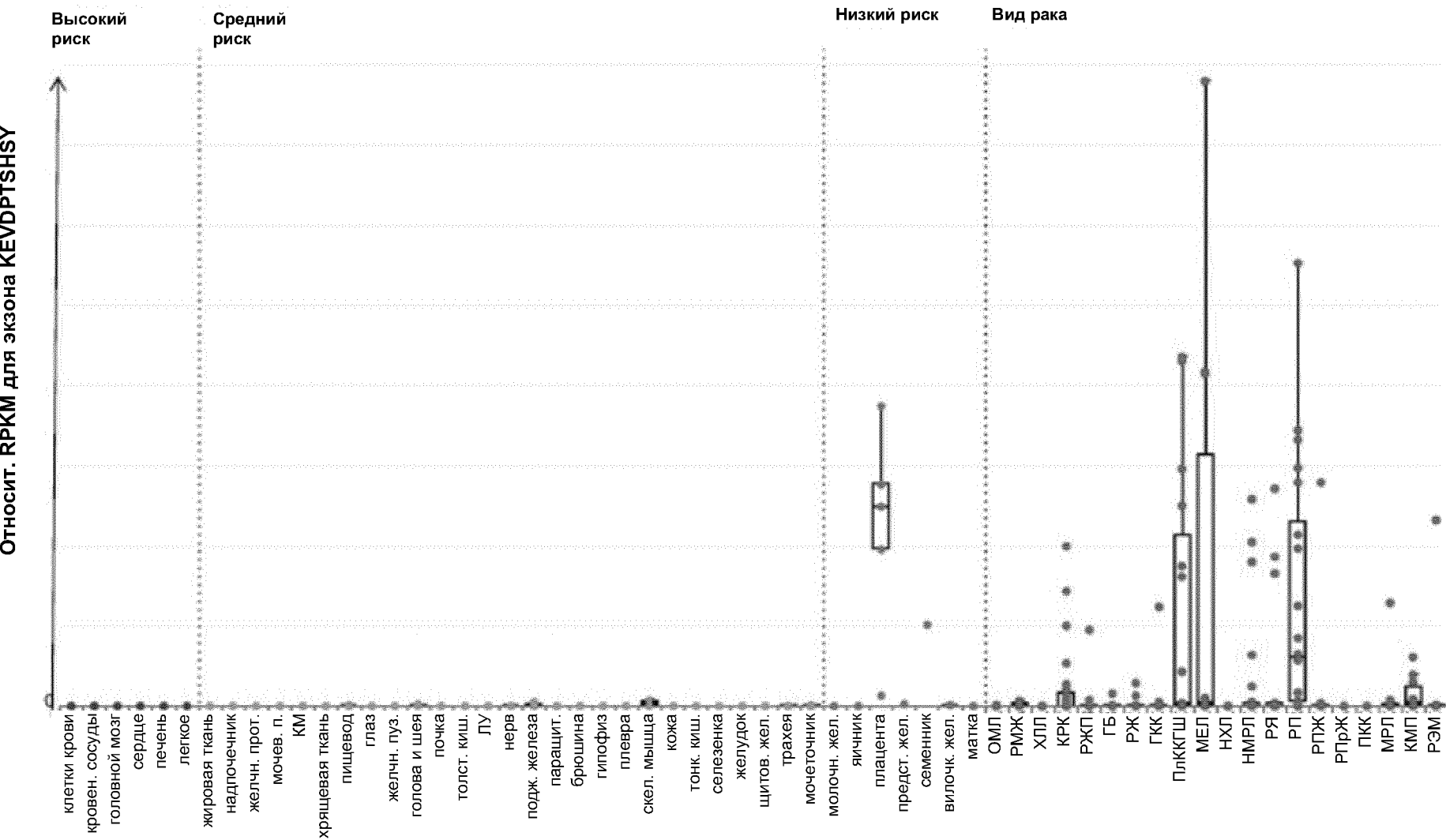
Фигура 1L

Ген: FAM83H; Пептид: HVKEKFLL; SEQ ID No: 156



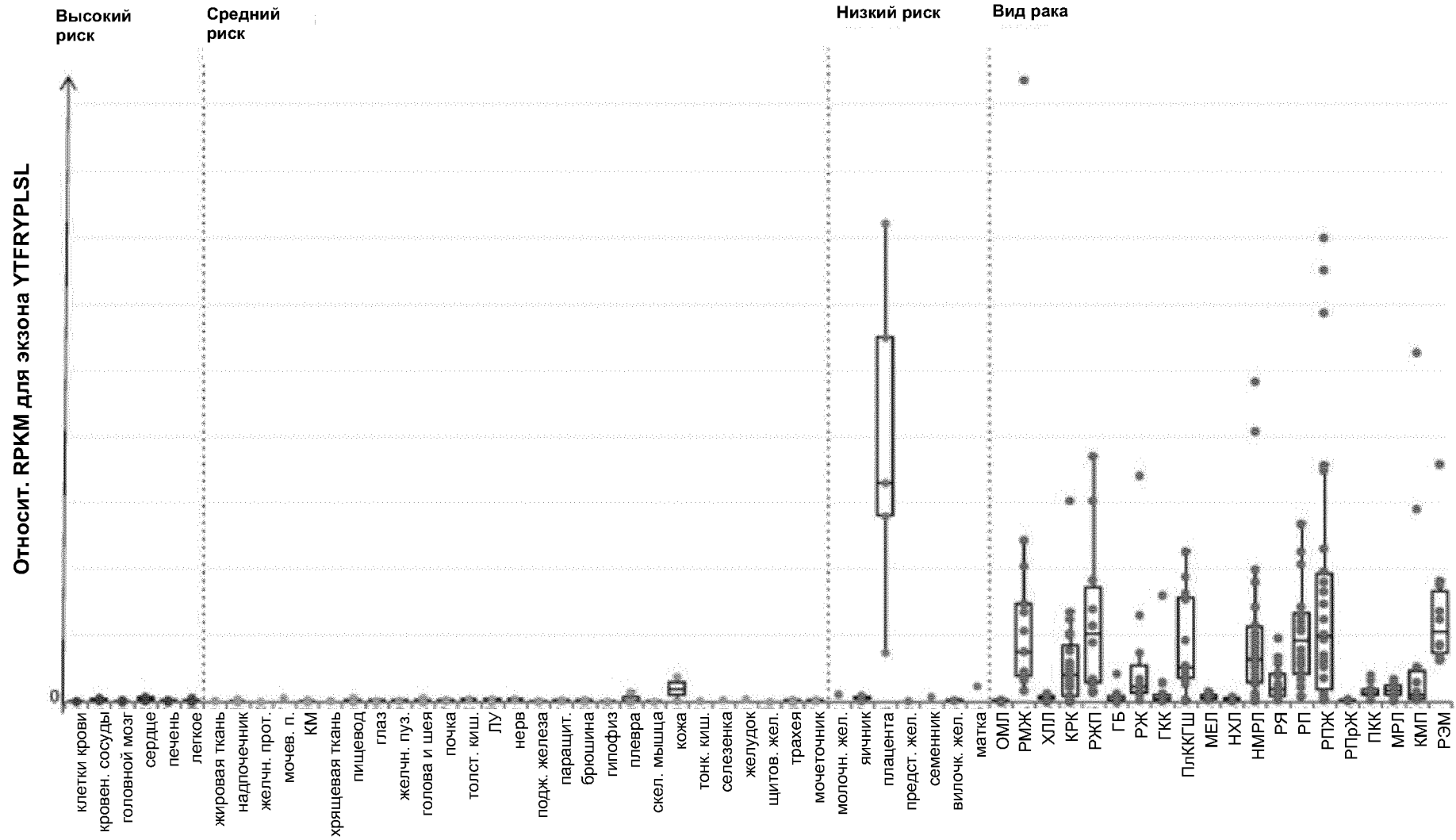
Фигура 1М

Ген: MAGEA11; Пептид: KEVDPTSHSY; SEQ ID No: 194



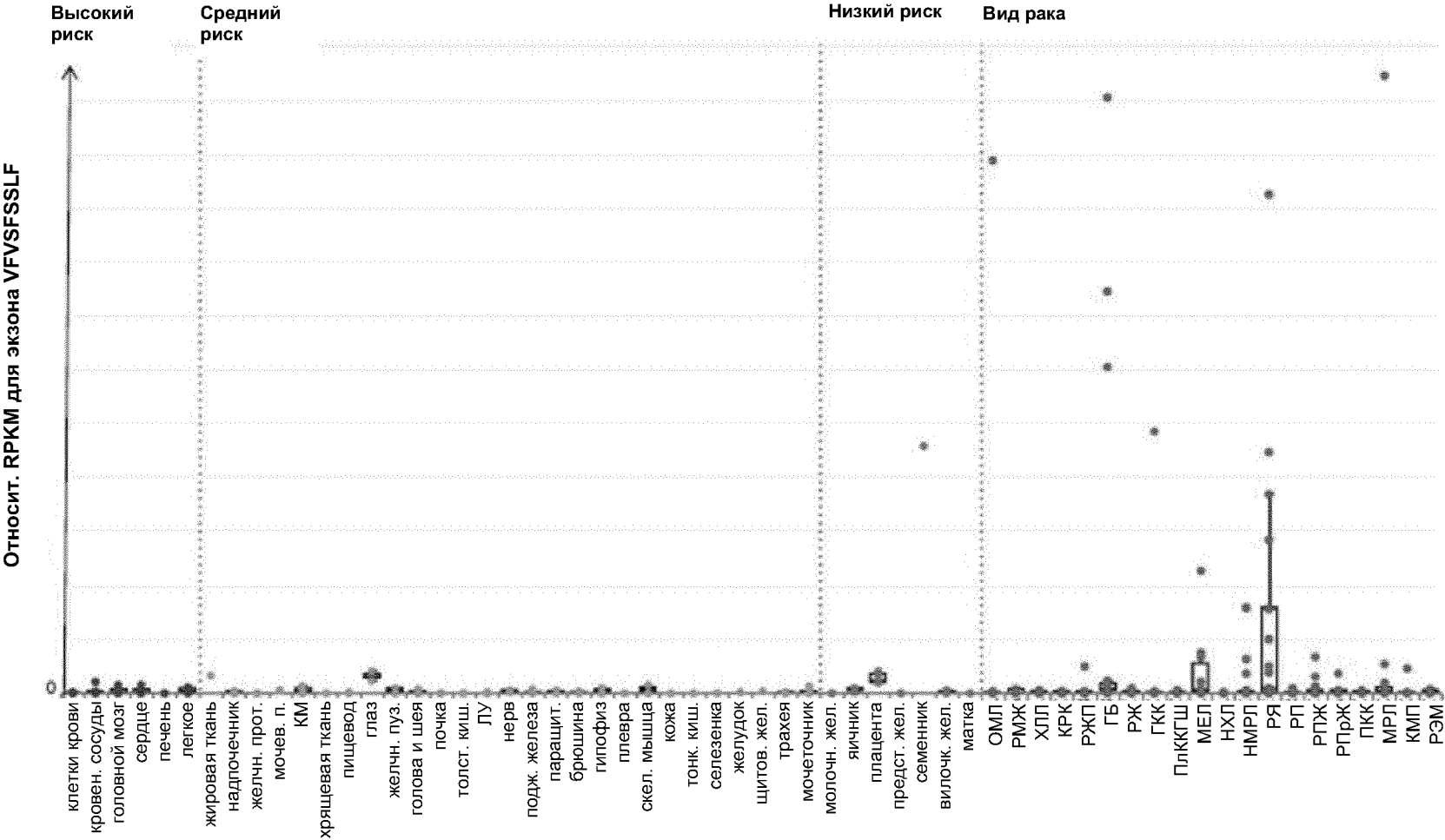
Фигура 1N

Ген: MMP11; Пептид: YTFRYPLSL; SEQ ID No: 227



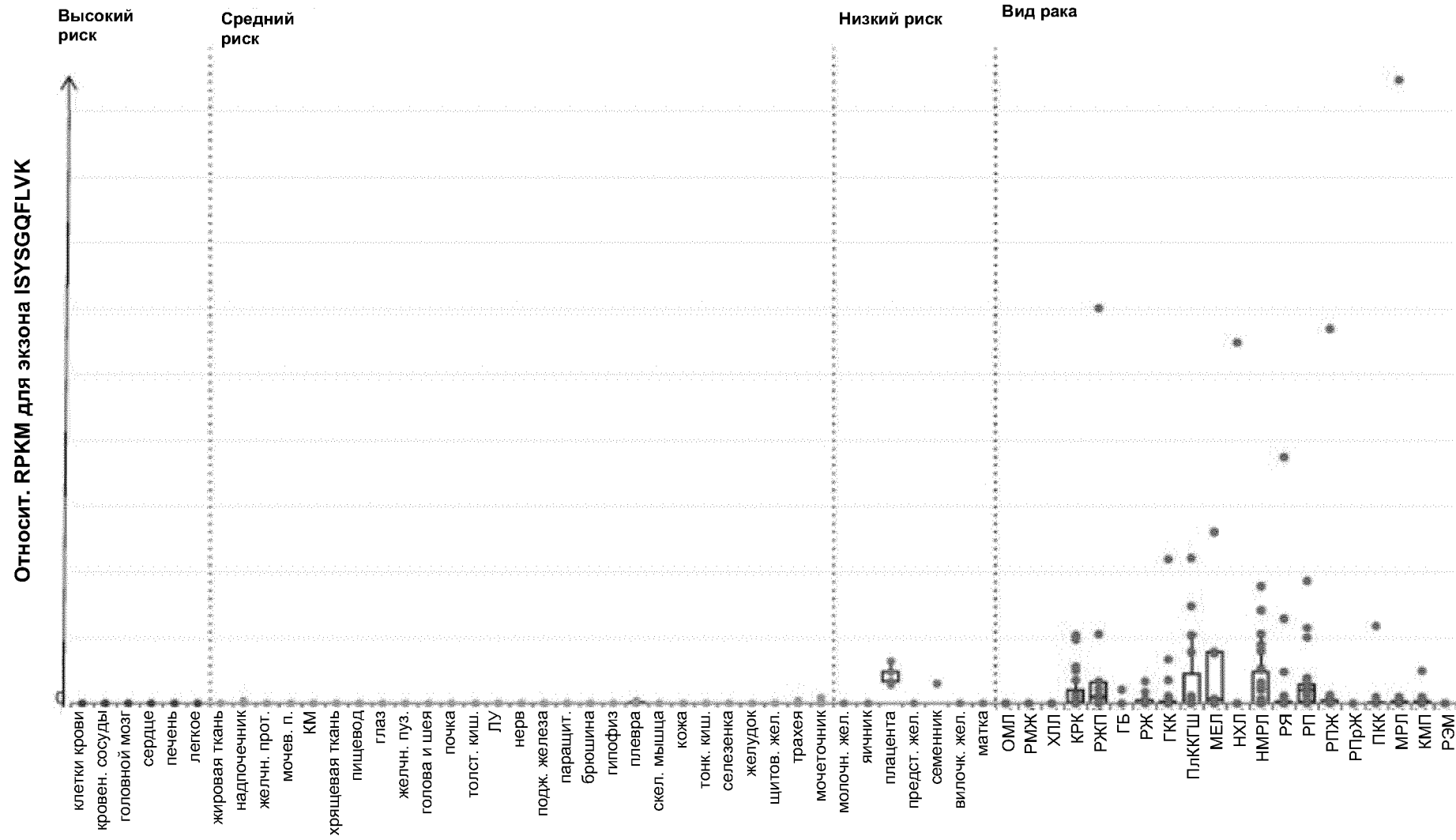
Фигура 10

Ген: ZNF560
Пептид: VFVSFSSLF
SEQ ID No: 255



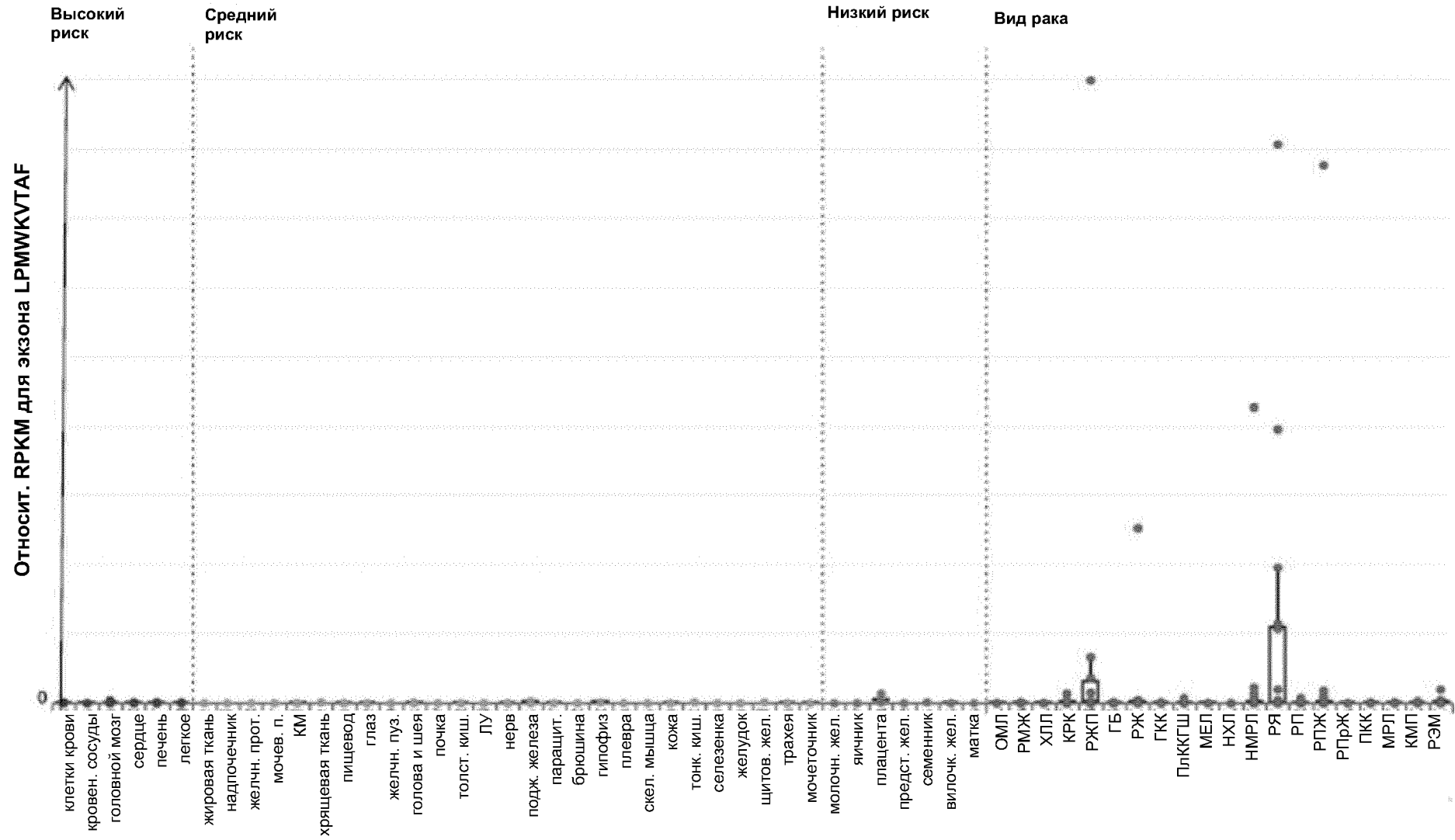
Фигура 1Р

Ген: IGF2BP1; Пептид: ISYSGQFLVK; SEQ ID No: 266



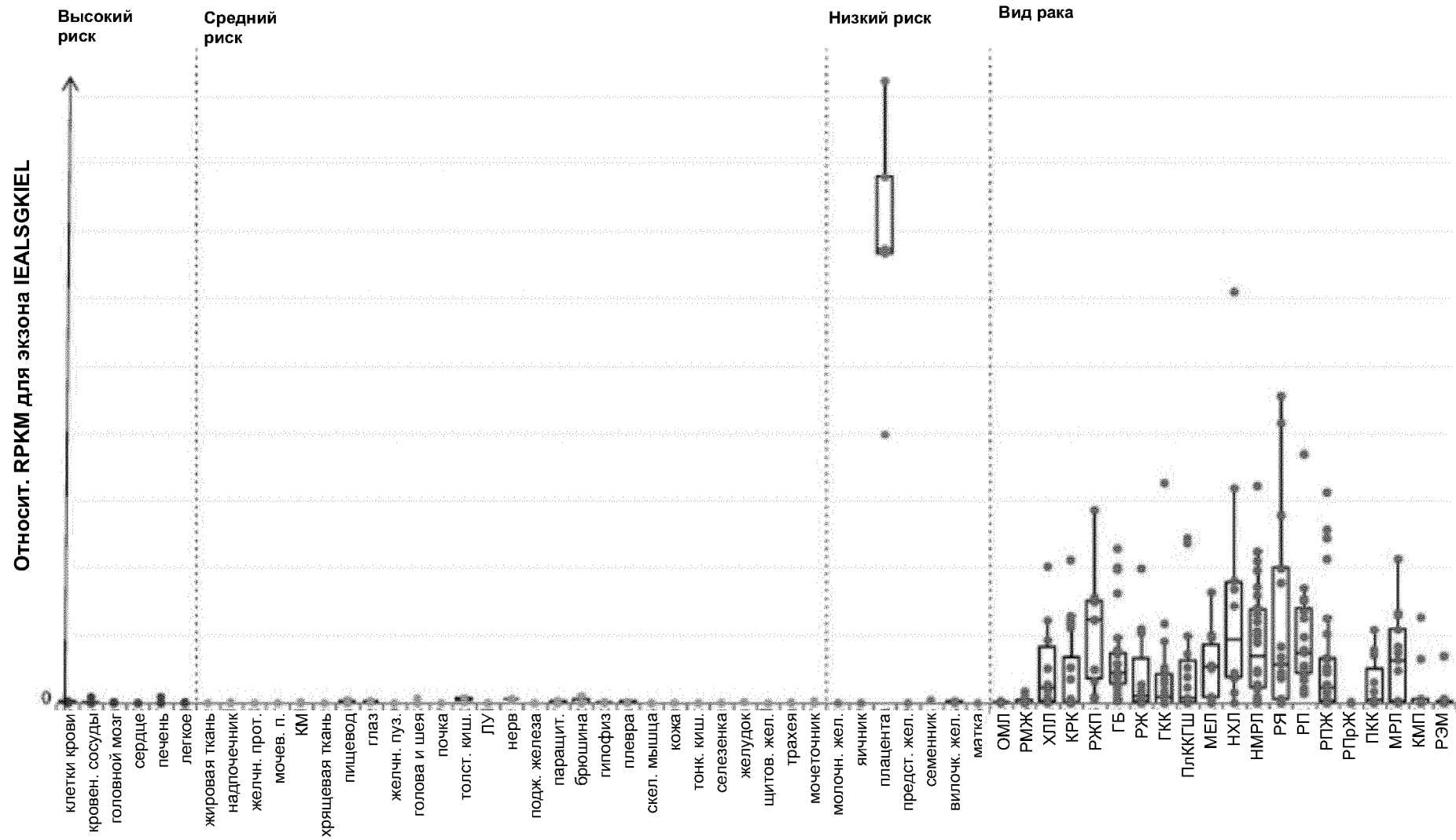
Фигура 1Q

Ген: CLDN6; Пептид: LPMWKVTAF; SEQ ID No: 303



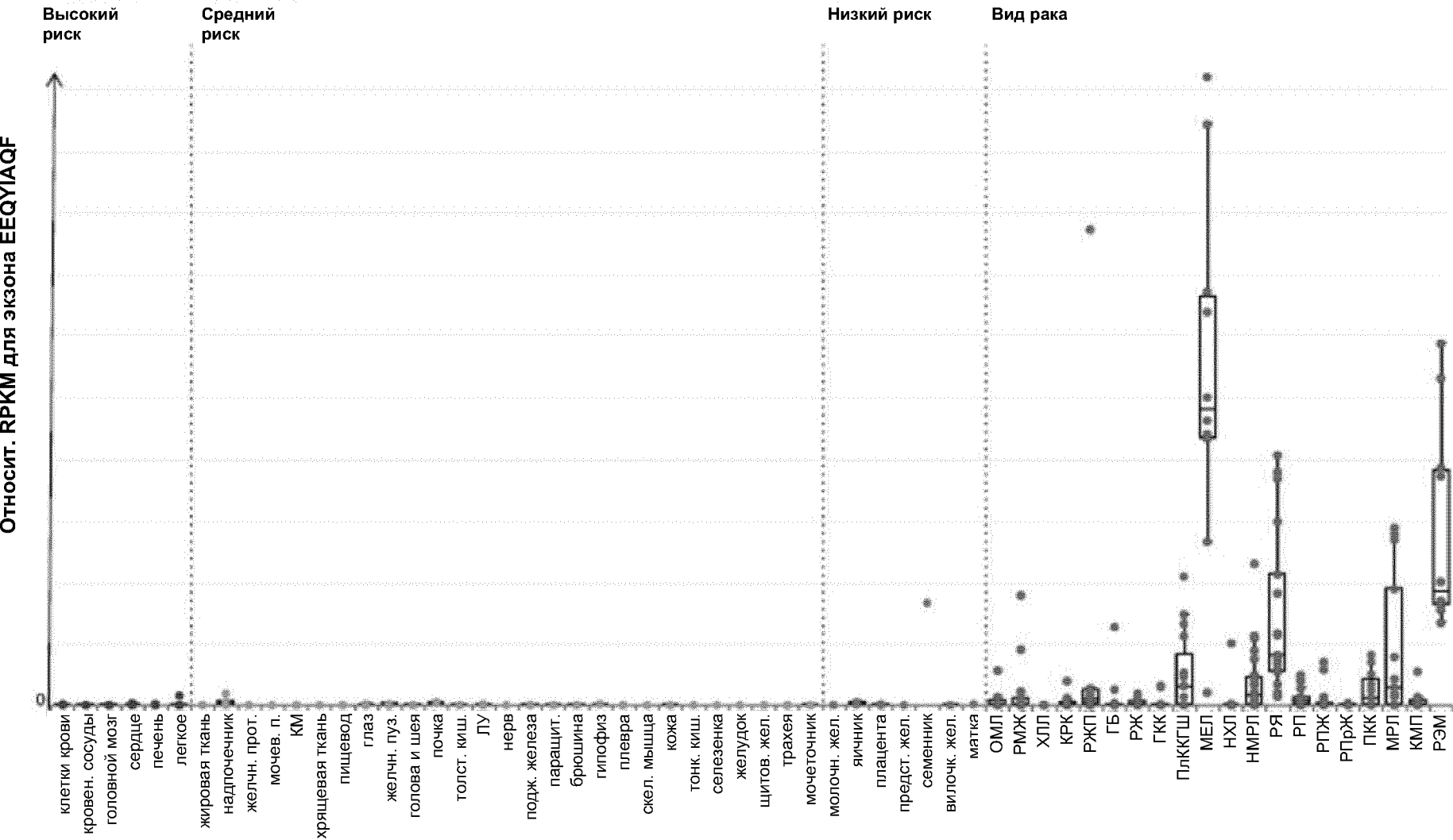
Фигура 1R

Ген: IGF2BP3; Пептид: IEALSGKIEL; SEQ ID No: 413



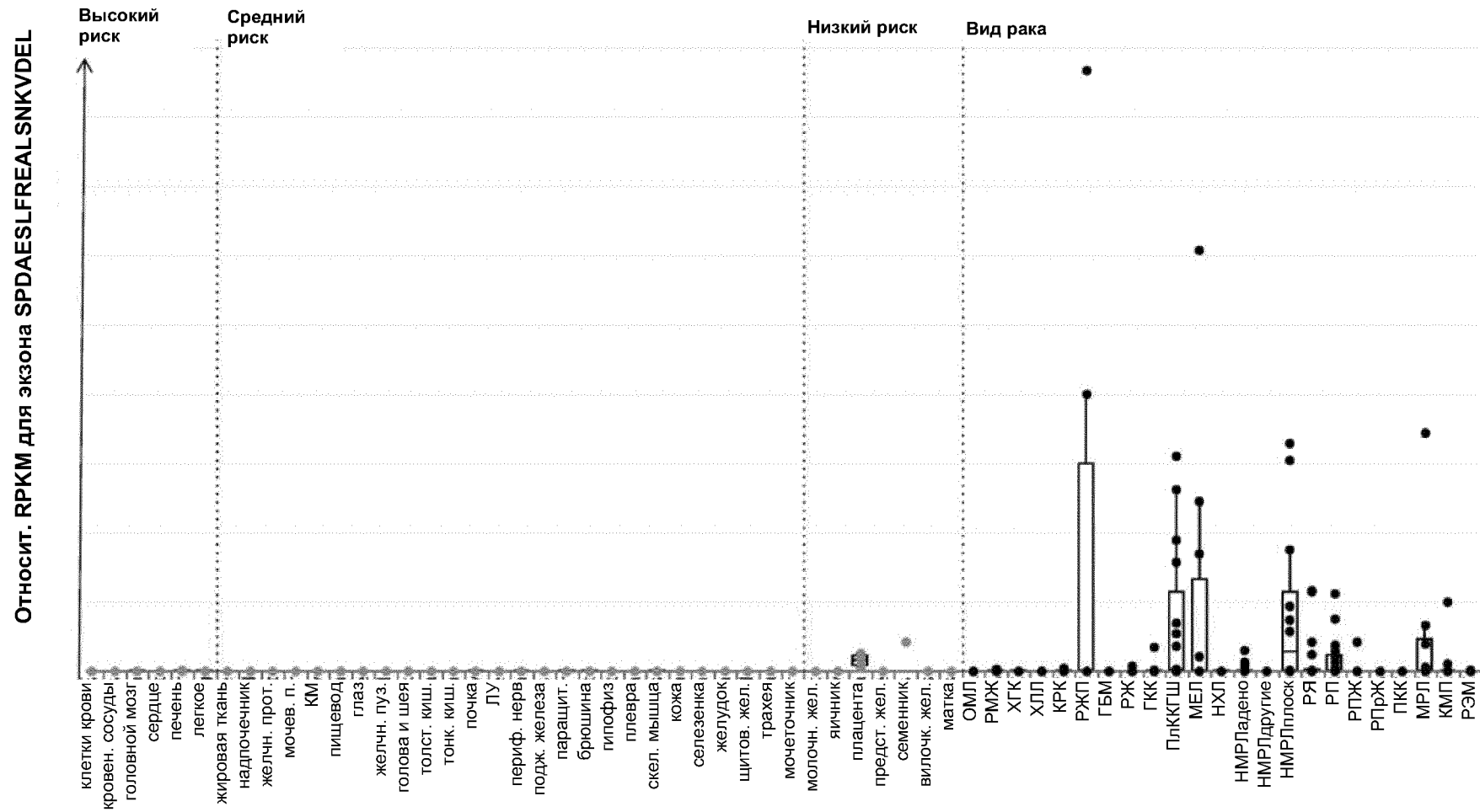
Фигура 1S

Ген: PRAME; Пептид: EEQYIAQF; SEQ ID No: 432



Фигура 1Т

Ген: MAGEA4
 Пептид: SPDAESLFREALSNKVDEL
 SEQ ID: 597

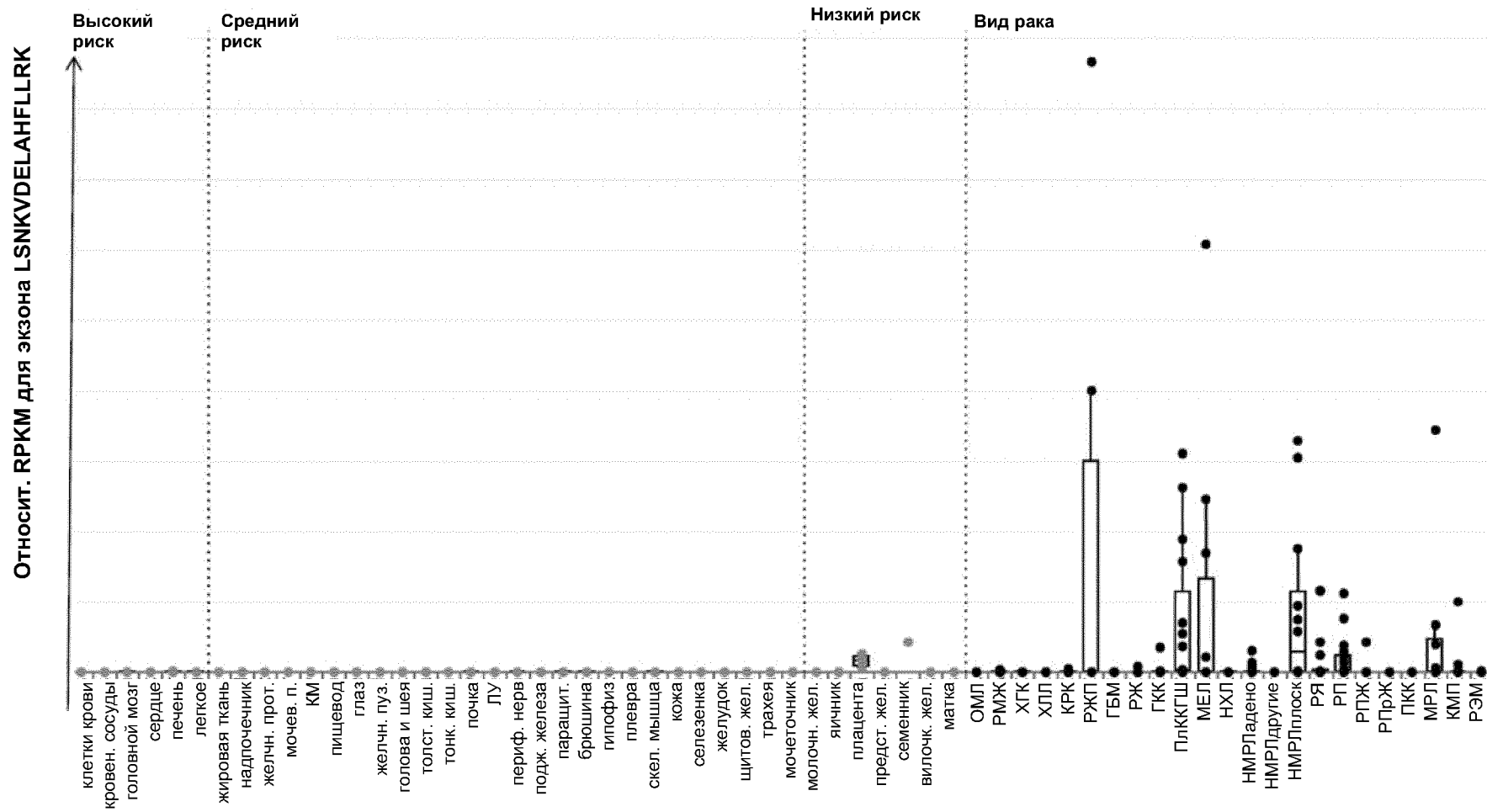


Фигура 1U

Ген: MAGEA4

Пептид: LSNKVDELAHFLLRK

SEQ ID: 601

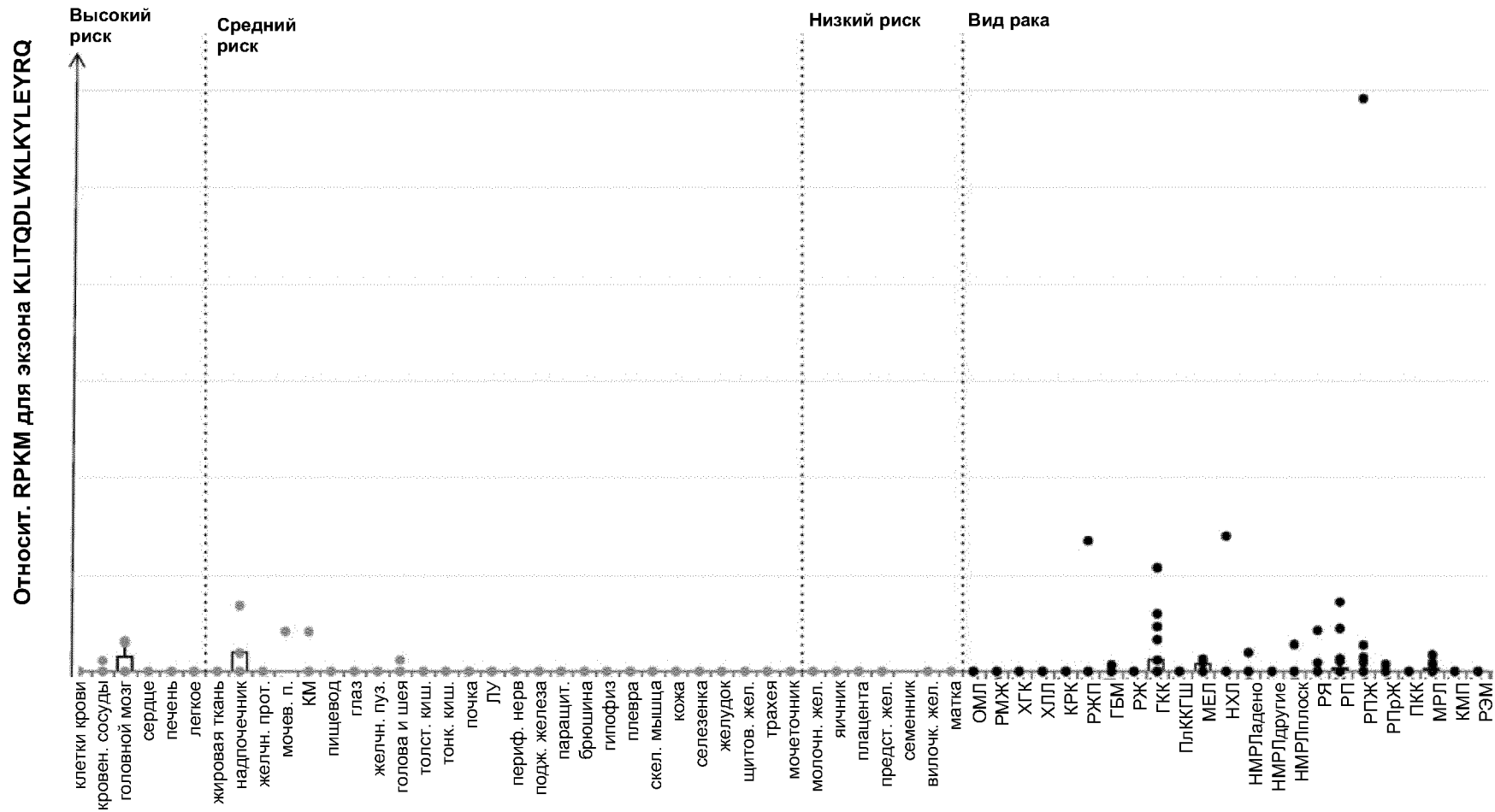


Фигура 1V

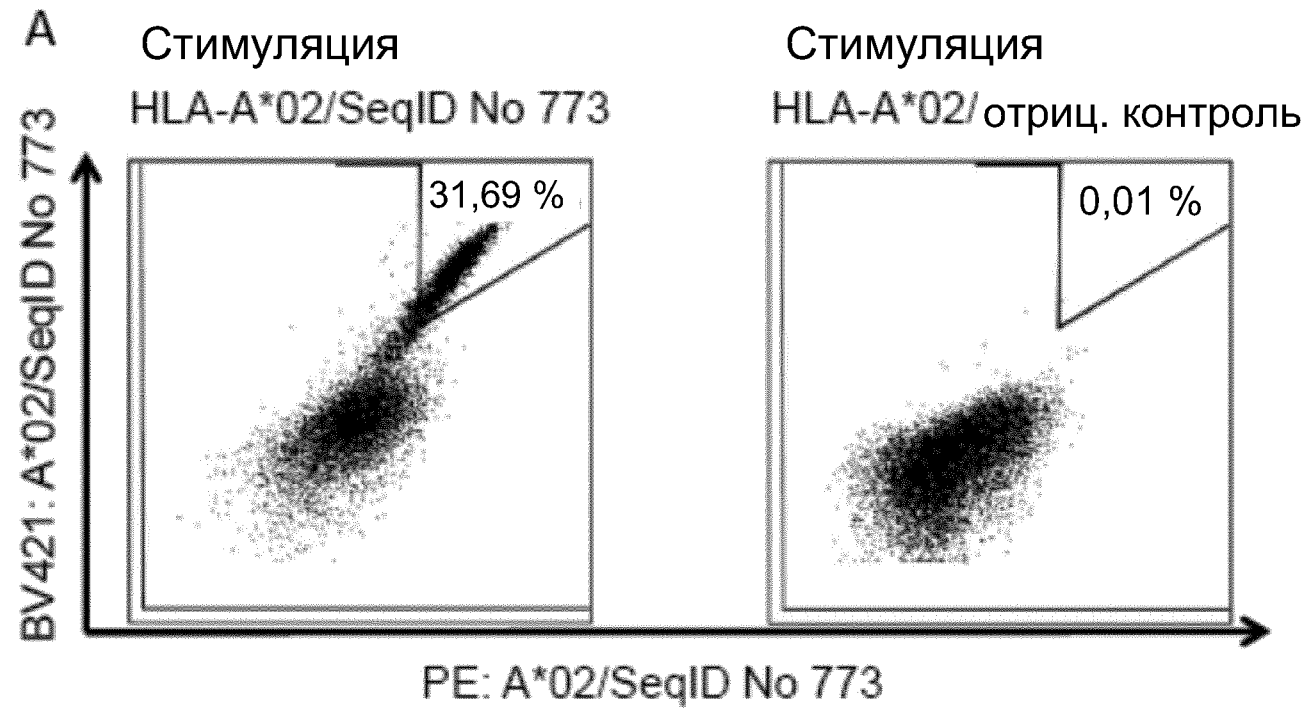
Ген: MAGEB3

Пептид: KLITQDLVCLKYLEYRQ

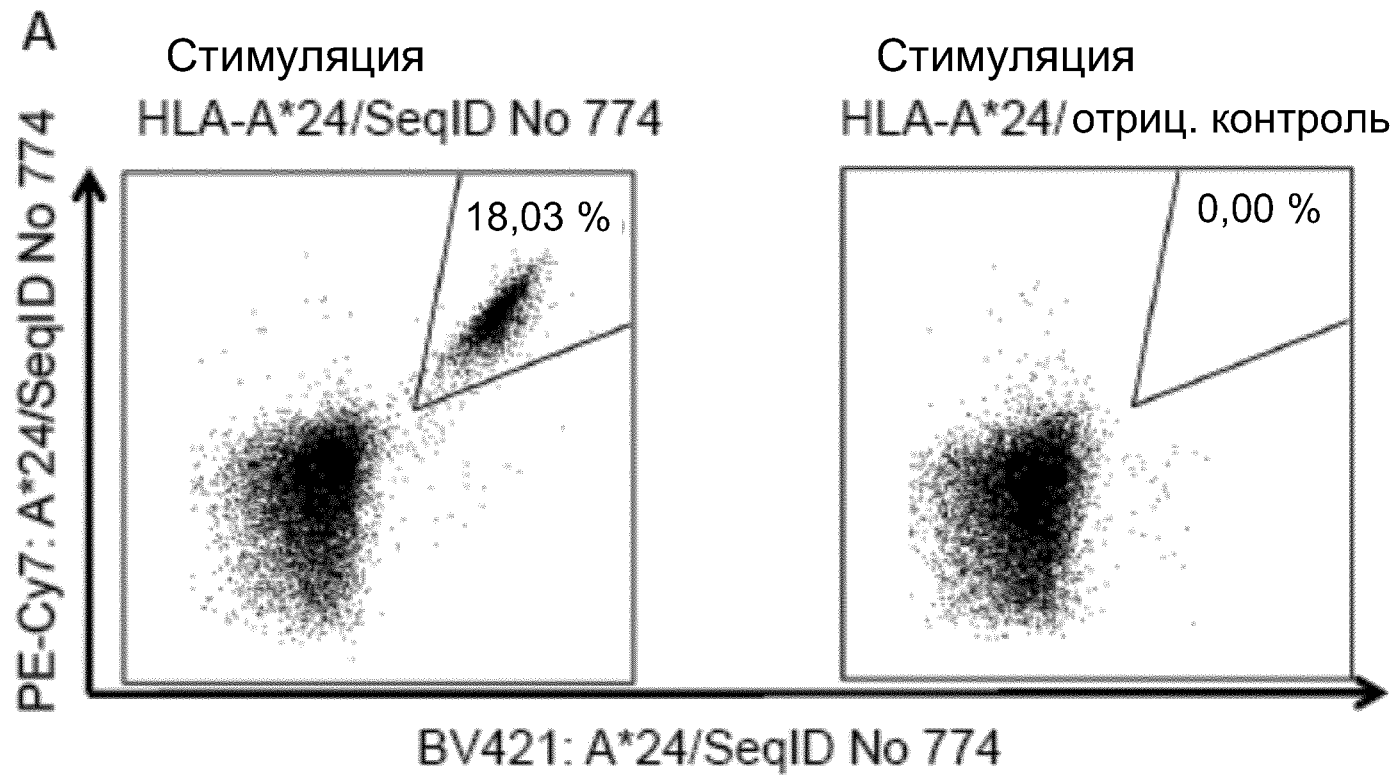
SEQ ID: 604



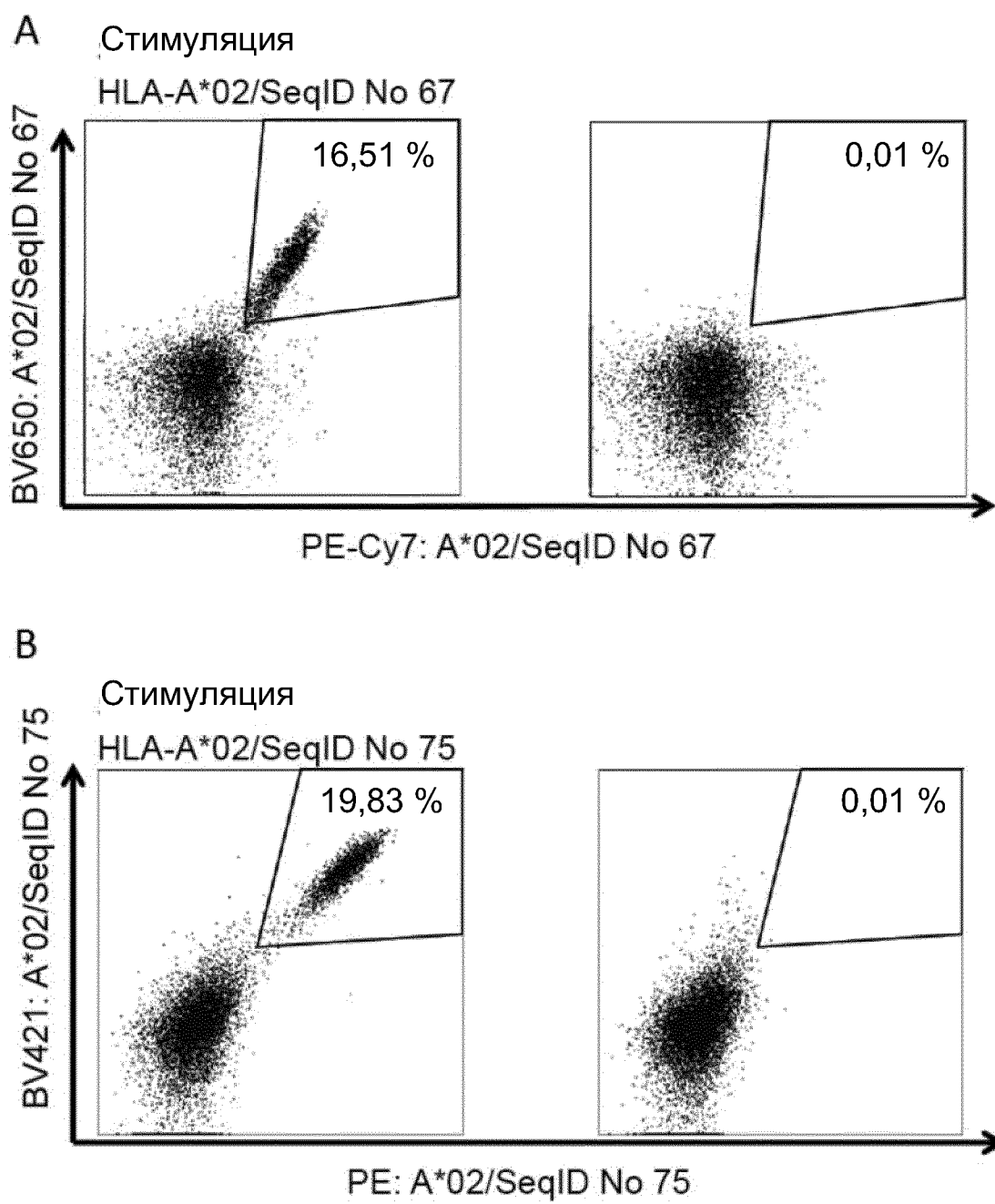
Фигура 2



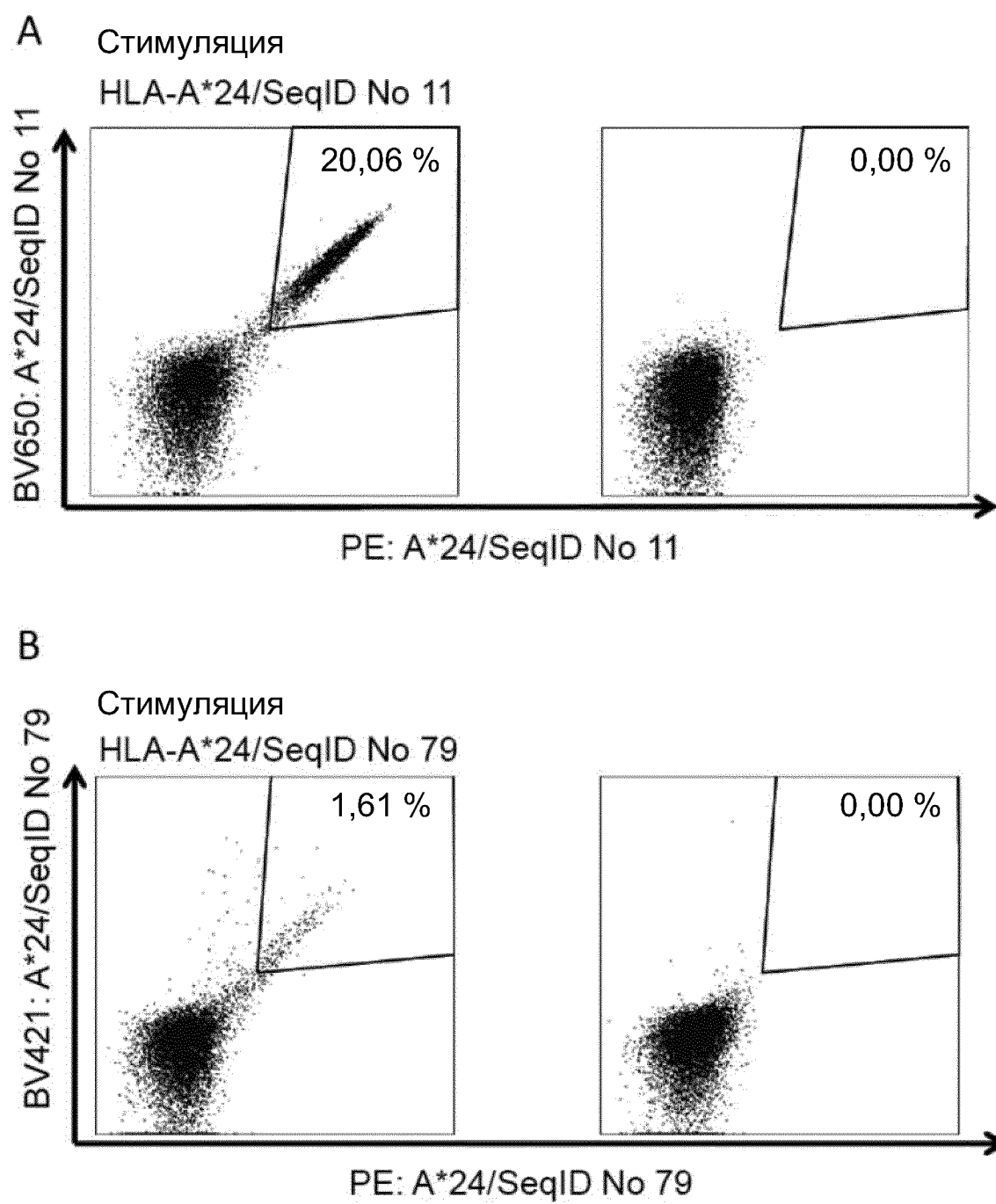
Фигура 3



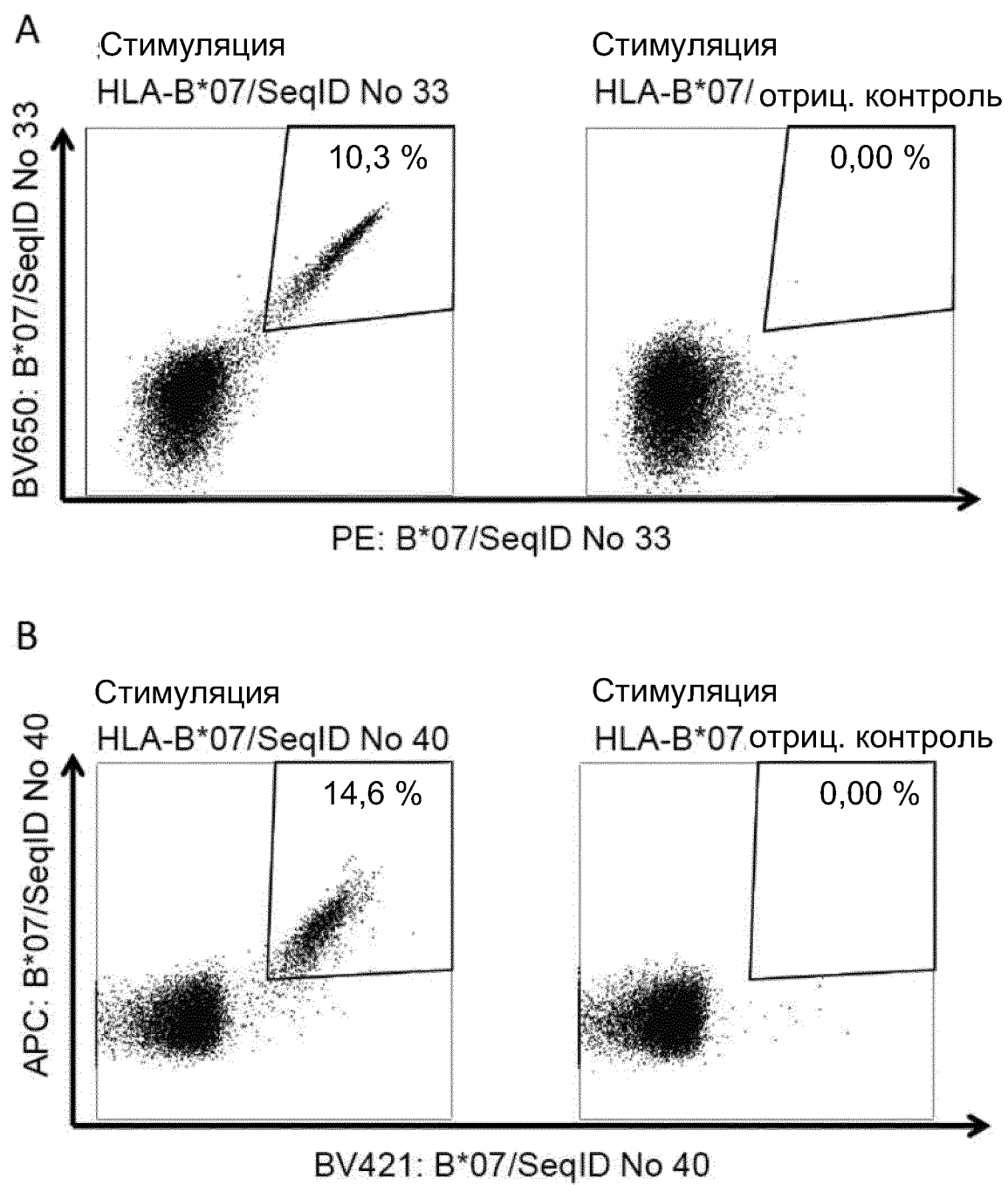
Фигура 4



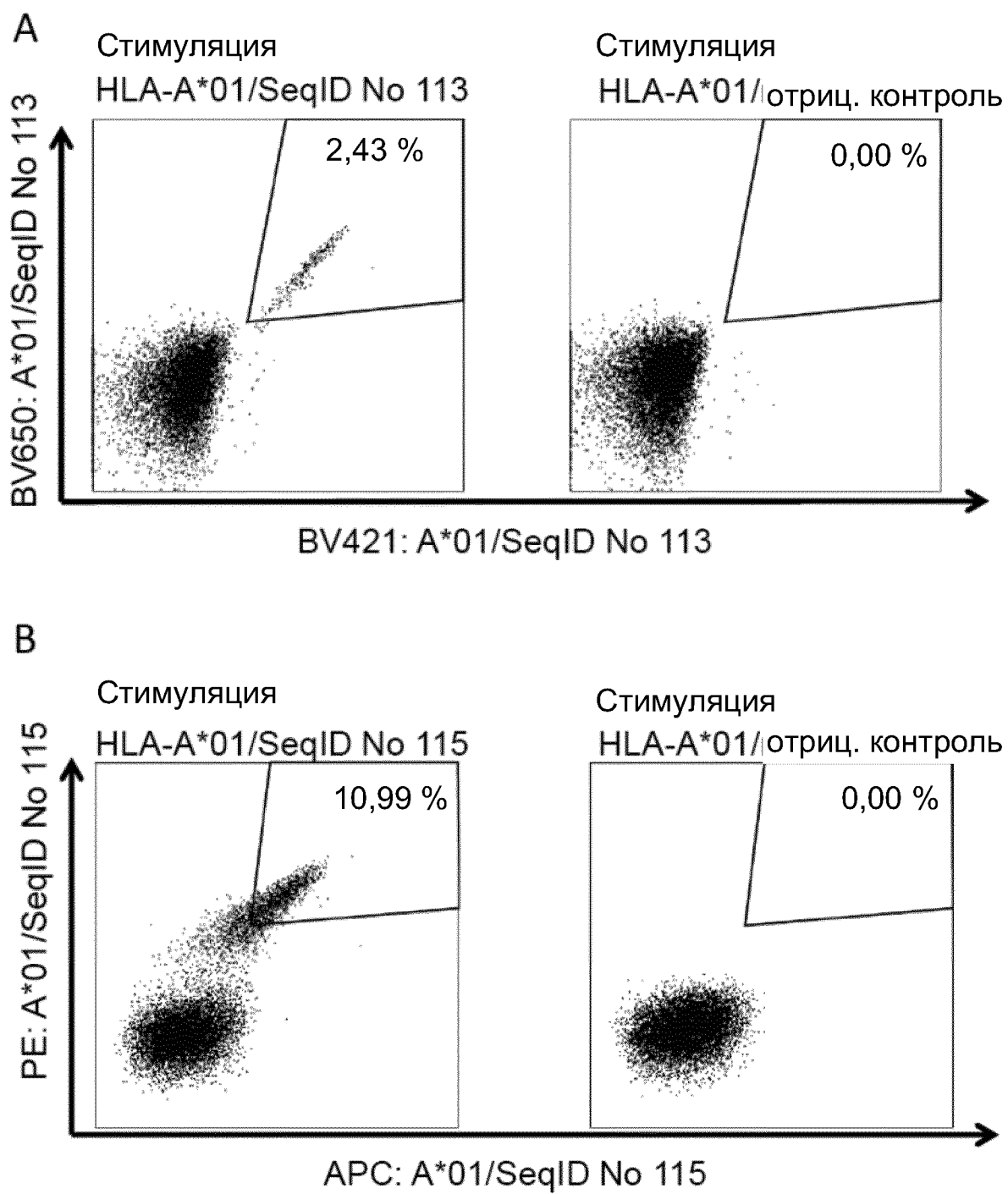
Фигура 5



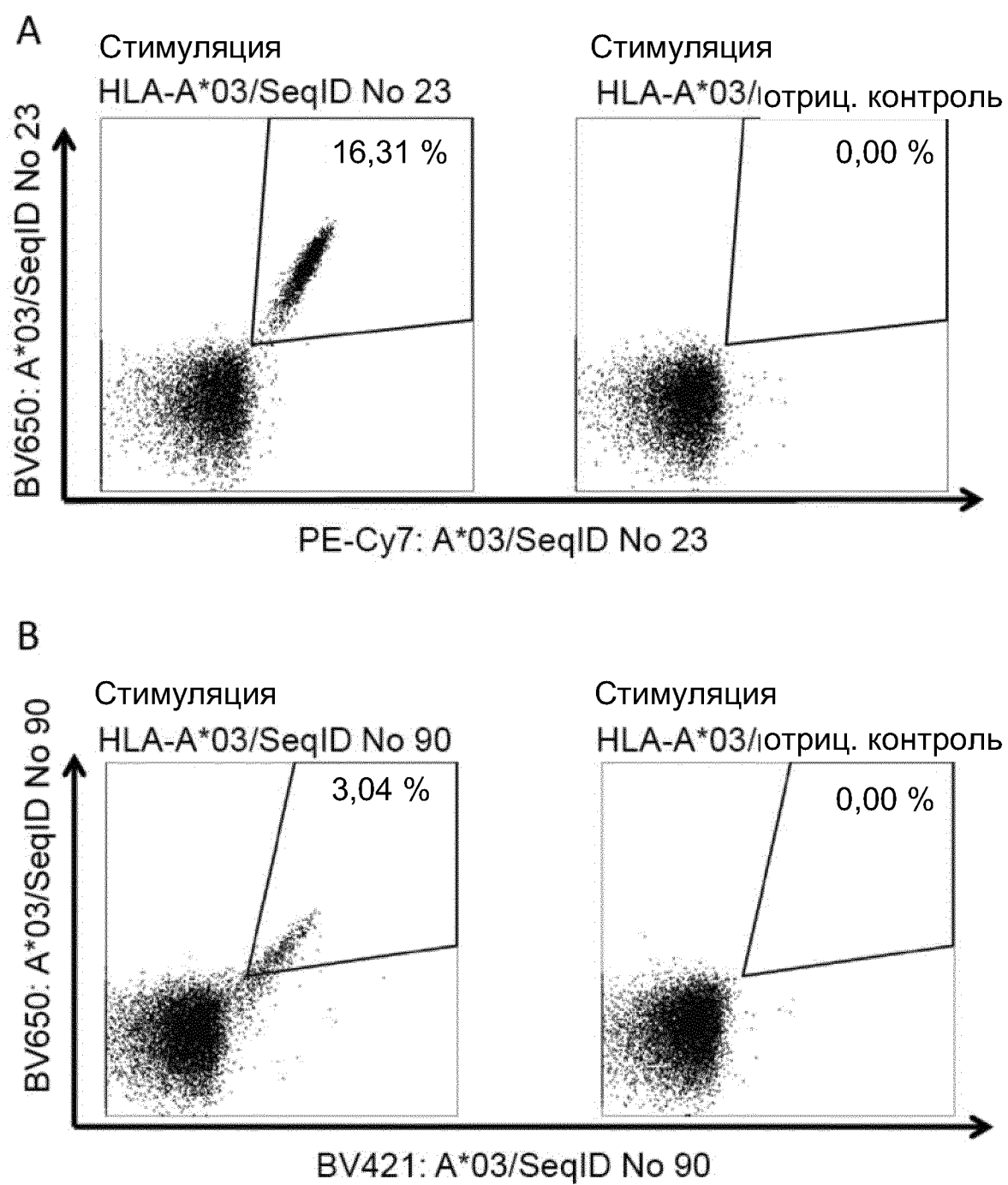
Фигура 6



Фигура 7



Фигура 8



Фигура 9

