

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201992059** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.03.31

(51) Int. Cl. **G01N 33/50** (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.03.02

**(54) ПЛАТФОРМА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ИММУНОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ
ПОПУЛЯЦИОННОГО УРОВНЯ**

(31) **17159243.9; 17159242.1; 1703809.2**

(32) **2017.03.03; 2017.03.03; 2017.03.09**

(33) **EP; EP; GB**

(86) **PCT/EP2018/055232**

(87) **WO 2018/158457 2018.09.07**

(71) Заявитель:
ТРЕОШ БИО ЗРТ (HU)

(72) Изобретатель:

**Лисиэиц Юлианна, Мольнар Левенте,
Тёке Эникё Р., Тот Йожеф, Лоринц
Оршойа, Чисовски Жольт, Шомодьи
Эстер, Пантья Каталин, Медьеши
Моника (HU)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам идентификации фрагментов полипептида, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, способам получения фармацевтических композиций, содержащих такие полипептидные фрагменты, фармацевтическим композициям, содержащим такие полипептидные фрагменты, и способам лечения с использованием таких композиций. Способы включают идентификацию фрагмента полипептида, который связывается с множеством HLA отдельных субъектов.

201992059

A1

A1

201992059

ПЛАТФОРМА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ИММУНОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ ПОПУЛЯЦИОННОГО УРОВНЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам прогнозирования того, является ли полипептид иммуногенным для конкретного субъекта-человека, способам идентификации фрагментов полипептида, которые являются иммуногенными для конкретного человека, способам получения прецизионных фармацевтических композиций или наборов, содержащих такие полипептидные фрагменты, специфическим для субъекта-человека фармацевтическим композициям, содержащим такие полипептидные фрагменты, и способам лечения с использованием таких композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

На протяжении десятилетий ученые предполагали, что хронические заболевания невозможно излечить посредством естественной защиты человека. Однако в последнее время наблюдались значительные регрессии опухолей у индивидов, получавших антитела, которые блокируют иммуноингибирующие молекулы, что ускорило развитие области иммунотерапии рака. Эти клинические данные демонстрируют, что повторная активация существующих Т-лимфоцитарных ответов приводит к значимой клинической эффективности для индивидов. Эти достижения возродили энтузиазм по поводу разработки противораковых вакцин, которые индуцируют опухолеспецифические Т-лимфоцитарные ответы.

Вопреки обещанию, существующая иммунотерапия эффективна только для части индивидов. Кроме того, большинство испытаний противораковой вакцины не смогло продемонстрировать статистически значимую эффективность из-за низкой степени регрессии опухоли и противоопухолевых Т-лимфоцитарных ответов у индивидов. Сообщалось о подобных неудачах с терапевтическими и профилактическими вакцинами, которые пытались включить Т-лимфоцитарные ответы в областях лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV, human immunodeficiency virus) и аллергии. Существует необходимость в преодолении клинических неудач иммунотерапии и вакцин.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В антигенпрезентирующих клетках (antigen presenting cells, APC) белковые антигены преобразуются в пептиды. Эти пептиды связываются с молекулами лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen, HLA) и презентуются на клеточной поверхности в виде комплексов пептида-HLA с Т-лимфоцитами. Разные индивиды экспрессируют разные молекулы HLA, а разные молекулы HLA презентуют разные пептиды. Таким образом, в соответствии с

уровнем техники, пептид или фрагмент более крупного полипептида идентифицируется как иммуногенный для конкретного субъекта-человека, если он презентируется молекулой HLA, которая экспрессируется субъектом. Другими словами, на существующем уровне техники описаны иммуногенные пептиды как ограниченные по HLA эпитопы. Однако ограниченные по HLA эпитопы индуцируют Т-лимфоцитарные ответы только у части индивидов, которые экспрессируют молекулу HLA. Пептиды, которые активируют Т-лимфоцитарный ответ у одного индивида, неактивны у других, несмотря на совместимость аллеля HLA. Таким образом, было неизвестно, почему молекулы HLA индивида презентуют производные от антигена эпитопы, которые положительно активируют Т-лимфоцитарные ответы.

Как указано в настоящем документе, множество HLA, экспрессируемых индивидом, должны презентовать один и тот же пептид, чтобы инициировать Т-лимфоцитарный ответ. Таким образом, фрагменты полипептидного антигена, являющиеся иммуногенными для конкретного индивида, представляют собой фрагменты, которые могут связываться с множеством HLA класса I (активировать цитотоксические Т-лимфоциты, Т-киллеры) или класса II (активировать хелперные Т-лимфоциты, Т-хелперы), экспрессируемых этим индивидом. Соответственно, в первом аспекте изобретение раскрывает способ прогнозирования частоты ответа цитотоксических Т-лимфоцитов и/или частоты ответа Т-хелперов конкретной или заданной популяции людей на введение полипептида или на введение фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, причем способ включает

- (i) выбор или определение релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I и/или генотипом HLA класса II;
- (ii) определение для каждого субъекта в смоделированной популяции людей того, будет ли полипептид или полипептиды совместно содержать
 - (a) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, и/или
 - (b) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, и
- (iii) прогнозирование того
 - A. что частота ответа цитотоксических Т-лимфоцитов указанной популяции людей, в которой большая доля смоделированной популяции людей соответствует

требованиям этапа (ii)(a), прогнозирует большую частоту ответа цитотоксических Т-лимфоцитов в указанной популяции людей; и/или

В. что частота ответов Т-хелперов указанной популяции людей, в которой большая доля смоделированной популяции людей соответствует требованиям этапа (ii)(b), прогнозирует большую частоту ответов Т-хелперов в указанной популяции людей.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способ прогнозирования частоты клинического ответа конкретной или заданной популяции людей на введение фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, причем способ включает

(i) выбор или определение релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I;

(ii) определение

(a) для каждого субъекта в смоделированной популяции людей, содержит ли один или более полипептидов активного ингредиента совместно по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, при этом необязательно по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности содержатся в аминокислотной последовательности двух разных полипептидных антигенов, на которые таргетирован полипептид (полипептиды) активного ингредиента;

(b) в смоделированной популяции среднего количества полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая

А. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов в смоделированной популяции, и

В. содержится в аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов) активного ингредиента, и/или

(c) в смоделированной популяции среднего количества экспрессируемых полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая

А. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов в смоделированной популяции, и

В. содержится в аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов) активного ингредиента, и

(iii) прогнозирование частоты клинического ответа указанной популяции людей, при этом большая доля смоделированной популяции людей соответствует требованиям этапа (ii)(a), или более высокое среднее количество полипептидов-мишеней на этапе (ii)(b), или более высокое среднее количество экспрессируемых полипептидов-мишеней на этапе (ii)(c) прогнозирует более высокую частоту клинического ответа в указанной популяции людей.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способы лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, причем способ включает введение субъекту полипептида, фармацевтической композиции или набора полипептидов из панели полипептидов, которая была идентифицирована или выбрана на основании спрогнозированной частоты иммунного или клинического ответа, определенного, как указано выше; их использование в способе лечения соответствующего субъекта-человека; и их использование в производстве лекарственного препарата для лечения соответствующего субъекта.

Настоящее изобретение также обеспечивает способ составления или получения полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта в конкретной или заданной популяции людей, при этом способ включает в себя

(i) выбор или определение

(a) релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I и/или генотипом HLA класса II, и/или

(b) релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I, и одной релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса II;

(ii) идентификацию фрагмента из вплоть до 50 последовательных аминокислот полипептидного антигена-мишени, состоящего из или содержащего

А. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов;

В. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i),

определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов, или

С. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный, у большого процента субъектов смоделированной популяции, отобранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов, и Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у большого процента субъектов смоделированной популяции, отобранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов;

(iii) если полипептидный фрагмент, выбранный на этапе (ii), состоит из аминокислотной последовательности, представляющей собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при необходимости, выбор более длинного фрагмента полипептидного антигена-мишени, причем более длинный фрагмент содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, которая

D. содержит фрагмент, выбранный на этапе (ii), и

E. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с молекулой HLA класса II, у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связывающийся с по меньшей мере тремя или с наиболее возможными молекулами HLA класса II отдельных субъектов; и

(iv) составление или получение полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, содержащий или состоящий из одного или более фрагментов полипептида, идентифицированных на этапе (ii) или этапе (iii), при этом необязательно фрагмент полипептида фланкирован на N и/или С конце дополнительными аминокислотами, которые не являются частью последовательности полипептидного антигена-мишени.

Настоящее изобретение обеспечивает способ индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, включающий составление или получение полипептида, панели полипептидов, полинуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, или фармацевтической композиции или набора для применения в указанной конкретной или заданной популяции людей, как описано выше, и введение полипептида (полипептидов), полинуклеиновой кислоты, фармацевтической композиции или полипептидов активного ингредиента из набора субъекту.

Настоящее изобретение обеспечивает полипептид, панель полипептидов, полинуклеиновую кислоту, фармацевтическую композицию или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, причем полипептид, панель полипептидов, полинуклеиновая кислота, фармацевтическая композиция или набор составлены или получены, как описано выше, для использования в указанной конкретной или заданной популяции людей, и при этом композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта-человека, причем фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй и, необязательно, один или более дополнительных пептидов, при этом каждый пептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10% субъектов-людей, причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта-человека, причем фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый участок и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, при этом каждый участок содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10% субъектов-людей, причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для использования в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй пептид и, необязательно, один или более дополнительных пептидов, причем каждый пептид содержит

аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и в при этом для каждого указанного Т-лимфоцитарного эпитопа по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих раком, одновременно

- (i) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных ниже в Таблице 2 или Таблице 5, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и
- (ii) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных пептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для использования в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, причем каждый участок содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и в при этом для каждого указанного Т-лимфоцитарного эпитопа по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих раком, одновременно

(a) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных ниже в Таблице 2 или Таблице 5, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(b) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для применения в способе лечения рака, выбранного из колоректального рака, рака молочной железы, яичника, меланомы, немеланомного рака кожи, рака легких, предстательной железы, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинской лимфомы, лейкемии, рака поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря,

гортани, глотки, миеломы, рака носоглотки, лимфомы Ходжкина, рака тестикул и саркомы Капоши у субъекта, нуждающегося в лечении, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй пептид и, необязательно, один или более дополнительных полипептидов, причем каждый пептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и при этом для каждого указанного Т-лимфоцитарного эпитопа по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих указанным раком, одновременно

(a) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных ниже в Таблице 2 или Таблице 5, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(b) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных пептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, панель полипептидов или набор для применения в способе лечения рака, выбранного из колоректального рака, рака молочной железы, яичника, меланомы, немеланомного рака кожи, рака легких, предстательной железы, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинской лимфомы, лейкемии, рака поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря, гортани, глотки, миеломы, рака носоглотки, лимфомы Ходжкина, рака тестикул и саркомы Капоши у субъекта, нуждающегося в лечении, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, причем каждый участок содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и при этом для каждого указанного Т-лимфоцитарного эпитопа по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих указанным раком, одновременно

(a) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных ниже в Таблице 2 или Таблице 5, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(b) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных полипептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, причем способ включает введение субъекту полипептида, панели полипептидов, фармацевтической композиции или полипептидов активного ингредиента из набора, описанного выше, причем определено, что субъект экспрессирует по меньшей мере три молекулы HLA класса I и/или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с полипептидом или с одним или более из полипептидов активного ингредиента фармацевтической композиции или набора.

В дополнительном аспекте изобретение обеспечивает систему, содержащую

(a) модуль памяти, выполненный с возможностью хранения данных, включающих генотипы HLA класса I и/или класса II каждого субъекта из смоделированной популяции субъектов-людей; и аминокислотную последовательность одного или более тестируемых полипептидов; при этом смоделированная популяция является репрезентативной для тестируемой заданной популяции людей, и

(b) вычислительный модуль, выполненный с возможностью идентификации и/или количественного определения аминокислотных последовательностей в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса I каждого субъекта в смоделированной популяции, и/или аминокислотными последовательностями в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса II каждого субъекта в смоделированной популяции.

Теперь изобретение будет описано более подробно в качестве примера, а не ограничения, и со ссылкой на прилагаемые чертежи. При рассмотрении настоящего изобретения для специалистов в данной области будут очевидны многие эквивалентные модификации и варианты. Соответственно, примеры вариантов осуществления изложенного изобретения рассматриваются как иллюстративные, а не ограничивающие. Различные изменения в описанных вариантах осуществления могут быть сделаны без отступления от объема изобретения. Все цитируемые документы, будь то выше или ниже, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылок.

Настоящее изобретение включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явно указано, что ее следует избегать. Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя множественное число, если содержание явно не указывает иное. Так, например, ссылка на «пептид» включает два или более таких пептидов.

Заголовки разделов используются в данном документе только для удобства, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1

ROC-кривая ограниченных по HLA биомаркеров PEPI (personal epitope, персональный эпитоп).

Фиг. 2

ROC-кривая для теста ≥ 1 PEPI3+ для определения диагностической точности.

Фиг. 3

Распределение PEPI3+ HLA класса I по сравнению с ответами CD8+ Т-лимфоцитов, измеренное с помощью современного анализа, среди пептидных пулов, используемых в анализах ответа CD8+ Т-лимфоцитов. А: Ограниченные по HLA класса I PEPI3+. Общий процент согласования (OPA, Overall Percent of Agreement) 90 % среди Т-лимфоцитарных ответов и пептидов PEPI3+ демонстрирует полезность раскрытых пептидов для прогнозирования поствакцинального набора Т-лимфоцитарных ответов для индивидов. В: Ограниченные по HLA класса I эпитопы (PEPI1+). OPA между прогнозируемыми эпитопами и ответами CD8+ Т-лимфоцитов составил 28 % (статистически не значимо). Самый темный серый: Истинно положительный (результат) (TP, True positive), были обнаружены как пептиды, так и Т-лимфоцитарные ответы; Светло-серый: Истинно отрицательный (результат) (FN, False negative), были обнаружены только Т-лимфоцитарные ответы; Самый светлый серый: Ложноположительный (результат) (FP, False positive), были обнаружены только пептиды; Темно-серый: Истинно отрицательный (результат) (TN, True negative): не были обнаружены ни пептиды, ни Т-лимфоцитарные ответы.

Фиг. 4

Распределение PEPI HLA класса II по сравнению с ответами CD4+ Т-лимфоцитов, измеренное с помощью современного анализа, среди пептидных пулов, используемых в анализах. А: Ограниченные по HLA класса II PEPI4+. 67 % OPA между PEPI4+ и ответами CD4+ Т-лимфоцитов ($p = 0,002$). В: Ограниченные по HLA класса II эпитопы. OPA между эпитопами,

ограниченными по HLA класса II, и ответами CD4⁺ Т-лимфоцитов составил 66 % (статистически не значимо). Самый темный серый: Истинно положительный (результат) (TP, True positive), были обнаружены как пептиды, так и Т-лимфоцитарные ответы; Светло-серый: Истинно отрицательный (результат) (FN, False negative), были обнаружены только Т-лимфоцитарные ответы; Самый светлый серый: Ложноположительный (результат) (FP, False positive), были обнаружен только пептиды; Темно-серый: Истинно отрицательный (результат) (TN, True negative): не были обнаружены ни пептиды, ни Т-лимфоцитарные ответы.

Фиг. 5

Связывающиеся с множеством HLA пептиды, которые определяют специфический для вакцины HPV-16 LPV набор Т-лимфоцитарных ответов у 18 пациентов с VIN-3 (Vulvar Intraepithelial Neoplasia, интраэпителиальная неоплазия вульвы) и 5 пациентов с раком шейки матки. Количество ограниченных по HLA класса I (A и B) PEPI3 и количество ограниченных по HLA класса II (C и D) PEPI3, полученных из антигенов LPV (Live Attenuated Poliovaccine, живая ослабленная полиовакцина) каждого пациента. Светло-серый: пациенты с иммунным ответом, измеренным после вакцинации в клиническом испытании; Темно-серый: Пациенты без иммунного ответа, измеренного после вакцинации в клиническом испытании. Результаты показывают, что пептиды, связывающиеся с ≥ 3 HLA класса I, прогнозируют реакционную способность CD8⁺ Т-лимфоцитов, а пептиды, связывающиеся с ≥ 4 HLA класса II, прогнозируют реакционную способность CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Фиг. 6

Связывающиеся с множеством HLA класса I пептиды, которые определяют специфический для вакцины против HPV (Human Papilloma Virus, вирус папилломы человека) набор Т-лимфоцитарных ответов у 2 пациентов. А: Четыре антигена HPV в вакцине против HPV. Прямоугольники представляют длину аминокислотных последовательностей от N-конца до C-конца. В: Процесс идентификации связывающихся с множеством HLA пептидов для двух пациентов: HLA-последовательности пациентов, помеченные как 4-значный генотип HLA, справа от идентификатора пациента. Локализация 1-й аминокислоты 54 и 91 эпитопов, которые могут связываться с HLA (PEPI1+) пациента 12-11 и пациента 14-5, соответственно, изображена линиями. PEPI2 представляет пептиды, выбранные из PEPI1+, которые могут связываться с множеством HLA пациента (PEPI2+). PEPI3 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 3 HLA пациента (PEPI3+). PEPI4 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 4 HLA пациента (PEPI4+). PEPI5 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 5 HLA пациента (PEPI5+). PEPI6 представляет пептиды, которые могут связываться с 6 HLA пациента (PEPI6). С: Набор специфических PEPI3+ ДНК-вакцины (DNA,

deoxyribonucleic acid, дезоксирибонуклеиновая кислота) двух пациентов характеризует их специфические Т-лимфоцитарные ответы на введение вакцины.

Фиг. 7

Корреляция между показателем ≥ 1 РЕПИЗ+ и частотой ответов цитотоксического Т-лимфоцита (CTL, cytolytic T lymphocyte) пептидных мишеней, определенная в клинических испытаниях.

Фиг. 8

Корреляция между показателем ≥ 1 РЕПИЗ+ и частотой клинического иммунного ответа (IRR, Immune Response Rate) иммунотерапевтических вакцин. Пунктирные линии: доверительный интервал 95 %.

Фиг. 9

Корреляция между показателем ≥ 2 РЕПИЗ+ и частотой контроля заболевания (DCR, Disease Control Rate) иммунотерапевтических вакцин. Пунктирные линии: доверительный интервал 95 %.

Фиг. 10

Карта HLA для вакцины Rindoperimut на аллелях HLA субъектов в смоделированной популяции.

Фиг. 11

Вероятность экспрессии антигена, используемого при приготовлении вакцины, в опухолевых клетках пациента XYZ. Существует более чем 95 % вероятность того, что 5 из 12 антигенов-мишеней в схеме вакцинации экспрессируются в опухоли пациента. Следовательно, 12 пептидных вакцин совместно могут индуцировать иммунные ответы против по меньшей мере 5 антигенов рака яичника с вероятностью 95 % (AGP95). Вероятность того, что каждый пептид будет индуцировать иммунные ответы у пациента XYZ, составляет 84 %. AGP50 – это среднее значение (ожидаемое значение) = 7,9 (это показатель эффективности вакцины при воздействии на опухоль у пациента XYZ).

Фиг. 12

Результаты компьютерной томографии (MRI, Magnetic Renonance Imaging) пациента XYZ, получавшего персонализированную (PIT) вакцину. На этой поздней стадии у пациентки с раком яичника, получавшей тяжелую предварительную терапию, после лечения вакциной PIT был неожиданный объективный ответ. Указанные результаты компьютерной томографии позволяют предположить, что вакцина PIT в сочетании с химиотерапией значительно снижает опухолевую нагрузку пациентки. Пациентка теперь продолжает лечение вакциной PIT.

Фиг. 13

Вероятность экспрессии антигена, используемого при приготовлении вакцины, в опухолевых клетках пациента ABC. Существует более чем 95 % вероятность того, что 4 из 13 антигенов-мишеней при вакцинации экспрессируются в опухоли пациента. Следовательно, 12 пептидных вакцин совместно могут индуцировать иммунные ответы по меньшей мере на 4 антигена рака молочной железы с вероятностью 95 % (AGP95). Вероятность того, что каждый пептид будет индуцировать иммунные ответы у пациента ABC, составляет 84 %. AGP50 – это среднее (ожидаемое значение) дискретного распределения вероятности = 6,45 (это показатель эффективности вакцины при воздействии на опухоль у пациента ABC).

Фиг. 14

Пример анализа переменных участков пептида: переменный участок антигена PRAME в смоделированной популяции из 433 пациентов. На оси y находятся 433 пациента из смоделированной популяции, на оси x находится аминокислотная последовательность антигена PRAME (CTA, cancer testis antigen, раково-тестикулярный антиген). Каждая точка данных представляет PEPI, презентируемый ≥ 3 HLA класса I пациента, начиная с указанного положения аминокислоты. Два наиболее часто встречающихся PEPI (называемых bestEPI) антигена PRAME выделены темно-серым (переменные участки пептида = переменные участки PEPI).

Фиг. 15

Кривая экспрессии CTA, вычисленная путем анализа данных о частоте экспрессии опухолеспецифических антигенов (CTA, tumor specific antigens) в тканях рака молочной железы человека. (Данные о линии клеток не включены).

Фиг. 16

Распределение экспрессии антигена при раке молочной железы основано на вычислении мультиантигенных ответов от частот экспрессии выбранных 10 разных CTA. А: некумулятивное распределение для вычисления ожидаемого значения количества экспрессируемых антигенов (AG50). Это значение показывает, что, вероятно, 6,14 используемых для приготовления вакцины антигенов будут экспрессироваться клетками опухоли молочной железы. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества экспрессируемых антигенов (кривая экспрессии CTA). Показывает, что минимум 4 используемых для приготовления вакцины антигенов будут экспрессироваться с вероятностью 95 % в клетке рака молочной железы (AG95).

Фиг. 17

PEPI, репрезентирующие антигены: распределение специфических для вакцины против рака молочной железы CTA-антигенов с ≥ 1 PEPI, называемое «AP», в смоделированной популяции (n = 433) для вакцины против рака молочной железы. А: некумулятивное распределение AP,

при котором среднее количество АР составляет: $AP50 = 5,30$, а это означает, что в среднем почти 6 СТА будут репрезентированы РЕПІ в смоделированной популяции. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества АР в смоделированной популяции ($n = 433$). Показывает, что по меньшей мере один используемый для приготовления вакцины антиген будет иметь РЕПІ в 95 % смоделированной популяции ($n = 433$) ($AP95 = 1$).

Фиг. 18

РЕПІ репрезентирует экспрессированный антиген (специфические для вакцины против рака молочной железы СТА-антигены, экспрессируемые опухолью, для которых прогнозируется ≥ 1 РЕПІ, называемое «AGP») в смоделированной популяции ($n = 433$), вычисленное с помощью уровней экспрессии СТА для рака молочной железы. А: некумулятивное распределение AGP, в котором ожидаемое значение количества экспрессируемых СТА, репрезентированных РЕПІ, составляет $AGP50 = 3,37$. AGP50 является критерием эффективности раскрытой вакцины против рака молочной железы при воздействии на опухоль молочной железы в неселективной популяции пациентов. AGP50 = 3,37 означает, что по меньшей мере 3 СТА из вакцины, вероятно, будут экспрессироваться клетками опухоли молочной железы и презентировать РЕПІ в смоделированной популяции. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества AGP в смоделированной популяции ($n = 433$) показывает, что по меньшей мере 1 из СТА вакцины будет презентировать РЕПІ у 92 % популяции, а у оставшихся 8 % популяции, вероятно, вообще не будет AGP ($AGP95 = 0$, $AGP92 = 1$).

Фиг. 19

Кривая экспрессии СТА, вычисленная путем анализа данных о частоте экспрессии опухолеспецифических антигенов (СТА, tumor specific antigens) в тканях колоректального рака человека. (Данные о линии клеток не включены).

Фиг. 20

Распределение экспрессии антигена при колоректальном раке основано на вычислении мультиантигенных ответов от частот экспрессии выбранных 7 разных СТА. А: некумулятивное распределение для вычисления ожидаемого значения количества экспрессируемых антигенов (AG50) вакцины против колоректального рака. Это значение показывает, что, вероятно, 4,96 используемых для приготовления вакцины антигенов будут экспрессироваться клетками колоректального рака. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества экспрессируемых антигенов (кривая экспрессии СТА). Показывает, что минимум 3 антигена будут экспрессироваться с вероятностью 95 % в клетке колоректального рака (AG95).

Фиг. 21

РЕРІ репрезентированный антиген (специфические для вакцины против колоректального рака СТА-антигены, для которых прогнозируется ≥ 1 РЕРІ. Называемое «АР») распределение в смоделированной популяции ($n = 433$) для колоректального рака. А: некумулятивное распределение АР, при котором среднее количество АР составляет: $AP50 = 4,73$, а это означает, что в среднем почти 5 СТА будут репрезентированы РЕРІ в смоделированной популяции. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества АР в смоделированной популяции ($n = 433$). Показывает, что 2 или более антигенов будут репрезентированы РЕРІ в 95 % смоделированной популяции ($n = 433$) ($AP95 = 2$).

Фиг. 22

РЕРІ репрезентированный антиген (специфические для вакцины против колоректального рака СТА-антигены, экспрессируемые опухолью, для которых прогнозируется ≥ 1 РЕРІ. Называемое «AGP») распределение в смоделированной популяции ($n = 433$), вычисленное с помощью частот экспрессии СТА, для колоректального рака. А: некумулятивное распределение AGP, в котором ожидаемое значение для количества экспрессируемых СТА, репрезентированных РЕРІ, равно $AGP50 = 2,54$. AGP50 является критерием эффективности раскрытой вакцины против колоректального рака при воздействии на колоректальные опухоли в неселективной популяции пациентов. $AGP50 = 2,54$ означает, что по меньшей мере 2-3 СТА из вакцины, вероятно, будут экспрессироваться клетками опухоли колоректального рака и презентировать РЕРІ в смоделированной популяции. В: кривая кумулятивного распределения минимального количества AGP в смоделированной популяции ($n = 433$) показывает, что по меньшей мере 1 из СТА вакцины будет экспрессироваться, а также презентировать РЕРІ в 93 % популяции ($AGP93 = 1$).

Фиг. 23

Схематическое изображение примеров положений аминокислот в перекрывающихся эпитопах, связывающихся с HLA класса I и HLA класса II, в 30-мер пептиде (пептиде, имеющем 30 аминокислот).

Фиг. 24

Антигенность вакцины PolyРЕРІ1018 против CRC в общей популяции. Антигенность PolyРЕРІ1018 у субъекта определяется количеством АР, которое указывает количество используемых для приготовления вакцины антигенов, индуцирующих Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. Количество АР для PolyРЕРІ1018 было определено у каждого из 433 субъектов в смоделированной популяции с использованием теста РЕРІ, а количество $AP50$ затем было вычислено для смоделированной популяции. $AP50$ PolyРЕРІ1018 в смоделированной популяции составляет 4,73. Среднее количество иммуногенных антигенов (т. е. антигенов с ≥ 1 РЕРІ) в PolyРЕРІ1018 в общей популяции составляет 4,73. Сокращения:

AP = антигены с ≥ 1 PEPI. Левая панель: Кривая кумулятивного распределения. Правая панель: Кривая дискретного распределения.

Фиг. 25

Эффективность вакцины PolyPEPI1018 против CRC в общей популяции. Индуцированные вакциной Т-лимфоциты могут распознавать и уничтожать опухолевые клетки, если PEPI в вакцине презентируется опухолевой клеткой. Количество AGP (экспрессируемых антигенов с PEPI) является показателем эффективности вакцины у индивида и зависит как от активности, так и от антигенности PolyPEPI1018. Среднее количество иммуногенных СТА (т. е. AP [экспрессированных антигенов с ≥ 1 PEPI]) в PolyPEPI1018 составляет 2,54 в смоделированной популяции. Вероятность того, что PolyPEPI1018 индуцирует Т-лимфоцитарные ответы против множества антигенов у субъекта (т. е. mAGP) в смоделированной популяции, составляет 77 %.

Описание последовательностей

В последовательности с идентификационными номерами (ИД №): 1-20 приведены 9 мер Т-лимфоцитарные эпитопы, описанные в таблице 30.

Последовательности с ИД №: 21-40 приведены 9 мер Т-лимфоцитарные эпитопы, описанные в таблице 33.

Последовательности с ИД №: 41-71 (81-111) приведены пептиды вакцины против рака молочной железы, указанные в таблице 31.

Последовательности с ИД № 72-102 (112-142) приведены пептиды вакцины против колоректального рака, указанные в таблице 34.

Последовательности с ИД № 103-115 (159-171) приведены дополнительные пептидные последовательности, описанные в таблице 17.

Последовательности с ИД №: 116-128 (362-374) приведены персонализированные пептиды вакцины, составленные для пациента XYZ, описанные в таблице 26.

Последовательности с ИД №: 129-140 (375-386) приведены персонализированные пептиды вакцины, составленные для пациента ABC, описанные в таблице 29.

Последовательности с ИД №: 141-188 (387-434) приведены дополнительные 9 мер Т-лимфоцитарные эпитопы, описанные в таблице 41.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Генотипы HLA

HLA кодируются большинством полиморфных генов человеческого генома. У каждого человека есть материнский и отцовский аллели для трех молекул HLA класса I (HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*) и четырех молекул HLA класса II (HLA-DP*, HLA-DQ*, HLA-DRB1*, HLA-

DRB3*/4*/5*). Практически каждый человек экспрессирует отличающуюся комбинацию из 6 молекул HLA класса I и 8 молекул HLA класса II, которые представляют разные эпитопы из того же белкового антигена. Функция молекул HLA заключается в регуляции Т-лимфоцитарных ответов. Однако до настоящего времени было неизвестно, как HLA человека регулируют активацию Т-лимфоцитов.

Номенклатура, используемая для обозначения аминокислотной последовательности молекулы HLA, выглядит следующим образом: имя гена*аллель: номер белка, который, например, может выглядеть следующим образом: HLA-A*02:25. В этом примере «02» относится к аллелю. В большинстве случаев аллели определяются серотипами – это означает, что белки данного аллеля не будут реагировать друг с другом в серологических анализах. Номера белков («25» в приведенном выше примере) присваиваются последовательно по мере обнаружения белка. Новый номер белка назначается для какого-либо белка с другой аминокислотной последовательностью (например, даже изменение одной аминокислотной последовательности считается другим номером белка). Дополнительная информация о последовательности нуклеиновой кислоты данного локуса может быть применена к номенклатуре HLA, но такая информация не требуется для описанных в настоящем документе способов.

Генотип HLA класса I или генотип HLA класса II индивида может относиться к фактической аминокислотной последовательности каждого HLA класса I или класса II индивида, или может относиться к номенклатуре, описанной выше, которая обозначает, как минимум, номер аллеля и белка каждого гена HLA. Генотип HLA может быть получен или определен с использованием любого подходящего способа. Например, последовательность может быть определена путем секвенирования локусов гена HLA с использованием способов и протоколов, известных в данной области. В качестве альтернативы, набор HLA индивида может быть сохранен в базе данных и доступен с использованием способов, известных в данной области техники.

Связывание HLA-эпитопа

Данный HLA субъекта будет презентировать Т-лимфоцитам только ограниченное количество разных пептидов, продуцируемых при процессинге белковых антигенов в APC. Используемый в настоящем документе термин «представлять» или «презентировать» при использовании в отношении HLA относится к связыванию между пептидом (эпитопом) и HLA. В этом отношении термин «представлять» или «презентировать» пептид является синонимом «связывания» пептида.

Используемый в настоящем документе термин «эпитоп» или «Т-лимфоцитарный эпитоп» относится к последовательности смежных аминокислот, содержащихся в белковом антигене, которые обладают аффинностью связывания (способны связываться) с одним или более HLA. Эпитоп является HLA- и антиген-специфическим (пары HLA-эпитоп, прогнозируемые известными методами), но не является специфическим для субъекта. Эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп, полипептид, фрагмент полипептида или композиция, содержащая полипептид или его фрагмент, является «иммуногенным» для конкретного субъекта-человека, если он способен индуцировать Т-лимфоцитарный ответ (ответ цитотоксического Т-лимфоцита или ответ Т-хелпера) у этого субъекта. В некоторых случаях ответ Т-хелпера представляет собой ответ Т-хелпера Th1-типа. В некоторых случаях эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп, полипептид, фрагмент полипептида или композиция, содержащая полипептид или его фрагмент, является «иммуногенным» для конкретного субъекта-человека, если он с большей вероятностью индуцирует Т-лимфоцитарный ответ или иммунный ответ у субъекта, чем другой Т-лимфоцитарный эпитоп (или в некоторых случаях каждый из двух разных Т-лимфоцитарных эпитопов), способный связываться только с одной молекулой HLA субъекта.

Термины «Т-лимфоцитарный ответ» и «иммунный ответ» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к активации Т-лимфоцитов и/или индуцированию одной или более эффекторных функций после распознавания одной или более связывающихся пар HLA-эпитоп. В некоторых случаях «иммунный ответ» включает в себя ответ на антитела, поскольку молекулы HLA класса II стимулируют ответы хелперов, которые участвуют в индуцировании как пролонгированных ответов CTL, так и ответов на антитела. Эффекторные функции включают цитотоксичность, продуцирование цитокинов и пролиферацию. Согласно настоящему изобретению эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп или фрагмент полипептида является иммуногенным для конкретного субъекта, если он способен связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя HLA класса I или по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя HLA класса II субъекта.

Для целей настоящего изобретения введен термин «персональный эпитоп», или «PEPI», чтобы отличать специфические для субъекта эпитопы от HLA-специфических эпитопов. «PEPI» представляет собой фрагмент полипептида, состоящий из последовательности смежных аминокислот полипептида, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с одной или более молекул HLA класса I конкретного субъекта-человека. В других случаях «PEPI» представляет собой фрагмент полипептида, составленный из последовательности смежных аминокислот полипептида, который представляет собой Т-

лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с одной или более молекул HLA класса II конкретного субъекта-человека. Иначе говоря, «РЕРІ» представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, который распознается набором HLA конкретного индивида. В отличие от «эпитопа», РЕРІ являются специфическими для индивида, поскольку разные индивиды имеют разные молекулы HLA, каждая из которых связывается с разными Т-лимфоцитарными эпитопами.

Термин «РЕРІ1» в контексте настоящего документа относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с одной молекулой HLA класса I (или, в определенных случаях, с молекулой HLA класса II) индивида. Термин «РЕРІ1+» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с одной или более молекул HLA класса I индивида.

Термин «РЕРІ2» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с двумя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин «РЕРІ2+» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с двумя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида, т. е. фрагменту, идентифицированному в соответствии со способом согласно настоящему изобретению.

Термин «РЕРІ3» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с тремя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин «РЕРІ3+» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с тремя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин «РЕРІ4» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с четырьмя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин «РЕРІ4+» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с четырьмя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин «РЕРІ5» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с пятью молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин «РЕРІ5+» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с пятью или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин «РЕРІ6» относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с шестью молекулами HLA класса I (или шестью молекулами HLA класса II) индивида.

Вообще говоря, эпитопы, презентруемые молекулами HLA класса I, имеют длину около девяти аминокислот, а эпитопы, презентруемые молекулами HLA класса II, имеют длину около пятнадцати аминокислот. Однако для целей настоящего изобретения эпитоп может иметь длину более или менее девяти (для HLA класса I) или более или менее пятнадцати (для HLA класса II) аминокислот в пределах того, что эпитоп способен связываться с HLA. Например,

эпитоп, который способен связываться с HLA класса I, может иметь длину между 7, или 8, или 9, и 9 или 10, или 11 аминокислот. Эпитоп, который способен связываться с HLA класса II, может иметь длину между 13, или 14, или 15, и 15 или 16, или 17 аминокислот.

Таким образом, изобретение, описанное в настоящем документе, включает, например, способ прогнозирования того, является ли полипептид иммуногенным для соответствующей популяции или группы субъектов-людей (например, в смоделированной популяции людей) или идентификации фрагмента полипептида в качестве иммуногенного для соответствующей популяции или группы субъектов-людей (например, в смоделированной популяции людей), при этом способ включает этапы

- (i) определение того, содержит ли полипептид:
 - a. последовательность из 7-11 последовательных аминокислот, которая способна связываться с по меньшей мере двумя HLA класса I субъекта, или
 - b. последовательность из 13-17 последовательных аминокислот, которая способна связываться с по меньшей мере двумя HLA класса II субъекта, и
- (ii) прогнозирование того, что полипептид является иммуногенным для субъекта, если полипептид содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i); или прогнозирование того, что полипептид не является иммуногенным для субъекта, если полипептид не содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i); или идентификацию указанной жесткой последовательности аминокислот в качестве последовательности фрагмента полипептида, который является иммуногенным для субъекта.

Используя способы, известные в данной области, можно определять эпитопы, которые будут связываться с известным HLA. Может быть использован любой подходящий способ, при условии, что один и тот же способ используется для определения множества связывающихся пар HLA-эпитоп, которые сравниваются напрямую. Например, может быть использован биохимический анализ. Также можно использовать списки эпитопов, о которых известно, что они связаны с данным HLA. Также можно использовать прогностическое или моделирующее программное обеспечение, чтобы определить, какие эпитопы могут быть связаны с данным HLA. Примеры приведены в таблице 1. В некоторых случаях Т-лимфоцитарный эпитоп способен связываться с данным HLA, если он имеет концентрацию полумаксимального ингибирования IC50 (half-maximal inhibitory concentration) или прогнозируемую IC50 менее 5000 нМ, менее 2000 нМ, менее 1000 нМ или менее 500 нМ.

Таблица 1. Пример программного обеспечения для определения связывания эпитопа-
HLA

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭПИТОПА	ВЕБ-АДРЕС
BIMAS, NIH (National Institutes of Health, Национальные институты здравоохранения США) PPAPROC, Тюбингенский университет. Прогнозирование МНС (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости), Институт исследования вакцины им. Эдварда Дженнера.	www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/
EpiJen, Институт исследований вакцины им. Эдварда Дженнера.	http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm
NetMHC, Центр биологического анализа последовательностей	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/
SVMHC, Tubingen Univ.	http://abi.inf.uni-tuebingen.de/Services/SVMHC/
SYFPEITHI, Биомедицинская информатика, Гейдельберг	http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm
ЕТК EPITOOLKIT, Тюбингенский университет.	http://etk.informatik.uni-tuebingen.de/epipred/
PREDEP, Еврейский университет, Иерусалим	http://margalit.huji.ac.il/Teppred/mhc-bind/index.html
RANKPEP, MIF Биоинформатика	http://bio.dfci.harvard.edu/RANKPEP/
IEDB, База данных по иммунным эпитопам	http://tools.immuneepitope.org/main/html/tcell_tools.html
БАЗА ДАННЫХ ПО ЭПИТОПАМ	ВЕБ-АДРЕС
MHCBN, Институт микробных технологий, Чандigarh, ИНДИЯ	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn/
SYFPEITHI, Биомедицинская информатика, Гейдельберг	http://www.syfpeithi.de/
AntiJen, Институт исследований вакцины	http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm

им. Эдварда Дженнера. ЕРІМНС база данных МНС-лигандов,	
ЕРІМНС база данных МНС-лигандов, MIF Биоинформатика	http://immunax.dfci.harvard.edu/epimhc/
IEDB, База данных по иммунным эпитопам	http://www.icdb.org/

Как указано в настоящем документе, презентирование Т-лимфоцитарного эпитопа множеством HLA индивида обычно необходимо для инициирования Т-лимфоцитарного ответа. Соответственно, способы согласно изобретению включают определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I или с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II (PEPI2+) конкретного субъекта-человека (например, в смоделированной популяции людей).

Наилучшим прогностическим фактором ответа цитотоксического Т-лимфоцита на данный полипептид является наличие по меньшей мере одного Т-лимфоцитарного эпитопа, который презентирован тремя или более молекулами HLA класса I индивида (≥ 1 PEPI3+). Соответственно, в некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I конкретного субъекта-человека. В некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться только с тремя молекулами HLA класса I субъекта-человека (например, в смоделированной популяции людей). Ответ Т-хелперов может прогнозироваться по презентированию по меньшей мере одного Т-лимфоцитарного эпитопа, который презентирован тремя или более (≥ 1 PEPI3+) или 4 или более (≥ 1 PEPI4+) HLA класса II индивида. Таким образом, в некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта-человека (например, в смоделированной популяции людей). В других случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта-человека. В других случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться только с тремя и/или только с четырьмя молекулами HLA класса II субъекта-человека.

В некоторых случаях раскрытые способы и композиции могут быть использованы для прогнозирования того, будет ли полипептид/фрагмент индуцировать как ответ цитотоксического Т-лимфоцита, так и ответ Т-хелпера у субъекта-человека. Полипептид/фрагмент содержит как аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта, так и аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса II субъекта. Эпитопы, связывающиеся с HLA класса I и HLA класса II, могут полностью или частично перекрываться. В некоторых случаях такие фрагменты полипептида могут быть идентифицированы путем выбора аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством (например, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя) молекулами HLA класса I субъекта, и затем проводить скрининг одного или больше более длинных фрагментов полипептида, которые удлинены на N-и/или C-конце для связывания с одной или более, или наиболее возможными (т. е., когда имеются в наличии подходящие PEPI3+, связывающие HLA класса II) молекулами HLA класса II субъекта, или высоким процентом субъектов в популяции.

У некоторых субъектов могут иметься два аллеля HLA, которые кодируют одну и ту же молекулу HLA (например, две копии для HLA-A*02:25 в случае гомозиготности). Молекулы HLA, кодируемые этими аллелями, связывают все одинаковые Т-лимфоцитарные эпитопы. Для целей настоящего изобретения термин «связывание с по меньшей мере двумя молекулами HLA субъекта», используемый в настоящем документе, включает связывание с молекулами HLA, кодируемыми двумя идентичными аллелями HLA у одного субъекта. Иначе говоря, термин «связывание с по меньшей мере двумя молекулами HLA субъекта» и т. п. мог бы быть выражен как «связывание с молекулами HLA, кодируемыми по меньшей мере двумя аллелями HLA субъекта».

Полипептидные антигены

Используемый в настоящем документе термин «полипептид» относится к непротессированному белку, части белка или пептиду, характеризующемуся как цепочка аминокислот. Используемый в настоящем документе термин «пептид» относится к короткому полипептиду, содержащему между 2, или 3, или 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 9, или 10, или 11, или 12, или 13, или 14, или 15 и 10, или 11, или 12, или 13, или 14, или 15, или 20, или 25, или 30, или 35, или 40, или 45, или 50 аминокислот.

Используемые в настоящем документе термины «фрагмент» или «фрагмент полипептида» относятся к цепочке аминокислот или аминокислотной последовательности, как

правило, уменьшенной длины относительно эталонного полипептида, и содержащей, на общей части, аминокислотную последовательность, идентичную эталонному полипептиду. Такой фрагмент согласно настоящему изобретению может быть при необходимости включен в более крупный полипептид, в состав которого он входит. В некоторых случаях фрагмент может содержать полную длину полипептида, например, когда весь полипептид, такой как пептид из 9 аминокислот, представляет собой одиночный Т-лимфоцитарный эпитоп.

В некоторых случаях полипептид представляет собой, или полипептид состоит из всего или части антигена, экспрессируемого патогенным организмом (например, бактерией или паразитом), вирусом или раковой клеткой, который ассоциирован с аутоиммунным нарушением или ответом, или патогенной клеткой, или представляет собой аллерген, или ингредиент лекарственного препарата или фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает начальный этап идентификации или выбора подходящего полипептида, например полипептида, как дополнительно описано ниже.

Полипептид или антиген может быть экспрессирован в клетках или, в частности, в пораженных клетках конкретной или заданной популяции людей (например, антиген, ассоциированный с опухолью, полипептид, экспрессируемый вирусом, внутриклеточными бактериями или паразитом, или продукт *in vivo* вакцины или композиции для иммунотерапии), или получен из окружающей среды (например, пища, аллерген или лекарство). Полипептид или антиген может присутствовать в образце, взятом у субъекта конкретной или заданной популяции людей. Как полипептидные антигены, так и HLA могут быть точно определены аминокислотными или нуклеотидными последовательностями и секвенированы с использованием способов, известных в данной области.

Полипептид или антиген может быть антигеном, ассоциированным с раком или опухолью (ТАА, tumor-associated antigen). ТАА представляют собой белки, экспрессируемые в раковых или опухолевых клетках. Раковая или опухолевая клетка может присутствовать в образце, взятом у субъекта конкретной или заданной популяции людей. Примеры ТАА включают новые антигены (неоантигены), экспрессируемые во время онкогенеза, продукты онкогенов и генов-супрессоров опухолей, сверхэкспрессируемые или aberrантно экспрессируемые клеточные белки (например, HER2, MUC1), антигены, продуцируемые онкогенными вирусами (например, EBV, HPV, HCV, HBV, HTLV), раково-тестикулярные антигены (СТА, cancer testis antigens) (например, семейство MAGE, NY-ESO) и дифференцировочные антигены по типу клеток (например, MART-1). Последовательности ТАА можно найти экспериментально, или в опубликованных научных работах, или в общедоступных базах данных, таких как база данных Института исследования рака им.

Людвига (www.cta.lncc.br/), база данных по иммунитету к раку (cancerimmunity.org/peptide/) и база данных опухолевых Т-лимфоцитарных антигенов TANTIGEN (cvc.dfci.harvard.edu/tadb/).

В некоторых случаях полипептид или антиген не экспрессируется или экспрессируется в минимальной степени в нормальных здоровых клетках или тканях, но экспрессируется (в этих клетках или тканях) с высокой долей (с высокой частотой) субъектами, имеющими конкретное заболевание или состояние, такое как тип рака или рак, происходящий из определенного типа клеток или ткани, например, рак молочной железы, рак яичника или меланома. Еще одним примером является колоректальный рак. Другие, не имеющие ограничительного характера, примеры рака включают немеланомный рак кожи, легких, простаты, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинскую лимфому, лейкоз, поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря, гортани, глотки, миелому, носоглотки, лимфому Ходжкина, тестикул и саркому Капоши. В качестве альтернативы, полипептид может экспрессироваться на низких уровнях в нормальных здоровых клетках, но на высоких уровнях (сверхэкспрессироваться) в больных (например, раковых) клетках или у субъектов, имеющих заболевание или состояние. В некоторых случаях полипептид экспрессируется или экспрессируется на высоком уровне по сравнению с нормальными здоровыми клетками или субъектами по меньшей мере у 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % или более таких индивидов или соответствующей субпопуляции людей, или смоделированной или заданной популяции. Например, популяция может быть сопоставлена с субъектом по этнической принадлежности, географическому положению, полу, возрасту, заболеванию, типу или стадии заболевания, генотипу или экспрессии одного или более биомаркеров.

В некоторых случаях частоты экспрессии могут быть определены из опубликованных графических материалов и научных публикаций. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает в себя этап идентификации или выбора такого полипептида.

В некоторых случаях полипептид ассоциирован с раковыми клетками или солидными опухолями, или сильно (сверх-)экспрессирован в них. Типичные виды раковых образований включают карциномы, саркомы, лимфомы, лейкемии, опухоли половых клеток или бластомы. Рак может быть или не быть гормонально связанным или зависимым раком (например, эстроген- или андроген-связанный рак). Опухоль может быть злокачественной или доброкачественной. Рак может быть или не быть метастатическим.

В некоторых случаях полипептид представляет собой раково-тестикулярные антигены (СТА, cancer testis antigens). СТА обычно не экспрессируются после эмбрионального развития в здоровых клетках. У здоровых взрослых экспрессия СТА ограничена мужскими зародышевыми

клетками, которые не экспрессируют HLA и не могут презентировать антигены Т-лимфоцитам. Следовательно, СТА считаются экспрессионными неоантигенами при экспрессии в раковых клетках. Экспрессия СТА является (i) специфической для опухолевых клеток, (ii) более частой в метастазах, чем в первичных опухолях и (iii) консервативной среди метастазов одного и того же пациента (Gajewski ed. Targeted Therapeutics в Melanoma. Springer New York. 2012).

Полипептид может представлять собой мутационный неоантиген, который экспрессируется клеткой, например раковой клеткой индивида, но изменен относительно аналогичного белка в нормальной или здоровой клетке. В некоторых случаях способы согласно настоящему изобретению включают этап идентификации полипептида, который представляет собой мутационный неоантиген или мутационный неоантиген у конкретного субъекта-человека, или идентификации неоэпитопа. Например, неоантиген может присутствовать в образце, полученном от субъекта. Мутационные неоантигены или неоэпитопы могут быть использованы для направленного воздействия на ассоциированные с заболеванием клетки, такие как раковые клетки, которые экспрессируют неоантиген или неоантигены, содержащие неоэпитоп. Мутации в полипептиде, экспрессируемом клеткой, например клеткой в образце, взятом у субъекта, могут быть обнаружены, например, путем секвенирования, но большая их часть не индуцирует иммунный ответ против неоантиген-экспрессирующих клеток. В настоящее время идентификация мутационных неоантигенов, которые индуцируют иммунный ответ, основана на прогнозировании ограниченных по мутации HLA эпитопов и дальнейших испытаний *in vitro* на иммуногенность прогнозируемых эпитопов в образце крови индивида. Этот процесс неточный, долгий и дорогой.

Идентификация мутационных эпитопов (например, неоэпитопов), которые связываются с множеством молекул HLA, воспроизводимо определяет иммуногенность мутационных неоантигенов. Таким образом, в некоторых случаях в соответствии с настоящим изобретением полипептид представляет собой мутационный неоантиген, а иммуногенный фрагмент полипептида содержит неоантиген-специфическую мутацию (или состоит из неоэпитопа).

Полипептид может представлять собой вирусный белок, который экспрессируется внутриклеточно. Примеры включают HPV16 E6, E7; HIV Tat, Rev, Gag, Pol, Env; HTLV-Tax, Rex, Gag, Env, белки вируса герпеса человека, белки вируса Денге. Полипептид может представлять собой белок паразита, который экспрессируется внутриклеточно, например белки малярии.

Полипептид может представлять собой активный ингредиент фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция, необязательно, потенциальный активный ингредиент для новой фармацевтической композиции. Используемый в настоящем документе термин «активный ингредиент» относится к полипептиду, который

предназначен для индуцирования иммунного ответа, и может содержать полипептидный продукт вакцины или иммунотерапевтической композиции, который продуцируется *in vivo* после введения субъекту. Для ДНК- или РНК- (рибонуклеиновая кислота, RNA, ribonucleic acid) иммунотерапевтической композиции полипептид может продуцироваться *in vivo* клетками субъекта, которому вводят композицию. Для композиции на основе клеток полипептид может быть процессирован и/или презентируван клетками композиции, например, аутологичными дендритными клетками или антигенпрезентирующими клетками, активированными полипептидом или содержащими экспрессирующую конструкцию, кодирующую полипептид. Фармацевтическая композиция может содержать полинуклеотид или клетку, кодирующую один или более полипептидов активного ингредиента.

В других случаях полипептид может представлять собой полипептидный антиген-мишень фармацевтической, вакцинной или иммунотерапевтической композиции. Полипептид представляет собой полипептидный антиген-мишень, если композиция предназначена или составлена для индуцирования иммунного ответа (например, ответа цитотоксического Т-лимфоцита), который таргетирован или направлен на полипептид. Полипептидный антиген-мишень обычно представляет собой полипептид, который экспрессируется патогенным организмом, вирусом или пораженной клеткой, такой как раковая клетка. Полипептидные антигены-мишени могут представлять собой ТАА или СТА. В настоящее время более чем в 200 клинических испытаниях исследуются раковые вакцины с опухолевыми антигенами.

Полипептид может представлять собой аллерген, который поступает в организм индивида, например, через кожу, легкие или оральные пути.

Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих полипептидов включают те, которые перечислены в одной или более таблицах 2-6.

Генетические последовательности могут быть получены путем секвенирования биологических материалов. Секвенирование может быть выполнено любым подходящим способом, который определяет последовательности ДНК, и/или РНК, и/или аминокислот. В изобретении используются как генотипы HLA, так и аминокислотные последовательности. Однако способы идентификации генотипа HLA по генетическим последовательностям индивида и способы получения аминокислотных последовательностей, полученных из данных последовательностей ДНК или РНК, не являются предметом изобретения.

Таблица 2 – СПИСОК НАЗВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ АНТИГЕНОВ С СООТВЕТСТВЕННЫМИ ЧИСЛАМИ ДОСТУПА. СТАs = жирный и *

	3T4	Q13641.1	A1BC	P04217.1	A33	Q99795.1	
A0GALT	Q9NPG4.1	AAC7	P01011.1	AAC	Q9M4E9.1	AB11	Q812F0.1
AB12	Q9NYB9.1	ABL1	P00519.1	ABL-BCR	Q9MUG5.1	ABLM3	Q94929.1
ABELL	P426B4.1	ABTB1	Q969K4.1	ACACA	Q13095.1	ACBD4	Q9MCO6.1
AC01	P21399.1	ACRBP	Q9NBB7.1*	ACTL6A	Q96019.1	ACTL8	Q9BL58.1*
ACTK4	Q63707.1	ACVR1	Q04771.1	ACVR1B	P36896.1	ACVRL2B	Q13705.1
ACVRL1	P37023.1	ACS2B	Q68CK6.1	ACSL3	Q9ULC5.1	ADAM-15	Q13444.1
ADAM17	P7B336.1	ADAM2	Q99965.1*	ADAM29	Q9DKP5.1*	ADAM7	Q9H2U9.1
ADAP1	Q736B9.1	ADFP	Q99341.1	ADGRA3	Q8IWK6.1	ADGRF1	Q37501.1
ADGRF2	Q8IEF7.1	ADGR12	Q93490.1	ADHFE1	Q8IWW8.1	AEN	Q9MTF8.1
APP1	P51823.1	AFF4	Q9UHB7.1	AFP	P02771.1	AGAP2	Q99490.1
AGO1	Q9ULL18.1	AGO3	Q9H9C7.1	AGO4	Q9HCK5.1	AGR2	Q93994.1
AIFM2	Q9BRQB.1	AIM2	Q14862.1	AKAP-13	Q12802.1	AKAP-3	D75969.1*
AKAP-4	Q9JQC9.1*	AKIP1	Q9NQ31.1	AKT1	P31749.1	AKT2	P31751.1
AKT3	Q9Y243.1	ALDH1A1	P00352.1	ALK	Q9UN73.1	ALKBH1	Q13686.1
ALPK1	Q96QF1.1	AMIGO2	Q865J2.1	ANG2	Q13123.1	ANKRD45	Q5T2F3.1*
ANK1	Q9XXA6.1	ANP32A	P39687.1	ANKA2	P07355.1	APC	P25054.1
APEK	P13798.1	APQAZ	P02652.1	APOD	P03090.1	APOL1	Q14791.1
AR	P10275.1	ARAF	P10398.1	ARF4L	P49703.1	ARHGEP5	Q12774.1
ARID3A	Q99836.1	ARID4A	P29374.1	ARL6IP5	Q73915.1	ARMN3	B40X83.1*
ARMN8	Q8IUR7.1	ARTC1	P32961.1	ARX	Q96Q83.1*	ATAD2	Q6PL18.1
ATIC	P31939.1	AURKC	Q9UQB9.1	AXIN1	Q13169.1	AXL	P30530.1
BAAT	Q14032.1	BAFF	Q9Y275.1	BAGE-1	Q13072.1*	BAGE-2	Q86Y30.1*
BAGE-3	Q86Y29.1*	BAGE-4	Q86Y28.1	BAGE-5	Q86Y27.1*	BAI1	Q14514.1
BAL	P19835.1	BALF2	P03227.1	BALF4	P03188.1	BALF5	P03198.1
BARF1	P03228.1	BBRF1	P03213.1	BCAN	Q96CW7.1	BCAP31	P31572.1
BCL-2	P10415.1	BCL2L1	Q07817.1	BCL6	P41182.1	BCL9	Q00512.1
BCR	P11274.1	BCRF1	P03180.1	BCLF3	P03224.1	BCLF4	P13288.1
BKLF1	P03181.1	BHRF1	P03182.1	BILF1	P03208.1	BILF2	P03218.1
BIN1	Q00499.1	BING-4	Q13213.1	BIRC7	Q96CA5.1	BILF1	P03200.1
BLLF2	P03199.1	BMI1	P33226.1	BMLF1	Q04360.1	BNP1B	Q00238.1
BMPF1	P03191.1	BNLF2a	P0C739.1	BNLF2B	Q8AZJ3.1	BNRF1	P03179.1
BRAP1	P13056.1	BRD4	Q60895.1	BRDT	Q58P21.1*	BRI3BP	Q9WY22.1

BRXFP1	Q60477.1	BRLF1	P03209.1	BTBD2	Q9BX70.1	BUB1B	Q60566.1
BVRP2	P03234.1	BXLFI	P03177.1	BZLF1	P03206.1	~~CL5orf60~~	~~Q7E4M0.1*~~
CA 12-5	Q8WY17.1	CA 19-9	Q969X2.1	CA193	Q5TC92.1	CAB	Q16790.1
CABYR	Q75952.1*	CADM4	Q8NF38.1	CAGE1	Q8CT20.1*	CALCA	P01258.1
CALR3	Q96112.1	CAN	P23659.1	CASC2	Q15234.1	CASC3	Q8WQ31.1*
CASP5	P31878.1	CASP8	Q14790.1	CBFA2T2	Q43439.1	CBFA2T3	Q75081.1
CBL	P22681.1	CBLB	Q13191.1	CC3	Q980P3.1	CCDC110	Q8T820.1*
CCDC33	Q8N5R6.1*	CCDC36	Q8TTA8.1*	CCDC6	Q16204.1	CCDC62	Q6F8P0.1*
CCDC68	Q9H2F9.1	CCDC83	Q8IWP3.1*	CCL13	Q99616.1	CCL2	P13500.1
CCL7	P00098.1	CCNA1	P70336.1*	CCNA2	P20248.1	CCNB1	P14635.1
CCND1	P24385.1	CCNE2	Q96020.1	CCNI	Q14094.1	CCNL1	Q9UK58.1
CCR2	P41397.1	CD105	P17813.1	CD123	P26931.1	CD13	P15144.1
CD133	Q43490.1	CD137	Q07011.1	CD138	P18827.1	CD157	Q10588.1
CD15A	P08637.1	CD178	P48023.1	CD19	P15391.1	CD194	P31679.1
CD2	P06729.1	CD20	P11836.1	CD21	P20023.1	CD22	P20273.1
CD229	Q9HBC7.1	CD23	P06734.1	CD27	P26842.1	CD28	P10747.1
CD30	P28908.1	CD317	Q10589.1	CD33	P20138.1	CD350	Q9ULW2.1
CD3E	P16671.1	CD37	P11049.1	CD4	P01730.1	CD40	P25942.1
CD40L	P29965.1	CD45	P08375.1	CD47	Q08722.1	CD51	P06756.1
CD52	P31358.1	CD55	P08174.1	CD61	P05106.1	CD70	P32970.1
CD74	P08922.1	CD75	P15907.1	CD79B	P40259.1	CD80	P33681.1
CD86	P42081.1	CD8A	P01732.1	CD8E	P10966.1	CD95	P25445.1
CD98	P08195.1	CDIC23	Q75794.1	CDIC2	P06493.1	CDIC27	P30260.1
CDCT3	Q6P1J9.1	CDCA1	Q9B8D4.1*	CDCP1	Q9H5V8.1	CDH3	P22223.1
CDK2AP1	Q14519.1	CDK4	P11802.1	CDK7	P30613.1	CDKN1A	P38936.1
CDKN2A	P42771.1	CEA	P06731.1	CEACAM1	Q86UE4.1	CENPF	Q9B516.1
CEP162	Q8T880.1	CEP290	Q15078.1*	CEP55	Q538E4.1*	CFL1	P23528.1
CH3L2	Q15782.1	CHEK1	Q14757.1	CHK2	P19784.1	CHCA2	Q90QC9.1
CLOCK	Q15516.1	CLPP	Q16740.1	CNC4	P36277.1	CNLE8	Q96R56.1
CO-029	P10575.1	COTL1	Q14019.1	COX2	P35354.1	COX6B2	Q6YFQ2.1*
CPSP1	Q10570.1	CPSCR1	Q8N123.1*	CREB12	Q60519.1	CREG1	Q75E29.1
Cripco	P13385.1	CRIBP2	P16562.1*	*CRK	P46108.1	CRKL	P46109.1
CRLF2	Q9HC73.1	CSAGE	Q6PB30.1	CT45	Q5BYN5.1*	CT45A2	Q5DJT8.1*
CT45A3	Q8N800.1*	CT45A4	Q8N787.1*	CT45A5	Q6N883.1*	CT45A6	P0DMW7.1*
CT46	Q86X24.1*	CT47	Q5QC24.1*	CT47B1	P0C2P7.1*	CTAGE2	Q66RT6.1*
CTAGE5	Q15320.1*	CTCFL	Q8N151.1*	CTDSP2	Q14595.1	CTGF	P29279.1
CTLA4	P16410.1	CTNNA2	P26232.1*	CTNNA1	P35222.1	CTNND1	Q60716.1
CTSK	P09668.1	CTBP1	A0R284.1*	CTTN	Q14247.1	CXCR4	P46173.1
~~CTorf48~~	~~Q8WDE5.1*~~	~~CTorf61~~	~~Q5B943.1*~~	Cyclin-E	P24864.1	CYP11B1	Q16678.1
CypE	P23284.1	CYR61	Q00622.1	CS1	P28290.1	CSAG1	Q6F830.1*
CSDE1	Q75534.1	CSF1	P09603.1	CSF1R	P07333.1	CSF3R	Q99062.1
CSK	P41240.1	CSR23	Q8NEV1.1	DAPK3	Q43293.1	DAZ1	Q9NQ23.1
DBPC	Q9Y2C7.1	DCAF12	Q5T6P0.1*	DCT	P40126.1	DCUK1D1	Q96CG9.1
DCUR1D3	Q8INE4.1	DDR1	Q08345.1	DDX3X	Q00571.1	DEX6	P26196.1
DEDD	Q75618.1	DER	P23659.1	DENR	Q43583.1	DEPDC1	Q5TE30.1
DPNA5	Q60443.1	DGAT2	Q96PD7.1	DHFR	P00374.1	DNK1	Q94907.1
DMK3	Q9UBP4.1	DNKL1	Q9UK85.1*	DLEU1	Q43261.1	DNMT1	Q9UCM3.1
DNMT1	Q9T5R6.1*	DNMT3B	Q8N880.1*	DNMT3C	Q75937.1	DNMT3A	Q9Y6X1.1
DNMT2	Q7Z7J5.1*	DR4	Q00220.1	DR5	Q14763.1	DRG1	Q9Y295.1*
DSCR8	Q96T75.1	E2F3	Q00716.1	E2F6	Q75461.1	E2F8	A0AVX6.1
EBNA1	P03211.1	EBNA2	P12978.1	EBNA3	P12977.1	EBNA4	P03203.1
EBNA6	P03204.1	EBNA-LP	Q8AZK7.1	E-cadherin	P12830.1	ECT2	Q9H8V3.1
ECTL2	Q00858.1	EDAG	Q5BK15.1*	EEF2	P13639.1	EENAL	P20827.1
EFS	Q43281.1	EFTUD2	Q15029.1	EGFL7	Q9UHFI.1	EGFR	P00533.1
ELI4	Q14681.1	EIF4EBP1	Q13541.1	ELF3	P78545.1	ELF4	Q99607.1
ELAVL4	Q9GZ55.1*	EMP1	P54849.1	ENAH	Q8N857.1	Endosialin	Q9HC00.1
ENG1	P06733.1	ENG2	P09104.1	ENG3	P13929.1	ENTPD5	Q75356.1
EpCAM	P16422.1	EPHA2	P29317.1	EPHA3	P29320.1	EPHB2	P29323.1
EPHB4	P54760.1	EPHB6	Q15197.1	EPSS	Q12929.1	ERBB3	P21860.1
ERBB4	Q15303.1	EREC	Q14944.1	ERG	P11308.1	ERVX-18	Q42043.1
ERVX-19	Q71037.1	ESR1	P03372.1	ETAA1	Q9NY74.1	ETS1	P14921.1

ETS2	P13036.1	ETV1	P30349.1	ETV3	P41161.1	ETV6	P41212.1
EVI5	O60447.1	ENSR1	Q01844.1	EVA2	O00167.1	EXH2	Q15910.1
FABP7	Q13340.1	FAM133A	Q08980.1*	FAM13A	Q94988.1	FAM16D	Q08988.1*
FAM58BP	P0C7Q3.1	FANCC	Q13287.1	FATE1	Q963P0.1*	FEMD39	Q0N4B4.1*
PEXW11	Q9UR81.1	FCHSD2	Q94868.1	PER	P16591.1	FES	P07332.1
PEV	Q99381.1	FCF10	Q13320.1	PGF23	Q9GCV9.1	FCF3	P11487.1
PGP4	P08620.1	PGF3	P12034.1	PGFR1	P11362.1	FCFR2	P21802.1
PGPR3	P22607.1	PGFR4	P22455.1	PCR	P09769.1	FLI1	Q01543.1
PLT3	P36888.1	FMNL1	Q93466.1	FMOD	Q06828.1	FMNLMB	Q0R0W7.1*
PK1	P02731.1	Fnl4	Q9NP84.1	FNIP2	Q9P278.1	FOLR1	P13328.1
POS	P01100.1	FosB	P33339.1	FOSL1	P13407.1	FOXH1	Q08050.1
POXO1	Q12778.1	FOXO3	Q43324.1	FRAT1	Q92837.1	FRND3	A2A2Y6.1
PSIP1	Q8NAD3.1	FSIP2	Q3CEC0.1	FSTL3	Q93633.1	FTBL17	Q9BX08.1*
PURDC2	Q9BNH2.1	FUS	P33637.1	FUT1	P19326.1	FUT3	P21217.1
PK	P06241.1	GAB2	Q9UQC2.1	GADD45C	Q93237.1	GAGE-1	Q13063.1
GAGE12B/C/D/E		GAGE12F	P0CLE0.1	GAGE12G	P0CLE1.1	GAGE12H	A6RDE8.1
ALL429.1							
GAGE12I	P0CLE2.1	GAGE12J	A6NER3.1	GAGE-2	Q6NT46.1	GAGE-3	Q13067.1
GAGE-4	Q13068.1	GAGE-5	Q13069.1	GAGE-6	Q13070.1	GAGE-7	D76087.1
GAGE-8	Q90805.1	CALCT2	Q00973.1	CAS7	O60961.1	CASZ	Q9WWH4.1
CATA-3	P23771.1	GBU4-3	Q38777.1	GCDFP-13	P12273.1	CFAP	P14135.1
GFI1	Q99684.1	Chre11n	Q9UBU3.1	GHSR	Q92847.1	CIPC1	Q14908.1
GITA	Q9Y3U5.1	GRAP1	Q9VSY0.1	GLI1	P08151.1	Glypican-3	P31634.1
GML	Q99443.1	GNA11	P29992.1	GNAQ	P30148.1	GHBZL1	P63246.1
GOLGA5	Q8TBA6.1	gp100	P40967.1	gp73	P17643.1	G96	P14625.1
GPAT2	Q6NUI2.1*	GPATCE2	Q5NW75.1*	GPC-3	P31654.1	CPNME	Q14956.1
GPR143	P51810.1	GPR89A	B7ZAQ6.1	GRB2	P62993.1	GRP78	P11021.1
GUCY1A3	Q02108.1	H3F3A	P84243.1	HAGE	Q5NKE2.1*	HAMP	P01160.1
HBECP	Q99075.1	HCG-beta	P01233.1	HDAC1	Q13347.1	HDAC2	Q92769.1
HDAC3	Q13379.1	HDAC4	P36324.1	HDAC5	Q9UQL6.1	HDAC6	Q9UEK7.1
HDAC7	Q8NUI4.1	HDAC8	Q9BY41.1	HDAC9	Q9UKV0.1	HEATR1	Q9H583.1
Hepsin	P03981.1	Her2/neu	P04626.1	HERC2	Q93714.1	HERV-K104	P61576.1
HKXB	P07686.1	HEXIM1	Q94992.1	HGRGB	Q9Y3A9.1	HIPK2	Q9H2X6.1
HLURP	Q8NCD3.1	HMG81	P09429.1	HMOX1	P09601.1	HNRPL	P14886.1
HOM-TEB-85	Q9P127.1*	HOMAD1	Q8GX24.1*	HOMAD2	Q8N7B1.1*	HPSE	Q9Y251.1
HPV16 E6	P03126.1	HPV16 E7	P03129.1	HPV18 E6	P06463.1	HPV18 E7	P06788.1
HRA5	P01112.1	HSO17B13	Q725P4.1	HSP105	Q92598.1	HSP60	P10809.1
HSPA1A	P08107.1	HSPB3	Q9BQ86.1*	HST-2	P10767.1	H7041	Q27B18.1
HTERT	Q14746.1	HUS1	O60921.1	ICAM-1	P03362.1	IDH1	O73876.1
IDO1	P14902.1	IER3	P46693.1	IGF1R	P08069.1	IDP811	Q5DX21.1*
IL13RA2	Q14627.1*	IMP-3	Q9WY31.1*	ING3	Q9NXX8.1	INPPL1	Q13357.1
INT56	Q9UL03.1	IRF4	Q13306.1	IRS4	Q14654.1	ITCA5	P09648.1
ITGB8	P26012.1	ITPA	Q9BY32.1	ITPR2	Q14371.1	JAK2	O60676.1
JAK3	P52333.1	JARID1B	Q9DGL1.1*	JAZF1	Q86VZ6.1	JNK1	P45983.1
JNK2	P43984.1	JNK3	P53779.1	JTB	O76095.1	JUN	P03412.1
JUP	P14923.1	K19	P08727.1	KAG1	Q9UBP8.1	Kallikrein 14	Q9P0G3.1
Kallikrein 4	Q9Y582.1	KAT6A	Q92794.1	KDM1A	O60341.1	KDM5A	P29375.1
KIAAD100	Q14667.1*	KIAA0336	Q8IWJ2.1	KIAA1199	Q8MUJ3.1	KIAA1601	A6QL64.1
KIF11	P52732.1	KIF1B	O60333.1	KIF20A	O93235.1	KIT	P10721.1
KLP4	Q03474.1	KLHL41	O60662.1	KLR10	Q43240.1	KMT2D	Q14686.1
KOC1	O00425.1	K-ras	P01116.1	KRIT1	O00322.1	KW-12	P62913.1
KW-2	Q96R50.1	KW-3	[SEBD4] Q9H0Z9.1	KW-7	Q73475.1	L1CAM	P32004.1
LS3	Q96E13.1	LE	Q9BT74.1	LAC3	P18627.1	Laga-1	O75638.1*
LAT51	Q93833.1	LATS2	Q9NEN7.1	LCMT2	O60294.1	LCP1	P13796.1
LEBC	P07864.1*	LDLR	P01130.1	LEND1	Q68G75.1*	Leqsln	Q57DP6.1
LETMO1	Q6P1Q0.1	LGALS3BP	Q08380.1	LGALS8	O00214.1	LIN7A	Q14910.1
LIFI	Q6XEB0.1*	LIV-1	Q13433.1	LLGL1	Q13334.1	INO1	P25800.1
LMO2	P23791.1	LMP1	P03230.1	LMP2	P13285.1	LDC647107	Q8TAT5.1*
LOXL2	Q9Y480.1	LRP1	Q07954.1	LRRN2	Q73325.1	LYF	P02788.1
LTK	P29376.1	LTS1	Q9Y250.1	LY6K	Q17RY6.1*	LYN	P07948.1

LYPD6B Q8N132.1*	MAEA Q7L5Y9.1	MABL Q96JY0.1*	MAF Q7S444.1
MAPP Q9ULX9.1	MAFC Q15525.1	MAFK Q60675.1	MAGE-A1 P43355.1*
MAGE-A10 P43363.1*	MAGE-A11 P43364.1*	MAGE-A12 P43365.1*	MAGE-A2 P43356.1*
MAGE-A2B Q6P448.1*	MAGE-A3 P43357.1*	MAGE-A4 P43358.1*	MAGE-A5 P43359.1*
MAGE-A6 P43360.1*	MAGE-A8 P43361.1*	MAGE-A9 P43362.1*	MAGE-B1 P43366.1*
MAGE-B2 Q15479.1*	MAGE-B3 Q15480.1*	MAGE-B4 Q15481.1*	MAGE-B5 Q6B281.1*
MAGE-B6 Q8N734.1*	MAGE-C1 Q60732.1*	MAGE-C2 Q90BFP.1*	MAGE-C3 Q8T091.1*
mammaglobin-A Q13296.1	MANF P55145.1	MAP2K2 P36507.1	NAP2K7 Q14733.1
MAP3K7 Q83318.1	MAP4K5 Q9Y4K4.1	MART1 Q16655.1	MART-2 Q5VTY9.1
MA51 P04201.1	MC1R Q01726.1	MCAK Q99661.1*	MCIF2 P10911.1
MCF2L Q15068.1	MCL1 Q07820.1	MCT51 Q90LC4.1	MCSP Q60VK1.1
MDK P21741.1	MDM2 Q00987.1	MDM4 Q15151.1	ME1 P48163.1
ME491 P08962.1	MEDON Q03112.1	MELK Q14680.1	MEN1 Q00255.1
MERTX Q12866.1	MET P08581.1	MFCB8 Q08431.1	MFRAS1 Q9Y4C4.1
MP12 P08582.1	MGAT5 Q09329.1	MIDK1n P21741.1	NIF P14174.1
MXI67 P46013.1	MLH1 P40692.1	MLL Q03164.1	NIT1 Q03111.1
MLLT10 P55197.1	MLLT11 Q13015.1	MLLT3 P42569.1	NLIT4 P55196.1
MLLT6 P55198.1	MMP14 P50281.1	MMP2 P08253.1	MMP7 P09237.1
MMP9 P14780.1	MOB3B Q86TA1.1	MORC1 Q86VD1.1*	MORC2 P09089.1*
MPL P40238.1	MORAS Q14807.1	MRF1 P33527.1	MRF3 Q15438.1
MPL2B Q13084.1	MRF13D Q8TCC3.1	MRF511 P82912.1	MSLN Q13421.1
MTA1 Q13330.1	MTA2 Q94776.1	MTA3 Q9B7C9.1	MTCF1 P36278.1
MTS51 Q83312.1	MUC-1 P15941.1	MUC-2 Q02817.1	MUC-3 Q02505.1
MUC-4 Q99102.1	MUC-5AC P98088.1	MUC-6 Q6N4X9.1	MUN1 Q27AX8.1
MUM2 Q9Y588.1	MYB P10242.1	MYC P01106.1	MYCL P12524.1
MYCLP1 P12525.1	MYCN P04199.1	MYD88 Q99836.1	MYEOV Q96E24.1
MYO1B Q83795.1	MYH9-A P0C5K6.1*	NAE1 Q13564.1	Napsin-A Q96009.1
NAT6 Q93015.1	NBAS A2RFP1.1	NBP12 Q5TAC4.1	NCOA4 Q13772.1
NDC80 Q14777.1	NDFCC2 Q95298.1	NecC16-4 Q96NY8.1	NEK2 P51955.1
NEMP Q60524.1	NENF Q9UDX5.1	NEURL1 Q76050.1	NFIB Q00712.1
NFYB2 Q00653.1	NF-X1 Q12986.1	NFYC Q13952.1	NGAL P80188.1
NGEP Q6INHT.1	NRG2D-L1 Q9B2M6.1	NRG2D-L2 Q9B2M5.1	NRG2D-L3 Q9B2M4.1
NRG2D-L4 Q97D07.1	NRX3.1 Q99801.1	NLCN4X Q8N0W4.1	NLRP4 Q96MM2.1*
NSMT P00261.1	NOL4 Q94818.1*	NOTCH2 Q04721.1	NOTCH3 Q9UM47.1
NOTCH4 Q99466.1	NOV P48745.1	NPM1 P06749.1	NR6A1 Q15406.1*
N-RAS P01111.1	NRCAN Q92823.1	NRP1 Q14786.1	NSE1 Q96X04.1
NSE2 Q96RM1.1	NTRK1 P04629.1	NUAR1 Q60285.1	NUCC2 Q68CJ6.1
NUP2 Q9G2T0.1*	NUP2B Q5JRM6.1*	NY-BR-1 Q9BXX3.1	NYD-TSPC Q9BNV7.1
NY-EGG-1 P78358.1*	NY-MEL-1 P57729.1	OCB2 Q04671.1	ODF1 Q14990.1*
ODF2 Q9BJF6.1*	ODF3 Q96P09.1*	ODF4 Q2M2E3.1*	OGG1 Q15527.1
OCT Q15294.1	OIP5 Q43482.1*	OS9 Q13439.1	OTDA Q052M7.1*
OX40 P43489.1	OX40L P23510.1	P53 P04637.1	P56-LCK P06239.1
PA2G4 Q9UQ80.1	PAGE1 Q75459.1*	PAGE2 Q7E2K2.1*	PAGE2B Q5JRE9.1*
PAGE3 Q5JRM9.1*	PAGE4 Q60823.1*	PAGE5 Q96D01.1*	PAK2 Q13177.1
PAH01 I0J062.1	PAP Q06141.1	PAPOLC Q98W73.1	PARK2 Q602E0.1
PARK7 Q99497.1	PARP12 Q9H0J9.1	PARD1 Q8IV76.1*	PAX3 P23760.1
PAX5 Q02548.1	PBF P00751.1	PBR Q96KB5.1*	PBX1 P40624.1
PCDC1 Q15116.1	PCM1 Q15154.1	PCNXL2 A6NKB5.1	PDGFRB P01127.1
PDGFRA P16234.1	PEPF2 Q9BA00.1*	PGF P49763.1	PCK1 P00558.1
PHLDA3 Q9Y5J5.1	PHLPP1 Q60346.1	PIAS1 Q75925.1	PIAS2 Q75928.1
PIK3CA P42336.1	PIK3CD Q00329.1	PIK3R2 Q00459.1	PIN1 P11309.1
PIM2 Q9P1W9.1	PIM3 Q86V86.1	PIR Q00625.1	PIWIL1 Q96J94.1*
PIWIL2 Q8TC59.1*	PIWIL3 Q7E323.1	PIWIL4 Q7E324.1	PKM3 Q6P522.1
PLA2G16 P53816.1	PLACL1 Q9BBJ0.1*	PLA2L1 Q60J79.1	PLEKHA5 Q94827.1
PLK3 Q9H484.1	PLS3 P13797.1	PLVAP Q9BX97.1	PLXNB1 Q43157.1
PLXNB2 Q15031.1	PLYL P29590.1	PLYL-RARA Q96QH2.1	POTEA Q688J7.1*
POTEB Q685B4.1*	POTEC B2RD33.1*	POTED Q86YR6.1*	POTEE Q688J3.1*
POTEG Q685B5.1*	POTEB Q68545.1*	PP2A P63151.1	PPAPDC1B Q8NEB5.1
PPPIA1 Q13136.1	PPIC Q13427.1	PP2R1B P30154.1	PRAME P78395.1*
PRDX5 P30044.1	PREA1 Q13131.1	PRECI P41743.1	PRM1 P04553.1*

PRMG2	P04554.1*	PRMT3	Q60678.1	PRMT6	Q96LA8.1	PD11	Q9N2Q7.1
PROM1	Q43490.1	PRBB54	Q6EZW0.1*	PRBB55	Q6UWB4.1*	PRTH3	P24158.1
PRUNE	Q86TF1.1	PRUNE2	Q8MUJ3.1	PSA	P07288.1	PSCA	D3DWI6.1
PSMA	Q04609.1	PSMD10	Q73B32.1	PSGR	Q9H235.1	PSP-94	Q1L6U9.1
PTEN	P60484.1	PTH-rP	P12272.1	PTR6	Q13882.1	PTPM20A	Q4JDL3.1*
PTPRK	Q13262.1	PTPRZ	P23471.1	PTTC-1	Q93997.1	PTTC2	Q9N2K5.1
PTTG3	Q9N2H4.1	PXDNL	A1K292.1	RAB11FIP3	Q75154.1	RAB8A	P61086.1
RAD1	Q60671.1	RAD17	Q75943.1	RAD51C	Q43502.1	RAF1	P04049.1
RAGE-1	Q9UQ07.1	RAP1A	P62B34.1	RARA	P10276.1	RASGF10	A6NKH9.1
RE1	P06400.1	RBL2	Q08999.1	RENA6	Q8TBY0.1*	REP4	P02753.1
RCA51	Q00559.1	RCVRN	P35243.1	RECQL4	Q94761.1	RET	P07949.1
RGS22	Q8N209.1*	RGS5	Q15339.1	RHAMM	Q75330.1	RhoC	P08134.1
RHOXF2	Q9BQV4.1	RL31	P62B98.1	RNASET2	Q00584.1	RNF43	Q680V7.1
RNF8	Q76064.1	RON	Q04912.1	ROPN1A	Q9BAT0.1*	ROH1	Q01973.1
RPA1	Q95602.1	RPL10A	P62906.1	RPL7A	P62424.1	RPS2	P15880.1
RPS6KA5	Q75382.1	RPSA	P08865.1	RQCD1	Q92600.1*	RRA52	P62070.1
RSLLD1	Q76021.1	RTBN	Q9B579.1	RUNX1	Q01196.1	RUNX2	Q13950.1
RYK	P34925.1	RMGB1	Q9NKE1.1*	SART2	Q9UL01.1	SART3	Q15020.1
SA5H1	Q94885.1	SCLO	P10909.1	SCRN1	Q12765.1	SDCBP	Q00560.1
SDF-1	P48061.1	SDHD	Q14521.1	SEC31A	Q94979.1	SEC3	Q9UGP8.1
5amaphorin 4D		SENG1	P04279.1*	SFN	P31947.1	SH2B2	Q14492.1
	Q92854.1						
SH2D1B	Q14796.1	SH3BP1	Q9Y3L3.1	SHB	Q15464.1	SHC3	Q82529.1
SIRT2	Q8IXJ6.1	SIVA1	Q15304.1	SRI	P12755.1	SLBP	A9UKW6.1
SLC22A10	Q633E4.1	SLC25A47	Q6Q0C1.1	SLC25A4	Q96C79.1	SLC45A3	Q96J72.1
SLC4A1AP	Q9BWU0.1	SLC6A1	Q860B4.1*	SLITRK6	Q9H3Y7.1	Sm23	P27701.1
SMAD5	Q99717.1	SMAD6	Q43541.1	SMO	Q99835.1	Sm3B	P61956.1
SKRPD1	P62314.1	SOS1	Q07899.1	SOX-2	P48431.1	SOX-E	P35712.1
SOX-11	P35716.1	SPAL7	Q15506.1*	SPACA3	Q8IXK5.1*	SPAG1	Q07617.1*
SPAG17	Q6Q759.1*	SPAG4	Q9NFK6.1*	SPAG6	Q75602.1*	SPAG8	Q99932.1*
SPAG9	Q60271.1*	SPANK1	Q9N826.1*	SPANKB	Q9N825.1*	SPANKC	Q9NY87.1*
SPANKD	Q9N8N6.1*	SPANKB	Q9TAD1.1*	SPANKN1	Q5VBR3.1*	SPANKO2	Q5ML70.1*
SPANKN3	Q9N709.1*	SPANKN4	Q5MCT0.1*	SPANKN5	Q5MCT0.1*	SPNTA19	Q755L4.1*
SPEF2	Q9C093.1*	SPI1	P17947.1	SPINLW1	Q95925.1*	SPO11	Q9Y3K1.1*
SRC	P12931.1	SSPN	Q14714.1	SBX-1	Q16304.1*	SBX-2	Q16305.1*
SBX-3	Q99909.1*	SBX-4	Q60224.1*	SBX-5	Q60225.1*	SBX-6	Q7RTT6.1*
SBX-7	Q7RPT5.1*	SBX-9	Q7RPT5.1*	ST18	Q60284.1	STAT1	P42224.1
STEAP1	Q9UHE8.1	STR11	Q15831.1	STR25	Q00506.1	STR3	Q13188.1
STK	Q9H668.1	SUPT7L	Q94864.1	Survivin	Q15392.1	SUV39H1	Q434E3.1
SYCE1	Q8N9B2.1	SYCE1	Q15431.1	SYCP3	Q8IXU3.1	SYT	Q15532.1
TA-4	Q96R18.1	TACC1	Q75410.1	TAF1B	Q53794.1	TAF4	Q00258.1
TAF7L	Q5B9L4.1*	TAG-1	Q02246.1*	TAL1	P17542.1	TAL2	Q16559.1
TAFEP	Q15533.1	TATI	P00995.1	TAX1BP3	Q14907.1	TBC1D3	Q8IEP1.1
TBP-1	P17980.1	TCL1A	P56279.1	TCL1B	Q95988.1	TDF	Q9BT92.1
TDRD1	Q9BET4.1*	TDRD4	Q9BET8.1*	TDRD6	Q60522.1*	TEXT5	Q96M29.1*
TEX101	Q9BT14.1*	TEX14	Q8IWB6.1*	TEX15	Q9BKT5.1*	TEXT8	Q6PEX7.1*
TF	P02787.1	TFDP3	Q5B910.1*	TFE3	P19532.1	TFEBR1	P36897.1
TGFER2	P37173.1	THBG	Q9P2T0.1*	TIE2	Q02763.1	TIPRL	Q75663.1
TLR2	Q60603.1	TMEFF1	Q8IYR6.1*	TMEFF2	Q90IK5.1*	TNFRM108	Q60XPF.1*
TNFRM127	Q75204.1	TNFRM12	Q66MS9.1*	TNC	P24921.1	TNFR5P17	Q02223.1
TNFR5P15	Q95150.1	TNR2	Q07912.1	TOMM34	Q15785.1	TOP2A	P11388.1
TOP2E	Q02880.1	TOR3A	Q9H497.1	TP73	Q15350.1	TPA1	SN543.1
TPG52	Q88CL5.1	TFI1	P60174.1	TF12	P41279.1	TPN4	P67936.1
TPO	P40225.1	TFPF2	P55282.1*	TPR	P12270.1	TPR	P56180.1*
TRAF5	Q00463.1	TRAG-3	Q9Y1P2.1*	TRGC2	P03986.1	TRIN24	Q15164.1
TRIM37	Q94972.1	TRIM6B	Q6AZ31.1	TRPM8	Q7EZM7.1	TRQA10	Q9BEM7.1*
TSF90	Q9DI38.1*	TSPAN6	Q43657.1	TBFT1	Q01534.1*	TSPY2	A6NED2.1*
TSPY3	Q6B019.1*	TSPY11	Q9H009.1	TBEX6	Q9BKA6.1*	TTC23	Q9W5X9.1
TTX	P33981.1*	TULP2	Q00295.1*	TUSC2	Q75996.1	TWEAK	Q43508.1
TKKIP	Q9H3M7.1	TYMS	P04818.1	TYR	P14679.1	U2 snRNP B	P08579.1
U2AF1	Q01081.1	UBD	Q15205.1	UBE2A	P49459.1	UBE2C	Q00762.1

UBE2V1 Q13404.1	UBE4B Q93155.1	UBR5 Q93071.1	UBXD5 Q37124.1
UPL1 Q94B74.1	UBI1 Q94763.1	UBLC10 Q178Y6.1	UBOC1 Q96K76.1
USP2 Q73604.1	USP4 Q13107.1	VAV1 P13498.1	VCH3A Q9NCK9.1
VEGFR1 P17948.1	VEGFR2 P33568.1	VHL P40337.1	VIN P38870.1
VWA5A Q00334.1	WHSC2 Q9H3P2.1	WISP1 Q93388.1	WNK2 Q9Y351.1
WNT10B Q00744.1	WNT3 P36703.1	WNT-3a P41221.1	W71 P19544.1
WWP1 Q9H0M0.1	XAGE-1 Q9BD64.1*	XAGE-2 Q96FT9.1*	XAGE-3 Q9WTF9.1*
XAGE-4 Q9WMD0.1	XAGE-5 Q9WMD0.1*	XBP1 P17861.1	XPO1 Q14980.1
XRCO3 Q43342.1	YE-1 P67809.1	YEATS4 Q93619.1	YES1 P07947.1
YKL-40 P36222.1	ZBTB7A Q93365.1	ZBTB7C A1YPR0.1	ZEB1 P37275.1
ZFYVE19 Q96K21.1	ZNF165 P49910.1*	ZNF185 Q13231.1	ZNF217 Q73362.1
ZNF320 A2ERDB.1	ZNF395 Q9HBM7.1	ZNF645 Q9N7E2.1*	ZUBA1 Q37457.1
ZW10 Q43264.1	ZWINT Q93229.1		
Таблица 2 – СПИСОК НАЗВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫХ АНТИГЕНОВ С СООТВЕТСТВЕННЫМИ ЧИСЛАМИ ДОСТУПА. STAs = жирный и *			
	3T4 Q13641.1	A1BG P04217.1	A33 Q99795.1
AOCALT Q9NFC4.1	AAC7 P01011.1	AAC Q9M6E9.1	ABI1 Q812P0.1
ABI2 Q9NY89.1	ABL1 P00319.1	ABL-BCR Q8NUC3.1	ABIM3 Q94929.1
ABLL P42684.1	ABTB1 Q969K4.1	ACACA Q13095.1	ACB04 Q9MCO6.1
ACO1 P21399.1	ACRBP Q8NEB7.1	ACTL6A Q96019.1	ACTL8 Q9H568.1
ACTK4 Q43707.1	ACVR1 Q04771.1	ACVR1B P36896.1	ACVR2B Q13705.1
ACVRL1 P37023.1	ACS2B Q68CK6.1	ACSL3 Q9ULC5.1	ADAM-15 Q13444.1
ADAM17 P78336.1	ADAM2 Q99965.1	ADAM29 Q9UKF3.1	ADAM7 Q9H209.1
ADAP1 Q73689.1	ADFP Q99541.1	ADGRA3 Q8IWK6.1	ADGRF1 Q37601.1
ADGRF2 Q8IEF7.1	ADGR12 Q93490.1	ADHFE1 Q8IWM9.1	AEN Q9WTF8.1
AFP1 P51B23.1	AFF4 Q9UHB7.1	AFP P02771.1	AGAP2 Q99490.1
AGO1 Q9UL18.1	AGO3 Q9H9C7.1	AGO4 Q9HCK3.1	AGR2 Q95994.1
AIFM2 Q9BRQB.1	AIM2 Q14862.1	AKAP-13 Q12902.1	AKAP-3 Q75969.1
AKAP-4 Q5JQC9.1	AKIP1 Q9NQ31.1	AKT1 P31749.1	AKT2 P31761.1
AKT3 Q9Y243.1	ALDH1A1 P00332.1	ALK Q9UM73.1	ALKBK1 Q13686.1
ALPK1 Q96QPI.1	AMIGO2 Q865J2.1	ANG2 Q13123.1	ANKRD45 Q372P3.1
ANQ1 Q5XXA6.1	ANP32A P39687.1	ANXA2 P07335.1	APC P23054.1
APEK P13798.1	APQAZ P02632.1	APOD P03090.1	APOL1 Q14791.1
AR P10273.1	ARAF P10398.1	ARF41 P49703.1	ARHGEP5 Q12774.1
ARID3A Q99836.1	ARID4A P29374.1	ARL6IP5 Q75913.1	ARNC3 B4DX53.1
ARNC8 Q8IUR7.1	ARTC1 P32961.1	ARX Q96Q53.1	ATAD2 Q6PL18.1
ATIC P31939.1	AURKC Q9UQB9.1	AXIN1 Q13169.1	AXL P30530.1
BAAT Q14032.1	BAFF Q9Y273.1	BAGE-1 Q13072.1	BAGE-2 Q86Y30.1
BAGE-3 Q86Y29.1	BAGE-4 Q86Y28.1	BAGE-5 Q86Y27.1	BAI1 Q14514.1
BAL P19833.1	BALF2 P03227.1	BALF4 P03188.1	BALF5 P03198.1
BARF1 P03228.1	BBRF1 P03213.1	BCAN Q96CM7.1	BCAP31 P31572.1
BCL-2 P10413.1	BCL2L1 Q07817.1	BCL6 P41182.1	BCL9 Q00512.1
BCR P11274.1	BCRF1 P03180.1	BCLF3 P03224.1	BCLF4 P13288.1
BHLF1 P03181.1	BHRF1 P03182.1	BILF1 P03208.1	BILF2 P03218.1
BIK1 Q00499.1	BING-4 Q13213.1	BIRC7 Q96CA5.1	BILF1 P03240.1
BLLF2 P03199.1	BMI1 P33226.1	BMLF1 Q04360.1	BNPR1B Q00238.1
BMRF1 P03191.1	BNLF2a P0C739.1	BNLF2b Q8AZJ3.1	BNRF1 P03179.1
BRAP1 P13036.1	BRD4 Q60885.1	BRD7 Q5BF21.1	BRI3BP Q8WY22.1
BRINP1 Q60477.1	BRLF1 P03209.1	BTBD2 Q9BX70.1	BUB1B Q60566.1
BVRP2 P03234.1	BXLF1 P03177.1	BZLF1 P03206.1	C13orf160 Q734M0.1
CA 12-5 Q8NWX17.1	CA 19-9 Q969X2.1	CA195 Q5TC92.1	CAS Q16790.1
CABYR Q73932.1	CADM4 Q8NFX8.1	CAGE1 Q8CT20.1	CALCA P01268.1
CALR3 Q96L12.1	CAN P33638.1	CASC3 Q13234.1	CASC5 Q9NCG1.1
CASP5 P51B78.1	CASP8 Q14790.1	CBFA2T2 Q43439.1	CBFA2T3 Q75081.1
CEL P22681.1	CELB Q13191.1	CC3 Q9BUP3.1	CCDC110 Q8TB20.1
CCDC33 Q8N386.1	CCDC36 Q8IYAS.1	CCDC6 Q16204.1	CCDC62 Q6P9P0.1
CCDC68 Q9H2F9.1	CCDC83 Q8INFP.1	CCL13 Q99616.1	CCL2 P13500.1
CCL7 P00098.1	CCNA1 P78396.1	CCNA2 P20248.1	CCNB1 P14635.1

CCND1	P44385.1	CCNE2	Q96020.1	CCNI	Q14094.1	CCNL1	Q9UK58.1
CCR2	P41597.1	CD105	P17813.1	CD123	P26951.1	CD13	P15144.1
CD133	Q43490.1	CD137	Q07011.1	CD138	P18827.1	CD157	Q10588.1
CD15A	P08637.1	CD178	P48023.1	CD19	P15391.1	CD194	P51679.1
CD2	P06729.1	CD20	P11836.1	CD21	P20023.1	CD22	P20273.1
CD229	Q9HBC7.1	CD23	P06734.1	CD27	P26842.1	CD28	P10747.1
CD30	P28908.1	CD317	Q10589.1	CD33	P20138.1	CD350	Q9ULW2.1
CD3E	P16671.1	CD37	P11049.1	CD4	P01730.1	CD40	P25942.1
CD40L	P29965.1	CD45	P08575.1	CD47	Q08722.1	CD51	P06756.1
CD52	P31358.1	CD55	P08174.1	CD61	P05106.1	CD70	P32970.1
CD74	P08922.1	CD75	P15907.1	CD79B	P40259.1	CD80	P33681.1
CD8E	P42081.1	CD8a	P01732.1	CD8e	P10966.1	CD85	P25945.1
CD98	P08195.1	CDC123	Q75794.1	CDC2	P06493.1	CDC27	P30250.1
CDC73	Q6P1J9.1	CDCA1	Q9BXD4.1	CDCP1	Q9H3V8.1	CDH3	P22423.1
CDK2AP1	Q14519.1	CDR4	P11802.1	CDR7	P50613.1	CDKN1A	P38935.1
CDKX2A	P27771.1	CEA	P06731.1	CEACAM1	Q86UE4.1	CENPK	Q9B516.1
CEP162	Q5TBB0.1	CEP290	Q15078.1	CEP55	Q53E34.1	CTL1	P23628.1
CK3L2	Q15782.1	CHEK1	Q14757.1	CR2	P19784.1	CLCA2	Q9UCQ9.1
CLCCX	Q15516.1	CLPP	Q16740.1	CNC4	P56277.1	CNLE6	Q96756.1
CO-029	P19075.1	COTL1	Q14019.1	COX2	P35354.1	COX6B2	Q6YFQ2.1
CPSP1	Q10570.1	CPXCR1	Q8N123.1	CREBL2	Q60519.1	CRCG1	Q75629.1
Cripco	P13385.1	CRISP2	P16562.1	CRX	P46109.1	CRKL	P46109.1
CRLP2	Q9HC73.1	CSAGE	Q6PB30.1	CT45	Q5HYN5.1	CT45A2	Q5DJT8.1
CT45A3	Q8NHU0.1	CT45A4	Q8N7B7.1	CT45A5	Q6NSH3.1	CT45A6	P0DMU7.1
CT46	Q86X24.1	CT47	Q5JQC4.1	CT47B1	P0C2P7.1	CT4E2	Q66TE6.1
CTAGE5	Q15320.1	CTCF1	Q8NI51.1	CTDSP2	Q14595.1	CTGF	P29279.1
CTLA4	P16410.1	CTNNA2	P26232.1	CTNNA1	P35222.1	CTNND1	Q60716.1
CTSK	P09668.1	CTSP1	A0R2H4.1	CTTN	Q14247.1	CXCR4	P61073.1
CXorf14B	Q8MUE5.1	CXorf61	Q5H943.1	Cyclin-E	P24964.1	CYP11B1	Q16678.1
CypB	P23284.1	CYR61	Q00622.1	CS1	P28290.1	CSAG1	Q6PB30.1
CSDE1	Q75534.1	CSF1	P09603.1	CSF1R	P07333.1	CSF3R	Q99062.1
CSK	P41240.1	CSR23	Q8NEV1.1	DAPK3	Q43293.1	DAI1	Q9NQ23.1
DBPC	Q9Y2T7.1	DCAF12	Q5T6F0.1	DCT	P40126.1	DCUK1D1	Q96GG9.1
DCUR103	Q8INE4.1	DDR1	Q08345.1	DDX3X	Q00571.1	DDX6	P26196.1
DEDD	Q75618.1	DER	P35659.1	DENR	Q43593.1	DEPDC1	Q57B30.1
DEKRA5	Q60443.1	DEAT2	Q96PD7.1	DHFR	P00374.1	DEK1	Q94907.1
DKK3	Q9UBF4.1	DEK11	Q9UR85.1	DLEU1	Q43261.1	DNMT1	Q9UCM3.1
DNMT1	Q9Y3R6.1	DNAJB8	Q8NHS0.1	DNAJC8	Q75937.1	DNMT3A	Q9Y6K1.1
DPPA2	Q727J5.1	DR4	Q00220.1	DR5	Q14763.1	DRG1	Q9Y296.1
DSCR8	Q96T75.1	E2F3	Q00716.1	E2F6	Q75461.1	E2F8	A0AVK6.1
EBNA1	P03211.1	EBNA2	P12978.1	EBNA3	P12977.1	EBNA4	P03203.1
EBNA6	P03204.1	EBNA-1P	Q8AZK7.1	E-cadherin	P12930.1	ECT2	Q9H8V3.1
ECTL2	Q00858.1	EDAG	Q9BXL5.1	EEF2	P13639.1	EFNA1	P20827.1
EP5	Q43281.1	EFTUD2	Q15029.1	EGFL7	Q9UH71.1	EGFR	P00533.1
EIF4	Q14681.1	EIF4EBP1	Q13541.1	ELF3	P78545.1	ELF4	Q99607.1
ELCVL4	Q9GZR5.1	EMP1	P54849.1	ENAH	Q8N857.1	Endostatin	Q9HCW0.1
ENG1	P06733.1	ENG2	P09104.1	ENG3	P13929.1	ENTPD5	Q75356.1
EPCAM	P16422.1	EPHA2	P29317.1	EPHA3	P29320.1	EPHE2	P29323.1
EPHB4	P54760.1	EPHB6	Q15197.1	EPSS	Q12929.1	ERBB3	P21860.1
ERBB4	Q13303.1	EREG	Q14944.1	ERG	P11308.1	ERVK-18	Q42043.1
ERVK-19	Q71037.1	ESR1	P03372.1	ETAA1	Q9NY74.1	ETS1	P14921.1
ETS2	P15036.1	ETV1	P50549.1	ETV3	P41161.1	ETV6	P41212.1
EVI5	Q60447.1	ENSR1	Q01844.1	EYAZ	Q00167.1	EZH2	Q15910.1
FABP7	Q15540.1	FAM133A	Q8N9E0.1	FAM13A	Q94998.1	FAM46D	Q9NEK8.1
FAM58BP	P0C7Q3.1	FAMCC	Q15297.1	FATE1	Q969F0.1	FBOXD39	Q9N4E4.1
FBN11	Q9URB1.1	FCHSD2	Q94868.1	FER	P16591.1	FES	P07332.1
FEV	Q99581.1	FGF10	Q15520.1	FGF23	Q9GZV9.1	FGF3	P11487.1

PCP4	P08620.1	PCF3	P12034.1	PCFR1	P11362.1	PCFR2	P21802.1
PCPR3	P22607.1	PCFR4	P22455.1	PCR	P09769.1	FLI1	Q01543.1
PLT3	P36888.1	PMNL1	Q93466.1	PMID	Q06829.1	PMR1B	Q9N0W7.1
PL1	P02731.1	PL14	Q9NPS4.1	PNIP2	Q9P279.1	PLR1	P13328.1
POS	P01100.1	PosB	P33539.1	POS11	P13407.1	POX1	Q08050.1
POM01	Q12778.1	POM03	Q43524.1	PRAT1	Q92837.1	PRND3	A2A2Y4.1
PSIP1	Q8NA03.1	PSIP2	Q5CZC0.1	PST13	Q93633.1	PTH117	Q9BXU8.1
PURDC2	Q9BNH2.1	FUS	P33637.1	POT1	P19326.1	FUT3	P21217.1
PTK	P06241.1	CAR2	Q9UQC2.1	GADD45C	Q93237.1	CAGE-1	Q13065.1
GAGE12B/C/D/E		GAGE12F	P0CL80.1	GAGE12G	P0CL81.1	GAGE12H	A6NDE8.1
	A11429.1						
GAGE12I	P0CL82.1	GAGE12J	A6NER3.1	GAGE-2	Q6N746.1	GAGE-3	Q13067.1
GAGE-4	Q13068.1	GAGE-5	Q13069.1	GAGE-6	Q13070.1	GAGE-7	Q76087.1
GAGE-8	Q9UEN3.1	GALGT2	Q00973.1	GAS7	Q60861.1	CAS3	Q9MWH4.1
GATA-3	P23771.1	CBU4-3	Q387J7.1	GCDFF-15		CFAP	P14136.1
				P12273.1			
GPI1	Q99684.1	Chrelin	Q9UBU3.1	GHSR	Q92847.1	GIPC1	Q14908.1
GTRA	Q9Y3U3.1	GRAP1	Q3VSY0.1	GLI1	P08151.1	Glypican-3	
							P31654.1
GML	Q99443.1	GNA11	P29992.1	GNAQ	P30148.1	GNB2L1	P63244.1
GOLGA3	Q8TBA6.1	gp100	P40967.1	gp73	P17643.1	Gp96	P14625.1
GPAT2	Q8MU12.1	GPATCH2	Q9NW73.1	GPC-3	P31654.1	CPNMB	Q14955.1
GPR143	P51810.1	GPR85A	B7ZAG6.1	GRB2	P62993.1	GRF78	P11021.1
GUCY1A3	Q02108.1	H3F3A	P84243.1	HAGE	Q9NXX2.1	HAMP	P01150.1
HBEGF	Q99073.1	hCG-beta		HDAC1	Q13547.1	HDAC2	Q92769.1
		P01233.1					
HDAC3	Q13379.1	HDAC4	P36524.1	HDAC5	Q9UQL6.1	HDAC6	Q9UBN7.1
HDAC7	Q8MU14.1	HDAC8	Q9BY41.1	HDAC9	Q9UKV0.1	HEATR1	Q9H583.1
Hepsin	P03981.1	Her2/neu		HERC2	Q93714.1	HERV-K104	
		P04626.1					P61576.1
HEXB	P07686.1	HEXIM1	Q94992.1	HGRGB	Q9Y5A9.1	HIPK2	Q9H2X6.1
HJURP	Q8NCO3.1	HMG81	P09429.1	HMOX1	P09601.1	HNRPL	P14866.1
HOM-TES-B3		HORMAD1	Q86X24.1	HORMAD2	Q8N7B1.1	HPSE	Q9Y251.1
	Q9P127.1						
HPV16 E6		HPV16 E7		HPV18 E6		HPV18 E7	
	P03126.1		P03129.1		P06463.1		P06788.1
HRA5	P01112.1	HSD17B13		HSP103	Q92598.1	HSP60	P10809.1
		Q7Z5P4.1					
HSPA1A	P08107.1	HSPB9	Q9BQ56.1	HST-2	P10767.1	H7001	Q27B18.1
HTERT	Q14746.1	HUS1	Q60921.1	ICAM-1	P03362.1	IDH1	Q75874.1
IDO1	P14902.1	IER3	P46695.1	IGF1R	P08069.1	IGF511	Q5BX21.1
IL13RA2	Q14627.1	IMP-3	Q9NV31.1	ING3	Q9NXX8.1	INPPL1	Q15357.1
INTS6	Q9UL03.1	IRF4	Q15306.1	IRS4	Q14654.1	ITGB5	P08688.1
ITGB8	P26012.1	ITPA	Q9BY32.1	ITPR2	Q14571.1	JAK2	Q60674.1
JAK3	P52333.1	JARID1B	Q9UGL1.1	JAZF1	Q86V26.1	JNK1	P45983.1
JNK2	P45984.1	JNK3	P33779.1	JTB	Q76095.1	JUN	P03412.1
JUP	P14923.1	R19	P08727.1	KAG1	Q9UBP9.1	Kallikrein 14	
							Q9P0G3.1
Kallikrein 4		KAT6A	Q92794.1	KDM1A	Q60341.1	KDM5A	P29375.1
	Q9Y3K2.1						
KIAA0100		KIAA0336		KIAA1199		KIAA1641	
	Q14667.1	QBINJ2.1		Q8NUJ3.1		A6QL64.1	
KIF11	P52732.1	KIF18	Q60333.1	KIF20A	Q93235.1	KIT	P10721.1
KLP4	Q43474.1	KLHL41	Q60662.1	KLR10	Q43240.1	KMT2D	Q14686.1
KOCL	Q00425.1	K-ras	P01116.1	KRIT1	Q00322.1	KW-12	P62913.1
KW-2	Q96R50.1	KW-3 (SEBD4)		KW-7	Q73475.1	L1CAM	P32004.1
		Q9H0Z9.1					
LS3	Q96EL3.1	LE	Q9BT74.1	LAC3	P18627.1	Lage-1	Q75638.1
LATS1	Q93B33.1	LATS2	Q9NRN7.1	LCMT2	Q60294.1	LCP1	P13796.1
LDHC	P07864.1	LDLE	P01130.1	LEMD1	Q68C75.1	Leongsin	Q57DF6.1
LETMD1	Q6P1Q0.1	LGALS3BP		LGALS9	Q00214.1	LIN7A	Q14910.1
		Q08280.1					

LIP1	Q6XEB0.1	LIV-1	Q13433.1	LLGL1	Q13334.1	LMO1	P25880.1
LMO2	P23791.1	LMP1	P03230.1	LMP2	P13285.1	LOC647107	
LOXL2	Q9Y4R0.1	LRP1	Q07954.1	LRRM2	Q75325.1	Q9TA15.1	
LTK	P29376.1	LZTS1	Q9Y250.1	LY6K	Q17RY6.1	LYF	P02788.1
LYPD6B	Q8NI32.1	MAEA	Q713Y9.1	MAEL	Q96JY0.1	LYN	P07948.1
MAFF	Q9ULX9.1	MAFG	Q13325.1	MAFK	Q60675.1	MAF	Q75444.1
MAGE-A10		MAGE-A11		MAGE-A12		MAGE-A1	P43355.1
P43363.1		P43364.1		P43365.1		MAGE-A2	P43356.1
MAGE-A2B		MAGE-A3	P43357.1	MAGE-A4	P43358.1	MAGE-A5	P43359.1
Q6P448.1		MAGE-A8	P43361.1	MAGE-A9	P43362.1	MAGE-B1	P43366.1
MAGE-A6	P43360.1	MAGE-B3	Q13480.1	MAGE-B4	Q13481.1	MAGE-B5	Q9B281.1
MAGE-B2	Q13479.1	MAGE-C1	Q60732.1	MAGE-C2	Q9UBF1.1	MAGE-C3	Q87091.1
MAGE-B6	Q8N7X4.1	MANF	P53145.1	MAP2K2	P36507.1	MAP2K7	Q14733.1
mammaglobin-A							
Q13296.1							
MAP3K7	Q43318.1	MAP4K3	Q9Y4K4.1	MART1	Q16655.1	MART-2	Q5VTY9.1
MAS1	P44201.1	MC1R	Q01726.1	MCAK	Q99661.1	MCIF2	P10911.1
MCF2L	Q13068.1	MC1L	Q07820.1	MCT51	Q9ULC4.1	MCSP	Q6UVK1.1
MDK	P21741.1	MDM2	Q00997.1	MDM4	Q13151.1	ME1	P48163.1
ME491	P08962.1	MECOM	Q03112.1	MELK	Q14690.1	MEN1	Q00255.1
MERTK	Q12866.1	MET	P08591.1	MFGEB	Q08431.1	MEHA51	Q9Y4C4.1
MF12	P08582.1	MGAT5	Q09329.1	Midkine	P21741.1	NIF	P14174.1
MXI67	P46013.1	MLH1	P40692.1	MLL	Q03164.1	NLIT1	Q03111.1
MLLT10	P53197.1	MLLT11	Q13015.1	MLLT3	P42568.1	NLIT4	P53196.1
MLLT5	P53198.1	MMP14	P50281.1	MMP2	P08253.1	NMDP	P09237.1
MMP9	P14780.1	MOR3B	Q86TA1.1	MORC1	Q86VD1.1	NPHOSPH1	
						Q96Q89.1	
MPL	P40238.1	MEAS	Q14807.1	MRF1	P33527.1	MRF3	Q15438.1
MPL2B	Q13084.1	MEPL30	Q8TCC3.1	MRF511	P82912.1	MSLN	Q13421.1
MTA1	Q13330.1	MTA2	Q94776.1	MTA3	Q987C8.1	MYCF1	P56278.1
MT551	Q43312.1	MUC-1	P15941.1	MUC-2	Q02917.1	MUC-3	Q02545.1
MUC-4	Q99102.1	MUC-5AC	P98099.1	MUC-6	Q6N4X9.1	MUM1	Q27AX8.1
MUM2	Q9Y3R8.1	MYB	P10242.1	MYC	P01106.1	MYCL	P12524.1
MYCLF1	P12525.1	MYCN	P04198.1	MYD88	Q99836.1	MYEOV	Q96E24.1
MYO1B	Q43795.1	MAB8-A	P0C5K6.1	NAE1	Q13564.1	Napsin-A	
						Q96009.1	
NATE	Q93015.1	NBAS	A2RRP1.1	NBPF12	Q5TAG4.1	NCOA4	Q13772.1
NDC80	Q14777.1	NDOF2	Q93298.1	Nectin-4		NEN2	P51955.1
				Q96NY8.1			
NEMP	Q60524.1	NENF	Q9DMX5.1	NEURL1	Q76050.1	NFIB	Q00712.1
NPYX2	Q00633.1	NP-X1	Q12986.1	NYFC	Q13952.1	NGAL	P90188.1
NREP	Q6INH7.1	NKG2D-L1		NKG2D-L2		NKG2D-L3	
		Q9B2M6.1		Q9B2M5.1		Q9B2M4.1	
NKG2D-L4		NEX3.1	Q99801.1	NLCN4X	Q8N0W4.1	NLRP4	Q96MG2.1
Q8TD07.1							
NMT	P40261.1	NOL4	Q94B18.1	NOTCH2	Q04721.1	NOTCH3	Q9UM47.1
NOTCH4	Q99466.1	NOV	P48745.1	KPM1	P06748.1	NRE6A1	Q15486.1
N-RAS	P01111.1	NRCAN	Q92823.1	KRP1	Q14786.1	NSE1	Q96XK4.1
NSE2	Q96BN1.1	NTRK1	P04629.1	KUAF1	Q60285.1	NUCC2	Q68CJ6.1
NXF2	Q9GZY0.1	NXF2B	Q5JRM6.1	KY-BR-1		NYD-TSPC	
				Q9BXX3.1		Q9BWV7.1	
NY-ESO-1		NY-MEL-1		OCA2	Q04671.1	ODF1	Q14990.1
P78358.1		P57729.1					
ODF2	Q5BJF6.1	ODF3	Q96F09.1	ODF4	Q2MZE3.1	OGG1	Q15527.1
OGT	Q13294.1	OIP5	Q43482.1	OS9	Q13439.1	OTOA	Q05BW7.1
OX40	P43489.1	OX40L	P23510.1	P53	P04637.1	P56-LOC	P06239.1
PA2G4	Q9UQB0.1	PAGE1	Q75459.1	PAGE2	Q7EZX2.1	PAGE2B	Q5JRK9.1
PAGE3	Q5JUR9.1	PAGE4	Q60829.1	PAGE5	Q96GU1.1	PAK2	Q13177.1
PAH01	I0J062.1	PAP	Q06141.1	PAPOLC	Q9BWT3.1	PARK2	Q60260.1
PARK7	Q99497.1	PARP12	Q9H0J9.1	PAS01	Q8IV76.1	PAX3	P23760.1
PAX5	Q02548.1	PBF	P00751.1	PBB	Q96KB5.1	PBX1	P40424.1

PCDC1 Q13116.1	PCM1 Q13134.1	PCNX12 A6NKB3.1	PDCFB P01127.1
PDGFRA P16234.1	PEPP2 Q9HAU0.1	PGF P49763.1	PCN1 P00558.1
PHLOA3 Q8Y3J3.1	PHLPP1 Q60346.1	PIAS1 Q73923.1	PIA52 Q73928.1
PIK3CA P42336.1	PIR3CD Q00329.1	PIR3R2 Q00459.1	PIM1 P11309.1
PIM2 Q9P1W9.1	PIM3 Q86V86.1	PIR Q00623.1	PIWIL1 Q86J94.1
PIWIL2 Q8TC59.1	PIWIL3 Q7E3X3.1	PIWIL4 Q7E3X4.1	PMN3 Q6P5E2.1
PLA2G16 P53816.1	PLAC1 Q9HBJ0.1	PLAG1 Q6DJ79.1	PLEKHC3 Q94827.1
PLK3 Q9H4B4.1	PLS3 P13797.1	PLVAP Q98X97.1	PLXNB1 Q43157.1
PLXNB2 Q13031.1	PML P29590.1	PML-BARR Q96QH2.1	POWER Q6S8J7.1
POTEB Q6S3H4.1	POTEC B2RU33.1	POTED Q86YR6.1	POTEE Q6S8J3.1
POTEG Q6S3H3.1	POTEH Q6S345.1	PP2A P63131.1	PPAPDC1B Q9NEB5.1
PPFIA1 Q13136.1	PPIC Q13427.1	PPP2R1B P30134.1	PRAME P78395.1
PRDX3 P30044.1	PRRRA1 Q13131.1	PRRC1 P41743.1	PRN1 P04553.1
PRM2 P04334.1	PRMT3 Q60679.1	PRMT6 Q96LAS.1	PDL1 Q9NEQ7.1
PROM1 Q43490.1	PRSS34 Q6PEW0.1	PRSS33 Q6UMB4.1	PRTH3 P24158.1
PRUNE Q86TF1.1	PRUNE2 Q8MU73.1	PSA P07288.1	PSCA D3DW16.1
PSMA Q04609.1	PSMD10 Q73832.1	PSCR Q9H233.1	PSP-94 Q1LE09.1
PTEK P60484.1	PTH-PP P12272.1	PTR6 Q13992.1	P7PK20A Q4JDL3.1
PTPRK Q13262.1	PTPR3 P23471.1	PTTG-1 Q93997.1	P7TG2 Q9NEM5.1
PTTG3 Q9NEM4.1	PXDNL A1RX92.1	RAB11FIP3 Q73134.1	RAB8A P61006.1
RAD1 Q60671.1	RAD17 Q73943.1	RAD31C Q43302.1	RAF1 P04049.1
RAGE-1 Q9UQ07.1	RAP1A P62B34.1	RARA P10276.1	RAS5P10 A6NKH9.1
RBL1 P06400.1	RBL2 Q08999.1	RBM46 Q8TBY0.1	BBP4 P02753.1
RCA51 Q00339.1	RCVRN P33243.1	RECQL4 Q94761.1	RET P07949.1
RC522 Q8NE09.1	RC53 Q13339.1	RHAMM Q73330.1	RhoC P08134.1
RHOXF2 Q9BQY4.1	RL31 P62888.1	RNASE72 Q00394.1	RNF43 Q68DV7.1
RHP8 Q76064.1	RON Q04912.1	ROPN1A Q9HA70.1	ROR1 Q01973.1
RPA1 Q93602.1	RPL10A P62906.1	RPL7A P62424.1	RPS2 P13880.1
RP56KA3 Q733B2.1	RPSA P08B65.1	RQC01 Q92600.1	RRA52 P62070.1
RSL1D1 Q76021.1	RTN Q98579.1	RUNX1 Q01196.1	RUNX2 Q13950.1
RYK P34923.1	SAGE1 Q9NWX1.1	SART2 Q9UL01.1	SART3 Q13020.1
SASX1 Q94885.1	SCLU P10909.1	SCRN1 Q12763.1	SDCBP Q00560.1
SDF-1 P48061.1	SDHD Q14321.1	SEC31A Q94979.1	SEC63 Q9UGP8.1
Semaphorin 4D Q92834.1	SEMG1 P04279.1	SFN P31947.1	SH2B2 Q14492.1
SH2D1B Q14796.1	SH3BP1 Q9Y3L3.1	SHB Q13464.1	SHC3 Q92529.1
SIRT2 Q8IXJ6.1	SIVA1 Q13304.1	SRI P12753.1	SIBP A9UHW6.1
SLOC22A10 Q63ZE4.1	SLOC23A7 Q6Q0C1.1	SLOC33A4 Q96C79.1	SLOC45A3 Q96JT2.1
SLOC4A1AP Q9BMU0.1	SLOC6A1 Q86UC4.1	SLITRK6 Q9H3Y7.1	Sm23 P27701.1
SMAD3 Q99717.1	SMAD6 Q43341.1	SMO Q99933.1	Sm3B P61956.1
SNRPD1 P62314.1	SOS1 Q07889.1	SOX-2 P48431.1	SOX-E P35712.1
SOX-11 P33716.1	SPA17 Q13306.1	SPACA3 Q8IXA3.1	SPAG1 Q07617.1
SPAG17 Q6Q739.1	SPAG4 Q9NPE6.1	SPAG6 Q73602.1	SPAG8 Q99932.1
SPAG9 Q60271.1	SPANXA1 Q9NS26.1	SPANXB Q9NS23.1	SPANXC Q9NY87.1
SPAKXD Q9BXN6.1	SPANXE Q8TAD1.1	SPANXN1 Q5VSR9.1	SPASG02 Q3KJ10.1
SPANXN3 Q3MJ09.1	SPANXN4 Q3MJ08.1	SPANXN5 Q3MJ07.1	SPATA19 Q72504.1
SPEP2 Q9C093.1	SPI1 P17947.1	SPINLM1 Q93923.1	SPD11 Q9Y5X1.1
SRC P12931.1	SSPN Q14714.1	SSX-1 Q16384.1	SSX-2 Q16385.1
SSX-3 Q99909.1	SSX-4 Q60224.1	SSX-5 Q60223.1	SSX-6 Q7RTT6.1
SSX-7 Q7RTT5.1	SSX-8 Q7RTT3.1	ST18 Q60284.1	STAT1 P42224.1
STEAP1 Q9UHEB.1	STE11 Q13831.1	STR23 Q00306.1	STR3 Q13188.1
STK Q9H668.1	SUPT7L Q94864.1	Survivin Q13392.1	SUV39K1 Q43463.1
SYCE1 Q8NDS2.1	SYCP1 Q13431.1	SYCP3 Q8I3U3.1	SYT Q13532.1
TA-4 Q96R18.1	TACC1 Q73410.1	TAF1B Q33794.1	TAF4 Q00268.1
TAF7L Q5H914.1	TAG-1 Q02246.1	TAL1 P17542.1	TAL2 Q16559.1
TAPBP Q13333.1	TATI P00995.1	TAX1BP3 Q14907.1	TBC1D3 Q8I2P1.1

TBP-1	P17980.1	TCL1A	P36279.1	TCL1B	Q95988.1	TDHP	Q9BT92.1
TDRD1	Q98XT4.1	TDRD4	Q98XT9.1	TDRD6	Q60522.1	TEKTS	Q96M29.1
TEX101	Q98Y14.1	TEX14	Q8IN86.1	TEX15	Q98XT5.1	TEX38	Q6PEX7.1
TF	P02787.1	TFDP3	Q3H910.1	TFE3	P19532.1	TCFBR1	P36897.1
TCFBR2	P37173.1	THEG	Q9P270.1	TIE2	Q02763.1	TIPRL	Q75663.1
TLR2	Q60603.1	TMEFF1	Q8IYR6.1	TMEFF2	Q9UIK5.1	TNEM108	Q6UXP1.1
TNEM127	Q75204.1	TMPS12	Q86NS5.1	TNC	P24821.1	TNFR5P17	Q02223.1
TKF5F15	Q95150.1	TNR2	Q07912.1	TCMM34	Q15795.1	TOP2A	P11388.1
TOP2E	Q02880.1	TOR3A	Q9H497.1	TP73	Q15350.1	TPA1	8N543.1
TPG52	Q68CL5.1	TP11	P60174.1	TP12	P41279.1	TPM4	P67936.1
TPQ	P40225.1	TPFP2	P39282.1	TPR	P12270.1	TPTE	P56180.1
TRAF5	Q00463.1	TRAC-3	Q9Y3P2.1	TRCC2	P03986.1	TRIN24	Q15164.1
TRIM37	Q94972.1	TRIM6B	Q6AE31.1	TRPM8	Q782W7.1	TSCA10	Q9B2W7.1
TSP50	Q9UI38.1	TSPAN6	Q43657.1	TSPY1	Q01334.1	TSPY2	A6NKK2.1
TSPY3	Q68019.1	TSPY11	Q9H009.1	TSSK6	Q9BXA6.1	TTC23	Q5W5X9.1
TTK	P33981.1	TULP2	Q00295.1	TUSC2	Q75896.1	TWEAK	Q43508.1
TXKIP	Q9H3M7.1	TYMS	P04818.1	TYR	P14679.1	UZ	gLRKP B P08579.1
UZAF1	Q01081.1	UBD	Q15205.1	UBE2A	P49459.1	UBE2C	Q00762.1
UBE2V1	Q13404.1	UBE4B	Q95155.1	UBR5	Q95071.1	UBXD5	Q57124.1
UPL1	Q94874.1	URI1	Q94763.1	URLC10	Q17RY6.1	URDC1	Q96K76.1
USP2	Q75604.1	USP4	Q13107.1	VAV1	P15499.1	VCK3A	Q9N5X9.1
VEGFR1	P17948.1	VEGFR2	P35968.1	VHL	P40337.1	VIM	P08670.1
VWA5A	Q00534.1	WHSC2	Q9H3P2.1	WISP1	Q95388.1	WNK2	Q9Y351.1
WNT10B	Q00744.1	WNT3	P36703.1	WNT-3a	P41221.1	WT1	P19544.1
WWP1	Q9H0M0.1	XAGE-1	Q9HD64.1	XAGE-2	Q96C79.1	XAGE-3	Q9WTP9.1
XAGE-4	Q8WMM0.1	XAGE-5	Q8WNN1.1	XBP1	P17861.1	XPO1	Q14980.1
XPOC3	Q43542.1	YE-1	P67809.1	YEATS4	Q95619.1	YES1	P07947.1
YKL-40	P36222.1	ZBTB7A	Q95365.1	ZBTB7C	ALYPR0.1	ZEB1	P37275.1
ZFYVE19	Q96R21.1	ZNF165	P49910.1	ZNF185	Q15231.1	ZNF217	Q75362.1
ZNF320	A2RR08.1	ZNF395	Q9HBN7.1	ZNF645	Q8N7E2.1	ZUBR1	Q57457.1
ZW10	Q43264.1	ZNIN7	Q95229.1				

Таблица 3 – СПИСОК НОМЕРОВ ДОСТУПА ДЛЯ ВИРУСНЫХ АНТИГЕНОВ ИЗ IEDB

	Q76R62.1	P03182.1	P09258.1	P09310.1	P03227.1	P89466.1	P04601.1
P13285.1	P09991.1	P03468.1	A273Q0.1	P0C6X7.1	P89448.1	P12978.1	P09257.1
P80641.1	P14075.1	Q01785E7.1	Q01023.1	P03188.1	P04585.1	P0C767.1	P12977.1
P89467.1	Q9WB50.1	Q00583.1	P04591.1	P03211.1	9628706.1	P03460.1	P0B666.1
P03485.1	Q04360.1	Q913Y7.1	P89449.1	Q81871.1	P03452.1	P17763.1	P89430.1
P03410.1	P04012.1	P27958.1	Q6WB99.1	P25212.1	Q9P271.1	P68593.1	P03203.1
P29996.1	9629374.1	P59633.1	Q42053.1	P0C6L3.1	P59635.1	Q9Y2M9.1	Q6WB95.1
P10233.1	P89475.1	Q6WB98.1	Q6SW67.1	Q77FA0.1	P0CK17.1	P59594.1	1980491.1
P14079.1	P15423.1	1891762.1	P09259.1	P09269.1	Q77Q38.1	Q786F2.1	Q6SW99.1
P24771.1	P5HB98.1	9629370.1	P68336.1	P03300.1	1980486.1	Q69027.1	P28284.1
P13290.1	9626585.1	P06923.1	P14076.1	P03346.1	Q42062.1	P07566.1	P03204.1
Q69091.1	P09255.1	P03206.1	Q36634.1	P10205.1	F5HCN1.1	P0CK16.1	Q6WB97.1
Q05601.1	P89468.1	Q69467.1	P03218.1	Q786F3.1	P59637.1	1891763.1	Q6WB94.1
P03231.1	Q9IE92.1	Q6WBA1.1	P03466.1	P14335.1	P26670.1	Q9P270.1	1985356.1
Q2HB63.1	P59634.1	Q6SW59.1	P03277.1	P59595.1	Q69028.1	P03393.1	P03261.1
P03200.1	P04578.1	P06484.1	F5HC97.1	557C82.1	P18095.1	Q96895.1	P18094.1
9629372.1	P50791.1	P03230.1	P13845.1	9629712.1	P03209.1	P03129.1	Q76R61.1
P03228.1	P0C206.1	Q9WMB5.1	P03226.1	Q9QR69.1	Q36633.1	Q42049.1	P03496.1
P03428.1	P03431.1	P0C0U1.1	P03433.1	P03508.1	1980456.1	P0C739.1	P69726.1
P69723.1	1980490.1	532129755.1	P03120.1	P04020.1	P06922.1	P03114.1	P03314.1
P06790.1	P06788.1	P06927.1	P03101.1	P03107.1	P06794.1	530787712.1	P04013.1
Q80872.1	P04014.1	P03126.1	P36811.1	P06463.1	P26554.1	P04016.1	P14078.1
P03191.1	1980471.1	P06821.1	P0C797.1	F5HF49.1	P0C045.1	P04296.1	P04485.1
P10230.1	P10221.1	P06487.1	P10215.1	P04293.1	P10211.1	P10209.1	P10225.1
P10224.1	P10238.1	P10185.1	P08392.1	P10231.1	P06492.1	P04290.1	P08393.1
P08543.1	P10210.1	P08617.1	F5HB53.1	P04019.1	P04015.1	P89442.1	P89452.1
P89462.1	P59632.1	Q36635.1	P07210.1	Q83884.1	Q8JUX5.1	P03089.1	Q66479.1
P03185.1	P0CAP6.1	P04618.1	56160929.1	1980519.1	P08669.1	P14348.1	P03212.1
P03179.1	45617- ether.1	1511872.1	302317859.1	P69899.1	P09247.1	Q05127.1	P18272.1
Q9YMC2.1	Q05128.1	302371215.1	302371218.1	Q5XX08.1	302371214.1	P14336.1	138948- ether.1
P08292.1	1803956.1	P35253.1	1891726.1	P09308.1	P03189.1	667489389.1	P09272.1
34365530.1	Q05320.1	P59596.1	P32886.1	55097.1	P03316.1	P03276.1	Q81870.1
Q81862.1	54320.1	1933190.1					

Таблица 4 – СПИСОК НОМЕРОВ ДОСТУПА ДЛЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ ИЗ IEDB

	BBZUD1.1	P09E21.1	P9MPE5.1	Q2G1E2.1	P0A5B8.1	Q50443.1	Q5NEE3.1
P9WQF5.1	P9MKS5.1	Q05311.1	P9MQD7.1	P9WKG3.1	P9WHE5.1	P0CDB3.1	P9NHB9.1
P9NHS1.1	P9NHE3.1	P9MOK7.1	A0A0P3MKF3.1	A1JTP3.1	B2RK56.1	P0A1D3.1	P0A6F5.1
P0C0Z7.1	P0C9Z3.1	P61439.1	Q9Z708.1	P0A5Z1.1	P9WPE7.1	Q79FJ2.1	BBZEB4.1
I6Y3P5.1	Q2FYF2.1	P9MG41.1	P96890.1	Q06E25.1	I6XE54.1	QBYIE1.1	P9NQB1.1
I6XMA1.1	P11311.1	Q03900.1	P9MIR7.1	P9WQB1.1	B8ZUC6.1	Q06B02.1	P9NME1.1
P9NGZ7.1	Q2FMC4.1	Q2CGE3.1	Q33347.1	P9WJ09.1	P9WJ11.1	P9NFD3.1	Q69703.1
I6X4R0.1	B2RMS3.1	P71888.1	P9MPW3.1	P9WPF1.1	P9WPU7.1	P9NPF3.1	P9NPU3.1
Q50391.1	P9MID7.1	P9MFC3.1	P96901.1	Q84848.1	Q2FUX4.1	A0A0M1YNY3.1	P49944.1
P9MPQ9.1	Q43010.1	Q2FEK7.1	P9MMK3.1	P9WPF1.1	Q45013.1	Q53666.1	Q5NEH1.1
P9NHE3.1	P9MIE3.1	Q5NEQ3.1	P9MOKF3.1	F2QBR0.1	B8ZTB7.1	P0C922.1	P9NMJ9.1
Q5NCE2.1	P01556.1	Q8IME4.1	P33768.1	Q2FUY2.1	Q5NCE5.1	X8CE55.1	Q5NCE4.1
P94973.1	Q06827.1	P96872.1	I6X9Y7.1	I6XFE8.1	Q50442.1	Q53697.1	Q53978.1
P95137.1	P95144.1	Q05519.1	Q79FE8.1	P9WJP5.1	P71629.1	P9NJS3.1	P9NPF7.1
Q7D9T1.1	P9NHS1.1	Q06393.1	P9MPE9.1	P9WPK5.1	P9WQX3.1	Q53380.1	I6YAU3.1
P0A4V2.1	P9MQP3.1	P0C2T2.1	P9MQP1.1	P9WQK9.1	Q53311.1	P9NIS7.1	Q06159.1
K2CU79.1	Q2G2Q0.1	P9MKV1.1	P9MKV5.1	Q8YEB8.1	Q59191.1	P9NCT7.1	P9NCT9.1
Q2G2N1.1	P9MCH1.1	P9MKG9.1	P9MKG7.1	Q84591.1	Q9E7A6.1	P9NGR1.1	P96404.1
I6YCS0.1	Q6MX18.1	P9MOK5.1	Q05692.1	P9WOK3.1	P9WOK1.1	P9NMJ9.1	P9NMJ7.1
P9NMJ3.1	P9NMJ3.1	P9MOL1.1	P9MOL9.1	P9WJ03.1	P9WJ01.1	P9NJE1.1	P9NJD9.1
P9NJD7.1	P9NJD3.1	P9MJC5.1	P9MJC3.1	P9MJC1.1	P9WQZ3.1	P9NJE5.1	P9NJC7.1
Q84646.1	I6YDV4.1	P11439.1	Q5MFL1.1	P9WHE5.1	P14738.1	P11089.1	K7C7G3.1
L7N6B9.1	I6XFI7.1	Q05578.1	P96218.1	P9WJ39.1	P9WKS9.1	QBYB13.1	P9NME3.1
P9MJ95.1	P9MKY9.1	Q5MK51.1	Q05673.1	P9WIP9.1	P0CE15.1	P72041.1	Q5NEM8.1
Q5NI16.1	P9MJ33.1	P0A4Q1.1	P9MIP1.1	P9WIK9.1	P9WKP5.1	Q50B46.1	Q59947.1
K7C7NB.1	Q5NEC6.1	Q84606.1	P9WQJ9.1	P9WQJ7.1	P9WQ71.1	Q53611.1	P9NKL1.1
P9NKL7.1	Q5V9Y8.1	P0CC04.1	P23708.1	P9WJH5.1	Q5NKL0.1	Q5NEY9.1	P15917.1
Q2G155.1	Q34094.1	Q8F8E1.1	Q696E1.1	H6MMU4.1	P9WKE1.1	P9NKS5.1	QBYCS9.1
Q50B11.1	P9MQ99.1	P9MIX7.1	P9MIR1.1	Q50430.1	D5VCH6.1	Q5NHI7.1	P9NFD9.1
I6YFYB.1	B2RHS4.1	Q46409.1	P30690.1	A0A0J5IWN3.1	A0PS15.1	A4TAC4.1	E1XBB9.1
B2HSY2.1	BBZSM3.1	E4MK50.1	P9MK17.1	V3XE39.1	I6X7GB.1	I6Y461.1	I6YGB1.1
I6YCS9.1	Q79FY7.1	I6X528.1	I6Y479.1	I6YA32.1	Q05461.1	Q2G1E2.1	P9NRI9.1
I6YAN3.1	Q5NCC4.1	Q05624.1	P9MJW5.1	Q50584.1	B2RKG1.1	Q5NFI7.1	P9NQN7.1
P9NHH3.1	Q84639.1	Q5NPF4.1	P9MJH1.1	P9WJH5.1	Q53203.1	P53969.1	Q50418.1
Q5NCE0.1	H7C7K8.1	Q04584.1	G1UE30.1	Q5KH85.1	G1UE25.1	P0A3NB.1	E1X6Y5.1
Q5NEP7.1	QBYHH0.1	P38006.1	P43838.1	P43839.1	P0CLE7.1	P0CLE6.1	Q05LZ0.1
Q07327.1	C5IXI6.1	Q07721.1	Q53254.1	P75330.1	I6Y936.1	L7N649.1	L7N636.1
L7N693.1	Q79FR4.1	Q79FR3.1	Q79FR5.1	Q79G04.1	Q79F58.1	Q6MNX1.1	Q79FV6.1
Q79F53.1	Q79FQ7.1	Q79FP3.1	Q79FP2.1	Q79PK9.1	Q79FE6.1	I6XEF1.1	Q79FD4.1
Q6MX26.1	Q6MX30.1	L7N680.1	Q53695.1	I6XBR2.1	Q53246.1	I6Y0L1.1	Q2G2B2.1
P14283.1	P04977.1	P9MMX7.1	P9MFR1.1	P9WJ09.1	Q84645.1	P9MGU1.1	P9NCT9.1
P9NCT7.1	P9NPF7.1	P9MIB3.1	P9MMH9.1	P9WQE9.1	Q8DQ08.1	Q8DQ07.1	P9NCT7.1
I6Y231.1	P9MHW9.1	Q05877.1	Q07236.1	Q8E370.1	Q06410.1	Q06410.1	B8ZEL2.1
Q06807.1	Q33269.1	Q79FRA9.1	Q79FK6.1	Q8VJG2.1	L7N675.1	Q79FR5.1	L0T7Y7.1
Q79FI9.1	Q79FE1.1	Q6NWX9.1	Q84616.1	Q84647.1	P9WQZ7.1	Q84288.1	I6X955.1
P9NMJ3.1	P9NPF9.1	P95149.1	Q05632.1	I6Y293.1	L0T243.1	P9NPF3.1	P9NRC9.1
P96402.1	P71810.1	Q06417.1	P96365.1	L0T5B2.1	P9E264.1	P9NJR5.1	P9NMQ9.1
Q84419.1	Q84818.1	Q8YGC2.1	Q06608.1	Q07175.1	P9WGA3.1	Q53323.1	P96354.1
P9NIM9.1	BBZB72.1	P9WKG3.1	P13423.1	Q84583.1	P9WGE3.1	P9NIM1.1	P9NJR3.1
P9NMX7.1	P9MK31.1	Q50701.1	P9MID3.1	Q8YCA1.1	P9WPL3.1	P9NMI3.1	P9NMI7.1
P9NMI3.1	P9MQ49.1	P9MGC1.1	Q2CGR3.1	P9WKT1.1	Q33192.1	P9NM03.1	P9NFI9.1
P9NMB7.1	P9MJ79.1	P9MKD7.1	Q63RA7.1	Q63ID0.1	I6YET7.1	Q95010.1	P9MCC9.1
Q50700.1	Q5NIR6.1	P9WKG3.1	P9WKI1.1	P9WQV3.1	Q5KIA7.1	P9MGT7.1	P9NFT3.1
P9MCA1.1	P9MIB9.1	P9WGL3.1	Q51381.1	P9WIK3.1	P9WIT9.1	P9NFT7.1	QBYCS6.1
P057BB.1	P17835.1	P9WIK9.1	Q5MKP7.1	P9WJW5.1	P9WGE7.1	Q2G2B2.1	P04958.1
P9MCG7.1	P9MKE1.1	Q07226.1	P9WJ13.1	P9WKP3.1	P9WPF3.1	Q7D710.1	P9NMF9.1
P9MCH1.1	P9MKJ9.1	P60230.1	P9WKK7.1	Q53699.1	P9WKT7.1	P9NJS5.1	Q5NI10.1
Q8YDZ3.1	Q8RFX7.1	P9WKE7.1	Q05576.1	Q5KKL4.1	P9WNI5.1	P9NM05.1	P9NMF5.1
P9MCE5.1	P9MJW7.1	P9WIK1.1	P9WIG1.1	P9WIG3.1	P9WIF5.1	P9WIF1.1	P9NIE7.1
P9NHN9.1	P9MIA1.1	P9WJ39.1	P9WJ37.1	P9WJ25.1	Q11031.1	P9NIA7.1	P9NIZ3.1
P9NII9.1	P9MII1.1	P9MIA5.1	P9MIO7.1	P9WIO5.1	Q79PK3.1	P9NIA3.1	P9NIZ7.1
P9NHS3.1	P9NHS3.1	P9MKY9.1	P9MKY7.1	P9WKY5.1	Q6MX07.1	P9NHY3.1	Q6MY22.1
Q50703.1	P9NHX3.1	P96221.1	Q7D589.1	P9WKM3.1	P9WKM1.1	P9NHS9.1	P9NM29.1
P9MGC1.1	P9MII3.1	P9WLC3.1	P9WLX1.1	P9WLV9.1	P9WLS7.1	P9NLIQ1.1	P9NLIJ1.1
P9NLI9.1	P9NLI3.1	P9WLG7.1	P9WLG8.1	P9WLG5.1	P9WLG3.1	P9NLI6.1	P9NLI3.1
P9NLI3.1	P9NLI7.1	P9WJH3.1	P9WGL7.1	P9WQW5.1	P9WPD9.1	A0A098A1M7.1	A0A098AZBQ.1
A2RCD0.1	A3LVF6.1	A5NCK29.1	B8ZQI8.1	B8ZQM3.1	B8ZQT5.1	B8ZRB2.1	B8ZRH1.1
B8ZS71.1	B8ZS85.1	B8ZS86.1	B8ZS75.1	B8ZSL3.1	B8ZSL7.1	B8ZSM6.1	B8ZT30.1
B8ZTD0.1	B8Z7S2.1	B8ZTV5.1	B8ZU53.1	B8ZUA4.1	B8ZUE3.1	B8ZUF0.1	B8ZUT6.1
B8ZUX6.1	C0R9U8.1	C6DPT8.1	C6DQ35.1	E1XJK6.1	C9WEL3.1	G8N617.1	G8N6U7.1
K6MYN3.1	H6MQD5.1	H8HRK0.1	H8HW90.1	H8L8K3.1	I6TQ53.1	I6TX52.1	P0C3B9.1
Q1BY57.1	R4MDK6.1	S5F815.1	M6CWM1.1	P9WPC9.1	P9WPF9.1	P14916.1	P69996.1
P9MFC5.1	QBYKQ6.1	P9WKS3.1	A5NCKI6.1				

Таблица 5 – СПИСОК НОМЕРОВ ДОСТУПА ДЛЯ ГРИБКОВЫХ АНТИГЕНОВ ИЗ IEDB и UNIPROT

Q5AAX3.1	Q5A3P6.1	Q59VM7.1	Q5A1A9.1	Q5APF0.1	Q8J0P4.1	Q4NHG0.1	Q4WQ87.1
Q59X67.1	Q59Z17.1	Q59ZI3.1	Q5AA33.1	BBN4Q9.1	Q4WAM6.1	Q4NAJ6.1	Q4X1V0.1
A0A10BFPQ86.1	Q59ZB1.1	Q873N2.1	Q59L72.1	BBN1F0.1	P46075.1	Q4NCI1.1	Q4WRP2.1
Q59L12.1	Q59LC9.1	P4B9E9.1	Q5AFC2.1	BBN4Q6.1	Q4WCL5.1	Q9HEQ8.1	Q4WVI6.1
P46393.1	P82611.1	Q5ADV3.1	Q59SG9.1	P41730.1	Q00092.1	Q4NEN1.1	Q4WCV3.1
P0DJ06.1	O94038.1	Q59ND3.1	Q59RQ0.1	BBN71.1	Q4WIM8.1	Q4NI37.1	Q4WNI1.1
P29717.1	P463B9.1	Q59ND4.1	Q59RE9.1	BBMY56.1	Q8X176.1	Q4NIS1.1	Q4WQK4.1
Q9UN14.1	Q5AF36.1	Q59VN0.1	P31333.1	BBN8Q9.1	Q96UX3.1	Q4NDA4.1	Q4WDE1.1
Q92207.1	P83773.1	Q59WB9.1	Q5ACM4.1	BBNB83.1	Q4WPF5.1	Q4NLS7.1	Q4WJT7.1
Q5ABT7.1	Q59YU1.1	Q59P53.1	Q5ACI8.1	BBN417.1	Q92450.1	Q4NWN6.1	Q4WLG1.1
Q5ABT4.1	Q59YV2.1	Q5A432.1	Q5AB93.1	BBNB80.1	Q4WAM9.1	Q4WPF1.1	Q4WQR6.1
P43076.1	Q5ABE5.1	Q5AK64.1	Q5ALL8.1	BBN74.1	A4CY30.1	Q6MY70.1	Q4W252.1
Q5AP53.1	Q59LF2.1	A0A10BPNZ7.1	Q5A4X8.1	BBN1Q6.1	Q4WAM3.1	Q4W710.1	Q4WXP0.1
Q5AL52.1	Q8NUN3.1	Q59Q30.1	Q5AD34.1	BBNH74.1	Q70J39.1	Q4NJV2.1	Q4WU59.1
P43079.1	Q5ALN1.1	A0A10BPN12.1	Q59V02.1	BBNJC9.1	Q4X1A4.1	Q4X033.1	Q4WUC4.1
Q5AD07.1	Q59572.1	Q5AK24.1	Q5AHC0.1	BBNM66.1	E9B876.1	Q4NN25.1	Q4WIK9.1
Q5A0E5.1	Q59RB6.1	Q5AFT2.1	Q59Y11.1	BBMYL0.1	N4VQY9.1	Q4NN21.1	Q4WXP0.1
Q5ARU6.1	Q5ACD1.1	Q5ADW6.1	Q59QA5.1	BBNM62.1	Q4WFS3.1	Q4X1N0.1	Q4X0B5.1
Q59RL7.1	P79023.1	P0CB63.1	Q5AMJ5.1	BBNCT5.1	Q4WZ64.1	Q4NQV2.1	Q4WYK9.1
GIUB61.1	Q59LP6.1	Q59U11.1	Q5AMF7.1	BBNM64.1	Q4WAL0.1	Q4NIZ2.1	Q4WY33.1
Q5ABC6.1	Q5APB7.1	P83775.1	Q5ABW2.1	BBNV37.1	Q4WRL6.1	Q4NVK2.1	Q4X1F8.1
A0A10BPC89.1	P22274.1	Q5APF2.1	Q5APJ9.1	BBN131.1	Q4WLB9.1	Q4WU00.1	Q4WRA5.1
P87020.1	Q5AC48.1	Q59VP2.1	Q5AM72.1	BBNEJ3.1	Q4WQ50.1	A4QAS4.1	Q4WKO7.1
P0CY27.1	Q5AP39.1	Q5AEE1.1	Q5ACU3.1	BBNBW2.1	Q4WEP7.1	Q4WJX0.1	Q4WCK5.1
Q59XX2.1	Q59MV1.1	Q5AMR5.1	Q5A1V3.1	BBMYV0.1	E9B9Y3.1	Q4NPF3.1	Q4WXY3.1
Q59UI0.1	Q5AL27.1	Q59SU5.1	Q59RF7.1	BBN717.1	P41748.1	Q4X1D7.1	Q4WPL7.1
Q59RW5.1	Q5AJD2.1	Q59VP1.1	Q5ACN3.1	BBNJG3.1	Q4WYC3.1	Q4W9Z9.1	Q4X136.1

Q59M00.1	P0CU3B.1	Q5ADQ0.1	Q5AHES.1	BBNBR1.1	P97194.1	Q4NE62.1	Q4W244.1
Q5ABU7.1	Q59QC3.1	Q5AR39.1	Q5AHA4.1	BBNJH2.1	Q4WBS1.1	Q4WZL3.1	Q4WTC7.1
Q9Y7F0.1	Q5A3N6.1	Q59RH5.1	Q5AEC7.1	BBNQ31.1	Q70DX9.1	Q4NB37.1	Q4WMD2.1
Q5AC0B.1	Q59Q79.1	Q5ACW8.1	Q59V01.1	BBNM63.1	Q4WC16.1	Q4W9Z4.1	Q4WKC9.1
P30573.1	Q5AH38.1	Q5ACW0.1	Q5AR97.1	BBNM73.1	Q96X30.1	Q4NDD0.1	Q4WY67.1
Q5AAC6.1	Q5AMN3.1	Q59VN2.1	Q5A1B2.1	BBNYX0.1	Q4WV19.1	Q4WKB9.1	Q4WU12.1
Q741B9.1	Q5A1Z3.1	Q94D69.1	Q5AJR6.1	BBNZP7.1	Q4WA36.1	Q4WU07.1	Q4WAE1.1
Q59W62.1	Q5A6R2.1	P0CY20.1	Q59L96.1	BBNJH1.1	Q4W944.1	Q4WBL6.1	Q4WAS8.1
P0CY34.1	Q59L23.1	Q59XQ1.1	Q59MD0.1	BBMXJ7.1	Q4WTV7.1	Q4WXL3.1	Q4WAE0.1
Q5A1D3.1	Q5A922.1	Q94D48.1	Q5AG46.1	BBNJ80.1	Q4WNG7.1	Q4WV71.1	Q4WXC3.1
Q5AJU7.1	Q5APC1.1	Q5ADX2.1	Q59VW6.1	BBNPS7.1	Q4WZ65.1	Q4X0C2.1	Q4WAE2.1
Q5A4H3.1	Q5ALR8.1	P465B6.1	Q5AB16.1	BBN728.1	A0A06729B6.1	Q4NRU4.1	Q4WAS9.1
Q59Y31.1	Q5AEI2.1	PB3776.1	Q9UN24.1	BBNSV3.1	Q66W04.1	Q4WCS4.1	Q4WQX7.1
P0CY29.1	Q5A171.1	Q5AB95.1	Q59Q39.1	BBMZA3.1	Q67267.1	Q4NFP13.1	Q4WUA0.1
Q5ANJ4.1	Q5ABA6.1	Q59PF0.1	Q5ADL0.1	BBNLY9.1	Q4WLM5.1	Q4WHC3.1	Q4WDX4.1
Q59NHB.1	Q5ABX0.1	Q5AHH4.1	Q5AH11.1	BBNR69.1	Q4WNL0.1	Q4WPT7.1	Q4WXC3.1
P0CY33.1	Q5A4N0.1	Q96UX3.1	Q59N35.1	BBMZ41.1	Q4WQU0.1	Q4WHS3.1	Q4WCC2.1
Q00310.1	Q59TN9.1	PB72D6.1	Q5AC37.1	BBN7S7.1	Q4WNL8.1	Q4WXL1.1	Q4WXS9.1
Q5ADW9.1	Q5A3S7.1	Q5ADZ9.1	Q5A7Q3.1	BBNR71.1	Q4WVN8.1	Q8NJNC2.1	Q4WV10.1
Q5A4H8.1	Q59UC3.1	Q5A1E0.1	Q59PV6.1	A0A0D9MRV9.1	Q4WZ63.1	Q4WMD3.1	Q4WIS6.1
Q5AJD0.1	P0C073.1	Q59XL0.1	P0CB96.1	P33790.1	Q4WVN4.1	Q4WPU8.1	Q4WPE5.1
Q59SUI.1	Q59R09.1	Q5AGU1.1	PB37B2.1	BBNM72.1	Q4WAY8.1	Q4WNS9.1	Q4WUX1.1
Q5AC71.1	Q9BB04.1	Q5AB19.1	Q5AG60.1	BBNM79.1	Q4WY07.1	P0C939.1	Q4WDC3.1
Q5AMT2.1	Q9BB03.1	Q59PR9.1	Q59YT1.1	Q9P900.1	Q4WZ66.1	Q4X0S7.1	Q4WCS8.1
Q59RYB.1	Q9BB03.1	Q74261.1	P337D9.1	BBNDE2.1	Q4WQ36.1	Q4WPU2.1	Q4WXC9.1
Q59LY1.1	Q99LR2.1	Q99VB9.1	Q5ACX1.1	BBNJF4.1	Q4Z630.1	Q4X100.1	Q4WCC7.1
Q59UT4.1	Q5AED9.1	Q5AQ47.1	Q5ADP9.1	BBNIV9.1	P0C7S9.1	Q4WPS7.1	Q4X1Y0.1
Q5ABG3.1	Q5A4N8.1	Q5A9B3.1	Q52210.1	BBNG16.1	Q4W146.1	Q4WPH9.1	Q4WZL8.1
Q59MV9.1	Q5AHH2.1	Q59ZW2.1	Q59MA3.1	BBHX60.1	Q4WQY4.1	Q4WDX3.1	Q4WRB0.1
Q59MD2.1	Q5AG49.1	PB37B4.1	Q5AFR3.1	BBNM73.1	Q4WAY3.1	Q4N711.1	Q4WY33.1
Q5ABH2.1	Q5A122.1	Q59P11.1	Q59S63.1	BBMZ66.1	Q4W766.1	Q4WYS7.1	Q4WCL8.1
P40953.1	Q5A930.1	Q5ADN8.1	Q5ADY2.1	BBNM67.1	Q6NY37.1	Q4NY08.1	Q4WCV9.1
Q5APR8.1	Q5AMC9.1	Q5AB49.1	Q5ALN7.1	BBNEX2.1	P0C934.1	Q4NND3.1	Q4WZ9.1
P10613.1	Q59UH7.1	Q5A7R7.1	Q59N32.1	BBNXJ2.1	Q4W946.1	Q4X1D2.1	Q4WCV8.1
Q5A3Q6.1	Q5ALX8.1	Q59XB0.1	Q59S42.1	BBNMD3.1	Q4WNL5.1	Q5MY91.1	Q4WYAS.1
Q5A4F3.1	Q5A1Z7.1	Q59P96.1	Q5A961.1	BBNB12.1	Q70CH4.1	Q4WRV2.1	Q4WCM6.1
P43094.1	Q5ABV4.1	Q59SE6.1	Q59ST6.1	BBNPA4.1	Q4WUL6.1	Q4NMX4.1	Q4WXC2.1
Q9P940.1	Q5AMU4.1	Q9P973.1	Q59N74.1	BBNB03.1	P61832.1	Q4WPD3.1	Q4WRC7.1
Q5AJY3.1	Q59VY1.1	Q94D83.1	Q5A6P6.1	BBNPT0.1	Q4WGL1.1	Q4W7A6.1	Q4WRE8.1
P39B27.1	Q59Z31.1	Q5A1A4.1	Q59XM0.1	BBMXP5.1	Q4WYU4.1	Q4WZJ0.1	Q9P8P4.1
Q59WF4.1	Q59LVB.1	Q59YF4.1	Q5A4N3.1	BBN7B8.1	Q4WYRE.1	Q4N9S8.1	Q4WJ54.1
P83774.1	Q59X11.1	Q59XN9.1	Q5A6M2.1	BBN9H4.1	Q4WNE1.1	Q4X034.1	Q4WOW1.1
Q59Q46.1	Q5ABQ7.1	Q59MU8.1	Q5A3M7.1	BBNMK9.1	Q4WQ36.1	Q4X113.1	Q4WYC7.1
Q59X23.1	Q59PZ3.1	Q5AAR0.1	Q5A6N8.1	BBNI03.1	Q4WMC6.1	Q4N9V1.1	Q4WJH0.1
P46614.1	O13332.1	Q5AQ62.1	Q9UVJ4.1	BBNM76.1	Q6Q497.1	Q4WDF1.1	Q4WJME.1
Q5AQ33.1	Q5AHD6.1	Q59R33.1	Q59VB8.1	BBNM79.1	P0C937.1	Q4NWN2.1	Q4WMB6.1
P82610.1	A0A1D8PFC4.1	Q5AB47.1	Q59RA0.1	BBNJCG.1	Q4WN08.1	Q4WTH0.1	Q4WMB9.1
Q5AFB0.1	Q5ADN3.1	Q5A6A4.1	Q59XU3.1	BBNPL7.1	Q4W9B8.1	Q4NJQ1.1	Q4WIF3.1
P46398.1	Q5AML6.1	Q5A4Q1.1	Q5AH12.1	BBNMH3.1	Q4WMI1.1	Q4NKL7.1	Q4WEK7.1
Q5A3D6.1	Q5AB46.1	P0CY22.1	Q59ZX3.1	BBNPF3.1	E9RCR4.1	Q4NXX0.1	Q4W734.1
Q5A399.1	A0A1D8PPI3.1	P42B00.1	Q5AB48.1	BBN3S6.1	Q4WN67.1	Q4NCC9.1	Q4W799.1
Q59NPS.1	P0CT31.1	Q59RI4.1	Q5A3Q0.1	BBNJ86.1	Q4WUN7.1	Q4WN32.1	Q4X0X1.1
Q5AHAD.1	Q59MA6.1	Q59JU3.1	Q5A6M0.1	P41747.1	E9QR72.1	Q4N713.1	Q4W5A8.1
Q07730.1	Q5ALN2.1	PB3777.1	Q5A1Z9.1	P41765.1	Q4WR60.1	Q4WEX4.1	Q4WLD1.1
Q5AD03.1	Q5ABUB.1	Q5A310.1	Q59RC2.1	BBNSV7.1	Q4WZ61.1	Q4NKE9.1	Q4WMB5.1
Q5AME2.1	Q5AEC6.1	Q59NE0.1	Q42B25.1	BBNRE9.1	Q4W945.1	Q4X0X6.1	O13410.1
P41797.1	Q5A4X0.1	Q5AJ77.1	Q59931.1	BBNGU6.1	Q4WNA6.1	Q4N8Z9.1	Q4WCG0.1
P0CY24.1	Q59LX9.1	Q59TV4.1	Q5AM44.1	BBNBP9.1	Q4WNS8.1	Q4WEB4.1	Q4WLD3.1
Q5ACZ2.1	Q59PE7.1	Q59XA7.1	Q59RP7.1	BBNBR2.1	Q4WDE9.1	Q4NCH3.1	Q4WLD4.1
Q5ABE2.1	Q5AC19.1	Q59113.1	Q5AR94.1	BBNRI4.1	Q4WUR1.1	Q4X1N4.1	Q4WLD2.1
Q59M36.1	Q5ABTB.1	Q5AG97.1	Q5ARB1.1	BBNQQ7.1	Q4WQ08.1	Q4WNC0.1	Q4WLC9.1

Q5A851.1	Q5AMH3.1	Q5AB13.1	Q59VM4.1	BBNJH0.1	Q4WF61.1	A4D9B6.1	Q4WQ54.1
Q59UT5.1	Q5AEFD.1	Q59566.1	Q5A246.1	BBMRB9.1	Q71K73.1	Q4WMD5.1	Q4WR28.1
Q5AAF4.1	Q5AJC1.1	Q59008.1	Q5AJ92.1	BBMH79.1	Q4WQZ3.1	Q4MNM5.1	Q4X161.1
GIUBC2.1	Q59VP0.1	Q5ABX9.1	Q5A2V2.1	BBHTP7.1	Q4MAZ3.1	Q4X019.1	Q4WB00.1
Q5ADT1.1	Q5AGC7.1	Q5AFP8.1	Q5ABP8.1	BBMNJ3.1	Q4MNV0.1	Q4NLV6.1	Q4WQ14.1
Q59923.1	Q5AQ12.1	Q59PW1.1	Q5AAV3.1	BBHTC3.1	Q4WRZ5.1	Q4W9R2.1	Q4WF12.1
Q5ALD3.1	Q59X94.1	Q59BN0.1	Q59S00.1	BBNER4.1	Q4WTF2.1	Q4NAM5.1	Q4WCR3.1
Q5A2X7.1	Q5AFX2.1	Q5F4E7.1	Q5ACU6.1	BBNJH3.1	Q9TFZ1.1	Q4WNS0.1	Q4WAQ9.1
Q59VH7.1	Q5A1E3.1	Q59BV9.1	Q5Y7C4.1	BBND11.1	Q4WB03.1	Q4NAM5.1	Q5MXE6.1
Q59RX1.1	Q43101.1	Q5A7Q6.1	Q5HFQ7.1	BBWNY6.1	P40Z92.1	Q4WAX0.1	Q4WZJ6.1
Q5A960.1	Q59MU0.1	Q5A6N1.1	Q5A3J1.1	BBNC39.1	Q4WFM0.1	Q4W7Q4.1	Q5WPF5.1
Q5AFA2.1	Q5AB93.1	Q5A138.1	P40910.1	BBNIN4.1	Q4X1D4.1	Q4WJ90.1	Q4WLC8.1
Q5A3U4.1	P43069.1	Q59F43.1	Q5AQ37.1	BBNX14.1	Q4WBW4.1	Q4WMD3.1	Q5WUM1.1
Q5AQ36.1	Q59LW9.1	P0CH67.1	Q5ACL4.1	BBNJC3.1	Q4X180.1	Q4WMD4.1	Q4WLP9.1
Q5URB4.1	Q5AA40.1	Q5A3E7.1	Q5A449.1	BBNYD8.1	Q4WQZ4.1	Q4WMD4.1	Q4WMD2.1
Q5AL36.1	Q59S43.1	Q59NB8.1	Q59S27.1	BBNYX1.1	Q4WZ69.1	Q4WMD8.1	Q4W9T6.1
P86029.1	Q5AM60.1	Q52209.1	Q59VF9.1	BBNX76.1	Q4WFK4.1	Q4WMD2.1	Q4WR79.1
Q13289.1	Q5AD67.1	Q5A7M3.1	Q5A753.1	BBNL00.1	Q4WUE0.1	Q4WAX1.1	Q4WHP8.1
P43063.1	Q59LV3.1	Q59QC4.1	Q42B17.1	BBNSP6.1	Q4WHP6.1	Q4WY16.1	Q4WVZ3.1
Q5A651.1	Q5AGB6.1	Q59PT4.1	Q5AJ85.1	BBNZ15.1	Q4WMC5.1	Q4WYJ1.1	Q4WYX1.1
Q59YH3.1	Q59ST8.1	Q5ARN3.1	Q59P44.1	BBNP79.1	Q4WYN9.1	Q4WBL2.1	Q5MY48.1
P82612.1	Q59B03.1	Q59F48.1	Q59RC4.1	BBNE46.1	Q4WRL7.1	Q4WID0.1	Q5WU26.1
P53703.1	Q5AFT3.1	Q59F46.1	Q59XV0.1	BBNMK3.1	Q4WA13.1	Q4WID9.1	Q4WAK5.1
Q5AMQ6.1	Q5A319.1	Q59MJ2.1	Q5ABV6.1	BBNC97.1	Q4WZ11.1	Q4WPC0.1	Q4WEU2.1
Q5Y7M4.1	Q74161.1	Q59LL4.1	Q59UH5.1	BBNZ16.1	ESRD40.1	Q4WMD1.1	Q5XKPF.1
Q5A6BB.1	Q59EN6.1	Q59S43.1	Q5AB69.1	BBNYW9.1	A4DA85.1	Q4WYV0.1	Q5HCV0.1
P23997.1	Q5A3Z3.1	Q59PB7.1	Q5AEF2.1	BBNBJ4.1	P54247.1	Q4WEY4.1	Q4X156.1
Q5AHG6.1	P31223.1	Q5AEN6.1	Q5ADW7.1	BBN7E3.1	P0C955.1	Q4WMD4.1	Q4WZ55.1
Q8TGH6.1	Q59QC6.1	Q59LF9.1	PB3783.1	BBMD69.1	Q4WQZ7.1	Q4WQZ1.1	Q4X1R1.1
Q5ABD0.1	Q5T3B9.1	Q5ADX3.1	Q59XP0.1	BBN306.1	Q5Y9D9.1	Q4WMD2.1	Q4WXC4.1
Q5AL16.1	Q5ABW9.1	PB3778.1	Q5AP66.1	BBN730.1	Q4WBR2.1	Q4WAB2.1	Q4WJE9.1
Q59RR0.1	Q5APG6.1	Q5AG31.1	Q5AGC9.1	BBNJH2.1	Q4W166.1	Q4W740.1	P41746.1
Q59RMB.1	Q59YD9.1	Q5AHZ7.1	Q5AFE4.1	BBNE11.1	Q4WVC6.1	Q4WTF3.1	Q4WDP7.1
Q5A220.1	Q5AEN1.1	Q5ACU4.1	Q59PE4.1	BBNIN7.1	Q4WZ68.1	Q4WQMD.1	Q4X0T4.1
Q52206.1	Q5X1E6.1	Q59PD6.1	Q59LF3.1	BBNRA3.1	Q5TGC8.1	Q4X0W9.1	Q4WDX1.1
Q59Z29.1	P56553.1	Q5A940.1	Q59PB3.1	BBNR43.1	Q4X0A9.1	Q573N1.1	Q4WTM9.1
Q5AR66.1	Q59MI7.1	Q59MT0.1	Q59S79.1	BBNBX4.1	Q4WHC1.1	Q4WRZ3.1	Q4WQW6.1
P46273.1	Q5ALY0.1	Q5A917.1	Q59LB9.1	BBNVK9.1	Q4WVE3.1	Q4WE15.1	Q4WV66.1
Q5AFI4.1	Q5A0A9.1	Q5A0A9.1	P46230.1	BBNI10.1	Q4X162.1	Q4WE68.1	Q4WYU9.1
Q5ALV2.1	Q5AB84.1	Q5A3M6.1	Q5AQ76.1	BBNSW2.1	Q6A3P9.1	Q4WRZ1.1	Q4WI01.1
Q5A312.1	Q5BB0B.1	Q59MC9.1	Q5A121.1	BBNA06.1	Q4WQ11.1	Q4W7C4.1	Q573W8.1
Q5A3V6.1	Q59PZ7.1	Q5A3E2.1	Q56N34.1	BBNLI0.1	Q43102.1	Q4WPFV.1	Q4WPF8.1
Q59TB2.1	Q5B1P9.1	Q5A644.1	P0CU35.1	BBNBZ2.1	Q738P9.1	Q4WYF1.1	Q4X1W8.1
Q59KI0.1	Q59MA9.1	Q59ZH9.1	Q54130.1	BBNBK3.1	Q4WAY4.1	Q4WJN7.1	Q5WV30.1
Q5APU2.1	Q5ACH7.1	Q71U11.1	Q5ADT9.1	BBNA66.1	Q4X1Q4.1	Q4WHP5.1	Q4WUC9.1
Q42766.1	P0CBK9.1	Q5AJF1.1	Q5A0L9.1	BBNUI9.1	Q4WJ90.1	Q4WHU1.1	Q4WYF4.1
Q5A446.1	Q59MF9.1	Q59YV0.1	Q5ACV9.1	BBND76.1	Q4X117.1	Q4W768.1	Q4WXC0.1
Q59UY7.1	Q5A144.1	Q59S85.1	Q5A105.1	BBNVB7.1	Q4WBU0.1	Q4U3Y2.1	Q4WCU1.1
Q5A6T5.1	Q5AL10.1	Q59PF6.1	Q5A744.1	BBNBC2.1	Q4X228.1	Q4WNS6.1	Q4WYK1.1
GIUB63.1	Q5AED6.1	Q59X40.1	Q5A435.1	BBNJL4.1	Q6NYX3.1	Q4W9B9.1	Q4WRC1.1
Q59QC7.1	Q5AGE5.1	Q54030.1	Q5AAU3.1	BBNR70.1	Q4X084.1	Q4WNB7.1	Q4WQC5.1
P34948.1	Q59LQ3.1	Q5AL63.1	Q5C0L9.1	BBNCPS.1	Q4X231.1	Q4WNA1.1	Q4WJ57.1
P46392.1	P0CB10.1	Q5ADY8.1	Q5AFV3.1	BBNXS9.1	Q4WHZ9.1	Q4WNB4.1	Q4WDC3.1
Q5AB72.1	Q5A301.1	Q5A7Z3.1	Q5A360.1	BBNDZ1.1	Q4WLA7.1	Q4WAZ1.1	Q4X0M4.1
Q59QW5.1	Q59X26.1	Q5A1A0.1	Q5A190.1	BBNN70.1	Q4WXB8.1	Q4WCP8.1	Q4WLI5.1
Q59NH0.1	Q5AML2.1	Q5A4C2.1	Q5AD73.1	BBMN97.1	Q4WAS9.1	Q4WVH0.1	Q4WPF4.1
Q5A1W6.1	Q59W30.1	Q5A9T0.1	Q5AD77.1	BBNSM2.1	Q4WZ60.1	Q4WUJ6.1	Q4WYH8.1
Q5AAJ8.1	Q59ZGB.1	Q59Y46.1	PB7219.1	BBN193.1	Q4WYU2.1	Q4WMP1.1	Q4WIT2.1
Q5AG40.1	Q59VCE.1	Q5AHC2.1	Q59QH6.1	BBMY53.1	A4D9R3.1	Q4WS37.1	Q4WEL6.1
Q59P39.1	Q59ZY9.1	Q59V93.1	Q59PT6.1	BBNNI2.1	Q4WRZ0.1	Q4WVD9.1	Q4WI38.1
Q5AJB1.1	Q5AL13.1	Q59S15.1	Q5A3W5.1	BBNJZ7.1	Q4WAZ2.1	Q4WKT7.1	Q4WIT7.1

Q59UP6.1	Q59NY7.1	Q59RK3.1	Q5ADL4.1	BBNGH2.1	Q4WNC6.1	Q4NCL2.1	Q4WWS3.1
Q5AMH6.1	Q5APB9.1	Q5APQ8.1	Q5AMB4.1	BBNIX4.1	Q4H9Q4.1	Q4WNT5.1	Q4WUX3.1
Q59SE7.1	Q59XY0.1	FB7207.1	Q5AR73.1	BBNGC8.1	P78374.1	Q4NES5.1	Q4WD95.1
Q59VXB.1	Q5ADL9.1	Q59MS9.1	Q5A4H9.1	BBN970.1	Q4MAR8.1	Q4WV73.1	Q4WLP1.1
Q59NC7.1	P53698.1	Q59Y41.1	Q5ALX5.1	BBMY73.1	Q4WNR7.1	Q4WVV6.1	Q4WQI6.1
Q5AFNB.1	Q5AJX2.1	Q59S32.1	Q5A748.1	BBNGW5.1	P78746.1	Q4WPS3.1	Q4WCL7.1
Q59TF1.1	Q5AP53.1	Q59UT3.1	Q5ALU2.1	BBN3I3.1	Q4WPF8.1	Q4WAY7.1	Q4WTT8.1
Q5AF39.1	Q59PG6.1	Q9YB72.1	Q5A2B9.1	BBNPS8.1	Q4WX43.1	Q4WXS9.1	Q4WU02.1
Q5AP97.1	Q59NF1.1	Q5AG49.1	Q5ALX3.1	BBNTI4.1	Q4WQL4.1	Q4WYT0.1	Q4WWL0.1
Q5A3U9.1	Q59PD3.1	Q59VL7.1	Q5A1M3.1	BBMYS7.1	Q4WBE1.1	Q4WNT9.1	Q4WZT9.1
Q5AF41.1	Q5ACW2.1	Q59KJ7.1	Q5A4H4.1	BBNM70.1	Q4WQ72.1	Q4WVS4.1	Q4X0I7.1
013318.1	Q5ANB2.1	Q5AP90.1	Q5AA26.1	BBMYS8.1	Q4WBT5.1	A4D9J5.1	Q4WU00.1
Q5AAD9.1	Q5AJD0.1	Q5AD72.1	Q5ANL6.1	BBNGN6.1	Q4WQ22.1	Q4W9B7.1	Q4WRW0.1
Q5A762.1	Q5A4P9.1	Q59S39.1	FB7218.1	BBNCU7.1	Q4WDM4.1	Q4WNC6.1	Q4W9V0.1
P463B7.1	P7B399.1	Q5APM7.1	Q59RF3.1	BBN376.1	Q4WCC8.1	Q4WJW8.1	Q4WYJ7.1
Q5A2B7.1	Q5APCB.1	Q5A2E1.1	Q59N29.1	BBMVS3.1	Q4WBD1.1	Q4WHS6.1	Q4WYV5.1
Q59X49.1	Q59LU0.1	Q59PD3.1	Q5A0L7.1	BBNCN9.1	Q4WBE6.1	Q4X0I3.1	Q4WEP0.1
Q5ADW9.1	Q5APTB.1	FB4149.1	Q59UG4.1	BBMN36.1	Q4WRQ7.1	Q4WNS9.1	Q4WXD3.1
Q5AH02.1	Q59PR3.1	Q5AI97.1	Q5AHE2.1	BBNJG7.1	Q4WTC6.1	Q4MAH4.1	Q4WJ02.1
Q5A4X5.1	Q5A2N2.1	Q5A2A2.1	Q5ADP6.1	BBN736.1	Q4WJ21.1	Q4WII3.1	Q4WPF6.1
Q5A4E3.1	Q5A4E2.1	Q5AD44.1	Q5AR62.1	BBNCU1.1	Q4WPC8.1	Q4WJA1.1	Q4WKS4.1
Q5A761.1	Q5A309.1	Q59PD3.1	Q59YF0.1	BBNCI0.1	Q4WR62.1	Q4W9R7.1	Q4WCV2.1
Q9UNZ3.1	ADA1D8PL26.1	Q59TU0.1	Q5AAJ7.1	BBM4P0.1	Q4WDC6.1	Q4WPP2.1	Q4WFM6.1
P53704.1	P0CU37.1	Q5APK7.1	Q5ABH7.1	BBNPN0.1	Q4WINE.1	Q4WNG6.1	Q4WWS3.1
Q59VR1.1	Q5APF5.1	Q59ST1.1	Q59UB1.1	BBNQ08.1	Q4U3E8.1	Q4WNI0.1	Q4WSI0.1
G1UB67.1	Q59MN2.1	Q5A7N3.1	Q5APB6.1	BBN3N5.1	Q4X195.1	Q4WDC1.1	Q4WYV4.1
P52496.1	Q59S30.1	Q5ANP2.1	Q59ND5.1	Q0D049.1	P0C955.1	Q4X0Z7.1	Q4WVP4.1
Q9HEM1.1	Q5AD78.1	Q59933.1	Q5ABA2.1	BBNDP1.1	Q4WRH9.1	Q4WNS3.1	Q4WPF0.1
Q5A6B6.1	Q5AMM4.1	Q5MPQ4.1	Q5AB61.1	BBNEN4.1	Q4WVD1.1	Q4WNP9.1	Q4WWS6.1
Q5A1W9.1	Q5AAN3.1	Q59MP1.1	Q5AAB7.1	Q9PB39.1	Q4WID6.1	Q4WJH6.1	Q4WVE5.1
P30418.1	Q59MC1.1	Q59MB6.1	P33181.1	BBMZJ9.1	Q4WFX9.1	Q4WYS1.1	Q4WKP3.1
Q59SNG.1	Q5ACR7.1	Q5A216.1	Q59Q43.1	BBNXI0.1	Q4WRE4.1	Q4WJ01.1	Q4WPE2.1
Q5A343.1	Q5A218.1	Q9UVL1.1	Q5AB60.1	BBNV05.1	Q4WCC0.1	Q4WCL2.1	Q4WYX0.1
Q5ABZ2.1	Q59SJ9.1	Q59YS7.1	Q59ZNS.1	BBNEI6.1	Q4WRL8.1	Q4WNP9.1	Q4WRB8.1
Q59MJ1.1	Q5AD49.1	Q5AGA0.1	ADA1D8PI78.1	BBN3I5.1	Q4WQY6.1	Q4WPE6.1	Q4WIB8.1
Q5AJ71.1	Q59NX9.1	Q5AG87.1	Q59R24.1	BBNSJ0.1	Q4WKK4.1	Q4WWS9.1	Q4WQL0.1
074201.1	Q5A119.1	Q59R28.1	Q5AHJ5.1	BBNDR8.1	Q4WY96.1	Q4WKB5.1	Q4WD00.1
Q5AR54.1	Q59R07.1	Q5AJ56.1	P0C0X3.1	BBNDQ2.1	Q4WVH4.1	Q4MA38.1	Q4WR70.1
093B52.1	Q5AKA3.1	Q5AD59.1	Q59RL6.1	BBNSN0.1	A4D9R2.1	Q4WHL1.1	Q4WQ82.1
Q5AIB7.1	Q59QC2.1	Q5AG73.1	P43072.1	BBNLM6.1	P0C956.1	Q4X1X0.1	Q4WMX7.1
Q5ABR2.1	Q5AL45.1	Q5AND1.1	Q5AF54.1	BBN9X2.1	Q4WR22.1	Q4WRX2.1	Q4X0V2.1
Q8TCB2.1	P0CY19.1	Q59MC3.1	Q59NA4.1	BBNM08.1	Q4WQY8.1	Q4WDH9.1	Q4WIL6.1
Q5A477.1	Q5AGC4.1	Q59NZ0.1	P4B990.1	BBNSI4.1	Q4WJJ3.1	Q4WNC1.1	Q4WXA1.1
Q5AP95.1	Q5ALP1.1	Q59MJ5.1	Q59U67.1	BBN1Z2.1	Q4X265.1	Q4WDE0.1	Q4WCV5.1
Q5AF03.1	Q5AR42.1	Q5AA50.1	Q5ANB7.1	BBNCF0.1	Q9UVX3.1	Q4NCK4.1	Q4W9M7.1
Q5AMQ4.1	Q5APC7.1	Q5A319.1	Q5A3Y5.1	BBNRS1.1	Q4WRL9.1	Q4X122.1	Q4WQY9.1
Q5ANI6.1	Q59Y20.1	Q5AD27.1	Q59SI2.1	BBN3R8.1	Q4WTF3.1	Q4WZFI.1	Q4WXS0.1
P7B395.1	Q5ALL3.1	Q5AHI7.1	Q5APAZ.1	BBNG55.1	Q4WLY1.1	Q4WNU1.1	Q4WUT7.1
Q874I4.1	Q5AAT0.1	Q5ANE3.1	P12461.1	BBNDQ7.1	Q4WNU3.1	Q4WCB7.1	Q4WIO2.1
Q9UNF6.1	Q59QD6.1	Q59S06.1	Q59TN1.1	BBN3I3.1	Q4WQC5.1	A4DA73.1	Q4X022.1
Q9UNL2.1	Q5AMU1.1	FB7185.1	Q5AA16.1	BBN4F5.1	Q4WPE9.1	Q4WD81.1	Q4WQ20.1
Q5AAL9.1	Q5ACM9.1	Q5AM30.1	Q43133.1	BBNT06.1	Q4MAZ4.1	Q4WMC0.1	Q4WES8.1
Q5AD36.1	Q59Z14.1	Q99BC8.1	Q59MI8.1	BBNH12.1	Q4WLN7.1	Q4MAJ6.1	Q4WJR4.1
Q5A757.1	Q5AAG1.1	Q99BC9.1	Q5A3D2.1	BBMNR8.1	Q4WRE0.1	Q4WCL1.1	Q4WZC1.1
P2BB70.1	Q59Y19.1	Q99BD2.1	Q5AH60.1	BBM4C0.1	Q4WCS5.1	Q9HEQ9.1	Q4WQY7.1
Q59MX5.1	Q59P19.1	Q99BD1.1	Q5A692.1	BBN9N5.1	Q4WNV5.1	Q4WEN1.1	Q4WQV5.1
Q5ABG1.1	Q59QL0.1	Q59M69.1	Q59Q39.1	Q0D278.1	Q4WAZ2.1	Q4W137.1	Q4WXT2.1
Q5AP52.1	Q5A1U8.1	Q59VX9.1	Q59NN5.1	BBNFX1.1	Q92197.1	Q4WZS1.1	Q8J130.1
P0CY31.1	074198.1	Q59YD8.1	Q5A6Q4.1	BBNYW8.1	Q4WSE8.1	Q4WDA4.1	Q4WJX5.1
P13649.1	Q5A013.1	Q59QH0.1	P43075.1	BBN219.1	Q4WXS4.1	Q4WLS7.1	Q4X1I8.1
Q5AC77.1	FB7163.1	Q5ABA2.1	Q59Q36.1	BBNQK0.1	Q4WLD0.1	Q4WNN6.1	Q4WVW4.1

Q9UN13.1	Q5A1B6.1	Q9BBD7.1	Q92410.1	Q12732.1	Q4WUK5.1	Q4NPS1.1	Q4WTK1.1
P0CU34.1	Q5AMB0.1	Q9UN25.1	Q5A1M4.1	Q9HEY7.1	Q8TCC5.1	Q6MYT0.1	Q4WLI9.1
P40954.1	Q5A6Q7.1	Q59XY9.1	Q5A8C8.1	Q6UEG8.1	Q4MTK9.1	Q4N7T0.1	Q4WQJ5.1
Q04B02.1	Q5AGV4.1	Q5A2T0.1	Q5A4K7.1	Q42716.1	Q4MYU5.1	Q4NXY2.1	Q4WQJ2.1
P0CY33.1	Q5AJB2.1	Q5ACN8.1	Q5AD08.1	Q9UN93.1	Q4MTX7.1	Q4X033.1	Q4WKS6.1
Q5AAU5.1	Q5A1A1.1	Q5A0S3.1	Q59RQ2.1	Q9YBD9.1	Q4M9P4.1	Q4NND3.1	Q4WJ52.1
Q59VQ8.1	Q5A9Z6.1	Q5ACR4.1	Q5APC0.1	A2SZW9.1	Q4MT70.1	Q4NND1.1	Q4WJT9.1
Q59VF4.1	Q5AGC1.1	P0CU36.1	Q5A931.1	Q2U2U3.1	Q4MQB9.1	Q4X1N0.1	Q4WUV8.1
Q5ADXB.1	Q59EV3.1	Q5AZY7.1	Q59VM7.1	Q00258.1	Q4MCK6.1	Q4NQV2.1	Q4WKE6.1
Q13426.1	Q59VP7.1	Q5A368.1	Q5A8U5.1	Q12437.1	Q4MNR0.1	Q4N2P2.1	Q4WDX8.1
Q5AD04.1	Q5A7P3.1	Q9BBD6.1	Q59MM0.1	E9QYP0.1	Q4MYE5.1	Q4WVK2.1	Q4WJ08.1
Q59PF9.1	Q5A6R8.1	Q9BBD0.1	Q59NH7.1	Q4NS76.1	Q4MZ01.1	Q4NUA0.1	Q4WBT6.1
Q5AFP3.1	Q5AD13.1	Q5A2R0.1	Q96NL3.1	Q4NML7.1	Q4M930.1	A4DAS4.1	Q4WEV6.1
Q5AER8.1	Q047B2.1	Q5A1Q5.1	Q59EX6.1	P2B296.1	Q4M8B0.1	Q4NJK0.1	Q4WUV9.1
Q5AFR0.1	Q5ADJ9.1	Q5AEM5.1	Q59MU1.1	E9RAH5.1	Q4MHD1.1	Q4NPP3.1	Q4WLV2.1
Q5APD4.1	Q59ZS6.1	Q5ARZ5.1	Q5ADJ0.1	Q4NMB1.1	Q4MTB3.1	Q4X1D7.1	Q4WFS2.1
Q5ADQ9.1	Q5ARZ5.1	Q5AR10.1	Q59NR2.1	Q50EL0.1	Q4MRV9.1	Q4N939.1	Q4WBM1.1
P83779.1	Q59XM1.1	Q5A115.1	P43073.1	Q4WY82.1	Q4X267.1	Q4NE62.1	Q4WAM7.1
Q5AAH2.1	Q59MNB.1	Q5AEM8.1	P87220.1	Q4NSF6.1	Q4MYZ3.1	Q4N213.1	Q4WE53.1
Q74234.1	Q5AP63.1	Q5A4J4.1	Q5ABD9.1	E9CKK4.1	Q4MRZ4.1	Q4N837.1	Q4WPU9.1
Q5A149.1	Q5AFF7.1	Q59YK4.1	P837B1.1	Q4NZAS.1	Q4MPN8.1	Q4N934.1	Q4WVZ0.1
P53697.1	Q59VR3.1	Q59MV0.1	Q5ANB1.1	Q4NAM7.1	Q4ME86.1	Q4NDD0.1	Q4WCK9.1
Q5AC17.1	Q5AFH3.1	Q5AHB1.1	Q5AD02.1	Q92405.1	A4DA70.1	Q4NKB9.1	Q4WJ38.1
Q5AEM6.1	P837B0.1	Q5APR0.1	Q5AMC3.1	Q4NRY5.1	Q4MM45.1	Q4NU07.1	Q4WRC2.1
Q8TC40.1	Q5A4G9.1	Q59PM0.1	Q5A6T8.1	Q7Z7W6.1	Q4MYC2.1	Q4NBI6.1	Q4WYW3.1
Q59X38.1	Q59NQ9.1	Q74711.1	Q59NC3.1	Q4NZ67.1	Q4MQC9.1	Q4NXX3.1	Q4WCB4.1
Q59VQ3.1	ADA109PMF3.1	Q5ADN9.1	Q5A1B0.1	Q4N2B3.1	Q4MQN1.1	Q4MY71.1	Q4WTV3.1
Q5A7Q2.1	Q5A9Z1.1	Q5ACP5.1	Q5AB49.1	Q4N1M1.1	Q4MCF1.1	Q4X0C2.1	Q4WPF6.1
Q5AJV3.1	ADA109PM99.1	Q5A1E1.1	Q59R32.1	Q4NR82.1	Q4MZC3.1	Q4NRU4.1	Q4WKO9.1
Q5AZ36.1	Q59WB3.1	Q59LB6.1	Q5AD61.1	Q14434.1	Q4MYX7.1	Q4NCS4.1	Q4WPI0.1
Q5A2D1.1	Q59ZCB.1	Q5AD23.1	Q59P50.1	Q4NMR0.1	Q4X0A5.1	Q4NPI3.1	C5J2M2.1
Q93B27.1	Q5A1L6.1	Q5ASU6.1	Q59NC6.1	Q4NFX2.1	Q4MUU3.1	Q4NHC5.1	P0DJ06.1
Q5AA1B.1	ADA109PM14.1	Q5ADQ7.1	Q5A148.1	Q43099.1	Q4MS49.1	Q4NPF7.1	P4E598.1
Q5A2J7.1	Q5ABX7.1	Q59NJ4.1	Q59ZU1.1	Q4NJ81.1	Q4MCK7.1	Q4N833.1	P07020.1
P22011.1	Q59X39.1	Q5AGV7.1	Q5AC36.1	P67B73.1	Q4MXX5.1	Q4NKM1.1	P38110.1
Q9HC96.1	Q5ACN6.1	Q59NR8.1	Q59T36.1	Q4NZB4.1	Q4MNB5.1	QBNJZ2.1	C1CKZ9.1
Q9UN26.1	P0CB34.1	Q5A3E7.1	Q9PB40.1	E9QU73.1	Q42799.1	Q4NWD3.1	
Q59LX3.1	ADA109PM99.1	Q5AZ10.1	Q5AHB9.1	Q4NAZ9.1	Q4MBA3.1	Q4NPU9.1	
Q59PT0.1	ADA109PMB1.1	Q59MI0.1	Q5A8U3.1	Q4NZ70.1	Q4M9K3.1	Q4N939.1	
Q3MWT0.1	Q5ABR2.1	Q5A1B3.1	Q59EM4.1	E9EBR0.1	Q4MYH5.1	P0C939.1	

Таблица 6 – СПИСОК НОМЕРОВ ДОСТУПА ДЛЯ АЛЛЕРГЕНОВ ИЗ IEDB и ALLERGENONLINE

	P19594.1	P28335.1	P29000.1	N5ECK9.1	P38948.1	P00709.1	P790B3.1
P4914B.1	Q6R4B4.1	P42037.1	Q9HDT3.1	P42058.1	P0C0Y4.1	P27759.1	Q2XK23.1
P003D4.1	Q2BNZ4.1	Q2KNZ7.1	P43174.1	P10414.1	Q8L5L5.1	Q8G2P6.1	Q8H2B8.1
Q7Z1K3.1	A1IKL2.1	Q7N1X6.1	P49372.1	P00E30.1	P43238.1	Q45W87.1	Q6P5U2.1
Q823B0.1	Q647C9.1	Q9SQH1.1	C7E374.1	H6VGI3.1	Q84EX5.1	A0PJ16.1	P67873.1
P40292.1	P2B296.1	P79017.1	Q96X30.1	Q4MXX5.1	Q60024.1	Q92450.1	Q09072.1
Q09097.1	P04403.1	P15494.1	P23816.1	P43187.1	Q39419.1	Q65002.1	P05814.1
P13916.1	Q9UAM3.1	P54938.1	D0VNY7.1	P54962.1	Q18598.1	Q1A7B3.1	Q9HC36.1
A0ERAB.1	Q8MUF6.1	A7IXE9.1	Q96870.1	P02663.1	P02666.1	P0266B.1	Q28133.1
P00711.1	P02734.1	P02769.1	P02462.1	Q18873.1	P49822.1	P09582.1	B5XVH4.1
Q14790.1	E9R5X9.1	Q96385.1	Q7M1E7.1	P02229.1	Q7XCK6.1	P4010B.1	P42039.1
P42040.1	P42039.1	P0C0Y5.1	P02463.1	Q6TQX2.1	P20023.1	Q08807.1	Q854P9.1
Q9ATH2.1	QBN1C2.1	P18632.1	P43212.1	Q95CC9.1	Q9M456.1	Q69CS2.1	Q96VP3.1
Q047D1.1	Q04723.1	P94092.1	P04900.1	Q7N1X8.1	Q41183.1	P93124.1	P82946.1
Q0429B.1	Q5BA71.1	Q23939.1	Q96720.1	Q1N2P5.1	Q94507.1	Q8MVU3.1	Q8ERB4.1

Q00855.1	P49275.1	Q26456.1	P08176.1	Q8N030.1	P49278.1	Q2L7C5.1	P39675.1
Q9Y197.1	P14004.1	P49273.1	Q7Z163.1	Q9UL01.1	O15315.1	P11388.1	P30575.1
Q95182.1	P41091.1	O15371.1	P25780.1	Q2P507.1	P49327.1	P30438.1	Q5VPH6.1
Q7XAV4.1	P04075.1	Q90YL0.1	P01005.1	P01012.1	P19121.1	P02230.1	P02224.1
P02227.1	Q9N3Q6.1	O65809.1	P26897.1	P04776.1	P04347.1	P04405.1	P08238.1
P12031.1	P15252.1	Q7Y1X1.1	P52407.1	O82803.1	Q39957.1	P02877.1	P62805.1
P43216.1	O23972.1	P24337.1	Q7Y1C1.1	P93198.1	Q95EW4.1	Q2TPW5.1	P81294.1
P81295.1	O64943.1	P07498.1	Q84U11.1	P90384.1	P31025.1	Q004B5.1	P14946.1
Q7M1X5.1	P14947.1	P14948.1	Q5TIM3.1	Q40237.1	P14174.1	Q5K786.1	P30440.1
P11589.1	P43211.1	P40967.1	Q01726.1	Q14555.1	Q07932.1	Q92K24.1	Q9K009.1
P12036.1	Q15233.1	Q5RIZ3.1	Q8GJ80.1	Q8NFK4.1	P19953.1	Q94G86.1	P01014.1
P22895.1	P43217.1	P55958.1	B8FYF3.1	O75475.1	O24554.1	Q0IX90.1	Q52P32.1
X7VAC2.1	Q3YBK6.1	Q9URR2.1	Q9P8C3.1	A1KY22.1	P23284.1	Q9T2R6.1	Q25641.1
P00433.1	Q41260.1	P56164.1	Q40967.1	Q8HEC7.1	P35079.1	Q9XG86.1	P43214.1
Q5ZQR5.1	Q40960.1	P43215.1	O82040.1	Q91508.1	P82242.1	Q9HCH2.1	Q92P03.1
Q8FPR0.1	B6T228.1	Q9C3N8.1	P15722.1	P25788.1	P81551.1	O24248.1	P82534.1
E3SH28.1	O65457.1	B6RQ51.1	P02761.1	P67876.1	Q9Y4W2.1	Q9ULX3.1	P83181.1
Q81589.1	C18E00.1	Q91482.1	Q9XHP1.1	P15322.1	Q15020.1	B95A35.1	P01267.1
O00267.1	O2T2K3.1	Q970P1.1	Q07283.1	Q7N3Y8.1	P25445.1	Q5KT95.1	P07101.1
O15205.1	O00762.1	D2KFC9.1	H9AXB3.1	Q9M3V4.1	P49370.1	Q05110.1	Q9ULJ6.1
Q2VST0.1	ABL09307.1	ABL09312.1	ACC39172.1	ACC39173.1	ACC39174.1	P00785.4	P85204.1
ACC39168.1	CAM31908.1	ABB77213.1	P83958.1	ACC39176.1	CAR344B6.1	AAA32629.1	A5K111.1
CAM31909.1	P85206.1	P86137.2	P85524.1	CAI38795.2	ABQ42566.1	AAA92223.1	P84527.1
ACC39164.1	ACC39165.1	ACC39166.1	ACC39167.1	4X9U B	ACC39169.1	ACC39170.1	ACC39171.1
AAC37218.1	P50635.2	XP_001657556.2	P18153.2	AAB58417.1	ABF18122.1	XP_001653462.1	XP_001654143.1
XP_001654291.1	ABF18258.1	XP_001655594.1	XP_001655595.1	P13080.1	E37396	Q7M1X7	Q7M1X9
AAB24432.1	CAA76831.1	AAB47552.1	AAM77471.1	AAS75297.1	3V0R A	4AUD B	CRA55071.2
P49148.1	Q684B4.1	P78993.2	Q00002.2	AAB48041.1	P42037.1	Q9KOT3.2	P42038.1
OWY50380.1	AAD91800.1	P0C0Y4.2	AG580276.1	CAD38167.1	ABI26088.1	ACP43298.1	AKV72168.1
P27759.1	P27760.1	P27761.1	P28744.1	AAA32659.1	CBW30986.1	CBW30987.1	CBW30988.1
CBW30989.1	CBW30990.1	CBW30991.1	CBW30992.1	CBW30993.1	CBW30994.1	CBW30995.1	AAK77686.1
P27762.1	CBJ24286.1	CBK52317.1	CBK62693.1	CBK62694.1	CBK62695.1	CBK62697.1	CBK62698.1
CBK62699.1	O04004.1	AAP15203.1	AAP15202.1	AAP15201.1	AAX77687.1	AAX77688.1	5EM1 A
5EVD B	AAX77684.1	AAX77685.1	AHA55102.1	5ECW B	P00304.2	P02878.1	AAZ20065.1
AAZ20067.1	AAZ20064.1	AAZ20066.1	AAZ20068.1	P10414.2	AEK65120.1	AAM73729.1	AAM73730.2
AAN76862.1	AAL91665.1	O23791.1	Q84JN2.1	CD309832.1	AGC60026.1	AGC60027.1	AGC60028.1
AGC60020.1	Q7Z1K3.1	AGC60035.1	AGC60036.1	AC395445.1	BAJ78220.1	BAJ78221.1	BAJ78222.1
BAJ78223.1	AGC60029.1	AGC60030.1	AGC60031.1	BA762430.1	AAP75225.1	Q9KJA9.1	Q9KJA5.1
AEQ28167.1	P83885.1	CAR50389.1	BAF43534.1	ABI77410.1	BAF75681.1	BAF75704.1	BAF75705.1
BAF75706.1	BAF75707.1	BAI75708.1	BAF75709.1	BAF75710.1	BAF75711.1	BAF75712.1	AEV55106.1
CAB58171.1	G37396	Q7N1X6	Q7N1Y0	A59055	AAK09361.1	Q7M415.1	P01502.1
P00630.3	ABF21077.1	ABF21078.1	Q08169.1	AC125605.1	Q5BLV5.1	CAAZ6038.1	MEK82
NP_001119715.1	NP_001033536.1	ABD51779.1	NP_001011556.1	AAY21180.1	CAD56944.1	ARM25038.1	ARM25037.1
AJD25036.1	ARM25035.1	P49372.1	P92918.1	ACT04796.1	AAD29409.1	P81943.3	P88809.1
ARB22817.1	P43237.1	P43238.1	AAT00595.1	AAT00594.1	AAT00596.1	ADQ53858.1	35MK A
357E A	B3ENP3.1	C0HJ31.1	B3ENP4.1	AAN77576.1	AAM78596.1	AAK96887.1	ACH62248.1
ARC63045.1	AAD47382.1	AAN46958.1	AAM93157.1	ABI17154.1	ACK91862.1	3C3V A	ADQ53859.1
AAD55587.1	AAB96066.1	AGAS4056.1	AAD56337.1	AAL37561.1	1W2Q A	Q647G9.1	ARD56719.1
ABN17159.1	AAQ91847.1	ABP97433.1	ACA79908.1	ABC85155.1	ABX56711.1	ABX75045.1	AAU21499.2
AAU21500.1	AAZ20276.1	Q45W86	CAG26895.1	ZX45 A	AKF71021.1	AKF71022.1	AKF71023.1
AKF71024.1	AKF71025.1	AKF71026.1	AAD24904.1	CAN50834.1	P0C088.1	ACE07186.1	ACE07187.1
ACE07188.1	ACE07189.1	CAD12861.1	CAD12862.1	5EN0 A	AAK85388.1	AAK85389.1	CAD23611.1
CAD23613.1	CAD23614.1	BAH09387.1	AAD13644.1	AAD13645.1	AAD13647.1	AAD13649.1	ARD13650.1
AAD13651.1	AAD13652.1	AAB93837.1	AAB93839.1	AAD13646.1	ACK32322.1	ABE26195.1	Q06811.2
ZXV9 A	P46436.3	Q9UVU3	CRA06305.1	AAE86369.1	PE7875.1	CRA59419.1	CRA44442.1
CRA73782.1	AAB07620.1	P79017.2	AAE49451.1	Q96X30.3	ARM43909.1	Q8HKK4.2	CAI78448.1
CAI78449.1	CAI78450.1	AAB95638.1	CAM54066.1	CRA04959.1	O60024.2	CRA83015.1	P46075.3
ARB60779.1	Q92450.3	O42799.2	CAB64688.1	Q9UUV2.2	CRA11266.1	Q87519.1	ERL89830.1

Q4WB37.1	KEYB1716.1	KEY78748.1	AAA32702.1	CAB06417.1	AAD13106.1	P0C1E3.1	AAA32708.1
P12347.2	ADE74975.1	P29600.1	P00780.1	AAC31026.1	BAR05540.1	BAF6E896.1	ATV43661.1
BAH10149.1	P04403.2	AAD38859.1	A4578E	CAA54696.1	CAA54695.1	CAA54694.1	CAA96346.1
CAA96339.1	CAA96340.1	CAA96341.1	CAA96342.1	CAA96343.1	CAA96344.1	CAA96347.1	P43186.2
CAB02155.1	CAB02156.1	CAB02157.1	CAB02158.1	CAB02159.1	CAB02160.1	CAB02161.1	CAA96345.1
CAA05186.1	CAA05187.1	CAA05188.1	CAA05189.1	CAA07318.1	CAA07319.1	CAA07323.1	CAA07324.1
CAA07325.1	CAA07326.1	CAA07327.1	CAA07329.1	CAA07330.1	CAA04823.1	CAA04826.1	CAA04827.1
CAA04828.1	CAA04829.1	AAD26560.1	AAD26561.1	AAD26562.1	P43180.2	IQMR A	RAF37482.1
LLLT A	AAE20452.1	CAA07328.1	CAA07320.1	CAA54488.1	1B6F A	QEK? A	QBR A
4BEC A	4BBD A	4BKE B	CAA33887.1	CAA54480.1	CAA54483.1	CAA54484.1	CAA54487.1
CAA54489.1	CAA54421.1	CAA54481.1	4B73 A	4E3L D	B4578E	1CQA A	AAA16522.1
A4E92B.1	CAA53854.1	CAA60628.1	AAC22740.1	CAC04116.1	AKF71027.1	BAE21489.1	BAE21490.1
BAE21491.1	AAE25850.1	AAE25851.1	AJ053282.1	AAE29344.1	AAE29345.1	ACM24338.1	ACM26902.1
ARD13531.1	AAD13530.2	ABC68516.1	1YCS A	ABP35603.1	AAA86744.1	3LIE A	ACY40650.1
ACY40651.1	AAAB7851.1	ABP04043.1	ACJ37389.1	ACF53836.1	ACF53837.1	ABP04044.1	ABP72147.1
ABBB9296.1	ABBB9297.1	ABBB9298.1	AAF72534.1	ABX57814.1	ARK58415.1	AAQ24341.1	ABU97466.1
ABM2103.1	AAA78904.1	ZNEK A	AAE05379.1	ABH06347.1	ABH06347.1	ABH06346.1	ABH06348.1
AAK34047.1	AAK10779.1	AAQ24542.1	AAQ24543.1	AAD10850.1	ABH06332.1	ABH06339.1	ZJMK A
APUB7558.1	APUB7557.1	APUB7556.1	APUB7554.1	AAQ24545.1	ASX95438.1	AAE35069.1	ACV04860.1
Q7M416.1	Q7M413.1	P82971.1	P0CH88.1	ABB88514.1	XP 00590209 9.2	AAE62707.1	AAA30429.1
AAA30478.1	NP 851372.1	ABW98943.1	ABW98945.1	ABW98953.1	NP 776953.1	AAA30430.1	AAA30431.1
ABE29137.1	AAA30433.1	NP 776719.1	Q2B133.1	Q28050.1	CAA29664.1	AAA30615.1	CAA32835.1
AAA30413.1	P02754.3	ACC59280.1	AAA51411.1	CAA76847.1	NP 776945.1	NP 851341.1	P80207.1
P80208.1	S65144	S65145	AAH96249.1	XP 01362321 3.1	S65143	CAA46782.1	BAH09634.1
PE9199.1	P81729.1	CAAE7342.1	AAH11300.1	P30575.1	AAC48794.1	CAD02911.1	CAD02912.1
ARC48795.1	AAE30434.1	CAA76841.1	BAC10663.1	ACY38525.1	ACY24648.1	CAE08720.1	CCF72371.1
OCB33472.1	CAC34055.2	CAD10376.1	ABE02650.1	CAA47357.1	CAB02206.1	CAB02207.1	CAB02208.1
ABE02215.1	CAB02216.1	CAB02217.1	ABE02453.1	ABE81044.1	ABE81040.1	ABE81043.1	ABE81042.1
ABE81041.1	ABE34907.1	ABE34908.1	ABE34909.1	CAA47366.1	CAB02209.1	CAB02213.1	CAA47367.1
ARD32314.1	ABN86978.1	ABN86979.1	ABV49590.1	3E1R F	ABW53030.1	CAD10374.1	ACJ23862.1
ACJ23861.1	ACJ23863.1	CAA64868.1	ADN39439.1	ZNC9 A	P83507.1	CAX62129.1	CAX62130.1
BAH08246.1	Q7M1E7.1	BAF32143.1	AAF35431.1	AAI07319.1	AAI07319.1	AAI07309.1	AAI07311.1
A2V723.1	CAAD9938.2	P02229.2	P02230.1	P02221.2	P84296.1	P02227.1	P12548.1
P84298.1	P12549.1	P12550.1	P02226.2	P02222.2	P02223.2	P02224.2	P02231.1
P02228.1	AAU43733.1	P84160.1	P84159.1	CAI23765.1	P84161.1	CAK03799.1	ADK47394.1
ABQ39329.1	CAQ72970.1	CAQ72971.1	CAQ72972.1	AAE67491.1	AAE67492.1	ACF19558.1	ABC88428.1
AGL34968.1	ADH10372.1	AGL34967.1	CAB39376.1	CAA50325.1	CAA50326.1	CAA50328.1	CAA96348.1
CAA96349.1	AAD48405.1	AAC40329.1	AAC40330.1	AAC40331.1	CAA50327.1	AAE67339.1	AAE67349.2
AAE65960.1	AAC056333.1	AAK01235.1	AAE01236.1	AAK01.1	A0KA40.1	A0KA44.1	A0KA43.1
A4EA45.1	A4EA39.1	AAK28533.1	AAI73404.1	AAH35E27.1	ACR43473.1	ACR43474.1	ACR43475.1
ACR43477.1	ACR43478.1	ACR43476.1	BAH10152.1	ABX70262.1	AAE61869.1	AAW81034.1	BAE77932.1
BAH05543.1	BAH05542.1	BAH07020.1	P43212.1	BAC23082.1	BAC23083.1	BAC23084.1	BAF32105.1
BAF32110.1	BAF32116.1	BAF32119.1	BAF32122.1	BAF32128.1	BAF32130.1	BAF32133.1	BAF32134.1
BAH06172.1	BAF45320.1	AAK27264.1	BAI94503.1	BAJ04354.1	BAF51970.1	BAH06905.1	CAD92666.1
BAH69549.1	P83834.1	ACB45874.1	AAF13533.2	CAE62551.1	CAC37790.2	ABK78766.1	ACY01951.1
CAC05258.1	AAF72625.1	AAF72626.1	AAF72627.1	AAF72628.1	AAF72629.1	AAE21074.1	AAE21073.1
ABE28566.1	ABE28567.1	ABE32317.1	AAF90379.2	AAE9E255.1	AAI14077.1	AAI14078.1	AAI14079.1
ABE30734.2	CAA69670.1	CAA01909.1	CAA01910.1	CAA62634.1	AA502108.1	CAC83658.1	CAC83659.1
CAD20406.1	AAE96759.1	Z103117A	CAA10345.1	AAE42200.1	P82946.1	AAE62278.1	CAD20405.1
AEY79726.1	AAE01092.1	BAH13604.1	CAB03715.1	CAB03716.1	CAB06416.1	AAI76932.1	BAE88129.1
ADL32660.1	ADL32661.1	ADL32662.1	ADL32663.1	ADL32664.1	ADL32665.1	ADL32666.1	AAI76933.1
AEY79728.1	AEY79727.1	CAA55072.2	CAA55067.2	CAA55070.1	P42040.2	CAA55068.1	AAE91801.1
AAH14379.1	P40918.1	CAD42710.1	ABA42918.1	CAD38166.1	ATI08931.1	L7U285.1	AAE35078.1
ARD32672.1	AAH64112.1	AAE37094.1	ABU97470.1	AIO08850.1	AGI78542.1	AGC56216.1	AIO08860.1
AAE35082.1	AIO08851.1	AGC56218.1	AIO08848.1	AAE35085.1	AGC56219.1	AIO08870.1	AIO08861.1
BAH34757.1	BAE45865.1	AAE35068.1	ABO84970.1	ABO84971.1	ABO84972.1	ABO84973.1	P16311.2
BAE35948.1	ABA39436.1	ABU49605.1	AAE35075.1	AEJ68066.1	ADM52184.1	ABE84749.1	ABE84750.1
ABE84751.1	BAH04557.1	AAE35511.1	AIO08864.1	P39E73.1	BAH04558.1	BAH01240.1	BAH01241.1
AAI47677.1	CAI05850.1	CAI05849.1	CAI05848.1	ABA39438.1	BAE74060.2	AAE35073.1	AEJ68072.1

BAA01239.1	ABN14313.1	AAA99805.1	ABY28115.1	ACK76291.1	ACK76292.1	BAA09920.1	ABE27394.1
ACK76296.1	ACK76297.1	AAF28423.1	AAF35077.1	ACK76299.1	ATO08853.1	ARM19082.1	ABO84962.1
ABOB4964.1	ABOB4966.1	ABOB4967.1	ABOB4968.1	ABOB4969.1	AOC94806.1	BAV90601.1	ADC03180.1
AIP86946.1	AIP86945.1	AIP86944.1	AIP86943.1	AIP86942.1	AIP86941.1	AIP86940.1	AIP86939.1
AJF93907.1	APF33090.1	AIO08867.1	AIO08866.1	P16312.1	ATI08932.1	ARY04363.1	ARY04364.2
ACD50950.1	ALA65345.1	AAC02250.1	CAD38361.1	CAD38362.1	CAD38363.1	CAD38364.1	CAD38365.1
CAD38366.1	CAD38367.1	CAD38368.1	CAD38369.1	CAD38370.1	CAD38371.1	AXX47076.1	2AS8 B
ABV66255.1	3F3V B	ACC58378.1	CAQ68250.1	AAA28296.1	ABE60215.1	AFJ68065.1	ABA39435.1
ABE69424.1	CXA73141.1	ABB52642.1	ACI32128.1	AAD73464.1	ADK92390.1	ARM21322.1	1XTJ A
CAD38372.1	CAD38373.1	CAD38374.1	CAD38375.1	CAD38376.1	CAD38377.1	CAD38378.1	CAD38379.1
CAD38381.1	CAD38382.1	CAD38383.1	ABA39437.1	CAN22338.1	ABG76196.1	1A9V A	ABY53034.1
AFB66462.1	CAQ68249.1	AFJ68070.1	AFJ68067.1	ABC73706.1	ACB46292.1	4ECE A	ALA22869.1
ALA22868.1	AAA19973.1	AAD38942.1	P49274.1	AAB32842.1	CAD69036.1	CRA33692.1	P49277.1
AAAB0264.1	CAC09234.1	AAB33977.1	AAB32224.1	AAX37326.1	AYY80563.1	ABC96702.1	AAA28303.1
P53357.1	CXA73441.1	AAA68279.1	AAA28301.1	AAA28302.1	P83340.1	AAC48691.1	P81216.1
P81217.1	CXA52194.1	AAN09530.2	BAF47268.1	BAF47269.1	ABO73305.1	ABO71783.1	BAF76431.1
BAF76430.1	AAC82351.1	AAC82352.1	AAC82350.1	AAC82349.1	BAK09233.1	BAK09232.1	BAF79444.1
BAO50872.1	BAO50870.1	AAX57578.1	ABC18306.1	O23878.1	O23880.1	Q9XFM4.1	ABQ10628.1
BAT21117.1	ABO93594.1	ADM27428.1	ABI32184.1	ACJ23865.1	ACJ23864.1	ACJ23866.1	ARE76743.1
CXA44343.1	CXA44344.1	P30438.2	AAC37318.1	NP 00104161 8.1	CXA44345.1	AAC41616.1	CRA59279.1
AA149391.1	AA577253.1	ADM56160.1	ADM15668.1	AA598889.1	AA598890.1	AGT20779.1	ADM89226.1
ACD65080.1	ACD65081.1	CAJ85646.1	CAJ85644.1	CAJ85642.1	CAJ85641.1	ABD38049.1	ACX47057.1
ACX47058.1	4C9C B	CAC96258.1	AAV83342.1	AAV83341.1	AAV83343.1	AKL24661.1	AKL24660.1
AAQB3598.1	AAV74343.1	AAQ08947.1	BAH10153.1	AAN73248.1	AAL79930.1	AAL79931.1	AKY02994.1
P02622.1	AAE63086.1	AAE63087.1	CAM56785.1	CAN56786.1	B3A0LE.1	P8E980.1	KP 990450.1
P01005.1	ACJ04729.1	CAA23681.1	P01012.2	CAA23682.1	1JTI A	1UNG D	CAR26040.1
P02789.2	P00698.1	AAA48944.1	CXA23711.1	CXA43098.1	BAA13973.1	P02604.2	CAX32963.1
ADD18879.1	ADD19985.1	ADD19989.1	AAF82096.1	ACS49840.1	P24337.1	CRA11735.1	ABU97472.1
CRA11736.1	CXA42646.1	CXA33691.1	CXA33947.1	ABE01374.1	ABE04303.1	ABE04305.1	BAA74452.2
BAE64306.1	P25974.1	CAA26723.1	AAA33966.1	CAA26575.1	BAA00134.1	CRA33217.1	CRA37044.1
CRA26478.1	BAA74953.1	AAA33964.1	AAA33965.1	BAB15802.1	AAD09630.1	KP 00123844 3.1	ACD36976.1
ACD36975.1	ACD36974.1	ACD36978.1	BAB21619.2	P22895.1	AAB09252.1	BAA25899.1	P82947.1
CXA43777.1	CXA43778.1	AAB23464.1	AAB23482.1	AAB23483.1	CXA56343.1	CAR60333.1	CAB59976.1
CAB76459.1	AAQ54603.1	BAH10148.1	BAJ61596.1	AAC08987.1	APC42675.1	CRA75506.1	APF47226.1
P23110.1	CAB38044.1	CAA39880.1	AAA16792.1	CAB53458.1	CAC13961.1	CAC24881.1	AAJ25839.1
AAQ73470.1	ADR82196.1	CCW27997.1	AAA97456.1	AAE87281.1	ABX03965.1	ABX03966.1	ABX09653.1
ABN09654.1	ABN09655.1	ACY91851.1	ACE74626.1	AEV41413.1	AFJ97275.1	AFJ97274.1	AAJ22353.1
ABR98518.1	AAC49447.1	CAA05978.1	1WRX A	ABW34946.1	AAC27724.1	CRA11041.1	CRA11042.1
AAF25553.1	CAE85467.1	CAA75312.1	1G50 A	AAF34341.1	AAF34342.1	AAF34343.1	CAB51914.1
CAB96215.1	CAC00532.1	Q9LE19.1	CAD24068.1	CAA81610.1	CRA93121.1	CRA10140.1	Q7M262
CAB10766.1	CAB10765.1	AAC42255.1	AAC48288.1	AAC48287.1	P32936.2	P80198.1	CRA51204.1
CRA42832.1	AAA32970.1	CAA35188.1	CXA08836.1	CAA41956.1	CRA49555.1	CRA45085.1	CRA46705.1
APF94213.1	APF13200.1	APF13199.1	AAW54365.1	AAN54366.1	APR62629.1	ABE41308.1	APF18269.1
ACI47547.1	AAW29810.1	CAC05582.1	P81295.1	AAD03608.1	CAC48400.1	AAC15474.2	AAJ21072.1
ABR21071.1	Q9L079.2	AAF90164.1	AAF90165.1	AAV97933.1	AAT45383.1	AAK35807.1	CAD87730.1
CAD87731.1	AAQ55550.1	CAB71342.1	CAB62213.1	CAD32315.1	CAD32314.1	21182498	2118249A
AAQ73484.1	AAQ73486.1	AAQ73487.1	AAQ73488.1	AAQ73489.1	AAQ73490.1	AAQ73491.1	AAQ73492.1
CRA57160.1	CAA58755.1	AAQ73493.1	AAQ73494.1	CAB62212.1	CAB65963.1	CAP17694.1	CAC84590.2
CACB4593.2	CAA54918.1	CAA54819.1	AAZ91659.1	BAW03243.1	BAW03242.1	AAJ07320.1	ABO02750.1
ACM89179.1	ACB38288.1	ABI98020.1	ACC76803.1	P14946.2	AAA63278.1	AAE63279.1	CAB63699.1
Q7M1X3.1	P14947.1	CAA51775.1	P14948.1	CAN92637.1	AAD20386.1	CAB64344.1	AAA33405.1
Q60240.2	CAI84950.2	Q63HY0.2	Q6EBE1.1	ABR21771.1	ABR21772.1	ACB05815.1	P5B8W5.1
P5B8W4.1	F5B8W3.1	F5B8W2.1	F5B8W1.1	F5B8W0.1	F5B8V9.1	B3R0K2.1	ADC55380.1
AAAB5706.1	P86739.1	P86741.1	P86740.1	P86742.1	BAA32435.1	BAA32436.1	AAJ2927.1
CAA65341.1	CAD20981.3	CAD68071.1	CAI43283.4	CAA09883.1	CAA09884.1	CRA09885.1	CRA09886.2
CRA09887.4	CCU97864.1	CCV00099.1	CCU98198.1	CCU99457.1	SHO79205.1	CCU99206.1	CRA96334.1
CAA96535.1	CAA96536.1	CAA96537.1	AAD13683.1	AAD26546.1	AAD26547.1	AAD26548.1	AAD26552.1
AAD26553.1	AAD26554.1	AAD26555.1	AAD26558.1	CAD32318.1	AAO25113.1	AAD29671.1	ABE01362.1
CRA88833.1	CAA58646.1	AAK13029.1	AAK13030.1	AAK13027.1	ABE35897.1	AAK19848.1	AAK19851.1

Q9F5G7.1	CAT99612.1	CAT99611.1	AFM77001.1	AAC36740.1	Q29330.1	AAT80663.1	AAT80664.1
AAT80662.1	AAT80663.1	AAT80664.1	AAR22498.1	Q9N5X7.1	CAD46539.1	CAD46536.1	CAD46530.1
AA119854.1	AA119856.1	AA119858.1	AA119860.1	CAN93713.1	CAN93713.1	CAN93713.1	CAT99618.1
CAT99619.1	CAT99617.1	AAD29412.1	AAD29413.1	AAD29414.1	AAM55492.1	REE98392.1	B3IEW5.1
B3EME5.3	G3DC91.2	BAF47263.1	AGF86397.1	CAA73720.1	P86745.1	P86749.1	P86750.1
P86752.1	P86753.1	P86754.1	P86757.1	P86761.1	P86760.1	P02620.1	P86765.1
P86768.1	P86769.1	P86770.1	P86771.1	P86772.1	P86774.1	P86775.1	AAD53792.2
Q99MG7.1	AAAG0330.1	AAC08989.1	AJH91906.1	AAV33670.1	AAV33672.1	P85894.1	P02762.2
CAA26953.1	A2BIM8.1	AAA39768.1	AAK54834.1	ZCYG A	IZ3Q A	CAC81811.1	ARB82772.2
BAD36780.1	AAB50883.1	CAA49760.1	Z206303A	AAB36316.1	BAK10150.1	CAE17317.1	CAE17316.1
BAE54433.1	P19963.2	T53906	E53906	F53906	C53906	A38968	G53806
B53806	H53806	CAA73038.1	CAA73037.1	CAA73036.1	AAE32652.2	AAO22133.1	AAO22132.1
AA118044.1	AAQ10281.1	AAQ10280.1	AAQ10279.1	AAQ10278.1	AAQ10277.1	AAQ10276.1	AAQ10274.1
AAQ10271.1	AAQ10269.1	AAQ09190.1	ABP58632.1	ABP58633.1	ABP58635.1	ABP58636.1	ABP58637.1
AA192578.1	AAV88919.1	AC357582.1	E10332.1	E35011.1	Q24170.1	Q24171.1	A0GFC0.1
A4GFC3.1	CAA73035.1	AAD05375.1	AAD33997.1	P80740.2	CAD21706.2	ABP58627.1	ABX26131.1
ABX26132.1	ABX26134.1	ABX26138.1	ABX26139.1	ABX26140.1	ABX26141.1	ABX26143.1	ABX26145.1
ABX26147.1	ABX54842.1	ABX54844.1	ABX54849.1	ABX54855.1	ABX54859.1	ABX54862.1	ABX54864.1
ABX54866.1	ABX54869.1	ABX54876.1	ABX54877.1	AAE66909.1	P81430.2	AAF31152.1	AAF31151.1
AAE58315.1	ZJON A	BAE54632.1	Q25632.1	BAJ07603.1	P86431.1	P86432.1	BAF95206.1
APV53352.1	AAAG2806.1	AAC42802.1	Q94876.2	AAAG8533.1	AAF72991.1	ABE71741.1	Q40638.2
BAD13150.1	BAC20657.1	BAA01998.1	BAA01996.1	BAA07772.1	BAA07773.1	BAA07774.1	BAA07770.1
BAA07711.1	BAA07712.1	BAA07713.1	AAB99797.1	Q01882.2	Q01883.2	BAC19997.1	BAC20650.1
ADR39021.1	ACA96507.1	CBY17558.1	AAC38996.1	BAF47265.1	BAF47266.1	Z008178A	CAAE5123.1
CAA54587.1	CAI94601.1	CAA59370.1	CAA55122.1	P55958.1	Q9T088.1	Q9XC85.1	CCP19647.1
CAP05019.1	Q7M1E8	AAB36008.1	AAB36009.1	AAB36010.1	AAB36011.1	AAB36012.1	ABE46820.1
ARB46819.1	ARF12278.1	CBM42667.1	CBM42666.1	CBM42665.1	CBM42664.1	CBM42663.1	CBM42662.1
CBM42661.1	CBM42660.1	ACA23876.1	AAX37288.1	AAD15713.1	C7E3T0.1	ADV17342.1	ADV17343.1
AA111194.1	AAF71379.1	AAC44693.2	AAF23726.1	AAK33821.1	ABE34785.1	ADK27483.1	AAD25995.1
ARG44480.1	Q92260.1	AAK51201.1	AAK17475.1	AAD42074.1	ABE88950.1	ABE80783.1	AAD25926.1
REX34122.1	AGG44478.1	AKH04310.1	AKH04311.1	AAK33729.1	AEV23867.1	AAD19606.1	CAB38086.1
ACS14052.1	AAC34736.1	AAC34737.1	AAB92404.1	AAC34312.1	AAD13633.1	AAE13354.1	ADB92492.1
AA133734.1	AAK33727.1	ADR82198.1	AAB09632.1	AAE62731.1	AAE63595.1	Q25641.1	ADB92493.1
ADD17628.1	AAK33728.1	JEEM A	ACJ37391.1	AAK33730.1	AAT77152.1	ACR00204.1	AA186701.1
ARG08988.1	CAB01591.1	AAB27445.1	Q41260.1	P56164.1	P56165.1	P56166.1	P56167.1
ADC80502.1	ADC80503.1	CAA55390.1	CAA91613.1	1N10 A	CAG24374.1	Z118271A	AAK32987.1
CAA70609.1	ABG81289.1	ABG81290.1	ABG81291.1	ABG81292.1	ABG81293.1	ABG81294.1	ABG81295.1
CAA70608.1	CAA54686.1	CAB42886.1	CAA53529.1	CAD54670.2	CAP32567.2	CAP32566.2	CAE53938.1
CAQ53939.1	CAQ53940.1	CAQ53941.1	3TSH A	CAD54671.2	CAA52753.1	532101	538584
Q7M11B	Z023228A	CAB05371.1	CAB05372.1	CAA50281.1	AAC16525.1	AAC16526.1	AAC16527.1
AAC16528.1	AAC25994.1	AAC25995.1	AAC25997.1	AAC25998.1	AAK25823.1	CAD38384.1	CAD38385.1
CAD38386.1	CAD38387.1	CAD38388.1	CAD38389.1	CAD38390.1	CAD38391.1	CAD38392.1	CAD38393.1
CAD38394.1	CAD38395.1	CAD38396.1	CAD38397.1	1L3F A	CAD87529.1	CRA81609.1	OC048287.1
CAA76556.1	CAA76557.1	CAA76558.1	1N1X K	CAA76887.1	3FT1 A	AGT28425.1	CAD10390.1
AKC94918.1	CEJ95862.1	CTQ97571.1	ABU42022.1	ABG73109.1	ABG73110.1	ABG73108.1	ABO36677.1
ABR29644.1	CAF25233.1	CAF25232.1	CAB92855.1	AJC44053.1	A0A158V755.1	A0A158V976.1	ZK81_A
CAC41633.1	CAC41634.1	CAC41635.1	CAD80019.1	ABY21385.1	ABY21306.1	ALF39466.1	ALF00099.1
CAD20556.1	CAE52833.1	CAC85911.1	CBM45298.1	A60372	F37396	CRA10520.1	AGG42254.1
P22284.1	P22286.1	A60373	P22285.1	AAZ29793.1	AAD52615.1	ARD52616.1	AAT95010.1
AA567044.1	AA567043.1	AA567042.1	AA567041.1	AA567040.1	AA567039.1	AA567038.1	AA567037.1
P83542.1	A2VBC4.1	AD789774.1	ADL09135.1	P86687.1	ADD63684.1	P86686.1	Q72156.2
P05946.1	AGE44125.1	ABL89183.1	ABS12234.1	AFA46539.1	ACK87223.1	AKV72167.1	ARY24177.1
BAH59276.1	AAB97141.1	ADR66945.1	ADR66946.1	ADRE6947.1	ADRE6948.1	AAC02632.1	AA547037.1
AA547036.1	AA547035.1	1H2D A	AAF26449.1	ADRE6943.1	ADRE6944.1	AAD29411.1	ARB38064.1
P82534.1	ACEB0974.1	AA191662.1	3EHK A	ACR27933.1	ADN39440.1	ADN39441.1	P82952.1
ACEB0939.1	ACEB0956.1	ACEB0958.1	ACEB0957.1	ACEB0959.1	ACEB0955.1	ACEB0972.1	P83332.1
P83335.1	AEV57471.1	ABB78006.1	AJE61291.1	AJE61290.1	P81402.1	AAV40850.1	ADRE6939.1
AGW21344.1	CAD37201.1	CAD37202.1	P86888.1	BAH10154.1	C0HKK0.1	AHE19227.1	AHB19226.1
AKB19225.1	AAF26451.1	AET05733.1	AET05732.1	AET05730.1	O65240.1	AAD29410.1	AAC24001.1
ABZ81045.1	ABZ81047.1	ABZ81046.1	CAC83046.1	CAC83152.1	CAC83047.1	CAC83153.1	P02761.1

Q63213	AAA41199.1	AIS82657.1	AAP30720.1	AAT37679.1	CAA38097.1	ABG54495.1	ABG54494.1
Q91483.3	ACI68103.1	CAA66403.1	CBL79145.1	ACH70931.1	CBL79147.1	KP_00113318 1.1	AKL24657.1
ARS33724.1	AAT99258.1	AAK11261.1	AAK11262.1	ACO34813.1	P83181.1	ACO34814.1	ACS34771.1
AKL24658.1	ADR22841.1	ADM22842.1	CAX32966.1	CAX32967.1	SKD75397.1	AAO15613.1	ARS93669.1
ARS93674.1	ARS93675.1	ARS93676.1	AAO15607.1	AAK37321.1	AGM48613.1	CRQ68366.1	BAK10151.1
Q7M1Y1	C37396	D37396	AAP06493.1	AACE7308.1	XP_00303039 1.1	BAW32538.1	BAW32537.1
BAW32536.1	BAW32535.1	BAC66618.1	CAX32965.1	AGA45340.1	AFJ80778.1	AB512233.1	CAQ72968.1
CAQ72969.1	AAB37403.1	AAB37406.1	AAB34365.1	CAH92630.1	CAK92627.1	Q7M263	CBG76811.1
BAE54429.1	BAE54430.1	ACB55491.1	AAE15088.1	ACI41244.1	AAD42943.1	AAK15089.1	AAQ23840.1
ACHB5188.1	AAD42942.1	AAD42944.1	AAE15087.1	CAA62909.1	CAA62910.1	CAA62911.1	CAA62912.1
CAA62908.1	P15322.2	AAK77383.1	AAK77384.1	ABU95411.1	ABU95412.1	ABU95381.1	KP_00130689 3.1
KP_00131612 3.1	CAD10377.1	AAI29690.1	AAI75449.1	AAI75450.1	CAJ19705.1	AAE42069.1	CAA73803.1
AKC08074.1	AKC08073.1	ABAB1885.1	ABB16985.1	CAA31575.1	CAA27571.1	CAA27588.1	AAK33819.1
P13476.2	P16348.1	P20347.3	AAB63099.1	BAA04049.1	BAK10156.1	AAF65312.1	AAF65313.1
ARC97370.1	ARC97369.1	AAB36117.1	AAB36119.1	AAB36120.1	AAB36121.1	AAT95008.1	P35775.1
ARB63434.1	P35776.2	P35779.2	ADD74392.1	AIL01319.1	AIL01318.1	AIL01316.1	AIL01317.1
AIL01320.1	AIL01321.1	ACT37324.1	1ESF_B	CAJ43561.1	P34071.1	P24723.1	P06886.1
AAT66567.1	ABS29033.1	AAT66566.1	AD046493.1	AAS75831.1	P00791.3	AAK30988.1	KP_00100520 8.1
P58171.1	S43242	S43243	S43244	ADX78255.1	ADM18346.1	ADM18345.1	ADK47876.1
P86360.1	CEE03319.1	CEE03318.1	AAE63089.1	AAK63088.1	CBL79143.1	P86978.1	ADK62602.1
P86979.1	BAE54431.1	BAE46763.1	BAH10155.1	AAF07903.2	AAD52013.1	AAD52012.1	Q8J077.1
CAD23374.1	P24296.2	CAA42453.1	ACG59281.1	AKJ77988.1	AKJ77986.1	AKJ77987.1	CAI64398.1
AKJ77990.1	AKJ77989.1	CAA35238.1	CAA25593.1	CAA26383.1	CAA26384.1	CAA26385.1	AAK34275.1
AAA34276.1	AAA34279.1	AAA34280.1	AAA34281.1	AAA34282.1	AAA34283.1	AAA34284.1	BAK12318.1
P81496.1	ACEB2289.1	BAE20328.1	CAR82265.1	CAR82266.1	CAR82267.1	BAK29067.1	CAI64397.1
CAI64396.1	P08819.2	P27357.1	ACEB2291.1	CAA61943.2	CAA61943.2	CAA61944.2	CAQ57979.1
CBA13560.1	AAA34272.1	AAA34274.1	AAA34288.1	AAA34289.1	BAK11251.1	CAI78902.1	BAK29066.1
CAY54134.1	CAB96931.1	CAA43331.1	CAA31396.1	CAA26847.1	CAA24934.1	CAA43361.1	AAE02788.1
CAA27052.1	CAA24933.1	BAK29068.1	CAA31395.4	AAZ23584.1	BAC76688.1	CAI84642.1	CAA33598.1
CAE76052.1	CBA13559.1	CAA35597.1	CAC14917.1	ACE82290.1	Q6W8Q2.1	CAA72273.1	CAB52710.1
CAE76054.1	CAA31685.1	CAA30570.1	AAA34285.1	AAA34286.1	AAA34287.1	Q22116	CAA59338.1
CAA39339.1	CAA39340.1	Q22108	CAI79052.1	AEH31546.1	BAK29069.1	CAA65313.1	AB558303.1
P82977.2	CEB33471.1	APY24042.1	CAA34709.1	CAA39099.1	CAA36063.1	CAA44473.1	CAA44290.1
AAK34057.1	AAK34058.1	AAK34059.1	ADD75395.1	ADD75396.1	ADD75399.1	ABQ96644.1	ABU97479.1
AAT40866.1	AAU11502.1	ABW53751.1	ABU97480.1	CAA73221.1	ACL36923.1	ABE81991.1	AGG10560.1
AAT66607.1	AAT66609.1	ACH42744.1	AAT66610.1	ACJ65836.1	AGC36415.1	ACK42743.1	ACT44002.1
ABQ59259.1	ABQ59258.1	ABQ59255.1	ACJ54737.1	ACH42741.1	AGC36416.1	AKV72166.1	AIV43662.1
BAH10157.1	P00MB5.1	P00MB4.1	P00CH87.1	P35781.1	P35782.1	CEY83816.1	CEY93636.1
P81657.1	P35783.1	CAJ28931.1	P35784.1	CAJ28930.1	CAL59818.1	CAL59819.1	P51528.1
P35760.1	ABC73069.1	P00CH89.1	P35785.1	P35786.1	P00CH86.1	P35787.1	ABE48072.1
AAK30333.1	CAB42887.1	IQWY_A	P49370.1	CAI77218.1	ZATM_A	ACA00159.1	AAK19889.1
ABG02262.1	ABN23574.1	BAA74651.1	CAA50008.1	P80273.2	P80274.1	P33556.1	CAK48256.1
ABD79096.1	ABD79097.1	ABD79098.1	ACX37090.1	PZ9022.1	Z209273A	ARO45607.1	ARO45608.1
AAE56124.1	ZHC3_X	ABD79099.1	ABD79095.1	ABF81651.1	ABF81662.1	Q12YQB.2	P0C1Y5.1
ABE6960.1	ABG81312.1	ABG81313.1	ABG81314.1	ABG81315.1	ABG81316.1	ABG81317.1	ABG81318.1
CAA51718.1	CAA51719.1	CAA51720.1	ACG35601.1	5TEP_A	AAK33493.1	AAK33494.1	CAI64400.1
AAK40948.1							

Таблица 7 – СПИСОК НОМЕРОВ ДОСТУПА ДЛЯ АУТОИММУННЫХ АНТИГЕНОВ ИЗ IEDB

	I7HXY1.1	Q9PDJ1.1	P61604.1	Q9MUQ2.1	Q9P212.1	P16885.1	P09543.1
P17980.1	Q99460.1	O00231.1	O00487.1	P48556.1	Q61733.1	P82909.1	P21953.1
Q9CKK3.1	Q9BYD6.1	Q9BYC9.1	Q96A35.1	Q9PDJ6.1	P04035.1	Q99714.1	B2RIH8.1
P62277.1	P0B708.1	P62269.1	P63220.1	P62851.1	P62273.1	P62861.1	P46781.1

P08863.1	P17643.1	Q9H006.1	F3HCN1.1	E3ER43.1	A0A0B7J0X9.1	A1JIP3.1	B2RKS6.1
P0A6F3.1	P0C037.1	Q49373.1	Q93708.1	P0A321.1	P42394.1	P0A320.1	P9NPE7.1
P10809.1	P10133.1	P03388.1	P03386.1	P03387.1	P27633.1	P62906.1	P40429.1
P35268.1	ABMUS3.1	P62730.1	P61333.1	P46776.1	P46779.1	P47914.1	P39Q23.1
P62888.1	Q02878.1	P18124.1	P62917.1	P32969.1	Q65W39.1	P08253.1	P11021.1
Q96977.1	Q761X8.1	C6AV76.1	Q2FWD3.1	B18DC1.1	Q2C2D8.1	P42684.1	Q81276.1
Q9Y4E1.1	P02709.1	P02710.1	P02711.1	P04736.1	P02708.1	P02712.1	P11230.1
Q07401.1	P02713.1	Q04844.1	P07310.1	P13336.1	F1N690.1	N9YCB9.1	Q43427.1
P68133.1	P62736.1	P60709.1	P63261.1	Q9NQW6.1	O13144.1	Q9H981.1	Q8N3C0.1
Q6VMQ6.1	Q6JQM1.1	Q5TBD3.1	P82987.1	Q6QW42.1	Q9N3K3.1	Q81UX7.1	Q9NPF1.1
Q9UJY4.1	Q43488.1	P07897.1	P16112.1	Q732L3.1	Q92667.1	P49388.1	C9JMR2.1
P8ELD9.1	P13121.1	P3HF49.1	P03186.1	P33008.1	Q557X8.1	P02763.1	P01009.1
P33368.1	P04217.1	P23100.1	P08697.1	P18823.1	P02765.1	P01023.1	P12814.1
Q83707.1	P33611.1	Q9UBT7.1	P61163.1	P02489.1	P02311.1	P06733.1	P06280.1
P16332.1	Q96Q83.1	P37840.1	Q9UJY4.1	P01019.1	Q9P2C1.1	Q9H9Y3.1	Q8N6D3.1
K0YKS4.1	P04083.1	P60993.1	P07333.1	P08738.1	P08133.1	Q9NQ90.1	Q03318.1
P01408.1	Q10367.1	Q9BX53.1	Q96CW1.1	Q00203.1	P02647.1	P02652.1	P06727.1
P04114.1	P02653.1	C9JX71.1	P03090.1	P02649.1	Q9B3R8.1	P03182.1	Q9BRQ8.1
Q9ATL6.1	P47863.1	P33087.1	P33064.1	P20292.1	Q13037.1	Q96P48.1	P33869.1
Q5UUY2.1	P03928.1	P23703.1	P06376.1	P36383.1	Q9DB20.1	P18839.1	Q9B3C7.1
Q8WWE7.1	Q9NUT2.1	P61221.1	P33396.1	A1JWN2.1	P0A6C7.1	Q9H2U1.1	Q14562.1
Q84848.1	P78308.1	Q99712.1	P17342.1	Q99836.1	Q8IVW6.1	Q96C04.1	Q8NXX7.1
O13392.1	P02730.1	P98160.1	F8W034.1	P20749.1	P41182.1	Q9MYF8.1	Q6WZJ9.1
Q8AFU0.1	P13291.1	P07330.1	P02749.1	P61769.1	Q13423.1	Q662R1.1	P42023.1
P13929.1	P0R2P6.1	O43232.1	Q13037.1	Q8IUFG.1	Q8NFC6.1	P18377.1	Q3VSJ8.1
Q02161.1	P02663.1	P02769.1	Q9NMW9.1	Q93413.1	Q73369.1	Q99728.1	Q9P287.1
Q99RL2.1	Q9UIF9.1	Q38F21.1	P23440.1	Q13039.1	O60883.1	P18892.1	Q8NCU7.1
P04003.1	Q73844.1	P12830.1	P33131.1	Q8NEB6.1	P62138.1	P07384.1	P17633.1
P20810.1	P27797.1	O94983.1	P10644.1	P31321.1	P13861.1	O70739.1	Q8QVL3.1
Q8QVL6.1	Q8QVL9.1	Q91CY3.1	Q91C36.1	Q9BY63.1	Q99AQ9.1	Q9D7D4.1	Q9DUB7.1
Q9DMC1.1	Q9JG76.1	Q9QU30.1	Q9QUB8.1	Q8DAR3.1	Q80Q78.1	Q8U3K7.1	P14348.1
Q9K2A9.1	P00918.1	P16870.1	O73339.1	O13319.1	Q14790.1	P04040.1	P33221.1
P49913.1	P07838.1	P07339.1	P23774.1	Q03133.1	Q16663.1	Q9H9A3.1	Q9Y3K6.1
P09326.1	P14209.1	Q99741.1	Q00311.1	O73794.1	P04637.1	B2RD01.1	Q03188.1
P49434.1	Q9HC77.1	Q02224.1	P00430.1	P08622.1	P33314.1	Q03980.1	P9NWL9.1
Q9K444.1	P36222.1	O60299.1	P03108.1	O13333.1	Q6UVR1.1	Q9P2D1.1	P10643.1
O73390.1	O14303.1	Q00610.1	P09497.1	O73308.1	P66730.1	Q9P210.1	Q73460.1
O73122.1	O73133.1	P10909.1	Q72401.1	P00431.1	P00488.1	P48444.1	P61923.1
E9PP50.1	P23328.1	Q8WUD4.1	Q49A88.1	Q16204.1	P38432.1	P02452.1	P02458.1
P03339.1	P02462.1	G1K238.1	Q73182.1	P20908.1	Q02388.1	P27638.1	P12107.1
Q99713.1	Q03707.1	P39039.1	Q9UND9.1	P08123.1	P08372.1	Q73183.1	P03997.1
P12110.1	P13942.1	P1M2U6.1	Q01933.1	P12111.1	P02745.1	P02746.1	P09971.1
P01024.1	P0C0L3.1	P01031.1	Q07021.1	P13671.1	P02748.1	P08603.1	Q03391.1
Q6PMV4.1	W1Q733.1	Q13021.1	Q13003.1	P42693.1	Q14748.1	Q9N3E2.1	Q12860.1
Q02246.1	P78337.1	Q9UBNB.1	P36717.1	P02741.1	P12277.1	P06732.1	H0Y8U3.1
Q13618.1	Q86VP6.1	P23024.1	P16220.1	P06493.1	P11802.1	Q00334.1	P30730.1
P41002.1	P04080.1	P60238.1	P32943.1	O14937.1	P20674.1	P10606.1	P14834.1
P15934.1	P10176.1	Q16678.1	P10633.1	Q14008.1	Q9Y3Y2.1	Q96KP4.1	P14416.1
Q0QPB2.1	P07383.1	E3RFJ0.1	Q86SQ9.1	Q9Y394.1	P49366.1	Q0QJEE.1	P24833.1
Q02413.1	P32926.1	P13924.1	Q16760.1	P19372.1	A9NHS3.1	Q9JZ09.1	P06939.1
P08461.1	P10313.1	P20283.1	P0AFC6.1	Q3FB73.1	P19262.1	P36937.1	Q16333.1
P33634.1	Q14689.1	Q13443.1	Q12939.1	Q13398.1	Q16331.1	P40692.1	P43246.1
P09884.1	P03198.1	P04293.1	Q9NRF9.1	Q9UCF3.1	P89471.1	Q13428.1	P49736.1
P33992.1	P11387.1	Q02880.1	Q9UB34.1	P24928.1	O14802.1	Q9NM08.1	P31689.1
P23686.1	Q60216.1	O93793.1	P33263.1	Q6P0N6.1	Q13202.1	Q8IVP4.1	E9PE89.1
Q9U114.1	P11161.1	Q14238.1	Q9UL78.1	O93714.1	Q73637.1	Q9Y4L3.1	O43367.1
Q63KNE.1	Q969K3.1	Q8IUQ4.1	P19474.1	Q6A3X1.1	Q9C026.1	Q14669.1	Q3T457.1
P18146.1	Q038V3.1	Q6QW3.1	O93967.1	P13302.1	Q9BY07.1	P13804.1	Q6PJC2.1
A6PW80.1	P68104.1	P13639.1	Q96RP9.1	Q96N60.1	Q9U108.1	P17813.1	Q9N308.1
P14623.1	Q14311.1	Q6P2E9.1	B2RL17.1	O84391.1	Q937AE.1	P03188.1	P04378.1

P14073.1	Q65N67.1	Q92B17.1	P12724.1	Q12929.1	P61916.1	P07099.1	P03211.1
P12978.1	P12977.1	P03203.1	P03204.1	Q99808.1	P27105.1	P03372.1	P32319.1
Q15723.1	P60B42.1	Q14240.1	P39919.1	P41367.1	Q14132.1	B5NE19.1	P60228.1
Q75821.1	Q13347.1	Q9Y262.1	F17IM3.1	Q96RP1.1	Q96A65.1	Q84646.1	Q01790.1
P30822.1	Q14980.1	P41180.1	P13311.1	Q08945.1	P32907.1	Q98XW9.1	Q14296.1
Q16658.1	Q71816.1	Q715AB.1	P49327.1	Q81X29.1	Q97B52.1	Q736M2.1	Q71313.1
Q98267.1	A1ZL39.1	P02792.1	P33555.1	P02671.1	P02675.1	P02679.1	Q06828.1
P02731.1	Q4XHC4.1	P20930.1	P21333.1	P30043.1	Q75955.1	Q14254.1	P49771.1
Q12841.1	Q13461.1	P32314.1	Q93954.1	P04073.1	P09972.1	P07954.1	Q9H0Q3.1
Q72634.1	P30279.1	P30281.1	Q96020.1	Q95067.1	P14078.1	P31570.1	Q08380.1
Q06214.1	Q388N2.1	P34903.1	P09104.1	A40185.1	P17900.1	P06396.1	Q12789.1
Q8WUA4.1	P03300.1	P08292.1	P27958.1	P03995.1	P14136.1	P47871.1	Q8TDQ7.1
P35573.1	Q9NQR9.1	Q9Z186.1	P11413.1	P06744.1	P48318.1	Q99259.1	P48320.1
Q05329.1	Q05683.1	P00367.1	Q05596.1	Q3V5F9.1	Q12979.1	S0C235.1	P15104.1
Q06210.1	P33754.1	P18283.1	P09211.1	P04406.1	Q9NFB8.1	P11216.1	P06737.1
P11217.1	Q31855.1	P04921.1	Q43292.1	P30419.1	D6RBZ8.1	Q96552.1	Q969N2.1
Q065Q4.1	Q9HC97.1	K7EQ03.1	P28799.1	P0A6P5.1	P44535.1	Q9MWP7.1	P62826.1
P16520.1	P09471.1	Q98VP2.1	Q9MVN8.1	P00738.1	Q9Y6N9.1	Q96C52.1	P48723.1
Q0VDF9.1	P08107.1	P34931.1	P11142.1	P04792.1	P07900.1	Q14568.1	P08238.1
P54652.1	Q13477.1	P03452.1	P69905.1	P68871.1	P02042.1	P69892.1	P02790.1
Q14CXB.1	P09651.1	Q32P51.1	P14866.1	Q9WVY9.1	Q43390.1	Q1KND3.1	Q8B569.1
P22626.1	Q9Y241.1	Q95263.1	P12314.1	P09429.1	P26583.1	P25021.1	P49773.1
Q9WQE9.1	P12081.1	Q9WVP2.1	Q9WUI4.1	Q9HDE3.1	P07305.1	Q02539.1	P16403.1
P16402.1	P10412.1	P16401.1	P0CE15.1	Q92322.1	P0C058.1	P0C059.1	Q93077.1
Q9BTH1.1	Q710U9.1	P0C053.1	P16104.1	P62808.1	P33778.1	P62907.1	P10853.1
P06899.1	Q60B14.1	Q99877.1	Q16778.1	Q5QNM6.1	P57053.1	P68431.1	P68432.1
Q16695.1	Q710T3.1	P49450.1	P62803.1	P62805.1	P62806.1	Q99525.1	P02259.1
Q9XR4B.1	P01892.1	P04439.1	P16189.1	P10314.1	P01891.1	P10316.1	P13747.1
P30464.1	P03999.1	P30685.1	P18463.1	Q95365.1	P30480.1	P30484.1	P30486.1
P18464.1	P30490.1	P30495.1	P01899.1	Q31612.1	P30460.1	Q07000.1	Q29960.1
F0W9ZB.1	Q29963.1	P10321.1	P28068.1	P20036.1	P04440.1	P01909.1	P01906.1
E9PIB1.1	P01920.1	Q5Y7D6.1	P01903.1	P79483.1	P13762.1	Q30154.1	P04229.1
P24039.1	Q951E3.1	Q5Y7A7.1	P01911.1	Q29974.1	P01912.1	P13760.1	Q9C3N2.1
Q9K2X6.1	Q9H422.1	P51610.1	P50502.1	295441875 .1	295413967 .1	295413927 .1	295413946 .1
295441907 .1	295441886 .1	295413949 .1	312192955 .1	295413970 .1	295413952 .1	295413922 .1	295413835 .1
295413838 .1	295413935 .1	295413976 .1	P01890.1	Q9Y6R7.1	Q9Y5U9.1	Q5VY09.1	Q14498.1
P78318.1	Q00410.1	P11314.1	Q9BY32.1	P01317.1	A6XCL2.1	P01308.1	F8NCD5.1
P01323.1	P01326.1	Q13503.1	Q13429.1	P01344.1	Q9Y287.1	Q60478.1	Q8WZ01.1
P23229.1	Q13349.1	P08514.1	P05106.1	P16144.1	Q9H0C8.1	Q14624.1	Q9UMF0.1
P01562.1	P01563.1	P01574.1	P39484.1	P14316.1	Q15306.1	Q13568.1	P20591.1
P26592.1	Q9BYX4.1	Q14879.1	Q12905.1	Q12906.1	P42701.1	Q57F58.1	Q9N3M3.1
P03956.1	Q9Y347.1	Q13099.1	Q60306.1	Q84606.1	Q9Y283.1	P10997.1	Q05084.1
Q9P266.1	Q33659.1	P13645.1	P02533.1	P08779.1	Q04695.1	P03783.1	P35327.1
P04264.1	P35908.1	P12035.1	P48668.1	P08729.1	Q07666.1	Q96EK5.1	P52732.1
Q9EQB9.1	Q99661.1	P01042.1	Q6MY19.1	Q13601.1	Q04760.1	P42166.1	P19137.1
P11047.1	Q43813.1	P0CC04.1	P23700.1	P46379.1	Q63W84.1	P13285.1	Q75845.1
P40126.1	Q99539.1	P29536.1	P02750.1	Q15345.1	Q9NH16.1	Q9NHJE.1	Q6C7X8.1
Q9KPC1.1	Q14847.1	P61968.1	P11182.1	P18428.1	P50851.1	P06958.1	P0A5J0.1
P9WY61.1	Q86W92.1	P05451.1	P23141.1	P07195.1	P31994.1	P31995.1	P01130.1
Q724F1.1	A4QP82.1	P20132.1	P05455.1	P18627.1	Q13094.1	P01374.1	Q9NHM5.1
Q60341.1	P10253.1	Q00754.1	P10619.1	Q13571.1	P11279.1	Q9UQV4.1	P22897.1
P14174.1	P34810.1	Q8NDAB.1	P06491.1	P07199.1	F3HDC6.1	P03227.1	Q14764.1
P08392.1	P40925.1	P40926.1	Q8N5Y2.1	Q9ULC4.1	Q961J6.1	H38746.1	P11226.1
Q8WXC6.1	Q92585.1	P43243.1	P50281.1	P51512.1	Q9NPA2.1	P03485.1	Q96RNS.1
AEZJB7.1	Q99705.1	P40967.1	Q01726.1	Q16655.1	P15529.1	190341000 .1	F3HB52.1
Q06562.1	P16035.1	P56192.1	Q9UBB5.1	Q29983.1	Q16991.1	P55082.1	P55083.1
P46821.1	P27816.1	Q9UPYB.1	Q9YZH9.1	Q504T9.1	Q9N183.1	P03107.1	P26539.1

P36743.1	P30799.1	Q81023.1	Q87CT9.1	Q9H2D1.1	O60830.1	O94826.1	Q8IWA4.1
P28482.1	Q16384.1	O43318.1	O43683.1	Q9Y3D0.1	P08371.1	E7EWX8.1	Q99349.1
Q04360.1	Q96T58.1	Q8NWI7.1	Q9H816.1	P11229.1	P20309.1	Q5V3P2.1	O00499.1
P01106.1	P02687.1	P23188.1	P23274.1	P81338.1	P7A0B0.1	P02686.1	P02689.1
P26189.1	P60201.1	P60202.1	P20916.1	Q13873.1	E9PC40.1	Q16653.1	Q35UM3.1
P24138.1	P41218.1	Q969H8.1	Q8WXC6.1	P03164.1	Q8NPC7.1	Q9H1A3.1	P33749.1
P35579.1	Q09013.1	O93248.1	O14743.1	O84639.1	P13386.1	P34450.1	Q8IXJ6.1
O95167.1	O93298.1	P19404.1	O73231.1	Q6N069.1	Q73MP1.1	Q86VP7.1	Q9B767.1
O75113.1	Q13843.1	Q13364.1	Q8IXH7.1	P38400.1	P38401.1	Q09666.1	P12036.1
P07196.1	P07197.1	Q8NEJ9.1	Q13491.1	P39663.1	P09248.1	Q9Y6X9.1	Q9NV10.1
P43490.1	Q14112.1	Q3JPE7.1	P69849.1	O93897.1	Q13253.1	P03114.1	P03204.1
P86272.1	Q13233.1	P29397.1	P23497.1	P08631.1	Q14938.1	Q16236.1	P19838.1
Q6P488.1	O73694.1	P32948.1	P11634.1	Q8TEM1.1	Q9QY91.1	B4DW92.1	Q9Y6Q9.1
Q9H1E3.1	P67B09.1	Q9H8H0.1	P78316.1	O00367.1	Q9Y2X3.1	Q9NR30.1	P19338.1
O75607.1	Q8NFM3.1	P03466.1	P0C023.1	Q99733.1	Q12830.1	Q96R56.1	Q9H209.1
A6NMS3.1	P23315.1	Q9H040.1	293413917.1	293413964.1	293441897.1	Q9FWU2.1	P0C673.1
P11926.1	P34368.1	P10431.1	A273P5.1	A273T2.1	Q97AD7.1	Q9BXB4.1	Q9UB19.1
P03262.1	Q96573.1	P50897.1	Q8IX66.1	Q63V29.1	Q63W49.1	Q9UBV8.1	Q13154.1
O66664.1	Q01453.1	O60437.1	P32119.1	O43808.1	Q13794.1	Q9H2J4.1	Q8IX21.1
Q92903.1	O93674.1	Q9UR16.1	P04180.1	P30086.1	O00329.1	P42356.1	O14986.1
P57034.1	O93394.1	E4NG02.1	P00358.1	P18669.1	P13259.1	Q96FE7.1	Q9Y263.1
Q13393.1	P26276.1	Q2F293.1	B2R1D6.1	Q9Y617.1	P03135.1	P00747.1	O23249.1
P13796.1	P07359.1	P16234.1	Q96CS7.1	Q9H7P9.1	Q13149.1	O43660.1	Q8IUK3.1
Q6W71.1	P09874.1	Q960N3.1	Q9UMK3.1	Q13366.1	Q13366.1	Q9BY77.1	A6Q669.1
B2NGP7.1	293413936.1	I6XH73.1	Q96FM1.1	O43323.1	P19136.1	P18434.1	P0CC38.1
Q16633.1	O84616.1	O73913.1	O84647.1	P68930.1	P02345.1	Q6P2Q9.1	O43143.1
Q9NCS7.1	Q96130.1	P9WQ27.1	O84289.1	Q92841.1	Q13731.1	Q73333.1	O84419.1
O84818.1	B2EJ72.1	Q8N0Y7.1	O60312.1	Q9UHA3.1	P89479.1	Q9H3C5.1	Q02909.1
P07737.1	Q8NUN4.1	Q33EL6.1	P49683.1	P12004.1	Q9UC90.1	Q736L0.1	Q07954.1
P13674.1	C9J136.1	Q9H7Y7.1	P40306.1	P49720.1	P28074.1	O60678.1	O14744.1
P03189.1	P78343.1	O73629.1	O84583.1	O60BB9.1	P30101.1	Q14534.1	Q96JJ7.1
P03129.1	Q9H8V3.1	Q96PZ2.1	Q8WU38.1	Q961P4.1	Q92636.1	Q96JP0.1	Q43C53.1
Q9ULI3.1	Q96572.1	Q732U7.1	P33213.1	Q8NHV4.1	Q9UIN0.1	O60302.1	Q6UW33.1
Q8EUB6.1	P23297.1	P60903.1	P06702.1	P04271.1	Q9UPN6.1	Q6P126.1	Q63ND2.1
Q9BVV6.1	P14079.1	Q8NUY1.1	P30616.1	O13027.1	Q13436.1	Q13437.1	O4ACF2.1
Q9QJ37.1	Q9QJ42.1	Q70J99.1	Q9C375.1	B1A067.1	Q9UN07.1	P21980.1	Q92954.1
Q96JQ0.1	Q9JZQ0.1	A6NMY6.1	Q6FDV9.1	Q3VTE0.1	348338395.1	Q2VIA3.1	Q3BTF9.1
Q9NCE1.1	P13985.1	A2RGE9.1	Q8IXJ9.1	Q6P2P2.1	D3H740.1	P42388.1	36160925.1
Q53K96.1	P08339.1	K0YD97.1	O00330.1	P14618.1	Q9BXR0.1	Q9H974.1	Q9H2M9.1
P35241.1	Q14699.1	P00J01.1	Q9BYN8.1	A6NR89.1	P61106.1	B2RHC7.1	P04626.1
Q13546.1	Q92932.1	Q16849.1	P78309.1	P03209.1	P35249.1	P13927.1	P27694.1
O75678.1	Q14257.1	Q9WQC3.1	Q9B3R6.1	P10276.1	P10926.1	P49788.1	Q8TC12.1
P10743.1	P02753.1	P52366.1	Q73616.1	Q9B8R9.1	Q13032.1	Q8IY67.1	P11908.1
Q15418.1	Q9UR32.1	O43139.1	Q9UIK6.1	Q710R7.1	Q9C0B0.1	Q9H0A0.1	O00472.1
P18333.1	Q6PD62.1	Q9NTX6.1	Q37481.1	Q96EV2.1	Q9BQ04.1	P33637.1	Q9URN9.1
P22087.1	Q9Y230.1	P31133.1	Q9NSC2.1	Q948B3.1	Q93094.1	P09168.1	P10523.1
Q99QB4.1	O14828.1	Q13018.1	Q9UHJ6.1	Q9H414.1	Q9C3R1.1	Q13019.1	Q14141.1
O15270.1	Q92743.1	O43464.1	P49842.1	Q9B3L6.1	O13075.1	Q96CX5.1	Q8TD19.1
Q13133.1	P3CN74.1	P63131.1	A6PVM5.1	Q06190.1	P53041.1	Q9N8A2.1	Q13313.1
P49591.1	Q865Q7.1	P02787.1	P36932.1	Q14140.1	B7WNR0.1	P02768.1	Q9BYB0.1
Q5T123.1	Q9B3J2.1	P67B12.1	Q9BY30.1	P61009.1	P37108.1	P42224.1	Q92783.1
Q96P54.1	Q9UIB8.1	O73094.1	Q33732.1	O00193.1	Q733B0.1	P62304.1	P62306.1
P62308.1	P62314.1	P62316.1	P62318.1	P63162.1	P14678.1	P53914.1	Q13573.1
Q63008.1	P03023.1	Q96R37.1	Q9NQ32.1	Q96192.1	Q14315.1	Q13813.1	Q01082.1
P63208.1	P21453.1	P23246.1	M3JCN9.1	Q9NY13.1	Q7KZF4.1	Q9NQ23.1	P16949.1
P05093.1	P08686.1	P36936.1	Q12772.1	Q737C7.1	Q96BY9.1	P38646.1	P08234.1
Q14683.1	O93347.1	Q8IY18.1	P07366.1	P31649.1	P14410.1	O00391.1	O73897.1

Q8KDX2.1	P00441.1	Q14512.1	Q8IMZ9.1	Q6UNL2.1	Q8TAQ2.1	Q15056.1	P60980.1
Q9UQF0.1	Q15400.1	Q9UNR0.1	B4IHH5.1	Q00560.1	Q16635.1	Q9Y490.1	Q8N900.1
Q95271.1	Q3YTC3.1	Q7Z7G0.1	Q9ULM0.1	P13686.1	Q86VP1.1	Q86F92.1	Q4KMP7.1
Q9UL17.1	P01730.1	Q99B32.1	F5H7V9.1	P24821.1	Q9UKZ4.1	Q3VY58.1	Q92563.1
Q8K6V9.1	Q9Y6N0.1	P0495B.1	P05452.1	Q8N859.1	Q86V91.1	Q86VJ6.1	Q9VY42.1
P40225.1	P07996.1	P35442.1	P04818.1	P63313.1	P62328.1	P01266.1	H7C1F5.1
P07202.1	P16473.1	P21463.1	Q07137.1	Q9N856.1	J3KN77.1	Q9Y2L5.1	P03206.1
P37837.1	P20062.1	P51532.1	Q14241.1	Q78X85.1	P05412.1	A0AVX6.1	Q14469.1
P31629.1	P17275.1	Q8NHN3.1	Q9ULX9.1	P25716.1	Q06945.1	P57073.1	Q02447.1
Q02446.1	Q15164.1	Q9BNW7.1	Q04726.1	Q04727.1	P02786.1	Q9Y4A5.1	P01137.1
Q15582.1	P61586.1	P37802.1	P29401.1	P69222.1	Q92616.1	P51571.1	Q14956.1
Q96GE9.1	P57088.1	Q9BX54.1	Q9C0B7.1	Q9Y510.1	P02766.1	Q13428.1	Q572D2.1
Q07283.1	P22102.1	A2RC11.1	Q8NDV7.1	Q6P9F5.1	Q627A4.1	P04295.1	Q14773.1
Q97KE9.1	Q9Y310.1	P17752.1	Q8IMU9.1	Q0VAF8.1	P68363.1	Q9BQE3.1	P07437.1
Q9K4B7.1	Q13885.1	Q13509.1	P04350.1	P68371.1	Q9BQF5.1	Q14679.1	Q75347.1
Q14788.1	P48023.1	P43489.1	P25445.1	Q8N726.1	Q99816.1	Q15672.1	P14679.1
P07101.1	P23458.1	Q9Y282.1	P29350.1	P78324.1	P08621.1	P17133.1	Q62376.1
P09012.1	P09234.1	Q75643.1	Q9UNX0.1	Q9UHD9.1	Q9Y4E8.1	Q9UPT9.1	Q8NFA0.1
Q8ET82.1	Q86UV5.1	Q15205.1	P62979.1	H0Y5H6.1	Q14157.1	Q00762.1	Q96IR5.1
P62253.1	P22314.1	A0AVT1.1	Q15386.1	Q92575.1	I6ZLC2.1	Q15294.1	Q90UC0.1
Q62RI6.1	Q9NSG2.1	Q9BN13.1	Q9N363.1	P0C727.1	Q9ZDE9.1	Q99882.1	P39999.1
Q12965.1	A2A306.1	A2RCM0.1	A6NC79.1	B8Z571.1	B8ZUA4.1	E7EP29.1	F8N7C7.1
K0Y335.1	J3RP29.1	M7PC26.1	M7PDB8.1	M7Q4Y3.1	Q578N8.1	Q77W55.1	S506K1.1
S5UMF6.1	S5U5V8.1	W5X3U0.1	Q9BSU1.1	Q49AE2.1	P69996.1	P06132.1	Q709C9.1
Q75436.1	Q9UBQ0.1	Q96AX1.1	P32241.1	Q3AS16.1	Q00341.1	P08670.1	P03190.1
P02774.1	P04004.1	Q01668.1	Q00555.1	P27884.1	Q43497.1	P04275.1	Q9Y279.1
Q16864.1	Q75349.1	Q2M3B9.1	Q75093.1	Q9UNX4.1	C9J016.1	Q9IWA0.1	Q6UXM9.1
Q7AY77.1	P13010.1	P12956.1	Q9Y277.1	A1JUA3.1	Q95625.1	Q8NAP3.1	Q96K90.1
Q9Y6R6.1	Q01954.1	Q9P243.1	Q96KA1.1	Q8IMU4.1	P25311.1		

Прогнозирование иммунологического ответа индивида на полипептидный антиген

Специфические полипептидные антигены индуцируют иммунные ответы только у части субъектов-людей. В настоящее время не существует диагностического теста, который мог бы прогнозировать, может ли полипептидный антиген, вероятно, индуцировать иммунный ответ у индивида. В частности, существует потребность в тесте, который сможет прогнозировать, является ли человек пациентом с иммунным ответом на вакцину или иммунотерапевтическую композицию.

В соответствии с настоящим изобретением, полипептидный антиген-специфический Т-лимфоцитарный ответ индивида определяется наличием в полипептиде одного или более фрагментов, которые могут быть презентированы множеством молекул HLA класса I или множеством молекул HLA класса II индивида.

В некоторых случаях изобретение обеспечивает способ прогнозирования того, будет ли субъект иметь иммунный ответ на введение полипептида, при этом иммунный ответ прогнозируется, если полипептид является иммуногенным, в соответствии с любым способом, описанным в настоящем документе. Ответ цитотоксического Т-лимфоцита прогнозируется, если полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта. Ответ Т-хелпера прогнозируется, если полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный

связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта. Прогнозируется отсутствие ответа цитотоксического Т-лимфоцита, если полипептид не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта. Прогнозируется отсутствие ответа Т-хелпера, если полипептид не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта.

В некоторых случаях полипептид является активным компонентом фармацевтической композиции, при этом способ включает прогнозирование формирования или продуцирования антител к лекарственному препарату (ADA, anti-drug antibodies) к полипептиду. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственный препарат, выбранный из тех, которые перечислены в Таблице 8. Согласно настоящему изобретению, формирование ADA будет происходить, если или в той степени, в которой полипептид активного компонента распознается множеством молекул HLA класса II субъекта, что приводит к ответу Т-хелперов, чтобы поддерживать ответ антител на активный компонент. Наличие таких эпитопов (PEPI) может прогнозировать формирование ADA у субъекта. Способ может дополнительно включать выбор или рекомендацию для лечения путем введения субъекту специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции, которая, как прогнозируется, индуцирует низкое или нулевое формирование ADA, и, при необходимости, дополнительного введения композиции субъекту. В других случаях способ прогнозирует, что фармацевтическая композиция будет индуцировать неприемлемые ADA, и способ дополнительно включает выбор или рекомендацию, или лечение субъекта с помощью другого лечения или терапии. Полипептид может представлять собой ингибитор контрольных точек. Способ может включать в себя прогнозирование того, ответит ли субъект на лечение ингибитором контрольных точек.

Таблица 8. Примеры лекарственных препаратов, связанных с побочными эффектами, связанными с ADA

Лекарственный препарат	Побочные эффекты, связанные с ADA
Абциксимаб	анафилаксия
Адалимумаб	антитела к лекарственному препарату и неудача лечения
Базиликсимаб	анафилаксия
Цетуксимаб	иммуноглобулин Е, анафилаксия
Эпозтин	Опосредованная антителами чистая эритроцитарная аплазия
Эритропоэтин	чистая эритроцитарная аплазия
Этанерцепт	не оказывает заметного влияния на безопасность
Фактор свертывания крови IX	анафилаксия
Инфликсимаб	анафилаксия

ОКТЗ	анафилаксия
Пеглотиказа	антитела к лекарственному препарату, неудача лечения
rIFN-beta	анафилаксия
Рекомбинантный фактор VIII	анафилаксия
Тромбопоэтин	тромбоцитопения
Устекинумаб	антитела к устекинумабу, влияющие на эффективность лечения

В настоящее время также не существует теста, который мог бы прогнозировать вероятность того, что человек будет иметь клинический ответ или получит клиническую эффективность от вакцины или иммунотерапевтической композиции. Это важно, поскольку в настоящее время ответы Т-лимфоцитов, измеренные в группе индивидов, участвующих в клинических испытаниях вакцин или иммунотерапии, плохо коррелируют с клиническими ответами. Таким образом, субпопуляция пациентов с клиническим ответом существенно меньше, чем субпопуляция пациентов с иммунным ответом. Следовательно, для обеспечения возможности персонализации вакцин и иммунотерапии важно прогнозировать не только вероятность иммунного ответа у конкретного субъекта, но также то, будет ли иммунный ответ, вызванный лекарственным препаратом, клинически эффективным (например, может ли он убивать раковые клетки или инфицированные патогеном клетки или патогены).

Наличие в вакцине или иммунотерапевтической композиции по меньшей мере двух полипептидных фрагментов (эпитопов), которые могут связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I индивида (≥ 2 PEPI3+), является прогностическим для клинического ответа. Иначе говоря, если ≥ 2 PEPI3+ может быть идентифицировано в полипептиде (полипептидах) активного ингредиента вакцины или иммунотерапевтической композиции, то индивид, вероятно, будет пациентом с клиническим ответом. Термин «клинический ответ» или «клиническая эффективность», используемый в настоящем документе, может означать профилактику или задержку возникновения заболевания или состояния, ослабление одного или более симптомов, возбуждение или продление ремиссии, или задержку повторения или рецидива, или ухудшения, или любое другое улучшение или стабилизацию состояния заболевания субъекта. В соответствующих случаях, «клинический ответ» может соотноситься с «контролем заболевания» или «объективным ответом», как это определено в руководстве по критерию оценки ответа в солидных опухолях (RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

В некоторых случаях изобретение обеспечивает способ прогнозирования того, будет ли субъект иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция, содержащая один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов. Способ может включать определение того, содержат ли один или более полипептидов совместно по меньшей мере две разные последовательности, каждая из

которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или, в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта; и прогнозирование того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, если один или более полипептидов совместно содержат по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта; или что субъект не будет иметь клинического ответа на введение фармацевтической композиции, если один или более полипептидов совместно содержат не более одной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта.

В контексте этого способа два Т-лимфоцитарных эпитопа «отличаются» друг от друга, если они имеют разные последовательности, а в некоторых случаях также, если они имеют ту же последовательность, которая повторяется в полипептидном антигене-мишени. В некоторых случаях разные Т-лимфоцитарные эпитопы в полипептидном антигене-мишени не перекрываются друг с другом.

В контексте этого способа два Т-лимфоцитарных эпитопа «отличаются» друг от друга, если они имеют разные последовательности, а в некоторых случаях также, если они имеют ту же последовательность, которая повторяется в полипептидном антигене-мишени. В некоторых случаях разные Т-лимфоцитарные эпитопы в полипептидном антигене-мишени не перекрываются друг с другом.

В некоторых случаях все фрагменты одного или более полипептидов или полипептидов активного ингредиента, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, идентифицируют с использованием способов, описанных в настоящем документе. Идентификация по меньшей мере одного фрагмента полипептида (полипептидов), который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) будет индуцировать или, вероятно, индуцирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита у субъекта. Идентификация по меньшей мере одного фрагмента полипептида (полипептидов), который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) будет индуцировать или, вероятно, индуцирует ответ Т-хелпера у субъекта. Идентификация отсутствия фрагментов полипептида (полипептидов), которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы,

способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) не будет индуцировать или, вероятно, не индуцирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита у субъекта. Идентификация отсутствия фрагментов полипептида (полипептидов), которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы, способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) не будет индуцировать или, вероятно, не индуцирует ответ Т-хелперов у субъекта. Идентификация по меньшей мере двух фрагментов одного или более полипептидов активного ингредиента вакцины или иммунотерапевтической композиции, в которой каждый фрагмент представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что субъект, вероятнее всего, имеет или будет иметь клинический ответ на введение композиции. Идентификация меньше, чем двух фрагментов одного или более полипептидов, которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы, способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что субъект с меньшей вероятностью имеет или не будет иметь клинический ответ на введение композиции.

Без привязки к какой-либо теории, одной из причин повышенной вероятности получения клинической эффективности от вакцины/иммунотерапии, включающей по меньшей мере два РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, является то, что популяция пораженных клеток, таких как раковые или опухолевые клетки, или клетки, инфицированные вирусами или патогенами, такими как ВИЧ, часто являются гетерогенными как у пораженных субъектов, так и среди них. Конкретный больной раком, например, может или не может экспрессировать или сверхэкспрессировать конкретный ассоциированный с раком полипептидный антиген-мишень вакцины, или рак может содержать гетерогенные клеточные популяции, некоторые из которых (сверх-)экспрессируют антиген, а некоторые не экспрессируют. Кроме того, вероятность развития резистентности снижается, когда большее количество РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, включено или является мишенью вакцины/иммунотерапии, поскольку у пациента меньше вероятность формирования резистентности к композиции из-за мутации РЕРІ-мишени (мишеней).

Следовательно, вероятность того, что субъект будет реагировать на лечение, повышается благодаря (i) наличию большего количества РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, в полипептидах активного ингредиента; (ii) наличию РЕРІ в большем количестве полипептидных антигенов-мишеней; и (iii) (сверх-)экспрессии полипептидных антигенов-

мишеней у субъекта или в пораженных клетках субъекта. В некоторых случаях экспрессия полипептидных антигенов-мишеней у субъекта может быть известна, например, если полипептидные антигены-мишени находятся в образце, полученном от субъекта. В других случаях вероятность того, что конкретный субъект или пораженные клетки конкретного субъекта (сверх-) экспрессируют специфическую или любую комбинацию полипептидных антигенов-мишеней, может быть определена с использованием данных о частоте экспрессии в популяции. Данные о частоте экспрессии в популяции могут относиться к популяции, соответствующей субъекту и/или заболеванию, или популяции, подлежащей лечению. Например, частота или вероятность экспрессии конкретного ассоциированного с раком антигена в конкретной злокачественной опухоли или субъектом, имеющим конкретную злокачественную опухоль, например рак молочной железы, может быть определена путем обнаружения антигена в опухоли, например образцах рака молочной железы. В некоторых случаях такие частоты экспрессии могут быть определены из опубликованных графических материалов и научных публикаций. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает этап определения частоты экспрессии релевантного полипептидного антигена-мишени в соответствующей популяции.

Раскрыт ряд фармакодинамических биомаркеров для прогнозирования активности/эффективности вакцин у отдельных субъектов-людей, а также в популяциях субъектов-людей. Биомаркеры были разработаны специально для противораковых вакцин, но аналогичные биомаркеры могут быть использованы для других вакцин или иммунотерапевтических композиций. Эти биомаркеры ускоряют разработку более эффективной вакцины, а также снижают стоимость разработки, и могут использоваться для оценки и сравнения различных композиций. Типичными являются следующие биомаркеры.

AG95 – эффективность вакцины: Количество антигенов в противораковой вакцине, которое специфический тип опухоли экспрессирует с вероятностью 95 %. AG95 является показателем эффективности вакцины и не зависит от иммуногенности используемых для приготовления вакцины антигенов. AG95 вычисляют по данным частоты экспрессии опухолевого антигена. Такие данные могут быть получены из экспериментов, опубликованных в экспертных научных журналах. Технически, AG95 определяют по биномиальному распределению антигенов в вакцине, и он учитывает все возможные вариации и частоты экспрессии.

Количество РЕРІЗ+ – иммуногенность вакцины у субъекта: Полученные из вакцины РЕРІЗ+ представляют собой индивидуальные эпитопы, которые связываются с по меньшей

мере 3 HLA субъекта и индуцируют Т-лимфоцитарные ответы. PEPI3+ можно определить с помощью теста PEPI3+ у субъектов, для которых известен полный 4-значный генотип HLA.

Количество AP – антигенность вакцины у субъекта: Количество используемых для приготовления вакцины антигенов с PEPI3+. Вакцины содержат последовательности из полипептидных антигенов-мишеней, экспрессируемых пораженными клетками. Количество AP представляет собой количество антигенов в вакцине, которые содержат PEPI3+, и количество AP репрезентирует количество антигенов в вакцине, которые могут индуцировать Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. Количество AP характеризует специфические для используемого для приготовления вакцины антигена Т-лимфоцитарные ответы субъекта, поскольку оно зависит только от генотипа HLA субъекта и не зависит от заболевания, возраста и лекарственного лечения субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие PEPI, презентруемого антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены презентруют PEPI).

AP50 – антигенность вакцины в популяции: Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов с PEPI в популяции. AP50 подходит для характеристики специфических для антигена, используемого для приготовления вакцины, ответов Т-лимфоцитов в данной популяции, поскольку они зависят от генотипа HLA у субъектов в популяции.

Количество AGP – эффективность вакцины у субъекта: Количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в опухоли с PEPI. Количество AGP указывает количество опухолевых антигенов, которые вакцина распознает, и индуцирует Т-лимфоцитарный ответ на них (поражение мишени). Количество AGP зависит от частоты экспрессии используемого для приготовления вакцины антигена в опухоли субъекта и генотипа HLA субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие PEPI, презентруемого экспрессируемым антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессируются и презентруют PEPI).

AGP50 – эффективность противораковой вакцины в популяции: Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли с PEPI (т. е. AGP) в популяции. AGP50 указывает среднее количество опухолевых антигенов, которые могут распознавать Т-лимфоцитарные ответы, вызванные вакциной. AGP50 зависит от частоты экспрессии антигенов в показанном типе опухоли и иммуногенности антигенов в заданной популяции. AGP50 может оценивать эффективность вакцины в разных популяциях и может использоваться для сравнения разных вакцин в той же популяции. Вычисление

AGP50 аналогично вычислению, применяемому для AG50, за исключением того, что экспрессия взвешивается по распространенности PEPI3+ у субъекта на экспрессируемых антигенах, используемых для приготовления вакцины. В теоретической популяции, в которой каждый субъект имеет PEPI от каждого используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно AG50. В другой теоретической популяции, в которой ни один субъект не имеет PEPI от какого-либо используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно 0. В целом, справедливо следующее утверждение: $0 \leq AGP50 \leq AG50$.

mAGP – потенциальный биомаркер для выбора вероятных пациентов с ответом:

Вероятность того, что противораковая вакцина индуцирует Т-лимфоцитарные ответы на множество антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли. mAGP вычисляют по частотам экспрессии используемых для приготовления вакцины антигенов, например, в опухоли, и по наличию PEPI, происходящих из вакцины, у субъекта. Технически, основываясь на распределении AGP, mAGP является суммой вероятностей множества AGP (≥ 2 AGP).

Результаты прогноза, изложенные выше, могут быть использованы для обоснования решений врача относительно лечения субъекта. Соответственно, в некоторых случаях полипептид представляет собой активный ингредиент, например вакцину или иммунотерапевтическую композицию, при этом способ согласно изобретению прогнозирует, что субъект будет иметь, вероятно, будет иметь или имеет вероятность, большую минимальной пороговой вероятности, наличия иммунного ответа и/или клинического ответа на лечение, включающее введение полипептида активного ингредиента субъекту, и способ дополнительно включает выбор лечения или выбор вакцины или иммунотерапевтической композиции для лечения конкретного субъекта-человека. Также обеспечен способ лечения с помощью специфической для субъекта фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащей один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, причем определено, что фармацевтическая композиция, набор или панель полипептидов имеют пороговую минимальную вероятность индуцирования клинического ответа у субъекта, при этом вероятность ответа была определена с использованием способа, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях минимальный порог определяется одним или более фармакодинамических биомаркеров, описанных в настоящем документе, например, минимальным количеством PEPI3+ (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, или более PEPI3+), минимальным количеством AGP (например, AGP = по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12, или более) и/или минимальным mAGP (например, AGP = не менее 2 или не менее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12, или более). Например, в некоторых случаях субъекта выбирают для лечения, если его вероятность ответа

таргетированного на предварительно определенное количество полипептидных антигенов-мишеней, при этом полипептидные антигены-мишени (прогнозируемые) необязательно экспрессированы, превышает предварительно определенное пороговое значение (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, или более). В качестве альтернативы, способ может прогнозировать, что один или более полипептид (полипептиды) композиции не будет индуцировать Т-лимфоцитарный ответ и/или клинический ответ у субъекта, и дополнительно включает выбор другого лечения для конкретного субъекта-человека.

Прогнозирование аутоиммунного или токсического иммунного ответа на полипептидный антиген

Различия между HLA могут влиять на вероятность того, что субъект будет испытывать иммунотоксичность от лекарственного препарата или полипептида, вводимого субъекту. Токсический иммунный ответ может возникнуть, если полипептид, вводимый субъекту, содержит фрагмент, который соответствует фрагменту антигена, экспрессируемого в нормальных здоровых клетках субъекта, и который содержит аминокислоту, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта. Таким образом, в некоторых случаях в соответствии с изобретением включается идентификация токсического иммуногенного участка или фрагмента полипептида или идентификация субъектов, которые могут испытывать иммунотоксичность в ответ на введение одного или более полипептидов или их фрагментов. Полипептид может представлять собой активный ингредиент вакцины или иммунотерапевтической композиции, как описано в настоящем документе.

Способ может включать определение того, содержит ли полипептид (полипептиды) последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или, в других случаях, по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта. В некоторых случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью молекулами HLA класса I субъекта; или аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью, или по меньшей мере шестью, или по меньшей мере семью HLA класса II субъекта. Способ может дополнительно включать идентификацию указанной последовательности как токсической иммуногенной для субъекта или прогнозирование токсического иммунного ответа у субъекта. В других случаях идентифицируется отсутствие указанной аминокислотной последовательности, и способ

дополнительно включает прогнозирование отсутствия токсического иммунного ответа у субъекта. Способ может дополнительно включать выбор или рекомендацию по лечению субъекта путем введения одного или более полипептидов или фармацевтической композиции, которая согласно прогнозу индуцирует отсутствие иммунотоксичности или низкую иммунотоксичность, и, при необходимости, дополнительного лечения субъекта путем введения полипептида. Изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту указанного полипептида или композиции.

В некоторых случаях способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает мутирование полипептида, который, по прогнозам, является иммуногенным для субъекта, или который, по прогнозам, является иммуногенным у части субъектов в популяции людей. Также обеспечен способ снижения иммуногенности полипептида, который был идентифицирован как иммуногенный для субъекта или для части популяции людей, как описано в настоящем документе. Полипептид может быть мутирован для уменьшения количества РЕРІ в полипептиде или для уменьшения у субъекта или указанной популяции количества молекул HLA класса I или класса II, которые связываются с фрагментом полипептида, идентифицированным как иммуногенный у субъекта или у части указанной популяции. В некоторых случаях мутация может снижать или предотвращать токсический иммунный ответ, или может повышать эффективность путем предотвращения формирования ADA у субъекта или у части указанной популяции. Мутированный полипептид может быть дополнительно выбран или рекомендован для лечения указанного субъекта или субъекта указанной популяции. Субъект может дополнительно получать лечение путем введения мутированного полипептида. Изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту такого мутированного полипептида.

Прогнозирование иммунологического ответа популяции людей на полипептидный антиген

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для прогнозирования ответа или частоты ответа большей популяции людей на введение одного или более полипептидов или композиций, содержащих один или более полипептидов. В некоторых случаях способ согласно изобретению можно повторять для множества субъектов-людей, чтобы спрогнозировать ответ или частоту ответа у этих субъектов. В других случаях способ согласно изобретению можно повторять для каждого субъекта в соответствующей выборочной или смоделированной популяции субъектов, а результаты использовать для прогнозирования или определения ответа или частоты ответа в большей популяции людей, представленной выборочной или смоделированной популяцией. Выборочная/смоделированная популяция может соответствовать фармацевтической

композиции, предназначенной для лечения популяции. Релевантная популяция представляет собой группу, являющуюся репрезентативной или похожей на популяцию, для которой или внутри которой должно проводиться лечение фармацевтической композицией. В некоторых случаях выборочная/смоделированная популяция является репрезентативной для всей человеческой расы. В других случаях выборочная/смоделированная популяция может соответствовать заболеванию или субъекту большей популяции (субпопуляции), например, по этнической принадлежности, географическому положению, полу, возрасту, заболеванию или раку, заболеванию или типу, или стадии рака, генотипу, экспрессии одного или более биомаркеров, частично по генотипу HLA (например, субъекты имеют один или более конкретных аллелей HLA). Например, выборочная/смоделированная популяция может иметь геномы HLA класса I и/или класса II, являющиеся репрезентативными для геномов, обнаруженных в мировой популяции, или у субъектов, имеющих конкретное заболевание или состояние, или этническое происхождение, из определенного географического местоположения, или имеющих определенный связанный с заболеванием биомаркер (например, женщины, имеющие мутацию BRCA для вакцины против рака молочной железы). В некоторых случаях выборочная/смоделированная популяция является репрезентативной по меньшей мере на 70 %, или на 75 %, или на 80 %, или на 84 %, или на 85 %, или на 86 %, или на 90 %, или на 95 % от более широкой популяции по разнообразию HLA и/или частоте HLA.

Способ может включать этап выбора или определения соответствующей выборочной или смоделированной популяции. Каждый субъект в выборочной/смоделированной популяции минимально определяется своим генотипом HLA класса I или класса II, например, полный 4-значный генотип HLA класса I. Данные, относящиеся к генотипу HLA выборочной/смоделированной популяции, могут храниться или записываться в базу данных или извлекаться из нее, или могут представлять собой смоделированную *in silico* популяцию людей.

В некоторых случаях способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для проведения клинического испытания *in silico*, которое прогнозирует долю пациентов с иммунным ответом или долю пациентов с клиническим ответом в популяции для данного лекарственного препарата, такого как вакцина или иммунотерапевтическая композиция. Это полезно для предварительного выбора лекарств, которые, вероятно, будут иметь высокие показатели эффективности при прохождении клинических испытаний.

Популяция индивидов или субпопуляция индивидов может включать в себя исследуемую группу клинического испытания *in silico*, проводимого с лекарственным препаратом. Каждый индивид в исследуемой группе характеризуется собственным

генотипом HLA. Можно рассчитать долю лиц в исследуемой группе, имеющих ≥ 1 PEPI2+, или ≥ 1 PEPI3+, или ≥ 1 PEPI4+, или ≥ 1 PEPI5+, полученных из полипептидов лекарственного препарата. В контексте настоящего изобретения ее назвали «показатель PEPI». Если не указано иное, «показатель PEPI» относится конкретно к оценке ≥ 1 PEPI3+. Этот показатель PEPI прогнозирует долю субъектов с Т-лимфоцитарными ответами в клиническом испытании, проведенном с тем же лекарственным препаратом в соответствующей группе пациентов.

Настоящее изобретение относится к способу проведения испытания *in silico* для вакцины или иммунотерапевтической композиции, содержащей один или более полипептидных активных ингредиентов. Испытание *in silico* может спрогнозировать частоту ответа цитотоксического Т-лимфоцита в популяции людей. Способ может включать: (i) отбор или определение смоделированной *in silico* популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I, при этом смоделированная *in silico* популяция людей может быть соответствующей или репрезентативной, или релевантной относительно подлежащей лечению указанной популяции людей, в которой должна быть спрогнозирована частота ответа цитотоксических Т-лимфоцитов; (ii) определение для каждого субъекта в смоделированной *in silico* популяции людей того, содержит ли один или более полипептидов активного ингредиента по меньшей мере одну последовательность, представляющую собой PEPI2+, PEPI3+, PEPI4+ или PEPI5+ (в зависимости от размера, пути введения и адъювантов композиции полипептида); и (iii) прогнозирование частоты ответа цитотоксических Т-лимфоцитов (указанной популяции людей), при этом более высокая доля смоделированной *in silico* популяции людей, которая соответствует требованиям этапа (ii), прогнозирует более высокую частоту ответа цитотоксических Т-лимфоцитов. Доля смоделированной *in silico* популяции людей, которая соответствует требованиям этапа (ii), может коррелировать или соответствовать прогнозируемой частоте ответа в популяции, подлежащей лечению.

Корреляция между наличием ограниченных по HLA эпитопов и частотой иммунного ответа и/или частотой клинического ответа не была продемонстрирована клиническими испытаниями предшествующего уровня техники. Это поднимает вопрос о механизме действия иммунотерапии. Представленные в настоящем документе примеры показывают, что для клинически значимого ответа может потребоваться активация цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL, cytotoxic T lymphocyte) на множество мишеней, например, против гетерогенных опухолей. До настоящего времени ответы CTL, о которых сообщалось в клинических испытаниях, не учитывали ни множество мишеней, ни множество HLA. Например, пептидная вакцина против меланомы, мишенью которой являются два антигена

(тирозидаза и gp100), вызывала ответы CTL у 52 % пациентов, но только 12 % имели клиническую эффективность. При использовании смоделированной *in silico* популяции из 433 субъектов, был определен показатель ≥ 1 PEPI3+ 42 % (у 42 % мог быть идентифицирован по меньшей мере один эпитоп, полученный из вакцины, который может быть презентируван по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта) и показатель ≥ 2 PEPI3+ 6 % (у 6 % могли быть идентифицированы по меньшей мере два эпитопа, полученные из вакцины, которые могут быть презентированы по меньшей мере тремя HLA класса II субъекта). Это объясняет, почему клинические исследователи не обнаружили корреляции между частотой ответа CTL и частотой клинического ответа в своем исследовании: пептиды в вакцине показали плохие результаты в исследовании, поскольку имелось всего несколько пациентов, у которых оба из двух разных вакцинных пептидов могли активировать ответы CTL. Расхождение между результатами клинического испытания и нашего исследования *in silico* основано на разных популяциях, поскольку в каждой популяции были субъекты с разными генотипами HLA. Однако результаты частоты ответов, представленные в исследовании *in silico* на смоделированной популяции, являются хорошим прогнозом для результатов частоты ответов в популяции клинических испытаний.

Следовательно, настоящее изобретение представляет собой способ проведения испытания *in silico* для вакцины или иммунотерапевтической композиции, содержащей один или более полипептидов активных ингредиентов. Испытание *in silico* может спрогнозировать частоту клинического ответа в популяции людей. Способ может включать (i) отбор или определение смоделированной *in silico* популяции людей, включающей множество субъектов, определенных генотипом HLA класса I, при этом смоделированная *in silico* популяция может быть соответствующей или репрезентативной для указанной популяции людей (релевантной относительно подлежащей лечению популяции), в которой должна быть спрогнозирована частота клинического ответа; (ii) определение для каждого субъекта в смоделированной *in silico* популяции людей того, содержит ли один или более полипептидов активного ингредиента по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя или по меньшей мере четырьмя, или по меньшей мере пятью HLA класса I субъекта; и (iii) прогнозирование частоты клинического ответа (указанной популяции людей), при этом более высокая доля смоделированной *in silico* популяции людей, которая соответствует требованиям этапа (ii), прогнозирует более высокую частоту ответа цитотоксических Т-лимфоцитов. Доля смоделированной *in silico* популяции людей, которая соответствует требованиям этапа (ii), может коррелировать или соответствовать прогнозируемой частоте ответа в популяции, подлежащей лечению.

Эквивалентный способ может быть использован для прогнозирования, например, частоты иммунной токсичности, частоты ответа ингибитора контрольных точек, частоты формирования ADA или частоты ответа Т-хелперов популяции (или субпопуляции) людей на введение полипептида или фармацевтической композиции, содержащей один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов.

В некоторых случаях способ может быть повторен для одного или более дополнительных полипептидов или их фрагментов, или вакцины, или фармацевтических, или иммунотерапевтических композиций. Полипептиды, фрагменты или композиции могут быть ранжированы в соответствии с прогнозируемыми частотами ответа в указанной популяции людей. Этот способ полезен для выбора наиболее эффективных или наиболее безопасных полипептидных лекарственных препаратов для проходящей лечение популяции.

Составление и получение фармацевтических композиций

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ составления или получения полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, для индуцирования иммунного ответа, ответа цитотоксического Т-лимфоцита, или ответа Т-хелпера у субъекта-человека (например, в заданной или намеченной для лечения популяции). Изобретение также обеспечивает иммуногенную композицию или фармацевтическую композицию, набор или панель пептидов, способы их составления или получения, композиции, которые могут быть получены этими способами, и их применение в способе индуцирования иммунного ответа, ответа цитотоксического Т-лимфоцита или ответа Т-хелпера у субъекта, или способ лечения, вакцинации или обеспечения иммунотерапии субъекту.

Способы включают идентификацию и/или выбор Т-лимфоцитарного эпитопа, который связывается с множеством, например, по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов в популяции-мишени с высокой частотой, и составление или/и получение полипептида, который содержит один или более таких эпитопов (PEPI3+). Такая популяция PEPI3+ с высокой частотой может упоминаться в настоящем документе как «bestEPI». Согласно настоящему изобретению bestEPI индуцируют иммунные ответы у высокой доли субъектов-людей в конкретной или заданной популяции людей. Полипептид может представлять собой активный ингредиент в фармацевтической композиции или наборе, или панели полипептидов для применения в способе лечения субъекта конкретной или заданной популяции людей.

В некоторых случаях bestEPI способен связываться с множеством, например, с по меньшей мере тремя HLA класса I и/или с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II у высокого процента субъектов в выборочной или смоделированной популяции, такой как

описанная в настоящем документе. В некоторых случаях «высокий» процент может быть по меньшей мере или не менее чем 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 12 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % или 50 % соответствующей популяции или субпопуляции субъектов-людей. В некоторых случаях «высокий» процент относится к проценту субъектов в популяции, имеющих другие РЕРІЗ+. Например, РЕРІЗ+ может быть наиболее частым в популяции, или более частым, чем 50 %, или 55 %, или 60 %, или 65 %, или 70 %, или 75 %, или 80 %, или 85 %, или 90 %, или 95 %, или 97. % или 99 % от всех РЕРІЗ+ и/или РЕРІ4+, и/или РЕРІ4+ в одном или более контрольных полипептидных антигенов-мишеней.

В некоторых случаях вероятность того, что полипептидный антиген-мишень экспрессируется у субъекта конкретной или заданной популяции, учитывается для определения общей вероятности того, что bestEPI будет индуцировать иммунный ответ, который имеет мишенью полипептидный антиген, который экспрессируется субъектом конкретной или заданной популяции людей. В некоторых случаях прогнозируется, что bestEPI экспрессирует как релевантный полипептидный антиген-мишень, так и множество, например по меньшей мере три молекулы HLA класса I или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с bestEPI по меньшей мере или не менее чем 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 12 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 % или 50 % соответствующей популяции субъектов-людей.

В некоторых случаях множество Т-лимфоцитарных эпитопов/РЕРІЗ+ необязательно от одного или более полипептидных антигенов-мишеней могут быть ранжированы по проценту субъектов в смоделированной или подлежащей лечению популяции, имеющих множество, например, по меньшей мере три молекулы HLA класса I или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с каждым фрагментом; или по проценту субъектов в смоделированной или подлежащей лечению популяции, которые, по прогнозу, экспрессируют как полипептидный антиген-мишень, содержащий фрагмент, так и множество, например, по меньшей мере три молекулы HLA класса I или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с фрагментами. Пептид или композиция могут быть составлены таким образом, чтобы они содержали один или более РЕРІЗ+, которые выбраны на основе рейтинга.

Обычно каждый bestEPI представляет собой фрагмент полипептидного антигена-мишени, а полипептиды, которые содержат один или более bestEPI, являются полипептидными

антигенами-мишенями для лечения, вакцинации или иммунотерапии. Способ может включать этап идентификации одного или более подходящих полипептидных антигенов-мишеней. Обычно каждый полипептидный антиген-мишень будет ассоциирован с одним и тем же заболеванием или состоянием, патогенным организмом или группой патогенных организмов, или вирусом, или типом рака.

Композиция, набор или панель могут содержать, или способ может включать выбор для каждого bestEPI последовательности до 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 последовательных аминокислот полипептидного антигена-мишени, такого как полипептид, описанный в данном документе, причем указанные последовательные аминокислоты составляют аминокислотную последовательность bestEPI.

В некоторых случаях аминокислотная последовательность фланкирована на N- и/или C-конце дополнительными аминокислотами, которые не являются частью жесткой последовательности полипептидного антигена-мишени. В некоторых случаях последовательность фланкирована до 41, или 35, или 30, или 25, или 20, или 15, или 10, или 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2, или 1 дополнительной аминокислотой на N- и/или C-конце или между фрагментами полипептидов-мишеней. В других случаях каждый полипептид либо состоит из фрагмента полипептидного антигена-мишени, либо состоит из двух или более таких фрагментов, расположенных конец в конец (расположенных последовательно в пептиде конец в конец) или перекрывающихся в одном пептиде (в котором два или более фрагментов содержат частично перекрывающиеся последовательности, например, когда два bestEPI в одном полипептиде находятся в пределах 50 аминокислот друг от друга).

Когда фрагменты разных полипептидов или из разных участков одного и того же полипептида составляют сконструированный пептид, существует вероятность образования неоэпитопов вблизи соединения или стыка. Такие неоэпитопы охватывают по меньшей мере одну аминокислоту из каждого фрагмента с каждой стороны соединения или стыка, и могут упоминаться в настоящем документе как составные аминокислотные последовательности. Неоэпитопы могут индуцировать нежелательные Т-лимфоцитарные ответы против здоровых клеток (аутоиммунитет). Пептиды могут быть составлены, или полипептиды могут быть подвергнуты скринингу, чтобы элиминировать или свести к минимуму неоэпитопы, которые соответствуют фрагменту белка, экспрессируемого в нормальных здоровых клетках человека, и/или неоэпитопы, которые способны связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях с по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса I субъекта, или в некоторых случаях по меньшей мере двумя, или по меньшей мере тремя, четырьмя или пятью молекулами HLA класса II субъекта. В некоторых случаях пептид

составляют или полипептид подвергают скринингу для элиминирования полипептидов, имеющих соединительный неоэпитоп, который способен связываться у субъектов-людей с более чем пороговым значением процента в конкретной, заданной или смоделированной популяции с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I, экспрессируемыми отдельными субъектами популяции. В некоторых случаях пороговое значение составляет 30 %, или 20 %, или 15 %, или 10 %, или 5 %, или 2 %, или 1 %, или 0,5 % указанной популяции. Способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы для идентификации или скрининга таких неоэпитопов, как описано в настоящем документе. Выравнивание может быть определено с использованием известных методов, таких как алгоритмы BLAST. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

По меньшей мере оба из двух bestEPI из полипептидов композиции могут иметь мишенью один антиген (например, полипептидная вакцина, содержащая два PEPI, связывающиеся с множеством HLA, полученные из одного антигена, например антигена, ассоциированного с опухолью, являющегося мишенью вакцины/иммунотерапии), или могут иметь целью разные антигены (например, полипептидная вакцина, содержащая один PEPI, связывающийся с множеством HLA, полученный из одного антигена, например, антигена, ассоциированного с опухолью, и второй PEPI, связывающийся с множеством HLA, полученный из другого антигена, например, другого антигена, ассоциированного с опухолью, оба из которых являются мишенью вакцины/иммунотерапии).

В некоторых случаях полипептид (полипептиды) активного ингредиента совместно содержат, или способ включает выбор всех или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 или более разных bestEPI. BestEPI могут представлять собой фрагменты одного или более разных полипептидных антигенов-мишеней. Путем идентификации специфических фрагментов каждого полипептидного антигена-мишени, которые являются иммуногенными для большой доли субъектов в заданной популяции, можно объединить множество таких фрагментов, необязательно из множества разных полипептидных антигенов-мишеней, в одном полипептиде активного ингредиента или множестве полипептидов активного ингредиента, предназначенных для использования в комбинации, или максимизировать количество клонов Т-лимфоцитов, которые могут быть активированы одним или более полипептидов определенной длины.

В настоящее время большинство вакцин и иммунотерапевтических композиций таргетировано только на один полипептидный антиген. Однако согласно настоящему изобретению в некоторых случаях полезно обеспечить фармацевтическую композицию или

полипептид активного ингредиента, который имеет мишенью два или более разных полипептидных антигенов. Например, большинство раковых образований или опухолей являются гетерогенными, в том смысле, что разные раковые или опухолевые клетки субъекта (сверх-)экспрессируют разные антигены. Опухолевые клетки разных больных раком также экспрессируют разные комбинации ассоциированных с опухолью антигенов. Наиболее эффективными противораковыми иммуногенными композициями являются, вероятно, те, которые таргетированы на множество антигенов, экспрессируемых опухолью, и, следовательно, на большее количество раковых или опухолевых клеток у отдельного субъекта-человека или в популяции.

Благоприятный эффект от комбинирования множества PEPI в одном лечебном препарате (введение одной или более фармацевтических композиций, которые совместно содержат множество PEPI), можно проиллюстрировать с помощью персонализированных полипептидов вакцины, описанных ниже в примерах 17 и 18. Примеры вероятностей экспрессии СТА при раке яичников следующие: BAGE: 30 %; MAGE A9: 37 %; MAGE A4: 34 %; MAGE A10: 52 %. Если бы пациент XYZ получал вакцину, содержащую PEPI только в семействе BAGE и MAGE A9, то вероятность наличия mAGP (множество экспрессируемых антигенов с PEPI) составила бы 11 %. Если бы пациент XYZ получал вакцину, содержащую только PEPI для СТА MAGE A4 и MAGE A10, то вероятность наличия множества AGP составила бы 19 %. Однако если бы вакцина содержала все 4 из этих СТА (BAGE, MAGE A9, MAGE A4 и MAGE A10), то вероятность наличия mAGP составила бы **50 %**. Иначе говоря, эффективность будет больше, чем объединенные вероятности mAGP для обоих лекарственных препаратов с двумя PEPI (вероятность mAGP для BAGE/MAGE+ вероятность mAGP для MAGE A4 и MAGE A10). Вакцина PIT пациента XYZ, описанная в примере 17, содержит дополнительно 9 PEPI, и, таким образом, вероятность наличия mAGP составляет более 99,95%.

Аналогично, примеры вероятностей экспрессии СТА при раке молочной железы следующие: MAGE C2: 21 %; MAGE A1: 37 %; SPC1: 38 %; MAGE A9: 44 %. Лечение пациента ABC с помощью вакцины, содержащей PEPI только в MAGE C2: 21% и MAGE A1, имеет вероятность mAGP 7 %. Лечение пациента ABC с помощью вакцины, содержащей PEPI только в SPC1: 38 %; MAGE A9 имеет вероятность mAGP 11 %. Лечение ABC пациента вакциной, содержащей PEPI в MAGE C2: 21 %; MAGE A1: 37 %; SPC1: 38 %; MAGE A9 имеет вероятность mAGP 44 % ($44 > 7 + 11$). Вакцина PIT пациента ABC, описанная в примере 18, содержит дополнительно 8 PEPI, и, таким образом, вероятность наличия mAGP составляет более 99,93%.

Соответственно, в некоторых случаях bestEPI полипептидов активного ингредиента происходят от двух или более разных полипептидных антигенов-мишеней, например, разных антигенов, ассоциированных с конкретным заболеванием или состоянием, например разных антигенов, ассоциированных с раком или опухолью, или антигенов, экспрессируемых патогеном-мишенью. В некоторых случаях PEPI происходят в общей сложности или по меньшей мере от 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 или более разных полипептидных антигенов-мишеней. Разные полипептидные антигены-мишени могут представлять собой какие-либо другие полипептиды, на которые полезно воздействовать, или на которые могут избирательно подвергаться воздействию разных PEPI3+. В некоторых случаях разные полипептидные антигены-мишени представляют собой не гомологи или не паралоги, или имеют идентичность последовательностей по всей длине каждого полипептида менее 95 %, или 90 %, или 85 %, или 80 %, или 75 %, или 70 %, или 60 %, или 50 %. В некоторых случаях разные полипептиды представляют собой полипептиды, которые не имеют общих PEPI3+. В качестве альтернативы, в некоторых случаях PEPI3+ происходят от разных полипептидных антигенов-мишеней, когда они не являются общими с другими полипептидными антигенами, которые являются мишенью полипептидов активного ингредиента.

В некоторых случаях один или более, или каждый из фрагментов иммуногенного полипептида происходит от полипептида, который имеется в образце, взятом у конкретного субъекта-человека (например, из заданной популяции). Это указывает на то, что полипептид экспрессируется у субъекта, например, антиген, ассоциированный с раком или опухолью, или раково-тестикулярный антиген, экспрессируемый раковыми клетками субъекта. В некоторых случаях один или более, или каждый из полипептидов представляет собой мутационный неоантиген или экспрессионный неоантиген субъекта. Один или более, или каждый фрагмент может содержать неоантиген-специфическую мутацию.

В других случаях один или более, или каждый из фрагментов иммуногенного полипептида происходит от полипептидного антигена-мишени, который обычно не экспрессируется или минимально экспрессируется в нормальных здоровых клетках или тканях, но экспрессируется в высокой пропорции (с высокой частотой у) субъектов или в пораженных клетках субъекта, имеющего конкретное заболевание или состояние, как описано выше. Способ может включать идентификацию или отбор такого полипептидного антигена-мишени. В некоторых случаях два или более, или каждый из фрагментов/bestEPI иммуногенного полипептида происходят от разных антигенов, ассоциированных с раком или опухолью, каждый из которых (сверх-)экспрессируется с высокой частотой у субъектов, имеющих тип рака или рак, производный от конкретного типа клетки или ткани. В некоторых случаях

фрагменты иммуногенного полипептида происходят в общей сложности или по меньшей мере от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 разных ассоциированных с раком или опухолью полипептидов. В некоторых случаях один или более, или каждый, или по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь полипептидов выбраны из антигенов, перечисленных в любой из таблиц 2-7.

В некоторых случаях один или более, или каждый из полипептидных антигенов-мишеней представляет собой раково-тестикулярный антиген (СТА). В некоторых случаях фрагменты/bestEPI иммуногенного полипептида имеют по меньшей мере 1 или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 СТА, или из общего количества 3 или более разных полипептидных антигенов-мишеней, необязательно, в которых 1, 2 или все три или по меньшей мере три представляют собой СТА, или из 4 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, в которых 1, 2, 3 или все четыре или по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 представляют собой СТА, или из 5 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, в которых 1, 2, 3, 4 или все пять или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 представляют собой СТА или из 6 или более разных полипептидных антигенов, необязательно в которых 1, 2, 3, 4, 5 или все шесть или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 представляют собой СТА или 7 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, в которых 1, 2, 3, 4, 5, 6 или все 7 или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 представляют собой СТА, или из 8 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, в которых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все 8 или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 представляют собой СТА. В некоторых случаях один или более, или каждый из полипептидных антигенов-мишеней экспрессируется бактерией, вирусом или паразитом.

В некоторых случаях один или более полипептидных фрагментов содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или с по меньшей мере тремя HLA класса I у большого процента субъектов в популяции, и один или более полипептидных фрагментов содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или с по меньшей мере тремя, или с по меньшей мере четырьмя HLA класса II субъекта у большого процента субъектов в популяции, причем фрагменты, связывающие HLA класса I и HLA класса II, могут необязательно перекрываться. Композиция, полученная таким способом, может индуцировать как ответ цитотоксического Т-лимфоцита, так и ответ Т-хелпера у субъекта.

Иммуногенные и фармацевтические композиции, способы лечения и способы введения

В некоторых аспектах изобретение относится к фармацевтической композиции, набору или панелям полипептидов, описанным выше, имеющим один или более полипептидов в качестве активного ингредиента (ингредиентов). Они могут быть использованы в способе индуцирования иммунного ответа, лечения, вакцинации или обеспечения иммунотерапии субъекту, и фармацевтическая композиция может представлять собой вакцину или иммунотерапевтическую композицию. Такое лечение включает введение субъекту одного или более полипептидов или фармацевтических композиций, которые совместно содержат все полипептиды активного ингредиента для лечения субъекта. Множество полипептидов или фармацевтических композиций могут быть введены совместно или последовательно, например, все фармацевтические композиции или полипептиды могут вводиться субъекту в течение периода 1 год, или 6 месяцев, или 3 месяца, или 60, или 50, или 40, или 30 дней.

Иммуногенные или фармацевтические композиции или наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать, в дополнение к одному или более иммуногенных пептидов, фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель, разбавитель, буфер, стабилизатор, консервант, адъювант или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области. Такие материалы предпочтительно являются нетоксичными и предпочтительно не влияют на фармацевтическую активность активного ингредиента (ингредиентов). Фармацевтический носитель или разбавитель может представлять собой, например, водосодержащие растворы. Точный характер носителя или другого материала может зависеть от способа введения, например, пероральный, внутривенный, кожный или подкожный, назальный, внутримышечный, внутрикожный и внутрибрюшинный пути.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать один или более «фармацевтически приемлемых носителей». Обычно это крупные медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, сахараиды, полимолочные кислоты, полиглицоловые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры, сахароза (Paoletti e др., 2001, Vaccine, 19:2118), трегалоза (WO 00/56365), лактоза и липидные агрегаты (такие как капли масла или липосомы). Такие носители хорошо известны специалистам в данной области. Фармацевтические композиции также могут содержать разбавители, такие как вода, физиологический раствор, глицерин и т. п. Кроме того, могут иметься вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные вещества для поддержания уровня pH, и т. п. Стерильный апирогенный, фосфатно-солевой буфер представляет собой типичный носитель (Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Наука и практика фармации), 20-е издание, ISBN: 0683306472).

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть лиофилизированными или в водной форме, то есть в растворах или суспензиях. Жидкие композиции этого типа позволяют вводить композиции непосредственно из упакованной формы без необходимости восстановления в водной среде и, таким образом, являются идеальными для инъекций. Фармацевтические композиции могут быть представлены во флаконах или в готовых заполненных шприцах. Шприцы могут поставляться с иглами или без них. Шприц будет содержать одну дозу, тогда как флакон может содержать одну дозу или множество доз.

Жидкие композиции согласно изобретению также подходят для восстановления других лекарственных препаратов из лиофилизированной формы. Когда фармацевтическая композиция должна использоваться для такого немедленного восстановления, изобретение обеспечивает набор, который может содержать два флакона или может содержать один готовый заполненный шприц и один флакон, причем содержимое шприца используют для восстановления содержимого флакона перед инъекцией.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать антимикробное средство, в частности, когда оно упаковано в форме множества доз. Могут быть использованы антимикробные препараты, такие как 2-феноксиэтанол или парабены (метил, этил, пропилпарабены). Какой-либо консервант предпочтительно имеется при низких уровнях. Консервант может быть добавлен экзогенно и/или может быть компонентом массы антигенов, которые смешаны для образования композиции (например, имеются в качестве консерванта в антигенах коклюша).

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать детергент, например Tween (полисорбат), DMSO (dimethyl sulfoxide, диметилсульфоксид), DMF (dimethylformamide, диметилформамид). Детергенты обычно имеются при низких уровнях, например $< 0,01 \%$, но также могут использоваться при более высоких уровнях, например $0,01 - 50 \%$.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать соли натрия (например хлорид натрия) и свободные фосфат-ионы в растворе (например, с использованием фосфатного буфера).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть капсулирована в подходящем носителе либо для доставки пептидов в антигенпрезентирующие клетки, либо для повышения стабильности. Как будет понятно специалисту в данной области, для доставки фармацевтической композиции согласно изобретению подходят разнообразные носители. Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих систем доставки структурированной текучей среды могут включать наночастицы, липосомы, микроэмульсии,

мицеллы, дендримеры и другие фосфолипидсодержащие системы. Способы введения фармацевтических композиций в носители для доставки известны в данной области.

Для повышения иммуногенности композиции фармакологические композиции могут содержать один или более адъювантов и/или цитокинов.

Подходящие адъюванты включают соль алюминия, такую как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, но могут также представлять собой соль кальция, железа или цинка или могут представлять собой нерастворимую суспензию ацилированного тирозина или ацилированных сахаров, или могут представлять собой катионно или анионно дериватизированные сахараиды, полифосфазены, биоразлагаемые микросферы, монофосфорилипид А (MPL, monophosphoryl lipid), производные липида А (например, пониженной токсичности), 3-О-деацилированный MPL [3D-MPL], адъювант quil А, сапонин, QS21, неполный адъювант Фрейнда (Difco Laboratories, Detroit, Mich.), адъювант Merck Adjuvant 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ), AS-2 (Smith-Kline Beecham, Philadelphia, PA), CpG-олигонуклеотиды, биоадгезивы и мукоадгезивы, микрочастицы, липосомы, полиоксиэтиленовые эфирные композиции, композиции сложных полиоксиэтиленовых эфиров, мурамилпептиды или соединения имидазохинолонов (например, имиквамод и его гомологи). В качестве адъювантов также могут быть использованы иммуномодуляторы человека, подходящие для использования в качестве адъювантов в изобретении, включая цитокины, такие как интерлейкины (например, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 и т. п.), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), фактор некроза опухолей (TNF), гранулоциты, макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат адъювант, выбранный из группы, состоящей из Montanide ISA-51 (Seppic, Inc., Fairfield, NJ, США), QS-21 (Aquila Biopharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass., США), GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH, keyhole limpet hemocyanins), адъюванта Фрейнда (полный и неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плурониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin).

В качестве примера, цитокин может быть выбран из группы, состоящей из трансформирующего фактора роста (TGF, transforming growth factor), такого как TGF- α и TGF- β , но не ограничиваясь ими; инсулиноподобного фактора роста-I и/или инсулиноподобного фактора роста-II; эритропоэтина (EPO, erythropoietin); остеоиндуктивного фактора; интерферона, такого как, но не ограничиваясь этим, интерферон - α , - β и - γ ; колониестимулирующего фактора (CSF), такого как, но не ограничиваясь этим,

макрофаг-CSF (M-CSF); гранулоцит-макрофаг-CSF (GM-CSF); и гранулоцит-CSF (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления этот цитокин выбран из группы, состоящей из факторов роста нервов, таких как NGF- β ; фактора роста тромбоцитов; трансформирующего фактора роста (TGF), такого как, но не ограничиваясь этим, TGF- α и TGF- β ; инсулиноподобного фактора роста-I и инсулиноподобного фактора роста-II; эритропоэтина (EPO); остеоиндуктивного фактора; интерферона (IFN), такого как, но не ограничиваясь этим, IFN- α , IFN- β и IFN- γ ; колониестимулирующего фактора (CSF), такого как макрофаг-CSF (M-CSF); гранулоцит-макрофага-CSF (GM-CSF); и гранулоцита-CSF (G-CSF); интерлейкина (IL), такого как, но не ограничиваясь ими, IL-1, IL-1.альфа, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-13, IL-14, IL-15, IL-1.альфа, IL-17, IL-18; LIF; набора лигандов или FLT-3; ангиостатина; тромбоспондина; эндостатиан; фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor); и LT.

Ожидается, что адъювант или цитокин можно добавлять в количестве примерно от 0,01 до 10 мг на дозу, предпочтительно в количестве примерно от 0,2 до 5 мг на дозу. В качестве альтернативы, адъювант или цитокин могут находиться в концентрации примерно от 0,01 до 50 %, предпочтительно в концентрации примерно от 2 % до 30 %.

В определенных аспектах фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают путем физического смешивания адъюванта и/или цитокина с PEPI в соответствующих стерильных условиях в соответствии с известными методиками для получения конечного продукта.

Примеры подходящих композиций полипептидных фрагментов и способов введения представлены в документах Esseku and Adeyeye (2011) и Van den Mooter G. (2006). Получение вакцин и иммунотерапевтических композиций в общем описано в Vaccine Design («The subunit and adjuvant approach (Метод субъединиц и адъювантов)» (под ред. Powell MF & Newman MJ (1995), Plenum Press, Нью-Йорк). Инкапсуляция в липосомах, которая также предусмотрена, описана Fullerton, патент США 4235877.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, получают в виде вакцины на основе нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления нуклеиново-кислотная вакцина представляет собой ДНК-вакцину. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины или генные вакцины содержат плазмиду с промотором и подходящими элементами регулирования транскрипции и трансляции и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более полипептидов согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления плазмиды также содержат последовательности для усиления, например, уровней экспрессии, внутриклеточного направления или протеасомального процессинга. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины содержат

вирусный вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более полипептидов согласно изобретению. В дополнительных аспектах композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих пептиды, для которых определено, что они имеют иммунореактивность с биологическим образцом. Например, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат одну или более нуклеотидных последовательностей, кодирующих 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более пептидов, содержащих фрагмент, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II пациента. В некоторых вариантах осуществления пептиды получены из антигена, который экспрессируется при раке. В некоторых вариантах осуществления ДНК или генная вакцина также кодирует иммуномодулирующие молекулы для манипулирования получающимися в результате иммунными реакциями, такими как повышение эффективности вакцины, стимуляция иммунной системы или снижение иммуносупрессии. Стратегии повышения иммуногенности ДНК или генных вакцин включают кодирование ксеногенных версий антигенов, слияние антигенов с молекулами, которые активируют Т-лимфоциты или запускают ассоциативное узнавание, праймирование ДНК-векторами с последующим усилением вирусным вектором и использование иммуномодулирующих молекул. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцину вводят с помощью иглы, генной пушки, аэрозольного инжектора, с помощью пластырей, через микроиглы, путем абразии, среди других форм. В некоторых формах ДНК-вакцина включена в липосомы или другие формы нанотел. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцина включает систему доставки, выбранную из группы, состоящей из агента для трансфекции; протамина; протаминовой липосомы; частиц полисахарида; катионной наноэмульсии; катионного полимера; катионной полимерной липосомы; катионной наночастицы; наночастицы катионного липида и холестерина; катионного липида, холестерина, и наночастицы PEG (polyethyleneglycol, полиэтиленгликоль); наночастицы дендримера. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины вводят путем ингаляции или приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцину вводят в кровь, тимус, поджелудочную железу, кожу, мышцы, опухоль или другие участки.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, получают в виде вакцины на основе РНК. В некоторых вариантах осуществления РНК представляет собой нереплицирующуюся мРНК или самоамплифицирующуюся РНК вирусного происхождения. В некоторых вариантах осуществления нереплицирующаяся мРНК кодирует пептиды, раскрытые в настоящем документе, и содержит 5'- и 3'-

нетранслируемые области (UTR, untranslated regions). В некоторых вариантах осуществления самоамплифицирующаяся РНК вирусного происхождения кодирует не только пептиды, раскрытые в настоящем документе, но также механизм репликации вируса, который обеспечивает возможность амплификации внутриклеточной РНК и избыточной экспрессии белка. В некоторых вариантах осуществления РНК непосредственно вводят индивиду. В некоторых вариантах осуществления РНК химически синтезируется или транскрибируется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления мРНК получают из линейной ДНК-матрицы с использованием РНК-полимеразы фага Т7, Т3 или Sp6, и полученный продукт содержит открытую рамку считывания, которая кодирует раскрытые в настоящем документе пептиды, фланкирующие UTR, 5' кэп и поли-(А) хвост. В некоторых вариантах осуществления различные варианты 5' кэпов добавляют во время или после реакции транскрипции с использованием кэпирующего вирус коровьей оспы фермента, или путем включения аналогов синтетического кэпа или антиреверсивного кэпа. В некоторых вариантах осуществления оптимальная длина поли-(А) хвоста добавляется к мРНК либо непосредственно из кодирующей ДНК-матрицы, либо с использованием поли(А)-полимеразы. РНК кодирует один или более пептидов, содержащих фрагмент, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II пациента. В некоторых вариантах осуществления фрагменты получены из антигена, который экспрессируется при раке. В некоторых вариантах осуществления РНК включает сигналы для усиления стабильности и трансляции. В некоторых вариантах осуществления РНК также включает нуклеотиды неприродного происхождения для увеличения времени полужизни или модифицированные нуклеозиды для изменения иммуностимулирующего профиля. В некоторых вариантах осуществления РНК вводят с помощью иглы, генной пушки, аэрозольного инжектора, с помощью пластырей, через микроиглы, путем абразии, среди других форм. В некоторых формах РНК-вакцина включена в липосомы или другие формы нанотел, которые облегчают клеточное поглощение РНК и защищают ее от деградации. В некоторых вариантах осуществления РНК-вакцина включает систему доставки, выбранную из группы, состоящей из агента для трансфекции; протамина; протаминовой липосомы; частицы полисахарида; катионной наноэмульсии; катионного полимера; катионной полимерной липосомы; катионной наночастицы; наночастицы катионного липида и холестерина; наночастицы катионного липида, холестерина и PEG; наночастицы дендримера; и/или оголенной мРНК; оголенной мРНК с электропорацией *in vivo*; мРНК с комплексом протамина; мРНК, связанной с положительно заряженной катионной наноэмульсией типа «масло в воде»; мРНК, связанной с химически модифицированным дендримером и

образующей комплекс с полиэтиленгликоль (PEG)-липидом; мРНК с комплексом протамина в PEG-липидной наночастице; мРНК, связанной с катионным полимером, таким как полиэтиленимин (PEI, polyethylenimine); мРНК, связанной с катионным полимером, таким как PEI и липидный компонент; мРНК, связанной с полисахаридной (например, хитозан) частицей или гелем; мРНК в катионных липидных наночастицах (например, 1,2-диолеилокси-3-триметиламмонийпропан (DOTAP, 1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammoniumpropane) или диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE, dioleoylphosphatidylethanolamine) липиды); мРНК, образующей комплекс с катионными липидами и холестерином; или мРНК, образующей комплекс с катионными липидами, холестерином и PEG-липидом. В некоторых вариантах осуществления РНК-вакцины вводят путем ингаляции или приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления РНК вводят в кровь, тимус, поджелудочную железу, кожу, мышцу, опухоль или другие участки и/или посредством внутрикожного, внутримышечного, подкожного, интраназального, интранодального, внутривенного, внутриселезеночного, внутриопухолевого или другого пути доставки.

Полинуклеотидные или олигонуклеотидные компоненты могут быть оголенными нуклеотидными последовательностями или находиться в комбинации с катионными липидами, полимерами или системами таргетирования. Они могут быть доставлены любым доступным способом. Например, полинуклеотид или олигонуклеотид может быть введен с помощью инъекции иглой, предпочтительно внутрикожно, подкожно или внутримышечно. В качестве альтернативы, полинуклеотид или олигонуклеотид может быть доставлен непосредственно через кожу с использованием устройства доставки, например, опосредованная частицами доставка гена. Полинуклеотид или олигонуклеотид может быть введен местно на кожу или на поверхности слизистой оболочки, например, путем интраназального, перорального или интаректального введения.

Поглощение полинуклеотидных или олигонуклеотидных конструкций может быть улучшено несколькими известными способами трансфекции, например, такими, которые включают использование агентов трансфекции. Примеры этих агентов включают катионные агенты, например, фосфат кальция и DEAE-декстран (диэтиламиноэтилдекстран), а также липофектанты, например липофектам и трансфектам. Дозировка вводимого полинуклеотида или олигонуклеотида может быть изменена.

Введение обычно осуществляют в «профилактически эффективном количестве» или «терапевтически эффективном количестве» (в зависимости от обстоятельств, хотя профилактику можно считать терапией), достаточном для того, чтобы привести к клиническому ответу или продемонстрировать клиническую эффективность для индивида,

например в эффективном количестве для профилактики или задержки начала заболевания или состояния, для ослабления одного или более симптомов, для индуцирования или продления ремиссии, или для задержки повторения или рецидива.

Доза может быть определена в соответствии с различными параметрами, особенно в зависимости от используемого вещества; возраста, веса и состояния человека, подлежащего лечению; пути введения; и требуемого режима. Количество антигена в каждой дозе выбирают как количество, которое индуцирует иммунный ответ. Врач сможет определить необходимый путь введения и дозировку для какого-либо конкретного человека. Доза может быть доставлена в виде одной дозы или может быть доставлена в виде множества доз, например, принимаемых с регулярными интервалами, например, 2, 3 или 4 дозы, вводимых ежечасно. Обычные пептиды, полинуклеотиды или олигонуклеотиды обычно вводят в пределах от 1 пг до 1 мг, более типично от 1 пг до 10 мкг для опосредованной частицами доставки и от 1 мкг до 1 мг, более типично 1-100 мкг, более типично 5-50 мкг для других путей. Как правило, ожидается, что каждая доза будет содержать 0,01-3 мг антигена. Оптимальное количество для конкретной вакцины может быть установлено с помощью исследований, включающих наблюдение иммунных ответов у субъектов.

Примеры методов и протоколов, упомянутых выше, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins.

В некоторых случаях в соответствии с настоящим изобретением вводят больше, чем один пептид или композиция пептидов. Две или более фармацевтических композиций могут быть введены совместно/одновременно и/или в разное время или последовательно. Таким образом, изобретение включает в себя наборы фармацевтических композиций и их применение. Использование комбинации разных пептидов, необязательно таргетированных на разные антигены, важно для преодоления проблем генетической гетерогенности опухолей и гетерогенности HLA у индивидов. Использование пептидов согласно изобретению в комбинации расширяет группу людей, которые могут испытать клиническую эффективность от вакцинации. Множество фармацевтических композиций PEPI, изготовленных для применения в одной схеме, могут образовывать лекарственный продукт.

Пути введения включают, но не ограничиваются ими, интраназальный, пероральный, подкожный, внутрикожный и внутримышечный. Подкожное введение является особенно предпочтительным. Подкожное введение может быть, например, инъекцией в брюшной отдел, боковые и передние стороны плеча или бедра, лопаточную область спины или верхнюю вентродорсальную ягодичную область.

Композиции согласно изобретению также могут вводиться в виде одной или более доз, а также другими путями введения. Например, такие другие пути включают внутрикожный,

внутривенный, внутрисосудистый, внутриартериальный, внутрибрюшинный, интратекальный, интратрахеальный, интракардиальный, интралобальный, интрамедуллярный, внутрилегочный и интравагинальный. В зависимости от желаемой продолжительности лечения, композиции согласно изобретению могут быть введены один или более раз, также периодически, например, ежемесячно в течение нескольких месяцев или лет, и в разных дозировках.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, таблетки в виде капсул, пилюли, порошки, шарики и гранулы. В таких твердых дозированных формах активный ингредиент обычно объединяют с одним или более фармацевтически приемлемых наполнителей, примеры которых подробно описаны выше. Пероральные препараты также могут быть введены в виде водных суспензий, эликсиров или сиропов. Для них активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красителями и, если это желательно, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, а также разбавителями, такими как вода, этанол, глицерин и их комбинации.

Может быть введена одна или более композиций согласно изобретению, или могут быть выполнены способы и применения для лечения в соответствии с изобретением, отдельно или в сочетании с другими фармакологическими композициями или методами лечения, например, химиотерапией и/или иммунотерапией, и/или вакциной. Другие терапевтические композиции или способы лечения могут, например, представлять собой один или более из описанных в настоящем документе, и могут быть введены либо одновременно, либо последовательно (до или после) композиции или лечения согласно настоящему изобретению.

В некоторых случаях лечение может назначаться в сочетании с терапией блокадой контрольных точек / ингибиторами контрольных точек, костимулирующими антителами, цитотоксической или нецитотоксической химиотерапией и/или радиотерапией, направленной терапией или терапией моноклональными антителами. Было продемонстрировано, что химиотерапия повышает чувствительность опухолей к уничтожению опухолеспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами, индуцированными вакцинацией (Ramakrishnan et al. *J Clin Invest.* 2010; 120(4):1111-1124). Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, в том числе азотистые иприты, такие как мехлоретамин (HN2), циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан (L-сарколизин) и хлорамбуцил; антрациклины; эпотилоны; нитрозомочевины, такие как кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), семустин (метил-CCNU) и стрептозоцин (стрептозотоцин); триазены, такие как декарбазин (DTIC; dimethyltriazenoimidazole-carboxamide), диметилтриазеноимидазол-карбоксамида, этиленимины/метилмеламины, такие как гексаметилмеламин, тиотепа; алкилсульфонаты,

такие как бусульфан, антиметаболиты, включая аналоги фолиевой кислоты, такие как метотрексат (аметоптерин); алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги пиримидина, такие как фторурацил (5-фторурацил; 5-FU), флоксуридин (фтордезоксифлуридин; FdUR) и цитарабин (цитозинарабинозид), аналоги пурина и родственные ингибиторы, такие как меркаптопурин (6-меркаптопурин; 6-MP), тиогуанин (6-тиогуанин, TG) и пентостатин (2'-дезоксикоформицин); эпиподофиллотоксины; ферменты, такие как L-аспарагиназа; модификаторы биологического ответа, такие как IFN γ , IL-2, G-CSF и GM-CSF; координационные комплексы платины, такие как цисплатин (цис-DDP), оксалиплатин и карбоплатин; антрацендионы, такие как митоксантрон и антрациклин, замещенная мочевины, такая как гидроксимочевина, производные метилгидразина, включая прокарбазин (N-метилгидразин, МН) и прокарбазин; адренокортикальные супрессанты, такие как митотан (o,p'-DDD) и аминоглутетимид; таксол и аналоги/производные; гормоны/гормональная терапия и агонисты/антагонисты, включая антагонисты адренокортикостероидных гормонов, такие как преднизон и его эквиваленты, дексаметазон и аминоглутетимид, прогестин, такие как гидроксипрогестерон капроат, медроксипрогестерон ацетат и мегестрол ацетат, эстроген, например, эквиваленты диэтилстильбэстрола и этинилэстрадиола, антиэстроген, например, тамоксифен, андрогены, включая тестостерона пропионат и флуоксиместерон/эквиваленты, антиандрогены, такие как флутамид, аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона и лейпролид и нестероидные антиандрогены, такие как флутамид; натуральные продукты, включая алкалоиды барвинка, такие как винбластин (VLB) и винкристин, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин (дауномицин; рубидомицин), доксорубин, блеомицин, пликамицин (митрамицин) и митомицин (митомицин C), ферменты, такие как L-аспарагиназа, и модификаторы биологического ответа, такие как альфа-интерферон.

В некоторых случаях способ лечения представляет собой способ вакцинации или способ обеспечения иммунотерапии. Используемый в настоящем документе термин «иммунотерапия» представляет собой лечение заболевания или состояния путем индуцирования или усиления иммунного ответа у индивида. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия относится к терапии, которая включает введение одного или более лекарственных препаратов индивиду для индуцирования Т-лимфоцитарных ответов. В конкретном варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, которая включает введение или экспрессию полипептидов, которые содержат один или более PEP1, индивиду, чтобы индуцировать Т-лимфоцитарный ответ, для распознавания и уничтожения клеток, которые представляют один или более PEP1 на клеточной поверхности, в сочетании с HLA класса I. В другом конкретном варианте осуществления иммунотерапия включает введение одного или

более РЕРІ индивиду для индуцирования ответа цитотоксического Т-лимфоцита на клетки, которые представляют антигены, ассоциированные с опухолью (ТАА), или раково-тестикулярные антигены (СТА), содержащие один или более РЕРІ на клеточной поверхности. В другом варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, включающей введение или экспрессию полипептидов, которые содержат один или более РЕРІ, представленных HLA класса II, индивиду, чтобы вызвать ответ Т-хелперов для обеспечения костимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают и уничтожают пораженные клетки, представляющие один или более РЕРІ на клеточной поверхности в сочетании с HLA класса I. В еще одном конкретном варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, включающей введение индивиду одного или более лекарственных препаратов, которые повторно активируют существующие Т-лимфоциты для уничтожения клеток-мишеней. Теоретически считается, что ответ цитотоксического Т-лимфоцита будет элиминировать клетки, представляющие один или более РЕРІ, тем самым улучшая клиническое состояние индивида. В некоторых случаях иммунотерапия может использоваться для лечения опухолей. В других случаях иммунотерапия может использоваться для лечения внутриклеточных патогенных заболеваний или нарушений.

В некоторых случаях изобретение относится к лечению рака или лечению солидных опухолей. Лечение может быть направлено против рака или злокачественных или доброкачественных опухолей любого типа клеток, тканей или органов. Рак может быть или не быть метастатическим. Типичные виды раковых образований включают карциномы, саркомы, лимфомы, лейкемии, опухоли половых клеток или бластомы. Рак может быть или не быть гормонально связанным или зависимым раком (например, эстроген- или андроген-связанный рак).

В других случаях изобретение относится к лечению вирусной, бактериальной, грибковой или паразитарной инфекции, или любого другого заболевания или состояния, которое можно лечить с помощью иммунотерапии.

Системы

Изобретение обеспечивает систему, содержащую модуль памяти, выполненный с возможностью хранения данных, содержащих генотипы HLA класса I и/или класса II каждого субъекта смоделированной популяции субъектов-людей; и аминокислотную последовательность одного или более тестируемых полипептидов; при этом смоделированная популяция является репрезентативной для тестируемой заданной популяции людей; и вычислительный модуль, выполненный с возможностью идентификации и/или количественного определения аминокислотных последовательностей в

одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса I каждого субъекта в смоделированной популяции и/или аминокислотными последовательностями в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса II каждого субъекта в смоделированной популяции. Система может дополнительно содержать модуль вывода данных, выполненный с возможностью отображения каких-либо выходных данных относительно прогнозирования или выбора, или рекомендаций по лечению, описанных в настоящем документе, или значения какого-либо фармадинамического биомаркера, описанного в настоящем документе.

Дополнительные варианты осуществления изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства у субъекта из заданной популяции людей, содержащая один или более полипептидов, каждый из которых содержит по меньшей мере первый участок и второй участок, причем

(а) первый участок длиной 10-50 аминокислот содержит первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и

(b) второй участок длиной 10-50 аминокислот содержит вторую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции;

причем аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из первого и второго участков содержит разные последовательности.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12 разных полипептидов.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, содержащая 2-40 разных полипептидов.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 %

субъектов в заданной популяции, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 13 до 17 аминокислот.

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой первый участок длиной 10-50 аминокислот происходит от антигена; и второй участок длиной 10-50 аминокислот происходит от такого же или другого антигена.

6. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой эпитопы первого и второго участков происходят от одного антигена.

7. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой эпитопы первого и второго участков происходят от двух или более разных антигенов.

8. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой антиген представляет собой антиген, ассоциированный с раком, антиген, ассоциированный с опухолью, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным заболеванием, или представляет собой аллерген.

9. Фармацевтическая композиция по п. 5, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в таблицах 2-7.

10. Фармацевтическая композиция по п. 6, в которой два или более разных антигенов выбраны из антигенов, перечисленных в таблицах 2-7, и/или разных антигенов, ассоциированных с раком.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, в которой один или более антигенов представляют собой раково-тестикулярные антигены (СТА).

12. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой одни или более полипептидов дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые не являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

13. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой один или более полипептидов были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, которые охватывают соединение между первым участком и вторым участком, и которая

- (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;
- (ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, или
- (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

14. Фармацевтическая композиция по п. 1, в которой заданная популяция представляет собой онкологических больных и в которой каждый из первого участка и второго участка содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и при этом для каждого Т-лимфоцитарного эпитопа

- (i) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, которые содержат Т-лимфоцитарный эпитоп; и
- (ii) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с Т-лимфоцитарным эпитопом;

причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого и второго участков отличаются один от другого.

15. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

16. Фармацевтическая композиция по п. 15, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плюрониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

17. Набор, содержащий одну или более отдельных емкостей, каждая из которых содержит:

- (i) один или более полипептидов, содержащих по меньшей мере первый участок и второй участок, при этом
 - (a) первый участок длиной 10-50 аминокислот содержит первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп,

связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и

(b) второй участок длиной 10-50 аминокислот содержит вторую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из первого и второго участков содержит разные последовательности, и

(ii) фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

18. Набор по п. 19, дополнительно содержащий упаковку-вкладыш.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая: одну или более молекул нуклеиновой кислоты, экспрессирующих один или более полипептидов, содержащих по меньшей мере первый участок и второй участок, при этом

(a) первый участок длиной 10-50 аминокислот содержит первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и

(b) второй участок длиной 10-50 аминокислот содержит вторую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из первого и второго участков содержит разные последовательности.

20. Способ получения полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта в заданной популяции людей, при этом способ включает в себя:

(i) выбор:

(a) релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I и/или генотипом HLA класса II, или

(b) одной релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I, и одной релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса II;

(ii) идентификацию фрагмента до 50 последовательных аминокислот антигена, который содержит:

(a) Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов смоделированной популяции;

(b) Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов смоделированной популяции; или

(c) Т-лимфоцитарный эпитоп, способный, у большого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов смоделированной популяции, и Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у большого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов смоделированной популяции, и

(iii) получение полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, содержащий один или более фрагментов, идентифицированных на этапе (ii).

21. Способ по п. 20, дополнительно включающий перед этапом (iii) выбор более длинного фрагмента антигена, если фрагмент, выбранный на этапе (ii), представляет собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, более длинный фрагмент которого содержит аминокислотную последовательность, которая

(a) содержит фрагмент, выбранный на этапе (ii), и

(b) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с молекулой HLA класса II, у большого процента субъектов смоделированной популяции,

выбранной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связывающийся с по меньшей мере тремя или с наиболее возможными молекулами HLA класса II отдельных субъектов смоделированной популяции.

22. Способ по п. 20, дополнительно включающий перед этапом (iii) повторение этапов (i)-(ii) для идентификации одной или более дополнительной аминокислотной последовательности из вплоть до 50 последовательных аминокислот того же или другого полипептида относительно первой аминокислотной последовательности.

23. Способ индуцирования иммунного ответа у субъекта заданной популяции людей, включающий:

введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей один или более полипептидов, содержащих по меньшей мере первый участок и второй участок, при этом

(a) первый участок длиной 10-50 аминокислот содержит первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и

(b) второй участок длиной 10-50 аминокислот содержит вторую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции;

причем аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из первого и второго участков содержит разные последовательности.

24. Способ по п. 23, дополнительно включающий перед этапом введения, определение того, может ли субъект иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, посредством

- (i) анализ биологического образца субъекта для определения генотипа HLA субъекта;
- (ii) определение того, содержит ли фармацевтическая композиция две или более последовательности, которые представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, и
- (iii) определение вероятности того, что опухоль субъекта экспрессирует один или более антигенов, соответствующих Т-лимфоцитарным эпитопам, идентифицированным

на этапе (ii), с использованием данных об экспрессии в популяции для каждого антигена, чтобы определить вероятность того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции.

25. Способ по п. 23, в котором первый участок длиной 10-50 аминокислот происходит от антигена; и второй участок длиной 10-50 аминокислот происходит от такого же или другого антигена.

26. Способ по п. 23, в котором эпитопы первого и второго участков происходят от двух или более разных антигенов.

27. Способ по п. 25, в котором антиген представляет собой антиген, ассоциированный с раком, антиген, ассоциированный с опухолью, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, связанный с аутоиммунным заболеванием, или представляет собой аллерген.

28. Способ по п. 23, в котором Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 13 до 17 аминокислот.

29. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения у субъекта заданной популяции людей, содержащая

(а) по меньшей мере два полипептида, каждый из которых длиной 10-50 аминокислот, содержащих аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, причем аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из по меньшей мере двух полипептидов отличаются одна от другой, и

(b) фармацевтически приемлемый адъювант.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, содержащая по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12 разных полипептидов.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29, содержащая 3-40 разных полипептидов.
32. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 13 до 17 аминокислот.
33. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой эпитопы аминокислотных последовательностей по меньшей мере двух полипептидов происходят от одного антигена.
34. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой эпитопы аминокислотных последовательностей по меньшей мере двух полипептидов происходят от двух или более разных антигенов.
35. Фармацевтическая композиция по п. 33, в которой антиген представляет собой антиген, ассоциированный с раком, антиген, ассоциированный с опухолью, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным заболеванием, или представляет собой аллерген.
36. Фармацевтическая композиция по п. 33, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в таблицах 2-7.
37. Фармацевтическая композиция по п. 34, в которой два или более разных антигенов выбраны из антигенов, перечисленных в таблицах 2-7, и/или разных антигенов, ассоциированных с раком.
38. Фармацевтическая композиция по п. 37, в которой один или более антигенов представляют собой раково-тестикулярные антигены (СТА).
39. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой каждый из по меньшей мере двух полипептидов, имеющих длину 10-50 аминокислот, происходит от такого же или другого антигена.
40. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой по меньшей мере два разных полипептида дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые не являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

41. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой два из по меньшей мере двух полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.
42. Фармацевтическая композиция по п. 41, содержащая два или более разных составных полипептида, в которой два или более разных составных полипептида содержат эпитопы, отличающиеся друг от друга.
43. Фармацевтическая композиция по п. 42, в которой составные полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, охватывающих соединение между двумя полипептидами, и которая
- (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;
 - (ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, или
 - (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).
44. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой заданная популяция представляет собой онкологических больных и в которой каждый полипептид содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и при этом для каждого Т-лимфоцитарного эпитопа
- (i) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, которые содержат Т-лимфоцитарный эпитоп; и
 - (ii) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с Т-лимфоцитарным эпитопом;
- при этом Т-лимфоцитарный эпитоп по меньшей мере из двух полипептидов отличаются один от другого.
45. Фармацевтическая композиция по п. 29, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.
46. Фармацевтическая композиция по п. 29, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта

Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плурониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

47. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения у субъекта заданной популяции людей, содержащая

- (а) полипептид длиной из 10-50 аминокислот, содержащий первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и
- (b) фармацевтически приемлемый адъювант.

48. Фармацевтическая композиция по п. 47, содержащая по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 разных полипептидов, причем каждый из разных полипептидов длиной 10-50 аминокислот содержит Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I у 10 % субъектов в заданной популяции, и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II у 10 % субъектов в заданной популяции, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из разных полипептидов отличаются одна от другой.

49. Фармацевтическая композиция по п. 48, содержащая 2-40 разных полипептидов.

50. Фармацевтическая композиция по п. 47, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II, содержит от 13 до 17 аминокислот.

51. Фармацевтическая композиция по п. 48, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от одного антигена.

52. Фармацевтическая композиция по п. 48, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от двух или более антигенов.

53. Фармацевтическая композиция по п. 51, в которой антиген представляет собой антиген, экспрессируемый раковой клеткой, неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, ассоциированный с раком антиген, ассоциированный с опухолью антиген, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным расстройством, или представляет собой аллерген.
54. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 51, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в таблицах 2-7.
55. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 51, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой два из полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.
56. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 47, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плюрониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.
57. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 47, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой два из по меньшей мере двух полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.
58. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 57, содержащая два или более разных составных полипептида, в которой два или более разных составных полипептида содержат эпитопы, отличающиеся друг от друга.
59. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 58, в которой составные полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неопэпитопов, охватывающих соединение между двумя полипептидами, и которая
- (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках субъекта;

- (ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или
- (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

60. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п. 48, в которой по меньшей мере два полипептида не содержат ни одной из аминокислотных последовательностей, которые

- (i) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или
- (ii) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

61. Способ идентификации и лечения субъекта из заданной популяции онкологических больных, который, вероятно будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции согласно п. 1, включающий

- (i) анализ биологического образца субъекта для определения генотипа HLA субъекта;
- (ii) определение того, содержит ли фармацевтическая композиция две или более последовательности, которые представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта;
- (iii) определение вероятности того, что опухоль субъекта экспрессирует один или более антигенов, соответствующих Т-лимфоцитарным эпитопам, идентифицированным на этапе (ii), с использованием данных об экспрессии в популяции для каждого антигена, чтобы определить вероятность того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, и
- (iv) введение композиции по п. 1 идентифицированному субъекту.

62. Способ по п. 61, дополнительно включающий в себя перед этапом введения анализ образца опухоли от субъекта для определения того, содержат ли три или более пептидов фармацевтической композиции две или более разных аминокислотных последовательности, каждая из которых представляет собой

- a. фрагмент ассоциированного с раком антигена, экспрессируемого раковыми клетками субъекта, как определено на этапе (i); и
- b. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, и

подтверждение того, что субъект, вероятно, будет иметь клинический ответ на способ лечения.

63. Способ по п. 61, в котором композиция содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12 разных полипептидов.
64. Способ по п. 61, в котором композиция содержит 2-40 разных полипептидов.
65. Способ по п. 61, в котором Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, содержит от 13 до 17 аминокислот.
66. Способ по п. 61, в котором первый участок длиной 10-50 аминокислот происходит от антигена; и второй участок длиной 10-50 аминокислот происходит от такого же или другого антигена.
67. Способ по п. 61, в котором эпитопы первого и второго участков происходят от одного антигена.
68. Способ по п. 61, в котором эпитопы первого и второго участков происходят от двух или более разных антигенов.
69. Способ по п. 67, в котором антиген представляет собой ассоциированный с раком антиген или ассоциированный с опухолью антиген.
70. Способ по п. 67, в котором антиген выбран из антигенов, перечисленных в таблице 2.
71. Способ по п. 67, в котором два или более разных антигенов выбраны из антигенов, перечисленных в таблице 2, и/или разных антигенов, ассоциированных с раком.
72. Способ по п. 71, в котором один или более антигенов представляют собой раково-тестикулярные антигены (СТА).
73. Способ по п. 61, в котором одни или более полипептидов дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые не являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

74. Способ по п. 61, в котором один или более полипептидов были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, которые охватывают соединение между первым участком и вторым участком, и который

- (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;
- (ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, или
- (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

75. Способ по п. 61, в котором заданная популяция представляет собой онкологических больных, и при этом каждый из первого участка и второго участка содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, и при этом для каждого Т-лимфоцитарного эпитопа

- (iv) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, которые содержат Т-лимфоцитарный эпитоп; и
- (v) по меньшей мере 10 % субъектов в заданной популяции имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с Т-лимфоцитарным эпитопом;

причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого и второго участков отличаются один от другого.

76. Способ по п. 61, в котором композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

77. Способ по п. 61, в котором адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плурониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

78. Набор, содержащий:

- (a) первую композицию, содержащую (i) первый полипептид длиной 10-50 аминокислот, и содержащую Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей

мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и (ii) фармацевтически приемлемый адъювант;

(b) вторую композицию, содержащую (i) второй полипептид длиной 10-50 аминокислот, и содержащую Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и (ii) фармацевтически приемлемый адъювант; при этом первый и второй полипептиды содержат разные Т-лимфоцитарные эпитопы.

79. Набор по п. 78, в котором первая композиция и/или вторая композиция содержат один или более дополнительных полипептидов, причем каждый дополнительный полипептид длиной 10-50 аминокислот содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, при этом аминокислотные последовательности содержат разные Т-лимфоцитарные эпитопы.

80. Способ идентификации и лечения субъекта из заданной популяции онкологических больных, которые, вероятно будут иметь иммунный ответ на введение фармацевтической композиции согласно п. 1, включающий

- (i) анализ биологического образца субъекта для определения генотипа HLA субъекта;
- (ii) определение того, содержит ли фармацевтическая композиция две или более последовательности, которые представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта;
- (iii) введение композиции по п. 1 идентифицированному субъекту.

81. Фармацевтическая композиция, содержащая: молекулу нуклеиновой кислоты, экспрессирующую два или более полипептида, причем каждый полипептид длиной 10-50 аминокислот содержит Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере у 10 % субъектов в заданной популяции, при этом каждый из двух или более полипептидов содержит другой Т-

лимфоцитарный эпитоп, причем полипептиды не содержат аминокислотных последовательностей, которые являются смежными друг с другом в соответствующем антигене.

Примеры

Пример 1 – Процесс прогнозирования и подтверждения связывания HLA-эпитопа

Прогнозирование связывания между конкретными HLA и эпитопами (9-мер пептидами) было основано на инструменте База данных по иммунным эпитопам (Immune Epitope Database) для прогнозирования эпитопов (www.iedb.org).

Процесс прогнозирования связывания HLA I-эпитопа был подтвержден путем сравнения с парами HLA I-эпитоп, определенными в лабораторных экспериментах. Набор данных был составлен из пар HLA I-эпитоп, описанных в экспертных публикациях или общедоступных иммунологических базах данных.

Был определен показатель согласованности с экспериментально определенным набором данных (таблица 9). Связывание пар HLA I-эпитоп для набора данных было правильно спрогнозировано с вероятностью 93 %. По случайному совпадению несвязанные пары HLA I-эпитоп также были правильно спрогнозированы с вероятностью 93 %.

Таблица 9. Аналитическая специфичность и чувствительность процесса прогнозирования связывания HLA-эпитопа.

<i>Пары HLA-эпитоп</i>	<i>Истинные эпитопы (n=327) (Соответствие связывающегося)</i>	<i>Ложные эпитопы (n=100) (Соответствие не связывающегося)</i>
<i>ВИЧ</i>	91 % (32)	82 % (14)
<i>Вирусный</i>	100 % (35)	100 % (11)
<i>Опухолевый</i>	90 % (172)	94 % (32)
<i>Другое (грибки, бактерии и т. п.)</i>	100 % (65)	95 % (36)
<i>Всего</i>	93 % (304)	93 % (93)

Была определена точность прогнозирования эпитопов, связывающихся с множеством HLA. Основываясь на аналитической специфичности и чувствительности с использованием вероятности 93 % для истинно положительного и истинно отрицательного прогноза и вероятности 7 % (= 100 % – 93 %) для ложноположительного и ложноотрицательного прогноза, может быть рассчитана вероятность существования эпитопа, связывающегося с множеством HLA у человека. Вероятность связывания множества HLA с эпитопом показывает взаимосвязь между количеством HLA, связывающихся с эпитопом, и ожидаемым минимальным количеством действительного связывания. Согласно определению PEPI, три – это ожидаемое минимальное количество HLA для связывания эпитопа (жирный шрифт).

Таблица 10. Точность прогнозирования эпитопов, связывающихся с множеством HLA.

Ожидаемое минимальное	Прогнозируемое количество связываний HLA с эпитопом					
	0	1	2	3	4	5

количество реального связывания HLA						
1	35 %	95 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	6 %	29 %	90 %	99 %	100 %	100 %
3	1 %	4 %	22 %	84 %	98 %	100 %
4	0 %	0 %	2 %	16 %	78 %	96 %
5	0 %	0 %	0 %	1 %	10 %	71 %
6	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	5 %

Подтвержденный процесс прогнозирования связывания HLA-эпитопа использовали для определения всех связывающихся пар HLA-эпитоп, описанных в приведенных ниже примерах.

Пример 2 – Презентирование эпитопа множеством HLA прогнозирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита (cytotoxic T lymphocyte, CTL).

Было определено, что презентирование одного или более эпитопов полипептидного антигена одним или более HLA I индивида является прогностическим для ответа CTL.

Исследование было проведено путем ретроспективного анализа шести клинических испытаний, проведенных на 71 пациенте с раковыми образованиями и 9 ВИЧ-инфицированных пациентах (Таблица 11)¹⁻⁷. Пациентов из этих исследований лечили вакциной против HPV, тремя различными противораковыми вакцинами NY-ESO-1, одной вакциной против ВИЧ-1 и специфическим моноклональным антителом CTLA-4 (ипилимумаб), который, как было показано, реактивирует CTL против антигена NY-ESO-1 у пациентов с меланомой. Во всех указанных клинических испытаниях измеряли антиген-специфические ответы CD8⁺ CTL (иммуногенность) у субъектов исследования после вакцинации. В некоторых случаях регистрировалась корреляция между ответами CTL и клиническими ответами.

Ни один пациент не был исключен из ретроактивного исследования по какой-либо причине, кроме доступности данных. 157 наборов данных пациентов (таблица 11) были рандомизированы с помощью стандартного генератора случайных чисел для создания двух независимых групп для обучающих и оценочных исследований. В некоторых случаях группы содержали множество наборов данных от одного и того же пациента, что привело к обучающей группе из 76 наборов данных от 48 пациентов и тестовой/проверочной группе из 81 набора данных от 51 пациента.

Таблица 11. Сводная таблица наборов данных пациентов

Клиничес кое испытани	Иммунотерапи я	Антиген- мишень	Заболевани е	Количес тво пациенто	Количество наборов данных	Иммуноанализ, проведенный	Способ генотипировани я HLA	Ссылка
-----------------------------	-------------------	--------------------	-----------------	----------------------------	---------------------------------	------------------------------	-----------------------------------	--------

с				в*	(количество антигена х количество пациентов)	в клинических испытаниях**		
1	VGX-3100	HPV16-E6 HPV16-E7 HPV18-E6 HPV18-E7 HPV16 18	Рак шейки матки	17 18	5 x 17	IFN-γ ELISPOT	SBT с высоким разрешением	1
2	Вакцина HIVIS	HIV-1 Gag HIV-1 RT	СПИД	9/12	2 x 9	IFN-γ ELISPOT	SSO с низким- средним разрешением	2
3	rNY-ESO-1	NY-ESO-1	Рак молочной железы и яичников, меланома и саркома	18/18	1 x 18	In vitro и Ex vivo IFN-γ ELISPOT	SBT с высоким разрешением	3 4
4	Ипилимумаб	NY-ESO-1	Метастатич еская меланома	19/20	1 x 19	ICS после стимуляции T- лимфоцитов	Типирование с низким- средним разрешением, SSP геномной ДНК, секвенировани е с высоким разрешением	5
5	NY-ESO-1f	NY-ESO-1 (91-110)	Рак пищевода, немелкоклет очный рак легкого и рак желудка	10/10	1 x 10	ICS после стимуляции T- лимфоцитов	SSO исследование и SSP геномной ДНК	6
6	Перекрывающ иеся пептиды NY-ESO-1	NY-ESO-1 (79-173)	Рак пищевода, рак легкого, злокачествен ная меланома	7/9	1 x 7	ICS после стимуляции T- лимфоцитов	SSO исследование и SSP геномной ДНК	7
Всего	6	7		80	157	Неприменимо		

*Количество пациентов, использованных в ретроспективном анализе, от исходного количества пациентов из клинических испытаний.

**Иммуноанализы основаны на стимуляции Т-лимфоцитов антигенспецифическими пептидными пулами и определении количества высвобождаемых цитокинов различными методами.

СТ: Клиническое испытание; SBT: Типирование на основе последовательностей; SSO: Специфический для последовательности олигонуклеотид; ICS: Интрацеллюлярное окрашивание цитокинами; SSP: Сайт-специфическое праймирование

Зарегистрированные ответы CTL обучающего набора данных сравнивали с профилем ограниченных по HLA I эпитопов (9-mers) антигенов, используемых для приготовления вакцины. Последовательности антигенов и генотип HLA I каждого пациента были получены из общедоступных баз данных о последовательностях белков или из экспертных публикаций, а процесс прогнозирования связывания HLA I-эпитопа выполнялся вслепую относительно клинических данных об ответе CTL пациентов. Было определено количество эпитопов от каждого антигена, по прогнозам, связанных с по меньшей мере 1 (PEPI1+), или по меньшей мере 2 (PEPI2+), или по меньшей мере 3 (PEPI3+), или по меньшей мере 4 (PEPI4+) или по

меньшей мере 5 (PEPI5+), или всеми 6 (PEPI6) молекул HLA класса I каждого пациента, и количество связанных HLA было использовано в качестве классификаторов для зарегистрированных ответов CTL. Истинно положительный показатель (чувствительность) и истинно отрицательный показатель (специфичность) определяли из обучающего набора данных для каждого классификатора (количество связанных HLA) отдельно.

Для каждого классификатора выполнялся анализ ROC-кривой. На ROC-кривой истинно положительный показатель (чувствительность) был построена в зависимости от ложноположительного показателя (1-специфичность) для различных точек отсечки (фиг. 1). Каждая точка на ROC-кривой представляет собой пару чувствительность/специфичность, соответствующую определенному порогу принятия решения (количество эпитопов (PEPI)). Площадь под ROC-кривой (AUC) является мерой того, насколько хорошо классификатор может различать две диагностические группы (пациент с ответом CTL или пациент без ответа).

Анализ неожиданно выявил, что прогнозируемое презентирование эпитопа множеством HLA класса I субъекта (PEPI2+, PEPI3+, PEPI4+, PEPI5+ или PEPI6) в каждом случае было лучшим прогностическим параметром ответа CTL, чем презентирование эпитопа только одним или более HLA класса I (PEPI1+, AUC = 0,48, таблица 12).

Таблица 12. Определение диагностической ценности биомаркера PEPI с помощью анализа ROC-кривой

Классификаторы	AUC
PEPI1+	0,48
PEPI2+	0,51
PEPI3+	0,65
PEPI4+	0,52
PEPI5+	0,5
PEPI6+	0,5

Ответ CTL индивида был лучше всего прогнозирован, с учетом эпитопов антигена, которые могут быть презентированы по меньшей мере 3 HLA класса I индивида (PEPI3+, AUC = 0,65, таблица 12). Пороговое количество PEPI3+ (количество антиген-специфических эпитопов, презентированных 3 или более HLA индивида), которые наилучшим образом прогнозировали положительный ответ CTL, составляло 1 (таблица 13). Иначе говоря, когда по меньшей мере один производный от антигена эпитоп презентирован по меньшей мере 3 HLA класса I субъекта (≥ 1 PEPI3+), тогда антиген может инициировать формирование по меньшей мере одного клона CTL, и субъект, вероятно, будет пациентом с ответом CTL. Использование порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования вероятных пациентов с

ответом CTL («тест ≥ 1 РЕРІЗ+») обеспечивало диагностическую чувствительность 76 % (Таблица 13).

Таблица 13. Определение порогового значения ≥ 1 РЕРІЗ+ для прогнозирования вероятных пациентов с ответом CTL в обучающем наборе данных.

Количество РЕРІЗ+												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Чувствительность:	0,76	0,60	0,31	0,26	0,14	0,02	0	0	0	0	0	0
1-специфичность:	0,59	0,24	0,21	0,15	0,09	0,06	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03

Пример 3 – Подтверждение теста ≥ 1 РЕРІЗ+

Тестовая группа набора из 81 данных от 51 пациента была использована для проверки порогового значения ≥ 1 РЕРІЗ+ для прогнозирования антигенспецифического ответа CTL. Для каждого набора данных в тестовой группе определяли, было ли достигнуто пороговое значение ≥ 1 РЕРІЗ+ (по меньшей мере один производный от антигена эпитоп, презентируемый по меньшей мере тремя HLA класса I индивида). Его сравнивали с экспериментально определенными ответами CTL, полученными в ходе клинических испытаний (Таблица 14).

Клиническая проверка показала, что пептид РЕРІЗ+ индуцирует ответ CTL у человека с вероятностью 84 %. 84 % – это то же значение, которое было определено при аналитическом подтверждении прогноза РЕРІЗ+, эпитопов, которые связываются с по меньшей мере 3 HLA индивида (Таблица 10). Эти данные являются убедительным доказательством того, что РЕРІ индуцируют иммунную реакцию у людей.

Таблица 14. Диагностические характеристики работоспособности теста ≥ 1 РЕРІЗ+ (n = 81).

Характеристика работоспособности	Описание		Результат
Положительное прогнозируемое значение (Positive predictive value, PPV)	100% $[A/(A + B)]$	Вероятность того, что индивид, который соответствует пороговому значению ≥ 1 РЕРІЗ+, имеет антиген-специфические ответы CTL после лечения с помощью иммунотерапии.	84 %
Чувствительность	100% $[A/(A+C)]$	Доля субъектов с антиген-специфическими ответами CTL после лечения с помощью иммунотерапии, которые соответствуют пороговому значению ≥ 1 РЕРІЗ+.	75 %
Специфичность	100% $[D/(B + D)]$	Доля субъектов без антиген-специфических ответов CTL после лечения с помощью иммунотерапии, которые не соответствуют пороговому значению ≥ 1 РЕРІЗ+.	55 %
Отрицательное прогнозируемое	100% $[D/(C + D)]$	Вероятность того, что индивид, который не соответствует пороговому значению ≥ 1 РЕРІЗ+,	42 %

значение (Negative predictive value, NPV)	не будет иметь антиген-специфических ответов CTL после лечения с помощью иммунотерапии.		
Общий процент согласования (OPA)	$100\%[(A + D)/N]$	Процентная доля прогнозов, основанных на пороговом значении ≥ 1 PEPI3+, которые соответствуют экспериментально определенному результату, будь то положительный или отрицательный.	70 %
Точный критерий Фишера (p)	0,01		

Анализ ROC-кривой определил диагностическую точность, с использованием количества PEPI3+ в качестве предельных значений (фиг. 2). Значение AUC = 0,73. Для анализа ROC-кривой значение AUC от 0,7 до 0,8 обычно считается достоверной диагностикой.

Количество PEPI3+ не менее 1 (≥ 1 PEPI3+) лучше всего прогнозирует ответ CTL в тестовом наборе данных (таблица 15). Этот результат подтвердил пороговое значение, определенное во время обучения (Таблица 12).

Таблица 15. Подтверждение порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования вероятных пациентов с ответом CTL в тестовом/подтверждающем наборе данных.

		Количество PEPI3+											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Чувствительность	0,75	0,52	0,26	0,23	0,15	0,13	0,08	0,05	0	0	0	0	0
1-специфичность:	0,45	0,15	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Пример 4 – Тест ≥ 1 PEPI3+ прогнозирует реакционную способность CD8+ CTL

Тест ≥ 1 PEPI3+ сравнивали с ранее описанным способом для прогнозирования ответа CTL конкретного субъекта-человека на пептидные антигены.

Генотипы HLA у 28 пациентов с раком шейки матки и VIN-3, которые получали синтетическую длиннопептидную вакцину (long peptide vaccine, LPV) HPV-16 в двух разных клинических испытаниях, были определены на основе образцов ДНК^{8 9 10}. LPV состоит из длинных пептидов, охватывающих вирусные онкобелки E6 и E7 HPV-16. Аминокислотная последовательность LPV была получена из этих публикаций. В публикациях также сообщается о Т-лимфоцитарных ответах каждого вакцинированного пациента на пулы перекрывающихся пептидов вакцины.

Для каждого пациента были идентифицированы эпитопы (9 mers) LPV, которые презентированы по меньшей мере тремя HLA класса I (PEPI3+) пациента, и было определено их распределение среди пептидных пулов. Прогнозировалось, что пептиды, которые содержали по меньшей мере один PEPI3+ (≥ 1 PEPI3+), индуцировали ответ CTL. Прогнозировалось, что пептиды, которые не содержали PEPI3+, не индуцировали ответ CTL.

Тест ≥ 1 PEPI3+ правильно спрогнозировал 489 из 512 отрицательных ответов CTL и 8 из 40 положительных ответов CTL, измеренных после вакцинации (фиг. 3А). В целом, согласование между тестом ≥ 1 PEPI3+ и экспериментально определенной реакционной способностью CD8+ Т-лимфоцитов составило 90 % ($p < 0,001$).

Для каждого пациента также было определено распределение среди пептидных пулов эпитопов, которые презентированы по меньшей мере одним HLA класса I (≥ 1 PEPI1+, прогнозирование ограниченных по HLA эпитопов, метод предшествующего уровня техники). Тест ≥ 1 PEPI1+ правильно спрогнозировал 116 из 512 отрицательных ответов CTL и 37 из 40 положительных ответов CTL, измеренных после вакцинации (фиг. 3В). В целом, согласование между прогнозом ограниченного по HLA эпитопа (≥ 1 PEPI1+) и реакционной способностью CD8+ Т-лимфоцитов составило 28 % (не значимо).

Пример 5 – Прогнозирование ограниченных по HLA класса II эпитопов CD4+ Т-хелперов.

28 пациентов с раком шейки матки и VIN-3, которые получали синтетическую длиннопептидную вакцину (LPV) HPV-16 в двух разных клинических испытаниях (как подробно описано в примере 4), были исследованы на предмет ответов CD4+ Т хелперов после вакцинации LPV (фиг. 4). Чувствительность прогнозирования ограниченных по HLA класса II эпитопов составила 78 %, поскольку инструмент существующего уровня техники спрогнозировал 84 положительных ответа (положительную реакционную способность CD4+ Т-лимфоцитов на пул пептидов для аллелей DP человека) из 107 (чувствительность = 78 %). Специфичность составила 22 %, поскольку это могло исключить 7 отрицательных ответов из 31. В целом, согласование между прогнозом ограниченного по HLA класса II эпитопа и реакционной способностью CD4+ Т-лимфоцитов составило 66 %, что статистически не значимо.

Пример 6 – Тест ≥ 1 PEPI3+ прогнозирует Т-лимфоцитарные ответы на полноразмерные полипептиды LPV

Используя те же результаты исследований, что и в примерах 4 и 5, тест ≥ 1 PEPI3+ использовали для прогнозирования ответов Т-лимфоцитов CD8+ и CD4+ пациента на полноразмерные полипептидные антигены Е6 и Е7 вакцины LPV. Результаты сравнивали с экспериментально определенными ответами, о которых сообщалось. Тест правильно спрогнозировал реакционную способность (PEPI3+) CD8+ Т-лимфоцитов у 11 из 15 пациентов с VIN-3 при положительных результатах теста реакционной способности CD8+ Т-лимфоцитов (чувствительность 73 %, PPV 85 %) и у 2 из 5 пациентов с раком шейки матки (чувствительность 40 %, PPV 100 %). Реакционная способность CD4+ Т-лимфоцитов

(PEPI4+) была правильно спрогнозирована на 100 % как у пациентов с VIN-3, так и у пациентов с раком шейки матки (фиг. 5).

Также было отмечено, что количество PEPI3+, ограниченных по HLA класса I и класса II, согласуется с зарегистрированной клинической эффективностью для пациентов, вакцинированных LPV. Пациенты с более высокими количествами PEPI3+ имели полный или частичный ответ уже через 3 месяца.

Пример 7 – Исследование конкретного случая

pGX3001 – это ДНК-вакцина на основе HPV16, содержащая полноразмерные антигены Е6 и Е7 с линкером между ними. pGX3002 – это ДНК-вакцина на основе HPV18, содержащая полноразмерные антигены Е6 и Е7 с линкером между ними. В фазе II клинических испытаний изучали Т-лимфоцитарные ответы 17 HPV-инфицированных пациентов с раком шейки матки, которые были вакцинированы как pGX3001, так и pGX3002 (вакцинация VGX-3100)¹.

Фиг. 5-6 иллюстрируют для двух показательных пациентов (пациент 12-11 и пациент 14-5) положение каждого эпитопа (9-мер), презентированного по меньшей мере 1 (PEPI1+), по меньшей мере 2 (PEPI2+), по меньшей мере 3 (PEPI3+), по меньшей мере 4 (PEPI4+), по меньшей мере 5 (PEPI5+) или всеми 6 (PEPI6) HLA класса I этих пациентов в полноразмерной последовательности двух антигенов HPV-16 и двух HPV-18.

Пациент 12-11 имел общее количество PEPI1+ 54 для комбинированных вакцин (54 эпитопа, презентированные одним или более HLA класса I). Пациент 14-5 имел PEPI1+ в количестве 91. Следовательно, пациент 14-5 имеет большее количество PEPI1+, чем пациент 12-11 в отношении четырех антигенов HPV. PEPI1+ представляют собой наборы отличающихся вакцинных антиген-специфических ограниченных по HLA эпитопов пациентов 12-11 и 14-5. Только 27 PEPI1+ были общими для указанных двух пациентов.

Для количеств PEPI3+ (количество эпитопов, презентированных тремя или более HLA класса I пациентов), результаты для пациентов 12-11 и 14-5 были обратными. Пациент 12-11 имел PEPI3+ в количестве 8, включая по меньшей мере один PEPI3+ в каждом из четырех антигенов HPV16/18. Пациент 14-5 имел PEPI3+ в количестве 0.

Зарегистрированные иммунные ответы этих двух пациентов соответствовали количествам PEPI3+, а не количествам PEPI1+. У пациента 12-11 после вакцинации сформировались иммунные ответы на каждый из четырех антигенов, как измерено посредством ELISpot, в то время как у пациента 14-5 не сформировались иммунные ответы ни на один из четырех антигенов вакцин. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении наборов PEPI1+ и PEPI3+ у всех 17 пациентов в испытании. Не наблюдалось никакого

согласования между количеством РЕРІ1+ и экспериментально определенными Т-лимфоцитарными ответами, полученными из клинического испытания. Однако наблюдалась корреляция между Т-лимфоцитарным иммунитетом, спрогнозированным с помощью теста ≥ 1 РЕРІ3+, и описанным Т-лимфоцитарным иммунитетом. Тест ≥ 1 РЕРІ3+ спрогнозировал пациентов с иммунным ответом на ДНК-вакцину против HPV.

Кроме того, разнообразие набора РЕРІ3+ пациента напоминало разнообразие Т-лимфоцитарных ответов, обычно обнаруживаемых в испытаниях противораковых вакцин. Пациенты 12-3 и 12-6, аналогично пациенту 14-5, не имели РЕРІ3+, позволяющих прогнозировать, что вакцина против HPV не может вызвать Т-лимфоцитарный иммунитет. У всех других пациентов имелся по меньшей мере один РЕРІ3, позволяющий прогнозировать вероятность того, что вакцина против HPV может вызвать Т-лимфоцитарный иммунитет. У 11 пациентов имелось множество РЕРІ3+, позволяющих прогнозировать, что вакцина против HPV, вероятно, вызывает поликлональные Т-лимфоцитарные ответы. Пациенты 15-2 и 15-3 могли сформировать высокий уровень Т-лимфоцитарного иммунитета к Е6 обоих HPV, но имели плохой иммунитет к Е7. Другие пациенты 15-1 и 12-11 имели одинаковый уровень ответа на Е7 для HPV18 и HPV16, соответственно.

Пример 8 – Разработка смоделированной популяции для проведения испытаний *in silico* и выявления потенциальных мишеней прецизионных вакцин для большой популяции

Была составлена испытательная группа *in silico* из 433 субъектов-людей с полным 4-значным генотипом HLA класса I (2 x HLA-A*xx:xx; 2 x HLA-B*xx:xx; 2 x HLA-C*xx:xx) и демографической информацией. Указанная смоделированная популяция включает субъектов со смешанной этнической принадлежностью, имеющих в общей сложности 152 разных аллеля HLA, которые являются репрезентативными для более чем 85 % известных в настоящее время аллельных G-групп.

Была также создана база данных «большой популяции», содержащая 7189 субъектов, характеризующихся 4-значным генотипом HLA и демографической информацией. Большая популяция включает 328 различных аллелей HLA класса I. Распределение аллелей HLA в смоделированной популяции в значительной степени согласовывалось с большой популяцией (таблица 16) (Критерий согласия Пирсона $p < 0,001$). Таким образом, смоделированная популяция из 433 пациентов является репрезентативной для большей в 16 раз популяции.

Смоделированная популяция является репрезентативной для 85 % человеческой расы, что определяется разнообразием HLA и частотой HLA.

Таблица 16. Статистический анализ распределения HLA в «Смоделированной популяции» в сравнении с «Большой популяцией».

Название группы 1	Название группы 2	Значение R Пирсона	Корреляция	Значение P
Смоделированная популяция 433	Большая популяция 7189	0,89	Сильная	P < 0,001

Пример 9 – Испытания *in silico*, основанные на идентификации множества связывающихся с HLA эпитопов, позволяют прогнозировать зарегистрированные частоты Т-лимфоцитарного ответа в клинических испытаниях

Задача данного исследования заключалась в том, чтобы определить, может ли смоделированная популяция, такая как описанная в примере 8, использоваться для прогнозирования уровней реакционной способности CTL вакцин, т. е. используемых в испытаниях эффективности *in silico*.

Двенадцать пептидных вакцин, полученных из раковых антигенов, которые индуцировали Т-лимфоцитарные ответы в субпопуляции субъектов, были идентифицированы по экспертным публикациям. Эти пептиды были исследованы в клинических испытаниях, в которых приняли участие 172 пациента (4 этнических группы). Т-лимфоцитарные ответы, индуцированные вакцинными пептидами, определяли по образцам крови и регистрировали. Определяли частоту иммунного ответа как процент субъектов исследования с положительными Т-лимфоцитарными ответами, измеренными в клинических испытаниях (фиг. 7).

Таблица 17. Клинические испытания, проведенные с пептидными вакцинами.

Пептидные вакцины	Исходный антиген	Длина пептида	Анализ Т-лимфоцита	Популяция (n)	Этническая принадлежность	Ссылка
MMNLMQPKTQQTYTYD	JUP	16mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	21mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
LKKGAADGGKLDGNAKLNRSLK	BAP31	22mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	22mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	21mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	18mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	25mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
STAPPAHGVTAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	25mer	Пролиферация	80	Канадцы	13
YLEPGPVTA	gp100	9mer	Тетрамер	18	США	14
MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	21mer	Цитотоксичность	10	Израильяне	15
SSKALQRPV	Bcr-Abl	9mer	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод	4	США	16

			иммуноферментных пятен)			
RMFPNAPYL	WT-1	9mer	Окрашивание мультимером	24	США	17
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	9mer	Окрашивание цитокинами	18	CEU (Европейцы)	18

12 пептидов исследовали с помощью теста ≥ 1 PEPI3+ у каждого из 433 субъектов смоделированной популяции, описанной в примере 8. «Показатель ≥ 1 PEPI3+» для каждого пептида вычисляли как долю субъектов в смоделированной популяции, имеющих по меньшей мере один эпитоп, полученный из вакцины, который может связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта (≥ 1 PEPI3+). Если в соответствующем клиническом испытании стратифицировали пациентов по HLA-аллелю выбранной популяции, смоделированную популяцию также отфильтровывали для субъектов с соответствующим аллелем (аллелями) (пример: WT1, HLA-A*0201).

Экспериментально определенные частоты ответов, полученные в ходе испытаний, сравнивали с показателями ≥ 1 PEPI3+. Общий процент согласования (OPA) вычисляли на основе парных данных (таблица 18). Наблюдалась линейная корреляция между показателем ≥ 1 PEPI3+ и частотой ответа ($R^2 = 0,77$) (фиг. 7). Данный результат показывает, что идентификация пептидов, которые, как прогнозируется, связываются с множеством HLA индивида, пригодна для прогнозирования результатов клинических испытаний *in silico*.
Таблица 19. Сравнение показателей ≥ 1 PEPI3+ и частот ответов CTL для 12 пептидных вакцин.

Пептидная вакцина	Исходный антиген	Частота ответов (клиническое испытание)	Показатель ≥ 1 PEPI3+* (смоделированная популяция)	OPA
MMNLMQPKTQQTYTYD	JUP	0%	22%	Неприменимо
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	11 %	18 %	61 %
LKKGAADGGKLDGNAKLNRSLK	BAP31	11 %	7 %	64 %
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	11 %	39 %	28 %
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	17 %	12 %	71 %
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	17 %	5 %	29 %
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	28 %	31 %	90 %
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	20 %	2 %	10 %
YLEPGPVTA	gp100	28 %	4 %	14 %
MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	90 %	95 %	95 %
SSKALQRPV	Bcr-Abl	0 %	0 %	100 %
RMFPNAPYL	WT-1	100 %	78 %	78 %
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	81 %	61 %	75 %

* % субъектов в смоделированной популяции с ≥ 1 вакцины, полученной из PEPI3+

Пример 10. Испытания *in silico*, основанные на идентификации множества связывающихся с HLA-эпитопов, позволяют прогнозировать зарегистрированные частоты Т-лимфоцитарного ответа в клинических испытаниях II

Было выявлено девятнадцать клинических испытаний с опубликованными частотами иммунного ответа (IRR, immune response rates), проведенных с использованием вакцин на основе пептидов или ДНК (таблица 19). В этих исследованиях приняли участие 604 пациента (9 этнических групп) и были охвачены 38 вакцин, полученных из опухолевых и вирусных антигенов. Ответы антиген-специфических CTL вакцины измеряли у каждого исследуемого пациента, а также вычисляли и регистрировали частоту ответов в популяциях клинического исследования.

Каждый пептид вакцины из 19 клинических испытаний был исследован с помощью теста ≥ 1 PERIЗ+ у каждого субъекта смоделированной популяции. Показатель ≥ 1 PERIЗ+ для каждого пептида вычисляли как долю субъектов в смоделированной популяции, имеющих по меньшей мере один PERIЗ+, полученный из вакцины. Экспериментально определенные частоты ответов, полученные в ходе испытаний, сравнивали с показателями PERI, как в примере 9 (таблица 20). Наблюдалась линейная корреляция между частотой ответа и показателем ≥ 1 PERIЗ+ ($R^2 = 0,70$) (фиг. 8). Этот результат подтверждает, что идентификация пептидов, которые, как спрогнозировано, связываются с множеством HLA индивида, может прогнозировать Т-лимфоцитарные ответы у субъектов, а испытания *in silico* могут прогнозировать результаты клинических испытаний.

Таблица 20. Частоты ответов, опубликованные в клинических испытаниях.

Иммуноterapia	Тип	Анализ CTL	Популяция (n)	Раса / этническая принадлежность	Ссылка
StimuVax	пептид	Пролиферация	80	Канадцы	13
Вакцина gp100	ДНК	Тетрамер	18	США	14
IMA901 фаза I	пептид	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	64	CEU (Европейцы)	19
IMA901 фаза II	пептид	Окрашивание мультимером	27	CEU (Европейцы)	
ICT107	пептид	ICC	15	США	20
ProstVac	ДНК	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	32	CEU 87 %, Афр. Амер. 12 % Исп. 1 %	21
Synchrotope TA2M	ДНК	Тетрамер	26	США	22
MELITAC 12.1	пептид	ELISPOT (enzyme-	167	США	23

		linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)			
Вакцина WT1	пептид	Тетрамер	22	Японцы	24
Ипилимумаб (NY-ESO-1)	ингибитор контрольных точек **	ICC	19	США	5
VGX-3100	ДНК	ELISPOT (enzyme- linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	17	США	1
HIVIS-1	ДНК	ELISPOT (enzyme- linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	12	CEU 98 %, Азиаты 1 %, Исп. 1 %	2
ImMucin	пептид	Цитотоксичность	10	Израильтяне	15
NY-ESO-1 OLP	пептид	IFN-gamma	7	Японцы	7
GVX301	пептид	Пролиферация	14	CEU (Европейцы)	25
Вакцина WT1	пептид	ELISPOT (enzyme- linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	12	США	26
Вакцина WT1	пептид	ICC	18	CEU (Европейцы)	18
DPX-0907*	пептид	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
Пептидная вакцина против меланомы	пептид	ELISPOT (enzyme- linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	26	Белые	27

Таблица 21. Линейная корреляция между показателем PERI и частотой ответов ($R^2 = 0,7$).

Иммунотерапия	Частота ответа клинических испытаний	Показатель ≥ 1 PERI3+*	ОРА
StimuVax (не удалось показать эффективность в фазе III)	20 %	2 %	10 %
Вакцина gp100	28 %	4 %	14 %
IMA901 фаза I	74 %	48 %	65 %
IMA901 фаза II	64 %	48 %	75 %
ICT107	33 %	52 %	63 %
ProstVac	45 %	56 %	80 %
Synchrotope TA2M	46 %	24 %	52 %
MELITAC 12.1	49 %	47 %	96 %
Вакцина WT1	59 %	78 %	76 %
Ипилимумаб (NY-ESO-1*)	72 %	84 %	86 %

VGX-3100	78 %	87 %	90 %
HIVIS-1	80 %	93 %	86 %
ImMucin	90 %	95 %	95 %
NY-ESO-1 OLP	100 %	84 %	84 %
GVX301	64 %	65 %	98 %
Вакцина WT1	83 %	80 %	96 %
Вакцина WT1	81 %	61 %	75 %
DPX-0907	61 %	58 %	95 %
Пептидная вакцина против меланомы	52 %	42 %	81 %

* % субъектов в смоделированной популяции с ≥ 1 вакцины, полученной из PEPI3+

Пример 11 – Испытание *in silico*, основанное на идентификации множества связывающихся с HLA эпитопов в мультипептидной вакцине, позволяет прогнозировать частоту иммунного ответа в клинических испытаниях

IMA901 представляет собой терапевтическую вакцину против почечно-клеточного рака (RCC, renal cell cancer), содержащую 9 пептидов, полученных из опухолевоассоциированных пептидов (TUMAP, tumor-associated peptides), которые по природе присутствуют в раковой ткани человека. В общей сложности 96 пациентов с HLA-A*02+ с прогрессирующим RCC получали лечение IMA901 в двух независимых клинических испытаниях (фаза I и фаза II). Каждый из 9 пептидов IMA901 был идентифицирован в предшествующем уровне техники как ограниченные по HLA-A2 эпитопы. На основе принятых в настоящее время стандартов, все они являются устойчивыми потенциальными пептидами для усиления Т-лимфоцитарных ответов против рака почки у испытуемых, поскольку их присутствие было обнаружено у пациентов с раком почки, а также, поскольку были специально отобраны испытуемые пациенты, имеющие по меньшей мере одну молекулу HLA, способную презентировать каждый из пептидов.

Для каждого субъекта в смоделированной популяции было определено, сколько из девяти пептидов вакцины IMA901 было способно связываться с тремя или более HLA. Поскольку каждый пептид в вакцине IMA901 представляет собой 9 мер, это соответствует количеству PEPI3+. Результаты сравнивали с частотами иммунного ответа, зарегистрированными для фазы I и фазы II клинических испытаний (таблица 22).

Таблица 22. Частоты иммунного ответа в смоделированной популяции и в двух клинических испытаниях IMA901

Иммунные ответы к TUMAP	Смоделированная популяция (HLA-A2+) (n=180)	Фаза I (n=27)*	Фаза II (n=64)*
Отсутствие пептидов	39 %	25 %	36 %
1 пептид	34 %	44 %	38 %
≥ 2 пептида	27 % (Показатель MultiPEPI)	29 %	26 %

≥ 3 пептида	3 %	Не обнаружено	3 %
------------------	-----	---------------	-----

**Отсутствуют пациенты, оцененные по иммунным ответам*

Результаты исследований фазы I и фазы II показывают вариабельность иммунных ответов на одну и ту же вакцину в разных группах испытаний. Однако в целом наблюдалось хорошее согласование между частотами ответов, спрогнозированными с помощью теста ≥ 2 PEPI3+, и зарегистрированными частотами клинического ответа.

В ретроспективном анализе клинические исследователи испытаний, описанных выше, обнаружили, что субъекты, имевшие ответ на множество пептидов вакцины IMA901, были подвержены значительно большему ($p = 0,019$) контролю заболевания (стабилизация заболевания, частичный ответ), чем субъекты, которые имели ответ только на один пептид, или у которых ответ отсутствовал. 6 из 8 субъектов (75%) с ответом на множество пептидов испытывали клиническую эффективность в испытании, в отличие от 14 % и 33 % с ответом на 0 и 1 пептид, соответственно. Рандомизированные испытания фазы II подтвердили, что иммунные ответы на множество TUMAP были связаны с более длительной общей выживаемостью.

Поскольку наличие PEPI точно прогнозировало пациентов с ответом на TUMAP, клинические пациенты с ответом на IMA901 являются вероятными пациентами, которые могут представить ≥ 2 PEPI из TUMAP. Данная субпопуляция составляет только 27 % отобранных пациентов с HLA-A*02, и, согласно результатам клинических испытаний, ожидается, что 75 % этой субпопуляции будут испытывать клиническую эффективность. Те же клинические результаты позволяют предположить, что 100 % пациентов будут испытывать клиническую эффективность, если отбор пациентов будет основан на ≥ 3 PEPI из TUMAP, хотя эта популяция будет составлять только 3 % от выбранной группы пациентов HLA-A*02. Эти результаты позволяют предположить, что уровень контроля заболевания (стабилизация заболевания или частичный ответ) составляет от 3 % до 27 % в популяции пациентов, которая была исследована в клинических испытаниях IMA901. При отсутствии полного ответа только часть этих пациентов может испытать преимущество выживаемости.

Эти данные объясняют отсутствие улучшения выживаемости в клиническом испытании IMA901 фазы III. Эти результаты также продемонстрировали, что расширение HLA-A*02 исследуемой популяции было недостаточным для достижения основного предельного значения общей выживаемости в испытании IMA901 III фазы. Как отмечают исследователи испытания IMA901, существует необходимость в разработке сопутствующей диагностики (CDx, companion diagnostic) для выбора вероятных пациентов с ответом на введение пептидных вакцин. Эти данные также позволяют предположить, что отбор пациентов с ≥ 2 PEPI, специфическими для TUMAP, может обеспечить достаточное

расширение, чтобы продемонстрировать значительную клиническую эффективность от IMA901.

Пример 12 – Испытание *in silico*, основанное на идентификации множества эпитопов вакцинного происхождения, связывающихся с HLA, позволяет прогнозировать описанные экспериментальные частоты клинического ответа

Было определено согласование между показателем ≥ 2 PEPI3+ для иммунотерапевтических вакцин, определенным в смоделированной популяции, описанной в примере 8, и описываемой частотой контроля заболеваний (DCR, Disease Control Rate, доля пациентов с полными ответами и частичными ответами и стабилизацией заболевания), определенной в клинических испытаниях.

Семнадцать клинических испытаний, проведенных с использованием пептидных и ДНК-вакцин для противораковой иммунотерапии, которые имели опубликованные частоты контроля заболеваний (DCR) или объективный коэффициент ответа (ORR, objective response rate), были идентифицированы по экспертным научным журналам (таблица 23). В этих испытаниях приняли участие 594 пациента (5 этнических групп) и были охвачены 29 опухолевых и вирусных антигенов. DCR определяли в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), являющимися действующим стандартом для клинических испытаний, в которых клинические ответы основаны на изменениях в максимальных размерах поперечного сечения^{42, 43, 44}. В случае отсутствия доступных данных DCR, использовали данные об объективном коэффициенте ответа (ORR), которые также определяли в соответствии с рекомендациями RECIST.

В таблице 24 сравнивается показатель ≥ 2 PEPI3+ для каждой вакцины в смоделированной популяции и опубликованные DCR или ORR. Наблюдалось согласование между спрогнозированной и измеренной DCR, что является дополнительным доказательством того, что не только иммуногенность, но и эффективность противораковых вакцин зависит от множества последовательностей HLA индивидов ($R^2 = 0,76$) (фиг.9).

Таблица 23. Клинические испытания, выбранные для прогнозирования частоты контроля заболеваний (DCR).

Иммуно-терапия	Антиген	Спонсор	Заболевание	Популяция (n)	Исследуемая популяция / этническая принадлежность	Ограничение по HLA	Форма приема	Доза (мг)	Схема приема	Время оценивания (недели)	Ссылка
IMA901 фаза I	9 TAA	Immatics	Почечно-клеточный рак	28	CEU (Европейцы)	A02	внутри-дермально	0,4	8х в 10 недель	12	19
IMA901 фаза II	9 TAA	Immatics	Почечно-клеточный рак	68	CEU (Европейцы)	A02	внутри-дермально	0,4	7х в 5 недель, затем 10х 3 недели	24	19
Ипилимумаб	NY-ESO-1	MSKCC	Меланома	19	США	нет	внутри-венно	0,3 3 10	4 х каждые 3 недели	24	5
HPV-SLP*	HPV-16 E6, E7	Лейденский университет	VIN	20	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,3	3 х каждые 3 недели	12	9
HPV-SLP*		Лейденский университет	Рак шейки матки, вызванный вирусом папилломы человека	5	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,3	3 х каждые 3 недели	12 (OR)	10
Пептиды gp100 - 2*	gp100	BMS	Меланома	136	США	A*0201	подкожно	1	4 х каждые 3 недели	12	28
Immucine	Muc-1	VaxilBio	Миелома	15	Израильяне	нет	подкожно	0,1	6 х каждые 2 недели	12**	29
StimuVax	Muc-1	Merck	NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer,	80	Канадцы	нет	подкожно	1	8х в неделю, затем каждые 6	12	13, 30

			немелкоклеточный рак легких)						недель		
VGX-3100	HPV-16 и 18	Inovio	Рак шейки матки, вызванный вирусом папилломы человека	125	США	нет	внутримышечно	6	0, 4, 12 недель	36	31
Пептидная вакцина TSPP	Тимидилатсинтаза	Сиенский университет	Колоректальная карцинома, немелкоклеточный рак легких, карцинома желчного пузыря., рак молочной железы, желудка	21	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,1 0,2 0,3	3 x 3 недели	12	32
Пептидная вакцина KIF20A-66*	KIF20A	Госпиталь Тибу Токушукай	Метастатический рак поджелудочной железы	29	Японцы	A*24 02	подкожно	1 3	2 цикла 1, 8, 15, 22 дней, затем каждые 2 недели	12 (OR)	33
Пептидная вакцина*	3 ТАА	Университет Кумамото	HNSCC (плоскоклеточный рак органов головы и шеи, плоскоклеточный рак органов головы и шеи)	37	Японцы	A*24 02	подкожно	1	8 x еженедельно, затем каждые 4 недели	12	34
Вакцина на основе	7 ТАА	Университет Кинки	Метастатический	30	Японцы	A*24 02	подкожно	1	Циклы: 5 x еженедельно	10 (OR)	35

сыворотки из 7-пептидов*			колоректальный рак						о, затем каждые 1 неделю перерыв		
GVX301*	hTERT	Университет Генуи	Рак простаты и почек	14	Японцы	A02	внутридермально	0,5	1, 3, 5, 7, 14, 21, 35, 63 дней	12	25
MAGE-A3 Trojan*	MAGE-A3	Раковый центр Абрамсона	Множественная миелома	26	США	нет	подкожно	0,3	14, 42, 90, 120, 150 дней	24	36
RepCan	HPV-16 E6	Арканзасский университет	Дисплазия шейки матки 2/3	23	США	нет	внутримышечно	0,05 0,1 0,25 0,5	4 x 3 недели	24	37
Пептидная вакцина против меланомы*	Тирозиназа, gp100	Вирджинский университет	Меланома	26	США	A1, A2 или A3	подкожно	0,1	6 циклов: 0, 7, 14, 28, 35, 42 дней	6	27

*Montanide ISA51 VG в качестве адъюванта

**Реакция на заболевание оценивалась в соответствии с критериями ответа Международной рабочей группы по миеломе⁴⁵

Таблица 24. Частоты контроля заболеваний (DCR) и оценки MultiPEPI (прогнозируемая DCR) в 17 клинических испытаниях.

Иммунотерапия	DCR	Показатель MultiPEPI (Прогнозируемый DCR)	Общий процент согласования
IMA901 фаза I	43 %	27 %	61 %
IMA901 фаза II	22 %	27 %	81 %
Ипилимумаб	60 %	65 %	92 %
HPV-SLP	60 %	70 %	86 %
HPV-SLP	62 %	70 %	89 %
gp100 - 2 пептида	15 %	11 %	73 %
Immucin	73 %	59 %	81 %
StimuVax	0 %	0 %	100 %
VGX-3100	50 %	56 %	89 %
Пептидная вакцина TSPP	48 %	31 %	65 %
Пептидная вакцина KIF20A-66	26 %	7 %	27 %
Пептидная вакцина	27 %	10 %	37 %
Вакцина на основе сыворотки из 7-пептидов	10 %	9 %	90 %
GVX301	29 %	7 %	24 %
MAGE-A3 Trojan	35 %	10 %	29 %
PerCan	52 %	26 %	50 %
Пептидная вакцина против меланомы	12 %	6 %	50 %

Пример 13. Испытания in silico, основанные на идентификации эпитопов, связывающихся с множеством HLA, позволяют прогнозировать описанные частоты клеточного иммунного ответа на вакцину, имеющую мишенью мутационный антиген.

Вариант III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII) представляет собой специфическую для опухоли мутацию, широко экспрессируемую в мультиформной глиобластоме (GBM, glioblastoma multiforme) и других новообразованиях. Мутация включает делецию внутри рамки считывания 801 bp из внеклеточного домена EGFR, которая расщепляет кодон и дает новый глицин на стыке слияния^{1, 2}.

Указанная мутация кодирует конститутивно активную тирозинкиназу, которая увеличивает образование опухоли и миграцию опухолевых клеток и повышает резистентность к радиации и химиотерапии^{3, 4, 5, 6, 7, 8, 9}.

Указанная инсерция дает опухолеспецифический эпитоп, который не обнаруживается в нормальных тканях взрослого человека, что делает EGFRvIII потенциально подходящей мишенью для противоопухолевой иммунотерапии¹⁰.

Rindoperimut представляет собой 13-аминокислотную пептидную вакцину (LEEKKGNYVVT DHC), охватывающую мутацию EGFRvIII с дополнительным С-концевым цистеиновым остатком¹¹.

В фазе II клинического исследования пептид, конъюгированный с гемоцианином лимфы улитки (KLH), вводили недавно диагностированным пациентам с GBM, экспрессирующей EGFRvIII. Первые три прививки делались раз в две недели, начиная с 4 недели после завершения облучения. Последующие вакцины вводились ежемесячно до рентгенологического подтверждения прогрессирования или отмирания опухоли. Все вакцины вводились внутрикожно в паховую область. Иммунологическая оценка показала, что только у 3 из 18 пациентов развился клеточный иммунный ответ, оцененный с помощью теста реакции гиперчувствительности замедленного типа (DTH, delayed-type hypersensitivity test).

Было проведено испытание *in silico* со смоделированной популяцией из 433 субъектов с последовательностью Rindopepimut. 4 из 433 субъектов имели PEPI3+, что подтверждает низкую иммуногенность, обнаруженную в исследовании фазы II (таблица 25).

Таблица 25. Результаты клинического испытания и исследования *in silico*

	Пациенты с ответом	Частота ответа
Клиническое испытание (Фаза II)	3/18	16,6 %
Исследование <i>in silico</i> (тест PEPI3+)	4/433	1 %

Карта HLA для риндопепимута на аллелях HLA субъектов в смоделированной популяции (фиг. 10) показывает, что очень немногие аллели HLA-A и HLA-C могут связываться с эпитопами вакцины, что объясняет отсутствие PEPI3+ в группе *in silico*.

В недавнем клиническом исследовании III фазы неэффективность была дополнительно продемонстрирована, когда 745 пациентов были включены в исследование и произвольно отнесены к группе Rindopepimut и темозоломида ($n = 371$) или к контрольной группе и группе темозоломида ($n = 374$)¹². Испытание было прекращено из-за неэффективности после промежуточного анализа. Анализ не выявил существенных различий в общей выживаемости: средняя выживаемость составила 20,1 месяца (95% ДИ 18,5–22,1) в группе Риндопепимута против 20,0 месяцев (18,1–21,9) в контрольной группе (HR 1,01, 95% ДИ 0,79–1,30; $p = 0,93$).

Ссылки для примера 13

- 1 Bigner et al. Characterization of the epidermal growth factor receptor in human glioma cell lines and xenografts. *Cancer Res* 1990;50: 8017–22.
- 2 Libermann et al. Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* 1985;313: 144–7.
- 3 Chu et al. Receptor dimerization is not a factor in the signalling activity of a transforming variant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII). *Biochem J* 1997; 324: 855–61.

- 4 Batra et al. Epidermal growth factor ligand-independent, unregulated, cell-transforming potential of a naturally occurring human mutant EGFRvIII gene. *Cell Growth Differ* 1995;6: 1251–9.
- 5 Nishikawa et al. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. *PNAS* 1994; 91: 7727–31.
- 6 Lammering et al. Inhibition of the type III epidermal growth factor receptor variant mutant receptor by dominant-negative EGFR-CD533 enhances malignant glioma cell radiosensitivity. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6732–43.
- 7 Nagane et al. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced 15 tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res* 1996; 56: 5079–86.
- 8 Lammering et al. Radiation-induced activation of a common variant of EGFR confers enhanced radioresistance. *Radiother Oncol* 2004; 72: 267–73.
- 9 Montgomery et al. Expression of oncogenic epidermal growth factor receptor family kinases induces paclitaxel resistance and alters β -tubulin isotype expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 17358–63.
- 10 Humphrey et al. Anti-synthetic peptide antibody reacting at the fusion junction of deletionmutant epidermal growth factor receptors in human glioblastoma. *PNAS* 1990; 87: 4207–11.
- 11 Sampson et al. Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With 25 Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *J Clin Oncol* 28:4722-4729.
- 12 Weller et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1373-1385.

Пример 14. Множество связывающихся с HLA-пептидов индивидов позволяет прогнозировать иммунотоксичность.

Тромбопоэтин (ТРО, Thrombopoietin) представляет собой высокоиммуногенный белковый лекарственный препарат, вызывающий токсичность у многих пациентов. EpiVax/Genentech использовали существующий метод для идентификации эпитопов, ограниченных по HLA класса II, и обнаружили, что наиболее иммуногенная область ТРО находится на С-конце ТРО (US20040209324 A1).

В соответствии с настоящим изобретением мы определили эпитопы, связывающиеся с множеством HLA класса II (РЕРІЗ+) из ТРО, в 400 генотипированных HLA класса II субъектов США. Большая часть пептидов РЕРІЗ+ этих индивидов локализована в N-конце ТРО между 1-165 аминокислотами. РЕРІЗ+ были спорадически идентифицированы у некоторых субъектов также в С-конце. Однако наши результаты отличались от состояния современного уровня техники.

В опубликованной литературе подтверждены раскрытые результаты, демонстрирующие экспериментальное доказательство того, что иммунотоксическая область локализована на N-конечном участке ТРО^{40, 41}. Большинство людей, получавших препарат ТРО, формировали антитела к лекарственному препарату (ADA) к этой области препарата. Эти антитела не только сводили к нулю терапевтическую эффективность лекарственного

препарата, но также вызывали системные побочные эффекты, то есть иммунотоксичность, такую как антителозависимая цитотоксичность (ADCC, antibody-dependent cytotoxicity) и комплементзависимая цитотоксичность, ассоциированная с тромбоцитопенией, нейтропенией и анемией. Эти данные демонстрируют, что идентификация множества связывающихся с HLA пептидов индивидов позволяет прогнозировать иммунотоксичность ТРО. Таким образом, изобретение полезно для идентификации токсической иммуногенной области лекарств, для выявления субъектов, вероятно, испытывающих иммунотоксичность от лекарственных препаратов, для определения областей полипептидного лекарственного препарата, которые могут подвергаться воздействию ADA, и для выявления субъектов, которые, вероятно, испытывают формирование ADA.

Пример 15. Персонализированная иммунотерапевтическая композиция для лечения рака яичников.

В данном примере описано лечение пациентки с раком яичников с помощью персонализированной иммунотерапевтической композиции, причем композиция была специально разработана для пациентки на базе генотипа HLA пациентки на основании изобретения, описанного в настоящем документе. В данном примере и в примере 16, приведенном ниже, представлены клинические данные в поддержку принципов, касающихся связывания эпитопов с множеством HLA субъекта, чтобы индуцировать ответ цитотоксического Т-лимфоцита, на котором основано настоящее изобретение.

Генотип HLA класса I и II класса метастатического рака яичника у пациентки с аденокарциномой XYZ был определен из образца слюны.

Для создания персонализированной фармацевтической композиции для пациента XYZ было отобрано тринадцать пептидов, каждый из которых соответствовал следующим двум критериям: (i) получен от антигена, который экспрессируется при раке яичников, как сообщается в экспертных научных публикациях; и (ii) содержит фрагмент, представляющий собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I пациента XYZ (таблица 26). Кроме того, каждый пептид оптимизирован для связывания с максимальным количеством HLA класса II пациента.

Таблица 26: Персонализированная вакцина пациента XYZ с раком яичников

Вакцина для пациента XYZ	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептиды 20mer	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
POC01_P1	AKAP4	89 %	NSLQKQLQAVLQWIAASQFN	3	5
POC01_P2	BORIS	82 %	SGDERSDEIVLTVSNSNVEE	4	2
POC01_P3	SPAG9	76 %	VQKEDGRVQAFGWSLPQKYK	3	3
POC01_P4	OY-TES-1	75 %	EVESTPMIMENIQELIRSAQ	3	4
POC01_P5	SP17	69 %	AYFESLLEKREKTNFDPAEW	3	1

POC01_P6	WT1	63 %	PSQASSGQARMFPNAPYLPS	4	1
POC01_P7	HIWI	63 %	RRSIAGFVASINEGMTRWFS	3	4
POC01_P8	PRAME	60 %	MQDIKMILKMVQLDSIEDLE	3	4
POC01_P9	AKAP-3	58 %	ANSVVSDMMVSIMKTLKIQV	3	4
POC01_P10	MAGE-A4	37 %	REALSNKVDELAHFLLRKYR	3	2
POC01_P11	MAGE-A9	37 %	ETSYEKVINYLVMNLNAREPI	3	4
POC01_P12a	MAGE-A10	52 %	DVKEVDPTGHSFVLVTSLGL	3	4
POC01_P12b	BAGE	30 %	SAQLLQARLMKEESPVVSWR	3	2

Одиннадцать пептидов PEPI3 в указанной иммунотерапевтической композиции могут индуцировать Т-лимфоцитарные ответы у пациента XYZ с вероятностью 84 %, и два пептида PEPI4 (POC01-P2 и POC01-P5) – с вероятностью 98 %, в соответствии с подтверждением для теста PEPI, показанного в таблице 10. Т-лимфоцитарные ответы направлены на 13 антигенов, экспрессируемых при раке яичников. Экспрессия этих раковых антигенов у пациента XYZ не тестировалась. Вместо этого была определена вероятность успешного уничтожения раковых клеток на основе вероятности экспрессии антигена в раковых клетках пациента и положительной прогностической ценности теста ≥ 1 PEPI3+ (количество AGP). Количество AGP прогнозирует эффективность вакцины у субъекта: Количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в опухоли пациента (аденокарцинома яичника) с PEPI. Количество AGP указывает число опухолевых антигенов, которые вакцина распознает, и индуцирует Т-лимфоцитарный ответ на опухоль пациента (поражение мишени). Количество AGP зависит от частоты экспрессии используемого для приготовления вакцины антигена в опухоли субъекта и генотипа HLA субъекта. Правильное значение должно находиться между 0 (отсутствие PEPI, презентируемого экспрессируемым антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессируются и презентируют PEPI).

Вероятность того, что пациент XYZ будет экспрессировать один или более из 12 антигенов, показана на фиг. 11. $AGP_{95} = 5$, $AGP_{50} = 7,9$, $mAGP = 100 \%$, $AP = 13$.

Фармацевтическая композиция для пациента XYZ может содержать по меньшей мере 2 из 13 пептидов (таблица 26), поскольку наличие в вакцинной или иммунотерапевтической композиции по меньшей мере двух фрагментов полипептидов (эпитопов), которые могут связываться с по меньшей мере тремя HLA индивида (≥ 2 PEPI3+) было определено как прогностическое для клинического ответа. Перед инъекцией пептиды синтезируют, растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе и смешивают с адъювантом. Желательно, чтобы пациент получал персонализированную иммунотерапию с по меньшей мере двумя пептидными вакцинами, но предпочтительно с большим количеством, чтобы увеличить вероятность уничтожения раковых клеток и уменьшить вероятность рецидива.

Для лечения пациента XYZ 12 пептидов составляли в виде 4 x 3/4 пептида (POC01/1, POC01/2, POC01/3, POC01/4). Один цикл лечения определяется как введение всех 13 пептидов в течение 30 дней.

История болезни:

Диагноз: метастатическая аденокарцинома яичника

Возраст: 51 год

Семейный анамнез: рак толстой кишки и яичника (мать) рак молочной железы (бабушка)

Опухолевая патология:

BRCA1-185delAG, BRAF-D594Y, MAP2K1-P293S, NOTCH1-S2450N

- 2011 г.: первичный диагноз аденокарциномы яичника; операция Вертхайма и химиотерапия; удаление лимфатического узла
- 2015 г.: метастаз в перикардальную жировую ткань, иссечение
- 2016 г.: метастазы в печени
- 2017 г.: забрюшинные и брыжеечные лимфатические узлы прогрессировали; начинающийся перитонеальный канцероз с небольшим сопутствующим асцитом

Предшествующая терапия:

- 2012 г.: Паклитаксел-карбоплатин (6х)
- 2014 г.: Келикс-карбоплатин (1х)
- 2016-2017 (9 месяцев): Лимпарза (Олапариб) 2х400 мг/день, перорально
- 2017 г.: Гикамтин для инфузии 5х2,5 мг (3х одна серия/месяц)

Лечение вакциной РІТ началось 21 апреля 2017 года.

Таблица 27 Схема лечения пептидом пациента XYZ

Лот №		Вакцинации			
		1 ^й цикл	2 ^й цикл	3 ^й цикл	4 ^й цикл
POC01/1	N1727	21.04.2017	16.06.2017	30.08.2017	19.10.2017
POC01/2	N1728	28.04.2017	31.05.2017		
POC01/3	N1732	15.05.2017	16.06.2017	02.08.2017	20.09.2017
POC01/4	N1736		06.07.2017		

Результаты компьютерной томографии опухоли пациента (базовый уровень 15 апреля 2016 г.)

- Заболевание ограничивалось, прежде всего, печенью и лимфатическими узлами. Применение компьютерной томографии ограничивает обнаружение легочных (пульмональных) метастазов

- Май 2016 – январь 2017: лечение Олапарибом
- 25 декабря 2016 г. (до лечения вакциной PIT) Наблюдалось резкое снижение массы опухоли с подтверждением ответа, полученного на FU2
- Январь – март 2017 г. – протокол ТОРО (топоизомераза)
- 6 апреля 2017 г. FU3 продемонстрировал рост существующих патологических изменений и появление новых патологических изменений, приводящих к прогрессированию заболевания
- **21 апреля 2017 года НАЧАЛО ПРИМЕНЕНИЯ PIT**
- 21 июля 2017 г. (после 2-го цикла PIT) FU4 продемонстрировал продолжающийся рост патологических изменений и общее увеличение поджелудочной железы и аномальный парапанкреатический сигнал наряду с увеличением асцита
- 26 июля 2017 г. – CBP+Gem+Авастин
- 20 сентября 2017 г. (после 3 циклов PIT) FU5 продемонстрировал реверсирование роста патологического изменения и улучшил панкреатический/парапанкреатический сигнал. Полученные данные свидетельствуют о псевдо-прогрессии
- 28 ноября 2017 г. (после 4 циклов PIT) FU6 продемонстрировал лучший ответ с разрешением патологических изменений не-мишеней

Данные компьютерной томографии для пациента XYZ показаны в таблице 28 и на фиг. 12.

Таблица 28. Сводная таблица ответов патологических изменений

Патологическое изменение / момент времени	Базовый уровень (%Δ от BL (Baseline, базовый уровень))	FU1 (%Δ от BL)	FU2 (%Δ от BL)	FU3 (%Δ от BL)	FU4 (%Δ от BL)	FU5 (%Δ от BL)	FU6 (%Δ от BL)	Цикл с лучшим ответом	Момент времени и прогрессирования заболевания (PD, progressive disease)
TL1	Неприменимо	-56,1	-44,4	-44,8	+109,3	-47,8	-67,3	FU6	FU4
TL2	Неприменимо	-100,0	-100,0	-47,1	-13,1	-100,0	-100,0	FU1	FU3
TL3	Неприменимо	-59,4	-62,3	-62,0	-30,9	-66,7	-75,9	FU6	FU4
TL4	Неприменимо	-65,8	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	FU2	Неприменимо
Итог	Неприменимо	-66,3	-76,0	-68,9	-23,5	-78,2	-85,2	FU6	FU4

Пример 16 Разработка персонализированной иммунотерапевтической композиции для лечения рака молочной железы

Генотип HLA I и II класса метастатического рака молочной железы у пациента ABC был определен из образца слюны. Для создания персонализированной фармацевтической композиции для пациента ABC было отобрано двенадцать пептидов, каждый из которых соответствовал следующим двум критериям: (i) получен от антигена, который экспрессируется при раке молочной железы, как сообщается в экспертных научных публикациях; и (ii) содержит фрагмент, представляющий собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I пациента ABC (таблица 29). Кроме того, каждый пептид оптимизирован для связывания с максимальным количеством HLA класса II пациента. Двенадцать пептидов направлены на двенадцать антигенов рака молочной железы. Вероятность того, что пациент ABC будет экспрессировать один или более из 12 антигенов, показана на фиг. 13.

Таблица 29. 12 пептидов для пациента ABC с раком молочной железы

Пептиды вакцины BRC09	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептид 20 mer	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
PBRC01_cP1	FSIP1	49 %	ISDTKDYFMSKTLGIGRLKR	3	6
PBRC01_cP2	SPAG9	88 %	FDRNTESLFEELSSAGSGLI	3	2
PBRC01_cP3	AKAP4	85 %	SQKMDMSNIVLMLIQKLLNE	3	6
PBRC01_cP4	BORIS	71 %	SAVFHERYALIQHQKTHKNE	3	6
PBRC01_cP5	MAGE-A11	59 %	DVKEVDPTSHSYVLVTSLNL	3	4
PBRC01_cP6	NY-SAR-35	49 %	ENAHGQSLEEDSALEALLNF	3	2
PBRC01_cP7	HOM-TES-85	47 %	MASFRKLTLESEKVPNNHPSR	3	5
PBRC01_cP8	NY-BR-1	47 %	KRASQYSGQLKVLIAENTML	3	6
PBRC01_cP9	MAGE-A9	44 %	VDPAQLEFMFQEALKLKVAE	3	8
PBRC01_cP10	SCP-1	38 %	EYEREETRQVYMDLNNNIEK	3	3
PBRC01_cP11	MAGE-A1	37 %	PEIFGKASESLQLVFGIDVK	3	3
PBRC01_cP12	MAGE-C2	21 %	DSESSFTYTLDEKVAELVEF	4	2

Прогнозируемая эффективность: AGP95 = 4; 95 % вероятность того, что вакцина PIT индуцирует ответы CTL на 4 СТА, экспрессированных в клетках рака молочной железы BRC09. Дополнительные параметры эффективности: AGP50 = 6.3, mAGP = 100%, AP = 12.

Выявленная эффективность после 1-й вакцинации всеми 12 пептидами: снижение метаболической активности опухоли на 83 % (данные PET CT (Позиционно эмиссионная томография-компьютерная томография)).

Для лечения пациента ABC 12 пептидов составляли в виде 4 x 3 пептидов (PBR01/1, PBR01/2, PBR01/3, PBR01/4). Один цикл лечения определяется как введение всех 12 разных вакцинных пептидов в течение 30 дней.

История болезни

Диагноз: двусторонняя метастатическая карцинома молочной железы: правая молочная железа является ER-положительной, PR-отрицательной, Her2-отрицательной; левая молочная железа – ER, PR и Her2 отрицательной.

Первичный диагноз: 2013 год (за 4 года до лечения вакциной РИТ)

2016 г.: обширное метастатическое заболевание с поражением узлов как над, так и под диафрагмой.

Множественные метастазы в печени и легких.

Лечение 2016-2017 гг.: этрозол, ибранс (палбоциклиб) и золадекс

Результаты

7 марта 2017 г.: До лечения вакциной РИТ

Печеночный мультиметастатический процесс с действительно наружным сдавливанием начала желчного протока и массивной дилатацией всего внутрипеченочного желчного тракта. Целиакия, внутрипротоковая печеночная и забрюшинная аденопатия

26 мая 2017 г.: После 1 цикла РИТ

Выявленная эффективность: 83 % снижение опухолевой метаболической активности (РЕТ СТ) печени, лимфатических узлов легких и других метастазов. Обнаруженная безопасность: кожные реакции

Местное воспаление в месте инъекций в течение 48 часов после введения вакцины

Последующие мероприятия:

BRC-09 лечили 5 циклами вакцины РИТ. Она чувствовала себя очень хорошо, но в сентябре 2017 года отказалась от РЕТ СТ. В ноябре у нее появились симптомы, РЕТ СТ показала прогрессирующее заболевание, но она отказалась от всех видов лечения. Кроме того, ее онколог узнал, что она не принимала палбоциклиб с весны/лета. Пациентка АВС скончалась в январе 2018 года.

Комбинация палбоциклиба и персонализированной вакцины, вероятно, была ответственна за замечательный ранний ответ, наблюдаемый после введения вакцины. Было показано, что палбоциклиб улучшает активность иммунотерапии за счет увеличения презентации СТА HLA и уменьшения пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов: (Goel et al. Nature. 2017:471-475). Вакцина РИТ может использоваться в качестве дополнения к современной терапии для достижения максимальной эффективности.

Пример 17. Разработка вакцины против рака молочной железы для большой популяции и композиции

Мы использовали тест РЕРІЗ+, описанный выше, для разработки пептидов для использования в вакцинах против рака молочной железы, которые эффективны у большого процента пациентов с учетом гетерогенности как опухолевых антигенов, так и HLA пациентов.

СТА рака молочной железы были идентифицированы и ранжированы на основе общих частот экспрессии антигенов, обнаруженных в образцах опухолей рака молочной железы, как сообщается в экспертных публикациях (Chen et al. Multiple Cancer/Testis Antigens Are Preferentially Expressed in Hormone-Receptor Negative and High-Grade Breast Cancers. Plos One 2011; 6(3): e17876.; Kanojia et al. Sperm-Associated Antigen 9, a Novel Biomarker for Early Detection of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(2):630 –639.; Saini et al. A Novel Cancer Testis Antigen, A-Kinase Anchor Protein 4 (AKAP4) Is a Potential Biomarker for Breast Cancer. Plos One 2013; 8(2): e57095).

Для выбранных СТА мы использовали тест РЕРІЗ+ и смоделированную популяцию, описанные в примере 8, чтобы идентифицировать 9-mer эпитопы (РЕРІЗ+), которые чаще всего презентированы по меньшей мере 3 HLA индивидов в смоделированной популяции. Мы называем эти эпитопы в настоящем документе «bestEPI». Иллюстративный пример анализа «вариабельного участка РЕРІЗ+» и идентификации bestEPI показан на фиг. 14 для антигена PRAME.

Мы умножили зарегистрированную частоту экспрессии для каждого СТА (N %) на частоту вариабельных участков РЕРІЗ+ в смоделированной популяции (В %), чтобы идентифицировать Т-лимфоцитарные эпитопы (9 mer), которые будут индуцировать иммунный ответ против антигенов рака молочной железы у самой высокой доли индивидов (Таблица 30). Затем мы выбрали 15 mer, охватывающих каждый из выбранных 9 mer (Таблица 30). 15 mer были выбраны для связывания с большей частью аллелей HLA класса II большинства субъектов с использованием процесса, описанного ниже в примере 22. Эти 15 mer могут индуцировать ответы как CTL, так и Т-хелперов у самой высокой доли субъектов.

Таблица 30 Список bestEPI для выбора пептидной вакцинной композиции против рака молочной железы. Ntotal: количество образцов, проанализированных на экспрессию определенного антигена; N+: количество индивидов, экспрессирующих определенный антиген; N %: частота экспрессии определенного антигена; В %: частота bestEPI, т. е. процент индивидов, имеющих лучший bestEPI в смоделированной популяции; N % * В %: частота экспрессии, умноженная на частоту bestEPI.

Информация об антигене					BestEPI			
Ген	длина	Ntotal	N+	N %	Последовательность	Позиция	В %	N % * В %
AKAP-4	854	91	77	85 %	YLMNRPQNL	167	52 %	44 %
AKAP-4	854	91	77	85 %	MMAYSDDTM	1	49 %	41 %

BORIS	663	58	41	71 %	FTSSRMSSF	264	57 %	40 %
AKAP-4	854	91	77	85 %	YALGFQHAL	121	46 %	39 %
SPAG9	1321	100	88	88 %	KMSSLPTM	964	43 %	38 %
SPAG9	1321	100	88	88 %	FTVCNSHVL	785	36 %	31 %
BORIS	663	58	41	71 %	MAFVTSGEL	320	44 %	31 %
PRAME	509	100	55	55 %	YLHARLREL	462	52 %	28 %
SPAG9	1321	100	88	88 %	VMSEVSGL	19	28 %	25 %
BORIS	663	58	41	71 %	FTQSGTMKI	407	35 %	25 %
NY-SAR-35	255	29	14	48 %	FSSSGTTSF	163	45 %	22 %
MAGE-A9	315	142	63	44 %	FMFQEALKL	102	49 %	22 %
NY-SAR-35	255	29	14	48 %	FVLANGHIL	97	42 %	21 %
PRAME	509	100	55	55 %	KAMVQAWPF	70	37 %	20 %
NY-BR-1	1341	131	61	47 %	YSCDSRSLF	424	39 %	18 %
Survivin	142	167	118	71 %	RAIEQLAAM	133	26 %	18 %
MAGE-A11	429	135	79	59 %	AMDAIFGSL	184	23 %	14 %
HOM-TES-85	313	100	47	47 %	MASFRKLT	1	29 %	13 %
MAGE-A9	315	142	63	44 %	SSISVYYTL	67	30 %	13 %
NY-BR-1	1341	131	61	47 %	SAFEPATEM	584	27 %	12 %

Затем мы разработали 31 30 мер пептидов. Каждый состоял из двух оптимизированных 15 мер фрагментов, главным образом, от разных часто встречающихся СТА, расположенных конец в конец, причем каждый фрагмент содержит один из 9 мер (BestEPI) из таблицы 30. Девять из указанных 30 мер пептидов были выбраны для панели пептидов, называемой PolyPEPI915 (таблица 31). Частоты экспрессии для 10 СТА, являющихся мишенью PolyPEPI915, одиночных и комбинации, показаны на фиг. 15.

Таблица 31 – Выбранные пептиды вакцины против рака молочной железы для панели/композиции PolyPEPI915

TREOSID	Исходный антиген	Пептид (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII* (CD4)
BCV900-4-1	SPAG9/AKAP4	GNILDSFTVCNSHVLLQKYALGFQHALSPS	53 %	75 %
BCV900-4-2	BORIS/NY-SAR-35	NMAFVTSGELVRHRRFSSSGTTSFKCFAPF	65 %	46 %
BCV900-3-3	NY-BR-1/SURVIVIN	YSCDSRSLFESSAKITAKKVRRAIEQLAAM	55 %	11 %
BCV900-3-4	AKAP-4/BORIS	MMAYSDDTMMSSDDIDHTRFTQSGTMKIHL	72 %	45 %
BCV900-4-5	SPAG9/BORIS	AQKMSSLPTMWLGAMFTSSRMSSFNHRMK	72 %	50 %
BCV900-5-6	HomTes85/MageA11	MASFRKLTSEKVPSPPTAMDAIFGSLSD	45 %	16 %
BCV900-5-7	AKAP4/PRAME	DQVNIDYLMNRPQNLRSQTLKAMVQAWPF	64 %	33 %
BCV900-5-8	NYSAR/SPAG9	CSGSSYFVLANGHILSGAVMSERVSGLAGS	46 %	48 %
BCV900-3-9	PRAME/MAGE-A9	LERLAYLHARLRELLQLEFMFQEALKLKVA	73 %	100 %
PolyPEPI915 (всего 9 пептидов)			96 %	100 %

*Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI3+ CD8+ Т-лимфоцитов в смоделированной популяции (n=433). **Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI4+ CD4+ Т-лимфоцитов в смоделированной популяции (n=433).

Определение характеристик PolyPEPI915

Гетерогенность опухоли может быть учтена путем включения пептидных последовательностей, которые имеют мишенью множество СТА, в режиме вакцины или иммунотерапии. Композиция PolyPEPI915 имеет мишенью 10 разных СТА. Основываясь на

частоте экспрессии антигена для указанных 10 СТА, мы смоделировали прогнозируемое среднее количество экспрессируемых антигенов (AG50) и минимальное количество экспрессируемых антигенов с вероятностью 95 % (AG95) в раковых клетках. 95 % индивидов экспрессировали минимум 4 из 10 антигенов-мишеней (AG95 = 4), как показано кривой экспрессии антигена на фиг. 16.

Описанные выше значения AG характеризуют вакцину независимо от заданной популяции пациентов. Их можно использовать для прогнозирования вероятности того, что конкретный рак (например, рак молочной железы) экспрессирует антигены, на которые таргетирована конкретная вакцина или иммунотерапевтическая композиция. Значения AG основаны на известной гетерогенности опухоли, но не учитывают гетерогенность HLA.

Гетерогенность HLA определенной популяции может быть охарактеризована с точки зрения иммунотерапевтической или вакцинной композиции по количеству антигенов, презентующих PEPI3+. Это специфические для вакцины антигены СТА, для которых прогнозируется ≥ 1 PEPI3+, называемое в настоящем документе «AP». Среднее количество антигенов с PEPI3+ (AP50) показывает, как вакцина может индуцировать иммунный ответ против антигенов, на которые таргетирована композиция (специфический иммунный ответ вакцины против рака молочной железы). Композиция PolyPEPI915 может индуцировать иммунный ответ в среднем на 5,3 используемых для приготовления вакцины антигенов (AP50 = 5,30), и 95 % смоделированной популяции могут индуцировать иммунный ответ по меньшей мере на один используемый для приготовления вакцины антиген (AP95 = 1) (фиг. 17).

Вакцины могут быть дополнительно охарактеризованы значениями AGP, которые относятся к антигенам с PEPI. Этот параметр является комбинацией двух предыдущих параметров: (1) AG зависит от частоты экспрессии антигена в конкретном типе опухоли, но не зависит от генотипа HLA у индивидов в популяции, и (2) AP зависит от генотипа HLA индивидов в популяции без учета частоты экспрессии антигена. AGP зависит как от частоты экспрессии используемых для приготовления вакцины антигенов при заболевании, так и от генотипа HLA индивидов в популяции.

Объединяя данные AG рака молочной железы и AP в смоделированной популяции, мы определили значение AGP PolyPEPI915, которое представляет распределение вероятности используемых для приготовления вакцины антигенов, которые вызывают иммунные ответы на антигены, экспрессируемые в опухолях молочной железы. Для PolyPEPI915 значение AGP50 в смоделированной популяции составляет 3,37. AGP92 = 1 означает, что 92 % субъектов в смоделированной популяции индуцируют иммунные ответы

по меньшей мере на один экспрессированный антиген, используемый для приготовления вакцины (фиг. 18).

Пример 18 – Выбор пациентов с вероятным ответом с использованием дополнительных диагностических тестов для вакцин

Вероятность того, что конкретный пациент будет иметь иммунный ответ или клинический ответ на лечение одним или более пептидами противораковой вакцины, например, как описано выше, может быть определена на основании (i) идентификации РЕРІЗ+ в вакцинном пептиде (пептидах) (9-мер эпитопы, способные связывать по меньшей мере три HLA пациента); и/или (ii) определения экспрессии антигена-мишени в раковых клетках пациента, например, при измерении в биопсии опухоли. В некоторых случаях оба параметра определяются идеально, и для использования при лечении пациента выбирают оптимальную комбинацию вакцинных пептидов. Однако, если определение экспрессированных опухолевых антигенов, например, с помощью биопсии, невозможно, не рекомендуется или ненадежно из-за ошибки биопсии (т.е. образцы ткани биопсии, взятые из небольшой части опухоли или метастазирующих опухолей не представляют полный состав СТА, экспрессированных у пациента), может использоваться только анализ РЕРІЗ+.

Пример 19 – Сравнение PolyРЕРІ915 с конкурирующими вакцинами против рака молочной железы

Мы использовали модель клинического испытания *in silico*, описанную выше, чтобы спрогнозировать уровни иммунного ответа конкурирующих вакцин против рака молочной железы, которые были исследованы в клинических испытаниях (Таблица 32). Частота иммунного ответа этих продуктов составляла от 3 % до 91 %.

Отдельные пептидные вакцины были иммуногенными у 3-23 % людей. Для сравнения, 30-мер пептиды, описанные в приведенном выше примере 18 (Таблица 29), были иммуногенными для каждого из 44-73 % индивидов в одной и той же группе. Этот результат представляет значительное улучшение иммуногенности каждого пептида в PolyРЕРІ915.

Частоты иммунного ответа конкурирующих комбинированных пептидных продуктов находились между 10 и 62 %. Комбинированный продукт PolyРЕРІ915 согласно изобретению составлял 96 % в смоделированной популяции и 93 % в популяции пациентов с раком молочной железы, что свидетельствует об улучшении иммуногенности.

Таблица 32. Прогнозируемые частоты иммунного ответа конкурирующих вакцин против рака молочной железы

Прогнозируемые частоты
иммунного ответа*

Вакцины против рака молочной железы	Спонсоры	Антигены-мишени	433 типичных донора (смоделированная популяция)	90 пациентов с раком молочной железы
Мультипептид DPX0907	ImmunoVaccine Tech.	7	58 %	62 %
Мультипептидная вакцина	Вирджинский университет исследований раковых заболеваний, CRI (Cancer Research Institute), Сингапур	5	22 %	31 %
Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L	Immune Design Corp.	1	91 %	80 %
NY-ESO-1 IDC-G305	Университет штата Пенсильвания	1	84 %	84 %
Активированные пептидами дендритные клетки 6 HER2	Университет штата Огайо	1	29 %	36 %
В клеточный пептид HER-2	Университет Дж. Вашингтона	1	18 %	23 %
HER-2/протеин с новыми дендритными клетками	Galena Biopharma	1	10 %	11 %
Пептид NeuVax	EMD Serono	1	6 %	3 %
Пептид StimuVax®(L-BLP25)	Treos Bio	1	6 %	8 %
PolyPEPI915		10	96 %	93 %

*Доля субъектов с ≥ 1 PEPI3+

Еще одним улучшением от использования вакцины PolyPEPI915 является снижение вероятности прорастания опухоли. Каждый 30-мер пептид в PolyPEPI915 таргетирован на 2 опухолевых антигена. CTL, направленные на большее количество опухолевых антигенов, более эффективны против гетерологичных опухолевых клеток, чем CTL, направленные на один опухолевый антиген.

Другим улучшением является то, что вакцина PolyPEPI915 действует таким образом, что индивиды, которые, вероятно, отвечают на вакцинацию, могут быть идентифицированы на основе их генотипов (последовательности) HLA и, необязательно, экспрессии антигена в опухоли с использованием способов, описанных в настоящем документе. Фармацевтические композиции с вакцинами PolyPEPI не будут вводиться индивидам, HLA которых не может презентировать PEPI3 из вакцин. Во время клинических испытаний будет установлено согласование между mAGP или количеством AGP в режиме PolyPEPI915 и продолжительностью ответов индивидов. Скорее всего, для уничтожения гетерологичных опухолевых клеток необходима комбинация вакцин с > 1 AGP.

Пример 20 Разработка и композиция вакцины против колоректального рака

Мы показываем другой пример для вакцинной композиции против колоректального рака с использованием того же способа составления, который был продемонстрирован выше. Мы использовали тест PEPI3+, описанный выше, для разработки пептидов для

использования в вакцинах против колоректального рака, которые эффективны у большого процента пациентов с учетом гетерогенности как опухолевых антигенов, так и HLA пациента.

СТА колоректального рака были идентифицированы и ранжированы на основе всех частот экспрессии антигенов, обнаруженных в образцах опухолей колоректального рака, как сообщается в экспертных публикациях (фиг. 19) (Choi J, Chang H. The expression of MAGE and SSX, and correlation of COX2, VEGF, and survivin in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2012. 32(2):559-564.; Goossens-Beumer IJ, Zeestraten EC, Benard A, Christen T, Reimers MS, Keijzer R, Sier CF, Liefers GJ, Morreau H, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2014. 110(12):2935-2944.; Li M, Yuan YH, Han Y, Liu YX, Yan L, Wang Y, Gu J. Expression profile of cancer-testis genes in 121 human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue. *Clinical Cancer Res* 2005. 11(5):1809–1814).

Для выбора наиболее часто экспрессируемых СТА колоректального рака мы использовали тест PEPI3+ и смоделированную популяцию, описанную в примере 8, для определения «bestEPI».

Мы умножили зарегистрированную частоту экспрессии для каждого СТА (N %) на частоту вариабельных участков PEPI3+ в смоделированной популяции (B %), чтобы идентифицировать Т-лимфоцитарные эпитопы (9 mer), которые будут индуцировать иммунный ответ против антигенов колоректального рака у самой высокой доли индивидов (Таблица 33). Затем мы выбрали 15 mer, охватывающих каждый из выбранных 9 mer (Таблица 33). 15 mer были выбраны для связывания с большей частью аллелей HLA класса II большинства субъектов с использованием процесса, описанного ниже в примере 22. Эти 15 mer могут индуцировать ответы как CTL, так и Т-хелперов у самой высокой доли субъектов.

Таблица 33 Список bestEPI для выбора пептидной вакцинной композиции против колоректального рака. Ntotal: количество образцов биопсии (экспрессия опухолеспецифического антигена в тканях колоректального рака человека), проанализированных на экспрессию определенного антигена; N+: количество индивидов, экспрессирующих определенный антиген; N %: частота экспрессии определенного антигена; B %: частота bestEPI, т. е. процент индивидов, имеющих bestEPI в смоделированной популяции; N % * B%: частота экспрессии, умноженная на частоту bestEPI.

Информация об антигене					BestEPI			
Ген	ДЛИНА	Ntotal	N+	N%	Последовательность	Позиция	B%	N%*B%
TSP50	385	95	85	89 %	FSYEQDPTL	106	51 %	45.7 %

EpCAM	314	309	273	88 %	RTYWIHIEL	140	51 %	45.1 %
TSP50	385	95	85	89 %	TTMETQFPV	85	36 %	32.6 %
Spag9	1321	78	58	74 %	FSFVRITAL	1143	44 %	32.6 %
Spag9	1321	78	58	74 %	KMSSLLPTM	964	43 %	32.1 %
CAGE1	777	47	35	74 %	KMHSLALM	616	42 %	31.5 %
FBXO39	442	57	22	39 %	FMNPYNAVL	96	78 %	30.1 %
CAGE1	777	47	35	74 %	KSMTMMPAL	760	37 %	27.3 %
EpCAM	314	309	273	88 %	YVDEKAPEF	251	28 %	24.7 %
FBXO39	442	57	22	39 %	KTMSTFHNL	218	58 %	22.2 %
Survivin	142	309	267	86 %	RAIEQLAAM	133	26 %	22.2 %
Spag9	1321	78	58	74 %	VMSERVSGL	19	28 %	21.0 %
TSP50	385	95	85	89 %	YRAQRFWSW	192	20 %	17.8 %
FBXO39	442	57	22	39 %	FFFERIMKY	287	46 %	17.6 %
Survivin	142	309	267	86 %	STFKNWPFL	20	15 %	13.0 %
Mage-A8	318	80	35	44 %	AIWEALSVM	223	20 %	8.7 %
Mage-A8	318	80	35	44 %	KVAELVRFL	115	18 %	7.7 %
Mage-A6	314	250	69	28 %	FVQENYLEY	250	27 %	7.5 %
Mage-A8	318	80	35	44 %	RALAETSYV	279	16 %	7.1 %
Mage-A6	314	250	69	28 %	YIFATCLGL	176	25 %	6.9 %

Затем мы разработали 31 30 мер пептидов. Каждый состоял из двух оптимизированных 15 мер фрагментов, главным образом, от разных часто встречающихся СТА, причем 15 мер фрагменты расположены конец в конец, и каждый фрагмент содержит один из 9 мер (BestEPI), описанных выше. Девять из указанных 30 мер пептидов были выбраны для панели пептидных вакцин, называемой PolyPEPI1015 (таблица 34). Частоты экспрессии для 8 СТА, являющихся мишенью PolyPEPI1015, одиночных и комбинации, показаны на фиг. 19.

Таблица 34 – Выбранные пептиды вакцины против колоректального рака для панели/композиции PolyPEPI1015

TREOSID	Исходный антиген	Пептид (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMETQFPVSEGKSR YRAQRFWSWVGQA	53 %	53 %
CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWIHIELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57 %	98 %
CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLLRKY	43 %	72 %
CCV1000-5-4	TSP50/Spag9	RSCGFSYEQDPTLRDGTGKLGFSFVRITAL	67 %	82 %
CCV1000-5-5	Mage-A8/Mage-A6	SRAPEEAIWEALSVMQYFVQENYLEYRQVP	45 %	76 %
CCV1000-2-6	CAGE1/Survivin	LASKMHSLALMVGLKDHRISTFKNWPFL	58 %	95 %
CCV1000-5-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57 %	57 %
CCV1000-2-8	FBXO39	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90 %	98 %
CCV1000-2-9	Spag9/FBXO39	AQKMSSLLPTMWLGAFKKTMSTFHNLVSLN	67 %	66 %
PolyPEPI1015 (всего 9 пептидов)			100 %	99 %

*Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI3+ CD8+ Т-лимфоцитов в смоделированной популяции (n=433).

** Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI4+ CD4+Т-лимфоцитов в смоделированной популяции (n=433).

Определение характеристик вакцины против колоректального рака PolyPEPI1015

Гетерогенность опухоли: Композиция PolyPEPI1015 имеет мишенью 8 разных СТА (фиг. 19).

На основании частот экспрессии антигена для указанных 8 СТА, AG50 = 5,22 и AG95 = 3 (фиг. 20). Гетерогенность пациента: AP50 = 4,73 и AP95 = 2 (AP95=2) (фиг. 21).

Гетерогенность как опухоли, так и пациента: $AGP50 = 3,16$ и $AGP95 = 1$ (смоделированная популяция) (фиг. 22).

Пример 21 – Сравнение пептидов вакцины против колоректального рака с конкурирующими вакцинами против колоректального рака

Мы использовали модель клинического испытания *in silico*, описанную выше, для определения частоты ответа Т-лимфоцитов на существующем уровне техники и разработанных в настоящее время пептидных вакцин CRC и сравнили с таковой для polyPEPI1015 (Таблица 34). Наш тест PEPI3+ демонстрирует, что конкурирующие вакцины могут вызывать иммунные ответы против одного опухолевого антигена у части субъектов (2-77 %). Однако определение ответа мульти-антигена (multi-PEPI) для 2 конкурирующих мульти-антигенных вакцин привело к отсутствию или 2 % пациентов с ответом. * % пациентов с ответом – это соотношение субъектов из смоделированной популяции с $1 \geq$ PEPI3+ для HLA I (ответы CD8+ Т-лимфоцитов) в случае 1 или 2, 3, 4 или 5 антигенов вакцинных композиций. Поскольку ответы мульти-PEPI коррелируют с клиническими реакциями, индуцированными противоопухолевыми вакцинами, маловероятно, что какая-либо из конкурирующих вакцин продемонстрирует клиническую эффективность у 98 % пациентов. Напротив, мы прогнозировали ответы с мульти-PEPI у 95 % пациентов, что указывает на вероятность клинической эффективности у большинства пациентов.

Таблица 35 Прогнозируемые частоты иммунного ответа polyPEPI1015 и конкурирующих вакцин против колоректального рака

Вакцины против колоректального рака	Спонсор	% пациентов с ответом CD8+ Т-лимфоцитов у 433 субъектов*					
		Вакцинные антигены (Ags)	% пациентов с ответом против множества Ags				
			1 Ag	2 Ags	3 Ags	4 Ags	5 Ags
Пептидная вакцина Stimuvax® (L-BLP25)	Университет Иоганна Гуттенберга, Майнц	1	6 %	-	-	-	-
Мультипептидная вакцина WT1	Университет Шиншу, Япония	1	79 %	-	-	-	-
Мультиэпитопная пептидная вакцинная смесь	Университет Кинки	7	5 %	2 %	0 %	0 %	0 %
Синтетическая длиннопептидная вакцина p53	Медицинский центр Лейденского университета	1	77 %	-	-	-	-
В клеточная пептидная вакцина HER-2	Центр комплексных исследований раковых заболеваний Университета штата Огайо	1	18 %	-	-	-	-
NY-ESO-1	Центр комплексных	1	0 %	-	-	-	-

активированная пептидами вакцина на основе дендритных клеток	исследований раковых заболеваний им. Джонсона						
OCV-C02	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	2	2 %	0 %	-	-	-
Вакцина TroVax (OXB-301)	Oxford BioMedica	1	94 %	-	-	-	-
ImMucin	Vaxil Bio Theapeutics	1	95 %	-	-	-	-
PolyPEPI 1015	Treos Bio	8	100 %	95 %	87 %	70 %	54 %

Пример 22. Эффективность по методике разработки на примере вакцины против колоректального рака PolyPEPI1018.

Композиция вакцины PolyPEPI1018 против колоректального рака (Colorectal Cancer, CRC) (PolyPEPI1018) представляет собой пептидную вакцину, предназначенную для использования в качестве дополнительной иммунотерапии к стандартным вариантам лечения CRC у пациентов, которые определены как вероятные пациенты с ответом, с использованием сопутствующего диагностического теста (companion diagnostic test, CDx) *in vitro*. В США и Италии продолжаются клинические испытания для оценки PolyPEPI1018 у пациентов с метастатическим колоректальным раком. Продукт содержит 6 пептидов (6 из 30-mer пептидов PolyPEPI1015, описанных в примерах 18-20), смешанных с адъювантом Montanide. 6 пептидов были отобраны для индуцирования Т-лимфоцитарных ответов против 12 эпитопов от 7 раково-тестикулярных антигенов (СТА), которые наиболее часто экспрессируются в CRC. 6 пептидов были оптимизированы для индуцирования пролонгированных специфических для CRC Т-лимфоцитарных ответов. Вероятно, пациенты с Т-лимфоцитарными ответами на множество СТА, экспрессированных в опухоли, могут быть отобраны с помощью сопутствующей диагностики (CDx). Данный пример устанавливает точный процесс, используемый для разработки PolyPEPI1018. Данный способ может быть применен для разработки вакцин против других видов рака и заболеваний.

А. Выбор множества антигенов-мишеней

Выбор опухолевых антигенов важен для безопасности и эффективности противораковых вакцин. Особенностью хорошего антигена является ограниченная экспрессия в нормальных тканях для предотвращения, таким образом, возникновения аутоиммунитета. Этому требованию отвечают несколько категорий антигенов, включая уникально мутированные антигены (например, p53), вирусные антигены (например, антигены вируса папилломы человека при раке шейки матки) и дифференцировочные антигены (например, CD20 при В-клеточной лимфоме).

Авторы изобретения выбрали множество раково-тестикулярных антигенов (СТА) в качестве антигенов-мишеней, поскольку они экспрессируются в различных типах

опухолевых клеток и клеток тестикул, но не экспрессируются ни в каких других нормальных соматических тканях или клетках. СТА являются желательными мишенями для вакцин по меньшей мере по следующим причинам:

- опухоли с более высокой гистологической степенью и более поздней клинической стадией часто проявляют более высокую частоту экспрессии СТА
- только субпопуляция опухолевых клеток экспрессирует определенный СТА
- разные типы рака значительно отличаются по частоте экспрессии СТА
- опухоли, которые являются положительными для СТА, часто проявляют одновременную экспрессию более чем одного СТА
- Ни один из СТА, по-видимому, не является антигеном клеточной поверхности, поэтому они являются уникальными мишенями для противораковых вакцин (они не являются подходящими мишенями для иммунотерапии на основе антител)

Чтобы определить СТА-мишени для PolyPEP1018, изобретатели создали базу данных об экспрессии СТА. Указанная база данных содержит СТА, которые экспрессированы в CRC и ранжированы по частоте экспрессии. Корреляционные исследования, проведенные авторами изобретения (см. пример 11), позволяют предположить, что вакцины, индуцирующие ответы CTL на множество антигенов, которые экспрессированы в опухолевых клетках, могут принести пользу пациентам. Таким образом, семь СТА с высокими показателями экспрессии в CRC были отобраны для включения в разработку PolyPEP1018. Подробности приведены в таблице 36.

Таблица 36 СТА-мишени в вакцине PolyPEP1018 против CRC

Характеристика частоты экспрессии для названий СТА

Название СТА	Частота экспрессии	Характеристика
TSP50	89,4 %	<i>Специфический тестикулярный протеаза подобный белок 50</i> представляет собой онкоген, который вызывает пролиферацию клеток, инвазию клеток и рост опухолей. Он часто экспрессируется в образцах рака желудка, молочной железы, шейки матки и колоректального рака; и редко экспрессируется в нормальных тканях человека, за исключением сперматозоидов тестикул.
EpCAM	88,35 %	<i>Молекула адгезии эпителиальных клеток</i> представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, который экспрессируется при раке толстой кишки и сверхэкспрессируется в различных карциномах человека. Высокая экспрессия EpCAM в иницирующих раке стволовых клетках делает его ценной мишенью для противораковых вакцин. EpCAM также экспрессируется с низкими или незначительными уровнями в нормальных эпителиальных клетках, за исключением плоского эпителия, гепатоцитов и кератиноцитов.
Survivin	87,28 %	<i>Сурвивин (Survivin) (бакуловиральный IAP-повтор-содержащий белок 5)</i> представляет собой многозадачный белок, который способствует пролиферации клеток и ингибирует апоптоз. Хотя он сильно экспрессируется в тканях плода и необходим для нормального развития, он

		не экспрессируется в большинстве тканей взрослого человека. Сурвивин экспрессируется при различных раковых заболеваниях, включая карциномы. Нормальные ткани, которые экспрессируют низкий уровень сурвивина, включают тимус, стволовые клетки CD34+ костномозгового происхождения, и базальный эпителий толстой кишки. Резкая сверхэкспрессия сурвивина по сравнению с нормальными тканями наблюдается в опухолях легких, молочной железы, толстой кишки, желудка, пищевода, поджелудочной железы, мочевого пузыря, матки, яичников, крупноклеточных неходжкинских лимфом, лейкозов, нейробластомы, меланомы и немеланомного рака кожи.
CAGE1	74,47 %	<i>Связанный с раком белок гена 1</i> представляет собой типичный СТА, который может играть роль в пролиферации клеток и онкогенезе. CAGE1 сильно экспрессируется в тканях колоректального рака и слабо экспрессируется в соседней нормальной слизистой оболочке толстой и прямой кишки. Кроме того, CAGE1 экспрессируется при меланоме, гепатоме и опухолях молочной железы. Экспрессия белка CAGE1 не обнаружена в здоровых тканях человека, кроме тестикул.
SPAG9	74,36 %	<i>Ассоциированный со спермой антиген 9</i> участвует в передаче сигналов с-Jun N-терминальной киназы и функционирует как каркасный белок, таким образом играя важную роль в выживании клеток, пролиферации, апоптозе и развитии опухолей. Экспрессия SPAG9 была обнаружена у эпителиального рака яичников (90 %), рака молочной железы (88 %), рака шейки матки (82 %), почечно-клеточного рака (88 %) и колоректального рака (74 %). Ни одна из соседних неопухолевых тканей не проявила экспрессию антигена. Экспрессия SPAG9 ограничена тестикулами.
FBXO39	38,60 %	<i>FBXO39 (BCP-20)</i> представляет собой специфический для тестикул белок и является важной частью комплекса убиквитинлигазы E3. Он участвует в убиквитинировании и играет роль в регуляции клеточного цикла, иммунных реакциях, передаче сигналов и протеасомной деградации белков. FBXO39 экспрессируется при колоректальном раке и раке молочной железы. Экспрессия FBXO39 была также обнаружена в яичнике, плаценте и легких. Экспрессия FBXO39 в 100 раз выше в тестикулах и в 1000 раз выше при колоректальном раке по сравнению с нормальной тканью.
MAGEA8	43,75 %	<i>Функция ассоциированного с меланомой антигена 8</i> неизвестна, хотя она может играть роль в эмбриональном развитии и трансформации опухоли или в аспектах прогрессирования опухоли. Ген MAGE-A8 экспрессируется в CRC и гепатоцеллюлярной карциноме. Экспрессия MAGE-A8 в нормальных тканях ограничена тестикулами и плацентой.

В. Точное таргетирование достигается с помощью разработки вакцины на основе биомаркера PEPI3+

Как описано выше, биомаркер PEPI3+ прогнозирует индуцированные вакциной Т-лимфоцитарные ответы. Авторы изобретения разработали и подтвердили правильность теста для точной идентификации PEPI из последовательностей антигена и генотипов HLA (примеры 1, 2, 3). Алгоритм теста PEPI использовали для идентификации доминантных PEPI (besEPI) от 7 СТА-мишеней, которые должны быть включены в вакцину PolyPEPI1018 против CRC.

Доминантные PEPI, идентифицированные с помощью описанного в настоящем документе процесса, могут индуцировать ответы CTL у самой высокой доли субъектов:

- i. Идентификация всех РЕРІ, связывающих HLA класса I из 7 СТА-мишеней у каждого из 433 субъектов в смоделированной популяции
- ii. Идентификация доминантных РЕРІ (bestEPI), которые являются РЕРІ, представленными в самой большой субпопуляции.

12 доминантных РЕРІ, производных от 7 СТА в PolyPEPI1018, представлены в следующей таблице. % РЕРІ в смоделированной популяции указывает долю от 433 субъектов с указанным РЕРІ, т. е. долю субъектов, у которых указанный РЕРІ может индуцировать ответы CTL. Существует очень высокая вариабельность (18-78 %) в доминантных РЕРІ относительно индуцирования ответов CTL, несмотря на этапы оптимизации, используемые в процессе идентификации.

Таблица 37 CRC-специфические доминантные РЕРІ, связывающие HLA класса I в PolyPEPI1018

Доминантные РЕРІЗ+ для каждого из 7 СТА в PolyPEPI1018 у пациентов с CRC			
Пептиды в PolyPEPI1018	Антигены CRC	Доминантный РЕРІЗ+	% РЕРІЗ+ в смоделированной популяции
CRC-P1	TSP50	TTMETQFPV	36 %
		YRAQRFWSW	20 %
CRC-P2	EpCAM	RTYWIIEL	51 %
	Survivin	RAIEQLAAM	26 %
CRC-P3	EpCAM	YVDEKAPEF	28 %
	MAGE-A8	KVAELVRFL	18 %
CRC-P6	CAGE1	KMHSLALM	42 %
	Survivin	STFKNWPFL	15 %
CRC-P7	CAGE1	KSMTMMPAL	37 %
	SPAG9	VMSESVSGL	28 %
CRC-P8	FBXO39	FMNPYNAVL	78 %
		FFFERIMKY	46 %

Авторы изобретения оптимизировали каждый доминантный РЕРІ для связывания с большинством аллелей HLA класса II большей части субъектов. Это должно повысить эффективность, поскольку будут индуцироваться CD4+Т-хелперные клетки, которые могут усиливать ответы CD8+ CTL и вносить вклад в пролонгированные Т-лимфоцитарные ответы. Пример, представленный на фиг. 4, демонстрирует, что РЕРІ, которые связываются с ≥ 3 аллелями HLA класса II, наиболее вероятно, активируют Т-хелперные клетки.

15-мер пептиды, отобранные с помощью описанного в настоящем документе процесса, содержат доминантные РЕРІ, связывающиеся с HLA как класса I, так и класса II. Таким образом, указанные пептиды могут индуцировать ответы как CTL, так и Т-хелперов у самой высокой доли субъектов.

Способ:

1. Идентификация генотипа HLA класса II у 400 нормальных доноров*
2. Удлинение каждого 9-мер доминантного PEPИ (таблица 33) с обеих сторон аминокислотами, которые соответствуют исходному антигену
3. Прогнозирование PEPИ HLA класса II для 400 нормальных доноров с использованием алгоритма IEDB
4. Выбор 15-мер пептида при наибольшей доле субъектов, имеющих PEPИ, связывающиеся с HLA класса II.
5. Проверка наличия одного доминантного PEPИ HLA класса II в каждом вакцинном пептиде при объединении двух 15-мер пептидов.

12 оптимизированных 15-мер пептидов, производных от 7 СТА в PolyPEPИ1018, представлены в таблице 38. Эти пептиды имеют разные характеристики связывания с HLA класса II. Существует высокая вариабельность (0-100 %) в способности генерирования PEPИ (≥ 3 HLA-связывания) среди этих пептидов, несмотря на такую оптимизированную схему персонализированной вакцины.

Таблица 38. Антиген-специфические PEPИ, связывающиеся с HLA класса II в PolyPEPИ1018.

№	Антигены CRC	Среднее количество связывающихся аллелей HLA класса II	% субъектов со связыванием ≥ 1 HLA класса II	% субъектов со связыванием ≥ 2 HLA класса II	% субъектов со связыванием ≥ 3 HLA класса II	% субъектов со связыванием ≥ 4 HLA класса II
CRC-P1	TSP50 (83-97)	0	0 %	0 %	0 %	0 %
	TSP50 (190-204)	4	100 %	99 %	88 %	53 %
CRC-P2	EPCAM(139-153)	5	100 %	100 %	100 %	98 %
	SURVIVIN(127-141)	2	84 %	58 %	26 %	11 %
CRC-P3	EPCAM(251-265)	0	0 %	0 %	0 %	0 %
	MAGE-A8(113-127)	4	100 %	100 %	95 %	72 %
CRC-P6	CAGE(613-627)	5	100 %	100 %	99 %	95 %
	SURVIVIN(15-29)	3	100 %	97 %	83 %	45 %
CRC-P7	CAGE(759-773)	3	100 %	98 %	87 %	56 %
	SPAG9(16-30)	1	66 %	35 %	9 %	2 %
CRC-P8	FBXO39(95-109)	3	100 %	94 %	43 %	13 %
	FBXO39(284-298)	5	100 %	100 %	100 %	98 %

30-мер вакцинные пептиды имеют следующие преимущества по сравнению с более короткими пептидами:

- (i) Множество точно выбранных опухолеспецифических иммуногенов: каждый 30 мер содержит два точно выбранных специфических для рака иммуногенных пептида,

- которые способны индуцировать ответы CTL и Т-хелперов в большинстве соответствующей популяции (аналогично смоделированной популяции).
- (ii) Обеспечивают естественную презентацию антигена. Полипептиды длиной 30-мер можно рассматривать как пролекарственные средства: Они не являются биологически активными сами по себе, но подвергаются процессингу до более мелких пептидов (длиной от 9 до 15 аминокислот) для загрузки в молекулы HLA профессиональных антигенпрезентирующих клеток. Презентирование антигена, полученное в результате вакцинации длинными пептидами, отражает физиологические пути для презентации в молекулах HLA как класса I, так и класса II. Кроме того, процессинг длинных пептидов в клетках намного более эффективен, чем в крупных интактных белках.
 - (iii) Исключают индуцирование толерантных Т-лимфоцитарных ответов. 9-мер пептиды не требуют процессинга профессиональными антигенпрезентирующими клетками и поэтому экзогенно связываются с молекулами HLA класса I. Таким образом, инъекцированные короткие пептиды будут в большом количестве связываться с молекулами HLA класса I всех ядросодержащих клеток, которые имеют поверхностный HLA класса I. Напротив, пептиды длиной > 20-мер процессируются антигенпрезентирующими клетками перед связыванием с HLA класса I. Таким образом, вакцинация длинными пептидами с меньшей вероятностью приведет к толерантности и будет способствовать желаемой противоопухолевой активности.
 - (iv) Индуцируют пролонгированные Т-лимфоцитарные ответы, поскольку могут стимулировать ответы Т-хелперов путем связывания с множеством молекул HLA класса II.
 - (v) Полезность. Надлежащая практика производства (GMP, Good Manufacturing Practice), составления, контроля качества и введения меньшего количества пептидов (каждый из которых обладает всеми вышеуказанными характеристиками) более целесообразна, чем большего количества пептидов, обладающих разными характеристиками.

Каждый 30-мер пептид в PolyPEPI1018 состоит из 2 доминантных PEPI, связывающихся с HLA класса I, и по меньшей мере одного активного PEPI, связывающегося с HLA класса II. Активные связывающие PEPIs связываются с 4 аллелями HLA класса II у > 50% индивидов. Таким образом, вакцинные пептиды подобраны для аллелей HLA как класса I, так и класса II отдельных субъектов в общей популяции (которая является релевантной популяцией для разработки вакцин против CRC).

Как показано выше, высокая вариабельность генотипа HLA у субъектов приводит к высокой вариабельности Т-лимфоцитарных ответов, индуцированных PolyPEPI1018. Это оправдывает совместную разработку CDх, которая определяет вероятных пациентов с ответом. Биомаркеры PEPI3+ и > 2PEPI3+ могут прогнозировать иммунный ответ и клинические ответы, соответственно, у субъектов, вакцинированных PolyPEPI1018, как подробно описано в примерах 11 и 12. Эти биомаркеры будут использоваться для совместной разработки CDх, которая прогнозирует вероятные ответы на вакцину PolyPEPI1018 против CRC.

Пример 23 – Анализ композиции и иммуногенности вакцины PolyPEPI1018 против CRC

Выбранные пептиды для композиции PolyPEPI1018 показаны в таблице 39.

Таблица 39 – Выбранные пептиды вакцины против колоректального рака для композиции PolyPEPI1018

ID последовательности	TREOSID	Исходный антиген	Пептид (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMETQFPVSEGKSRYRAQRFWSWVGQA	53 %	88 %
121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWIIEELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57 %	100 %
131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLLRKY	43 %	95 %
124	CCV1000-2-6	Cage/Survivin	LASKMHSLALMVGLKDHRISTFKNWPFLE	58 %	99 %
134	CCV1000-5-7	Cage/Spag9	PKSMTMMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57 %	87 %
126	CCV1000-2-8	FBXO39	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90 %	100 %
PolyPEPI1018 (всего 6 пептидов)				98 %	100 %

*Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI3+ CD8+ Т-лимфоцитов в смоделированной популяции (n=433).

** Процентное отношение индивидов, имеющих специфические PEPI4+ CD4+ Т-лимфоцитов у нормальных доноров (n=400).

Определение характеристик иммуногенности

Авторы изобретения использовали тест PEPI3+ для определения характеристик иммуногенности PolyPEPI1018 в группе из 37 пациентов с CRC с полными данными генотипа HLA. Т-лимфоцитарные ответы были спрогнозированы у каждого пациента на те же 9-мер пептиды, которые будут использованы в клинических испытаниях. Эти пептиды представляют собой 12 доминантных PEPI3+ в пептидах PolyPEPI1018. 9 мер показаны в таблице 39.

Специфичность и чувствительность прогноза PEPI3+ зависит от фактического количества HLA, которые, по прогнозам, связываются с конкретным эпитопом. В частности, авторы изобретения определили, что вероятность того, что один ограниченный по HLA эпитоп индуцирует Т-лимфоцитарный ответ у субъекта, обычно составляет 4 %, что объясняет низкую чувствительность современных методов прогнозирования, основанных на прогнозировании ограниченного по HLA эпитопа. С применением метода PEPI3+, авторы изобретения определили вероятность того, что Т-лимфоцитарный ответ на каждый из

доминантных PER13+ -специфических факторов будет индуцирован PolyPER11018 у 37 пациентов с CRC. Результаты этого анализа приведены в таблице 40.

Таблица 40. Вероятность доминантного РЕРІ в 6 пептидах PolyРЕРІ1018 у 37 пациентов с CRC

Пациент с CRC	CRC-P1		CRC-P2		CRC-P3		CRC-P6		CRC-P7		CRC-P8		Ожидаемое количество РЕРІ
	TSP50 (83-97)	TSP50 (190-204)	EpCAM (139-153)	Survivin (127-141)	EpCAM (251-265)	MAGEA8 (113-127)	CAGE1 (613-627)	Survivin (15-29)	CAGE1 (759-773)	SPAG9 (16-30)	FBXO39 95-109)	FBXO39 284-298)	
CRC-01	22 %	4 %	22 %	4 %	22 %	22 %	100 %	1 %	98 %	84 %	100 %	22 %	5,01
CRC-02	22 %	1 %	22 %	22 %	22 %	22 %	100 %	1 %	98 %	22 %	100 %	98 %	5,29
CRC-03	84 %	22 %	84 %	22 %	22 %	22 %	84 %	22 %	22 %	22 %	100 %	22 %	5,29
CRC-04	22 %	84 %	22 %	4 %	22 %	4 %	98 %	4 %	4 %	22 %	100 %	84 %	4,70
CRC-05	22 %	22 %	4 %	4 %	22 %	4 %	98 %	1 %	4 %	4 %	100 %	84 %	3,68
CRC-06	84 %	22 %	4 %	84 %	98 %	4 %	22 %	4 %	4 %	4 %	100 %	98 %	5,27
CRC-07	22 %	22 %	22 %	22 %	22 %	4 %	98 %	1 %	22 %	22 %	100 %	84 %	4,41
CRC-08	22 %	22 %	22 %	98 %	84 %	22 %	84 %	22 %	22 %	22 %	100 %	84 %	6,04
CRC-09	22 %	84 %	84 %	84 %	84 %	22 %	100 %	4 %	22 %	22 %	98 %	84 %	7,10
CRC-10	4 %	98 %	22 %	22 %	4 %	4 %	4 %	22 %	22 %	22 %	98 %	84 %	4,06
CRC-11	22 %	22 %	4 %	4 %	22 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	98 %	84 %	3,53
CRC-12	84 %	22 %	4 %	22 %	4 %	4 %	84 %	4 %	84 %	4 %	100 %	22 %	4,38
CRC-13	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	1 %	4 %	100 %	98 %	5,07
CRC-14	22 %	84 %	4 %	4 %	22 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	84 %	4,16
CRC-15	84 %	22 %	22 %	22 %	22 %	4 %	84 %	4 %	22 %	4 %	100 %	84 %	4,74
CRC-16	4 %	84 %	4 %	4 %	22 %	4 %	84 %	1 %	4 %	22 %	100 %	84 %	4,16
CRC-17	84 %	84 %	4 %	84 %	84 %	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	100 %	22 %	4,82
CRC-18	84 %	22 %	22 %	84 %	84 %	4 %	22 %	22 %	4 %	4 %	100 %	84 %	5,36
CRC-19	22 %	22 %	22 %	22 %	22 %	4 %	98 %	4 %	22 %	22 %	100 %	84 %	4,45
CRC-20	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	98 %	5,10
CRC-21	22 %	22 %	22 %	22 %	84 %	22 %	98 %	4 %	4 %	22 %	100 %	84 %	5,06
CRC-22	22 %	98 %	84 %	4 %	22 %	22 %	84 %	22 %	84 %	22 %	98 %	22 %	5,84
CRC-23	84 %	84 %	84 %	84 %	84 %	22 %	84 %	84 %	84 %	4 %	100 %	84 %	8,82
CRC-24	22 %	22 %	4 %	4 %	22 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	84 %	3,55
CRC-25	22 %	84 %	22 %	4 %	22 %	4 %	84 %	4 %	22 %	4 %	100 %	84 %	4,56
CRC-26	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	84 %	4,97
CRC-27	22 %	22 %	4 %	4 %	22 %	4 %	98 %	1 %	4 %	4 %	100 %	84 %	3,68

CRC-28	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	98 %	5,10
CRC-29	84 %	84 %	4 %	22 %	22 %	4 %	84 %	1 %	22 %	22 %	100 %	84 %	5,33
CRC-30	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	98 %	5,10
CRC-31	22 %	84 %	22 %	4 %	4 %	4 %	22 %	1 %	4 %	4 %	98 %	84 %	3,53
CRC-32	84 %	84 %	4 %	84 %	22 %	4 %	4 %	4 %	4 %	4 %	98 %	84 %	4,80
CRC-33	84 %	22 %	4 %	22 %	84 %	4 %	84 %	1 %	4 %	4 %	100 %	98 %	5,10
CRC-34	22 %	22 %	22 %	22 %	22 %	4 %	84 %	1 %	22 %	4 %	100 %	84 %	4,09
CRC-35	22 %	4 %	4 %	1 %	22 %	4 %	4 %	1 %	4 %	4 %	84 %	84 %	2,37
CRC-36	22 %	4 %	4 %	1 %	22 %	4 %	4 %	1 %	4 %	4 %	84 %	84 %	2,37
CRC-37	22 %	4 %	4 %	1 %	22 %	4 %	4 %	1 %	4 %	4 %	84 %	84 %	2,37

Сокращения: CRC = колоректальный рак; PEPI = персональный эпитоп

Примечание: Процентные отношения представляют вероятность ответов CD8+ Т-лимфоцитов, индуцированных PolyPEPI1018.

В целом, эти результаты показывают, что наиболее иммуногенным пептидом в PolyPEP1018 является CRC-P8, который, по прогнозам, связывается с > 3 HLA у большинства пациентов. Наименее иммуногенный пептид, CRC-P3, связывается с > 1 HLA у многих пациентов и имеет 22 % -ную вероятность индуцирования Т-лимфоцитарных ответов. Поскольку биологические анализы, используемые для выявления Т-лимфоцитарных ответов, менее точны, чем PEP13+, этот расчет может быть наиболее точной характеристикой Т-лимфоцитарных ответов у пациентов с CRC. Хотя MAGE-A8 и SPAG9 были иммуногенными в смоделированной популяции, используемой для разработки вакцины, MAGE-A8-специфический PEP13+ отсутствовал у 37 пациентов с CRC, и только один пациент (3 %) имел SPAG9-специфический PEP13+.

Определение характеристик токсичности – иммуноBLAST

Был разработан способ, который можно выполнить для какого-либо антигена, для определения его способности вызывать токсическую иммунную реакцию, такую как аутоиммунитет. Способ упоминается в настоящем документе как иммуноBLAST. PolyPEP1018 содержит шесть 30-мер полипептидов. Каждый полипептид состоит из двух 15-мер пептидных фрагментов, полученных из антигенов, экспрессируемых в CRC. Неоэпитопы могут генерироваться в области стыка двух 15-мер пептидов и могут вызывать нежелательные Т-лимфоцитарные ответы на здоровые клетки (аутоиммунитет). Это было оценено авторами изобретения с использованием методики иммуноBLAST.

Был составлен 16-мер пептид для каждого из 30-мер компонентов PolyPEP1018. Каждый 16-мер содержит 8 аминокислот от конца первых 15 остатков 30-мер и 8 аминокислот от начала вторых 15 остатков 30-мер – таким образом, точно охватывает область стыка двух 15-мер. Затем указанные 16-мер анализировали для выявления перекрестно-реактивных областей локального сходства с человеческими последовательностями с использованием BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), который сравнивает белковые последовательности с базами данных последовательностей и вычисляет статистическую значимость совпадений. В качестве исследуемой длины были выбраны 8-мер из 16-мер, так как эта длина представляет минимальную длину, необходимую пептиду для формирования эпитопа, и представляет собой расстояние между точками привязки во время связывания HLA.

Как показано на фиг. 23, положения аминокислот в полипептиде пронумерованы. Начальные положения потенциальных 9-мер пептидов, которые могут связываться с HLA и образовывать неоэпитопы, представляют собой 8 аминокислот в положениях 8-15. Начальные положения пептидов, полученных от опухолевого антигена, содержащихся в 15-

мер, которые могут образовывать фармацевтически активные эпитопы, составляют $7 + 7 = 14$ аминокислот в положениях 1-7 и 16-22. Соотношение возможных пептидов, генерирующих неопитоп, составляет 36,4% (8/22).

Тест PEPI3+ был использован для выявления неопитопов и неоPEPI среди 9-мер эпитопов в области стыка. Риск того, что PolyPEPI1018 индуцирует нежелательные Т-лимфоцитарные ответы, был оценен у 433 субъектов в смоделированной популяции путем определения доли субъектов с PEPI3+ среди 9-мер в области стыка. Результаты анализа неопитоп/неоPEPI приведены в таблице 41. У 433 субъектов смоделированной популяции среднее прогнозируемое количество эпитопов, которое может быть получено при внутриклеточном процессинге, составило 40,12. Неопитопы часто генерировались; 11,61 из 40,12 (28,9%) эпитопов представляют собой неопитопы. Большую часть пептидов можно было идентифицировать как неопитоп, но число субъектов, которые презентируют неопитопы, колебалось.

Эпитопы, содержащиеся в PolyPEPI1018, создают в среднем 5,21 PEPI3+. Указанные PEPI могут активировать Т-лимфоциты у субъекта. Количество потенциальных неоPEPI было намного ниже, чем неопитопов (3,7 %). Существует незначительная вероятность того, что эти неоPEPI конкурируют за активацию Т-лимфоцитов с PEPI у некоторых субъектов. Важно отметить, что активированные неоPEPI-специфические Т-лимфоциты не имели мишеней на здоровых тканях.

Таблица 41 – Идентификация потенциальных неопитопов PolyPEPI1018

Идентификатор пептида PolyPEPI1018:	Потенциальный неопитоп	Связывание эпитопа и PEPI3+ у 433 субъектов смоделированной популяции							
		Связывание эпитопа (1 x HLA)				Связывание PEPI3+ (3 x HLA)			
		Количество субъектов	% субъектов	НеоPEPI	Количество неоPEPI	Количество субъектов	% субъектов	НеоPEPI	Количество неоPEPI
CRC-P1	QFPVSEGKS	0	0,0 %		7	0	0,0 %		3
	FPVSEGKSR	160	37,0 %	X		1	0,2 %	X	
	PVSEGKSR	150	34,6 %	X		0	0,0 %		
	VSEGKSR	194	44,8 %	X		1	0,2 %	X	
	SEGKSR	113	26,1 %	X		0	0,0 %		
	EGKSR	77	17,8 %	X		0	0,0 %		
	GKSR	37	8,5 %	X		0	0,0 %		
	KSRYRAQRF	337	77,8 %	X		33	7,6 %	X	
CRC-P2	IELKHKART	32	7,4 %	X	7	0	0,0 %		1
	ELKHKARTA	63	14,5 %	X		0	0,0 %		
	LKHKARTAK	59	13,6 %	X		0	0,0 %		
	KHKARTAKK	166	38,3 %	X		1	0,2 %	X	
	HKARTAKKV	0	0,0 %			0	0,0 %		
	KARTAKKVR	70	16,2 %	X		0	0,0 %		
	ARTAKKVR	134	30,9 %	X		0	0,0 %		
	RTAKKVRRA	41	9,5 %	X		0	0,0 %		
CRC-P3	EFSMQGLKD	0	0,0 %		5	0	0,0 %		1

	FSMQGLKDE	188	43,4 %	X		0	0,0 %		
	SMQGLKDEK	138	31,9 %	X		0	0,0 %		
	MQGLKDEKV	16	3,7 %	X		0	0,0 %		
	QGLKDEKVA	0	0,0 %			0	0,0 %		
	GLKDEKVAE	0	0,0 %			0	0,0 %		
	LKDEKVAEL	186	43,0 %	X		3	0,7 %	X	
	KDEKVAELV	51	11,8 %	X		0	0,0 %		
CRC-P6	LLALMVGLK	252	58,2 %	X	7	0	0,0 %		1
	LALMVGLKD	86	19,9 %	X		0	0,0 %		
	ALMVGLKDH	65	15,0 %	X		0	0,0 %		
	LMVGLKDHHR	97	22,4 %	X		0	0,0 %		
	MVGLKDHRI	67	15,5 %	X		0	0,0 %		
	VGLKDHRIIS	0	0,0 %			0	0,0 %		
	GLKDHRIST	4	0,9 %	X		0	0,0 %		
	LKDHRISTF	195	45,0 %	X		5	1,2 %	X	
CRC-P7	PALFKENRS	0	0,0 %		5	0	0,0 %		1
	ALFKENRSG	0	0,0 %			0	0,0 %		
	LFKENRSGA	41	9,5 %	X		0	0,0 %		
	FKENRSGAV	114	26,3 %	X		0	0,0 %		
	KENRSGAVM	261	60,3 %	X		0	0,0 %		
	ENRSGAVMS	0	0,0 %			0	0,0 %		
	NRSGAVMSE	227	52,4 %	X		0	0,0 %		
	RSGAVMSER	197	45,5 %	X		2	0,5 %	X	
CRC-P8	AVLTKKFQK	181	41,8 %	X	7	0	0,0 %		3
	VLTKKFQKV	208	48,0 %	X		2	0,5 %	X	
	LTKKFQQVN	0	0,0 %			0	0,0 %		
	TKKFQKVNF	25	5,8 %	X		0	0,0 %		
	KKFQKVNF	250	57,7 %	X		12	2,8 %	X	
	KFQKVNF	273	63,0 %	X		23	5,3 %	X	
	FQKVNF	163	37,6 %	X		0	0,0 %		
	QKVNF	110	37,65 %	X		0	0,0 %		

Сокращения: CRC = колоректальный рак; HLA = лейкоцитарный антиген человека; PEPI = персональный эпитоп

Каждый из 30-мер пептидов в PolyPEPI1018 был выпущен для клинической разработки, поскольку ни один из 8-мер в областях стыка не соответствовал ни одному человеческому белку, кроме СТА-мишеней.

Определение характеристик активности/эффективности

Авторы изобретения разработали фармакодинамические биомаркеры для прогнозирования активности/эффективности вакцин у отдельных субъектов-людей, а также в популяциях субъектов-людей. Эти биомаркеры ускоряют разработку более эффективных вакцин, а также снижают стоимость разработки. Авторы изобретения имеют следующие инструменты:

База данных об экспрессии антигенов: Авторы изобретения собрали данные экспериментов, опубликованных в экспертных научных журналах, касающихся опухолевых антигенов, экспрессируемых опухолевыми клетками и упорядоченных по типу опухоли, для создания базы данных уровней экспрессии СТА – базы данных СТА (STADB). По состоянию на апрель 2017 года STADB содержала данные от 145 СТА из 41 132 образцов опухолей и была организована по частоте экспрессии СТА при различных типах рака.

Испытания популяций *in silico*: Авторы изобретения также собрали данные о генотипах HLA в нескольких разных смоделированных популяциях. Каждый индивид в популяции имеет полные данные о 4-значном генотипе HLA и этнической принадлежности. Популяции суммированы в таблице 42.

Таблица 42 Испытания популяций *in silico*

Популяция	Количество субъектов	Критерии включения
Смоделированная популяция	433	Полный генотип HLA класса I Разнообразная этническая принадлежность
Пациенты с CRC	37	Диагноз CRC полного генотипа HLA класса I, неизвестная этническая принадлежность
«Большая» популяция	7189	Полный генотип HLA класса I Разнообразная этническая принадлежность
Популяция китайцев	234	Полный генотип HLA класса I Этническая принадлежность – китайцы
Популяция ирландцев	999	Полный генотип HLA класса I Этническая принадлежность – ирландцы

Сокращения: CRC = колоректальный рак; HLA = лейкоцитарный антиген человека

Используя эти инструменты (или потенциально эквивалентные базы данных или смоделированные популяции), можно оценить следующие маркеры:

- AG95 – эффективность вакцины:** Количество антигенов в противораковой вакцине, которое специфический тип опухоли экспрессирует с вероятностью 95 %. AG95 является показателем эффективности вакцины и не зависит от иммуногенности используемых для приготовления вакцины антигенов. AG95 вычисляют по данным частоты экспрессии опухолевого антигена, которые включены в STADB. Технически, AG95 определяют по биномиальному распределению СТА, и он учитывает все возможные вариации и частоты экспрессии. В данном исследовании AG95 рассчитывали путем кумуляции вероятностей определенного количества экспрессированных антигенов по самому широкому диапазону антигенов, в котором сумма вероятностей была меньше или равна 95 %. Правильное значение находится между 0 (ожидается отсутствие экспрессии с вероятностью 95 %) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессированы с вероятностью 95 %).
- Количество PEPI3+ – иммуногенность вакцины у субъекта:** PEPI3+, полученные из вакцины, представляют собой персональные эпитопы, которые индуцируют Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. PEPI3+ можно определить с помощью теста PEPI3+ у субъектов, для которых известен полный 4-значный генотип HLA.
- Количество AP – антигенность вакцины у субъекта:** Количество используемых для приготовления вакцины антигенов с PEPI3+. Вакцины, подобные PolyPEPI1018,

содержат последовательности из антигенов, экспрессируемых в опухолевых клетках. Количество AP представляет собой количество антигенов в вакцине, которые содержат PEPI⁺, и количество AP репрезентирует количество антигенов в вакцине, которые могут индуцировать Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. Количество AP характеризует специфические для используемого для приготовления вакцины антигена Т-лимфоцитарные ответы субъекта, поскольку оно зависит только от генотипа HLA субъекта и не зависит от заболевания, возраста и лекарственного лечения субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие PEPI, презентруемого антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены презентруют PEPI).

- **AP50 – антигенность вакцины в популяции:** Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов с PEPI в популяции. AP50 подходит для характеристики специфических для антигена, используемого для приготовления вакцины, ответов Т-лимфоцитов в данной популяции, поскольку они зависят от генотипа HLA у субъектов в популяции. Технически количество AP было вычислено в смоделированной популяции, а биномиальное распределение результатов использовалось для вычисления AP50.
- **Количество AGP – эффективность вакцины у субъекта:** Количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в опухоли с PEPI. Количество AGP указывает количество опухолевых антигенов, которые вакцина распознает, и индуцирует Т-лимфоцитарный ответ на них (поражение мишени). Количество AGP зависит от частоты экспрессии используемого для приготовления вакцины антигена в опухоли субъекта и генотипа HLA субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие PEPI, презентруемого экспрессируемым антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессируются и презентруют PEPI).
- **AGP50 – эффективность противораковой вакцины в популяции:** Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли с PEPI (т. е. AGP) в популяции. AGP50 указывает среднее количество опухолевых антигенов, которые могут распознавать Т-лимфоцитарные ответы, вызванные вакциной. AGP50 зависит от частоты экспрессии антигенов в показанном типе опухоли и иммуногенности антигенов в заданной популяции. AGP50 может оценивать эффективность вакцины в разных популяциях и может использоваться для сравнения разных вакцин в той же популяции. Вычисление AGP50 аналогично вычислению, применяемому для AG50, за исключением того, что

экспрессия взвешивается по распространенности PEPI3+ у субъекта на экспрессируемых антигенах, используемых для приготовления вакцины. В теоретической популяции, в которой каждый субъект имеет PEPI от каждого используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно AG50. В другой теоретической популяции, в которой ни один субъект не имеет PEPI от какого-либо используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно 0. В целом, справедливо следующее утверждение: $0 \leq AGP50 \leq AG50$.

- **mAGP – потенциальный биомаркер для выбора вероятных пациентов с ответом:** Вероятность того, что противораковая вакцина индуцирует Т-лимфоцитарные ответы на множество антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли. mAGP вычисляют по частотам экспрессии используемых для приготовления вакцины антигенов в CRC, и по наличию PEPI, происходящих из вакцины, у субъекта. Технически, основываясь на распределении AGP, mAGP является суммой вероятностей множества AGP (≥ 2 AGP).

Применение указанных маркеров для оценки антигенности и эффективности PolyPEPI1018 у отдельных пациентов с CRC

В таблице 43 показана антигенность и эффективность PolyPEPI1018 у 37 пациентов с CRC с использованием AP и AGP50, соответственно. Как и ожидалось из-за высокой вариабельности специфических для PolyPEPI1018 Т-лимфоцитарных ответов (см. таблицу 41), AP и AGP50 имеют высокую вариабельность. Наиболее иммуногенным антигеном в PolyPEPI1018 был FOXO39; у каждого пациента имелся PEPI3+. Однако FOXO39 экспрессируется только в 39 % опухолей CRC, что позволяет предположить, что 61 % пациентов будут иметь специфические для FOXO39 Т-лимфоцитарные ответы, которые не распознают опухоль. Наименее иммуногенным антигеном был MAGE-A8; ни у одного из 37 пациентов с CRC не было PEPI3+, несмотря на то, что антиген экспрессировался в 44 % опухолей CRC. Эти результаты показывают, что как экспрессия, так и иммуногенность антигенов могут учитываться при определении эффективности противораковой вакцины. AGP50 указывает среднее число экспрессируемых антигенов в опухоли CRC с PEPI. Пациенты с более высокими значениями AGP50 с большей вероятностью реагируют на PolyPEPI1018, поскольку более высокие значения AGP50 указывают на то, что вакцина может индуцировать Т-лимфоцитарные ответы против большего количества антигенов, экспрессируемых в клетках CRC.

Последний столбец в таблице 43 показывает вероятность mAGP (множество AGP; т. е. по меньшей мере 2 AGP) у каждого из 37 пациентов с CRC. Среднее значение mAGP у

пациентов с CRC составляет 66 %, а это позволяет предположить 66 % вероятность того, что пациент с CRC будет индуцировать Т-лимфоцитарные ответы против множества антигенов, экспрессируемых в опухоли.

Таблица 43 – Антигенность (количество AP), эффективность (количество AGP50) и mAGP PolyPEPI1018 у 37 пациентов с CRC

Антигены (CTA) в PolyPEPI1018	TSP50	EpCAM	Survivin	CAGE1	SPAG9	FBXO39	MAGE-A8	Количество AP (подсчет AP)	Количество AGP50 (подсчет AGP50)	mAGP
Частота экспрессии	89 %	88 %	87 %	74 %	74 %	39 %	44 %			
Пациенты с CRC										
CRC-01	0	0	0	1	1	1	0	3	1,87	90 %
CRC-02	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	85 %
CRC-03	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	97 %
CRC-04	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	91 %
CRC-05	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	78 %
CRC-06	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-07	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	84 %
CRC-08	0	1	1	1	0	1	0	4	2,89	98 %
CRC-09	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-10	1	0	0	0	0	1	0	2	1,28	86 %
CRC-11	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	79 %
CRC-12	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	88 %
CRC-13	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-14	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	87 %
CRC-15	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	90 %
CRC-16	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	85 %
CRC-17	1	1	1	0	0	1	0	4	3,04	96 %
CRC-18	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-19	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	85 %
CRC-20	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-21	0	1	0	1	0	1	0	3	2,01	93 %
CRC-22	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	97 %
CRC-23	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-24	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	82 %
CRC-25	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	89 %
CRC-26	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	95 %
CRC-27	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	78 %
CRC-28	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-29	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	92 %
CRC-30	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-31	1	0	0	0	0	1	0	2	1,28	80 %
CRC-32	1	0	1	0	0	1	0	3	2,15	91 %
CRC-33	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-34	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	82 %
CRC-35	0	0	0	0	0	1	0	1	0,39	55 %
CRC-36	0	0	0	0	0	1	0	1	0,39	55 %
CRC-01	0	0	0	1	1	1	0	3	1,87	90 %
CRC-02	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	85 %
CRC-03	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	97 %
CRC-04	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	91 %
CRC-05	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	78 %
CRC-06	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-07	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	84 %

CRC-08	0	1	1	1	0	1	0	4	2,89	98 %
CRC-09	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-10	1	0	0	0	0	1	0	2	1,28	86 %
CRC-11	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	79 %
CRC-12	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	88 %
CRC-13	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-14	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	87 %
CRC-15	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	90 %
CRC-16	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	85 %
CRC-17	1	1	1	0	0	1	0	4	3,04	96 %
CRC-18	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-19	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	85 %
CRC-20	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-21	0	1	0	1	0	1	0	3	2,01	93 %
CRC-22	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	97 %
CRC-23	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	99 %
CRC-24	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	82 %
CRC-25	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	89 %
CRC-26	1	1	0	1	0	1	0	4	2,91	95 %
CRC-27	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	78 %
CRC-28	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-29	1	0	0	1	0	1	0	3	2,03	92 %
CRC-30	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-31	1	0	0	0	0	1	0	2	1,28	80 %
CRC-32	1	0	1	0	0	1	0	3	2,15	91 %
CRC-33	1	1	1	1	0	1	0	5	3,78	98 %
CRC-34	0	0	0	1	0	1	0	2	1,13	82 %
CRC-35	0	0	0	0	0	1	0	1	0,39	55 %
CRC-36	0	0	0	0	0	1	0	1	0,39	55 %

Сокращения: CRC = колоректальный рак; PEPI = персональный эпитоп; СТА = раково-тестикулярный антиген; AP = экспрессируемые антигены ≥ 1 PEPI

Указанные биомаркеры имеют непосредственное применение в разработке вакцин и в обычной клинической практике, поскольку они не требуют инвазивной биопсии. Данные об экспрессии антигена могут быть получены из полученного образца опухоли и упорядочены в базах данных. Генотипирование 4-значного HLA может быть выполнено из образца слюны. Это проверенный тест, проводимый сертифицированными лабораториями по всему миру для трансплантации и тестирования отцовства. Эти оценки позволят разработчикам лекарственных средств и врачам глубже понять иммуногенность и активность опухолевого ответа и возможное возникновение резистентности.

Применение указанных маркеров для оценки антигенности и эффективности PolyPEPI1018 в популяциях

Антигенность вакцины PolyPEPI1018 против CRC в общей популяции

Антигенность PolyPEPI1018 у субъекта определяется количеством AP, которое указывает количество используемых для приготовления вакцины антигенов, индуцирующих Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. Количество AP для PolyPEPI1018 было определено у

каждого из 433 субъектов в смоделированной популяции с использованием теста PEPI, а количество AP50 затем было вычислено для смоделированной популяции.

Как показано на фиг. 24, AP50 PolyPEPI1018 в смоделированной популяции составляет 3,62. Следовательно, среднее количество иммуногенных антигенов (т. е. антигенов с ≥ 1 PEPI) в PolyPEPI1018 в общей популяции составляет 3,62.

Эффективность вакцины PolyPEPI1018 против CRC в общей популяции

Индукцированные вакциной Т-лимфоциты могут распознавать и уничтожать опухолевые клетки, если PEPI в вакцине презентируется опухолевой клеткой. Количество AGP (экспрессируемых антигенов с PEPI) является показателем эффективности вакцины у индивида и зависит как от активности, так и от антигенности PolyPEPI1018. Как показано на фиг. 25, среднее количество иммуногенных СТА (т. е. AP [экспрессированных антигенов с ≥ 1 PEPI]) в PolyPEPI1018 составляет 2,54 в смоделированной популяции. Вероятность того, что PolyPEPI1018 индуцирует Т-лимфоцитарные ответы против множества антигенов у субъекта (т. е. mAGP) в смоделированной популяции, составляет 77 %.

Сравнение активности вакцины PolyPEPI1018 против CRC в разных популяциях

В таблице 44 показано сравнение иммуногенности, антигенности и эффективности PolyPEPI1018 в разных популяциях.

Таблица 44 – Сравнение иммуногенности, антигенности и активности PolyPEPI1018 в разных субпопуляциях

Популяции	Количество субъектов	Количество PEPI3+		Количество AP		Количество AGP50	
		Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
CRC	37	5,16	1,98	3,19	1,31	2,21	1,13
Модель	433	5,02	2,62	3,62	1,67	2,54	1,25
Большая	7189	5,20	2,82	3,75	1,74	2,66	1,30
Китайцы	324	5,97	3,16	4,28	1,78	3,11	1,30
Ирландцы	999	3,72	1,92	2,86	1,46	1,94	1,10

Сокращения: CRC = колоректальный рак; PEPI = персональный эпитоп; SD = стандартное отклонение; СТА = раково-тестикулярный антиген; AP = экспрессируемые антигены с ≥ 1 PEPI

Среднее количество результатов PEPI3+ и AP демонстрирует, что PolyPEPI1018 является высокоиммуногенной и антигенной во всех популяциях; PolyPEPI1018 может индуцировать в среднем 3,7-6,0 CRC-специфических клонов Т-лимфоцитов против 2,9-3,7 антигенов CRC. Иммуногенность PolyPEPI1018 была сходной у пациентов с CRC и средней популяции ($p > 0,05$), это сходство могло быть связано с небольшим размером выборки популяции CRC.

Дополнительные анализы показывают, что PolyPEPI1018 является значительно более иммуногенной в китайской популяции по сравнению с ирландской или общей популяцией (p

< 0,0001). Различия в иммуногенности также отражаются в эффективности вакцины, характеризуемой AGP50; PolyPEPI1018 наиболее эффективна для популяции китайцев и менее эффективна для популяции ирландцев. Поскольку CDx будет использоваться для выбора вероятных пациентов с ответом к PolyPEPI1018, этнические различия будут отражаться только в более высоком проценте китайцев, которые могут быть выбраны для лечения, по сравнению с ирландцами.

Пример 24 – Персонализированная иммунотерапевтическая композиция для лечения пациента с метастатическим раком молочной железы на поздней стадии

У пациента BRC05 был диагностирован воспалительный рак молочной железы справа с обширным лимфогенным канцероматозом. Воспалительный рак молочной железы (IBC, Inflammatory breast cancer) является редкой, но агрессивной формой локально распространенного рака молочной железы. Его называют воспалительным раком молочной железы, потому что его основными симптомами являются отек и покраснение (грудь часто выглядит воспаленной). Большинство воспалительных форм рака молочной железы представляют собой инвазивные протоковые карциномы (начинаются в молочных протоках). Этот тип рака молочной железы ассоциирован с высоким риском экспрессии онкопротеинов вируса папилломы человека¹. Действительно, в опухоли этого пациента была диагностирована ДНК HPV16.

Стадия пациента в 2011 году (за 6 лет до лечения вакциной PIT)

T4: Опухоль некоторого размера с непосредственным распространением на стенку грудной клетки и/или на кожу (изъязвления или кожные узелки)

pN3a: Метастазы в ≥ 10 подмышечных лимфатических узлах (по меньшей мере 1 метастаз опухоли $> 2,0$ мм); или метастазы в подключичных (подмышечных лимфатических узлах III уровня) узлах.

Для вакцины BRC05 были разработаны и получены 14 вакцинных пептидов (таблица 45).

Для этого пациента пептиды PBRC05-P01-P10 были составлены на основе данных об экспрессии в популяции. Последние 3 пептида в Таблице 45 (SSX-2, MORC, MAGE-B1) были составлены из антигенов, экспрессия которых измерялась непосредственно в опухоли пациента.

Таблица 45 – Вакцинные пептиды для пациента BRC05

Вакцинные пептиды для BRC05	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептид 20 mer	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
PBRC05_P1	SPAG9	88 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P2	AKAP4	85 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P3	MAGE-A11	59 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P4	NY-SAR-35	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3

PBRC05_P5	FSIP1	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P6	NY-BR-1	47 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P7	MAGE-A9	44 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P8	SCP-1	38 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	6
PBRC05_P9	MAGE-A1	37 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P10	MAGE-C2	21 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P11	MAGE-A12	13 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P12	SSX-2	6 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC05_P13	MORC	Не обнаружено	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P14	MAGE-B1	Не обнаружено	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3

Примечание: Жирный красный означает PEPI CD8, подчеркивание означает наилучшее связывание аллеля CD4.

T-лимфоцитарные ответы измеряли в мононуклеарных клетках периферической крови через 2 недели после 1-й вакцинации смесью пептидов PBRC05_P1, PBRC05_P2, PBRC05_P3, PBRC05_P4, PBRC05_P5, PBRC05_P6, PBRC05_P7.

Таблица 46 – Антиген-специфические T-лимфоцитарные ответы: количество пятен/300 000 PBMC

Антиген	Сtimулятор	Пример 1	Пример 2	Среднее
SPAG9	PBRC05_P1	2	1	1,5
AKAP4	PBRC05_P2	11	4	7,5
MAGE-A11	PBRC05_P3	26	32	29
NY-SAR-35	PBRC05_P4	472	497	484,5
FSIP1	PBRC05_P5	317	321	319
NY-BR-1	PBRC05_P6	8	12	10
MAGE-A9	PBRC05_P7	23	27	25
Нет	Отрицательный контроль (DMSO, dimethyl sulphoxide, диметилсульфоксид)	0	3	1,5

Результаты показывают, что однократная иммунизация 7 пептидами индуцировала сильные T-лимфоцитарные ответы на 3 из 7 пептидов, демонстрируя сильные специфические для MAGE-A11, NY-SAR-35, FSIP1 и MAGE-A9 T-лимфоцитарные ответы. Имелись слабые ответы против AKAP4 и NY-BR-1 и отсутствовал ответ против SPAG9.

Ссылки

¹ Bagarazzi et al. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. Science Translational Medicine. 2012; 4(155):155ra138.

² Gudmundsdottir et al. Amplified antigen-specific immune responses in HIV-1 infected individuals in a double blind DNA immunization and therapy interruption trial. Vaccine. 2011; 29(33):5558-66.

³ Bioley et al. HLA class I - associated immunodominance affects CTL responsiveness to an ESO recombinant protein tumor antigen vaccine. Clin Cancer Res. 2009; 15(1):299-306.

⁴ Valmori et al. Vaccination with NY-ESO-1 protein and CpG in Montanide induces integrated antibody/Th1 responses and CD8 T cells through cross-priming. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007; 104(21):8947-52.

- ⁵ Yuan et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(40):16723-16728.
- ⁶ Kakimi et al. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *Int J Cancer*. 2011;129(12):2836-46.
- ⁷ Wada et al. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother*. 2014;37(2):84-92.
- ⁸ Welters et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(1):178-87.
- ⁹ Kenter et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009; 361(19):1838-47.
- ¹⁰ Welters et al. Success or failure of vaccination for HPV16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses. *PNAS*. 2010; 107(26):11895-9.
- ¹¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/main.fcgi?cmd=init>The MHC database, NCBI (Accessed Mar 7, 2016).
- ¹² Karkada et al. Therapeutic vaccines and cancer: focus on DPX-0907. *Biologics*. 2014;8:27-38.
- ¹³ Butts et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6674-81.
- ¹⁴ Yuan et al. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun*. 2009;9:5.
- ¹⁵ Kovjazin et al. ImMucin: a novel therapeutic vaccine with promiscuous MHC binding for the treatment of MUC1-expressing tumors. *Vaccine*. 2011;29(29-30):4676-86.
- ¹⁶ Cathcart et al. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103:1037-1042.
- ¹⁷ Chapuis et al. Transferred WT1-reactive CD8+ T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients. *Sci Transl Med*. 2013;5(174):174ra27.
- ¹⁸ Keilholz et al. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. *Blood*; 2009; 113(26):6541-8.
- ¹⁹ Walter et al. Multipptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*. 2012;18(8):1254-61.
- ²⁰ Phuphanich et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(1):125-35.
- ²¹ Kantoff et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1099-105.
- ²² Tagawa et al. Phase I study of intranodal delivery of a plasmid DNA vaccine for patients with Stage IV melanoma. *Cancer*. 2003;98(1):144-54.
- ²³ Slingluff et al. Randomized multicenter trial of the effects of melanoma-associated helper peptides and cyclophosphamide on the immunogenicity of a multipptide melanoma vaccine. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2924-32.
- ²⁴ Kaida et al. Phase 1 trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother*. 2011;34(1):929.
- ²⁵ Fenoglio et al. A multi-peptide, dual-adjuvant telomerase vaccine (GX301) is highly immunogenic in patients with prostate and renal cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2013; 62:1041–1052.
- ²⁶ Krug et al. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2010; 59(10):1467-79.

- ²⁷ Slingluff et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol*; 2003; 21(21):4016-26.
- ²⁸ Hodi et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*; 2010;363(8):711-23.
- ²⁹ Carmon et al. Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients. *Br J Hematol*. 2014; 169(1):4456.
- ³⁰ <http://www.merckgroup.com/en/media/extNewsDetail.html?newsId=EB4A46A2AC4A52E7C1257AD9001F3186&newsType=1> (Accessed Mar 28, 2016)
- ³¹ Trimble et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
- ³² Cusi et al. Phase I trial of thymidylate synthase poly epitope peptide (TSPP) vaccine in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*; 2015; 64:1159–1173.
- ³³ Asahara et al. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*; 2013;11:291.
- ³⁴ Yoshitake et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res*; 2014;21(2):312-21.
- ³⁵ Okuno et al. Clinical Trial of a 7-Peptide Cocktail Vaccine with Oral Chemotherapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*; 2014; 34: 3045-305.
- ³⁶ Rapoport et al. Combination Immunotherapy after ASCT for Multiple Myeloma Using MAGE-A3/Poly-ICLC Immunizations Followed by Adoptive Transfer of Vaccine-Primed and Costimulated Autologous T Cells. *Clin Cancer Res*; 2014; 20(5): 1355–1365.
- ³⁷ Greenfield et al. A phase I dose-escalation clinical trial of a peptidebased human papillomavirus therapeutic vaccine with Candida skin test reagent as a novel vaccine adjuvant for treating women with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Oncoimmunol*; 2015; 4:10, e1031439.
- ³⁸ Snyder et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2189-99.
- ³⁹ Van Allen et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*; 2015; 350:6257.
- ⁴⁰ Li et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*; 2001; 98:3241-3248
- ⁴¹ Takedatsu et al. Determination of Thrombopoietin-Derived Peptides Recognized by Both Cellular and Humoral Immunities in Healthy Donors and Patients with Thrombocytopenia. 2005; 23(7): 975-982
- ⁴² Eisenhauer et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 2009; 45(2):228-47.
- ⁴³ Therasse et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*; 2000; 92:205-216.
- ⁴⁴ Tsuchida & Therasse. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): New guidelines. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37:1-3.
- ⁴⁵ Durie et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*; 2006;20:1467–1473.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> TREOS BIO KFT

<120> Готовый к использованию

<130> N409650W0-A

<150> EP 17159242.1

<151> 2017-03-03

<150> EP 17159243.9

<151> 2017-03-03

<150> GB 1703809.2

<151> 2017-03-09

<160> 188

<170> Патент в версии 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 1

<400> 1

Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 2

<400> 2

Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 3

<400> 3

Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe
1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 4

<400> 4

Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu
1 5

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 5

<400> 5

Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met
1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 6

<400> 6

Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 8

<400> 7

Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu
1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 8

<400> 8

Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu
1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 9

<400> 9

Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu
1 5

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 10

<400> 10

Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile
1 5

<210> 11

<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 11

<400> 11

Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 12

<400> 12

Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 13

<400> 13

Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 15

<400> 14

Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
1 5

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 15

<400> 15

Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 16

<400> 16

Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 17

<400> 17

Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 18

<400> 18

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu

1

5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 19

<400> 19

Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 20

<400> 20

Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 21

<400> 21

Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 22

<400> 22

Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 23

<400> 23

Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 24

<400> 24

Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 25

<400> 25

Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 26

<400> 26

Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met
1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 27

<400> 27

Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu
1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 28

<400> 28

Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu
1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 29

<400> 29

Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe
1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 30

<400> 30

Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 31

<400> 31

Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 32

<400> 32

Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 33

<400> 33

Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 34

<400> 34

Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr
1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 35

<400> 35

Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu
1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 36

<400> 36

Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met
1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 37

<400> 37

Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu
1 5

<210> 38

<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 38

<400> 38

Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 39

<400> 39

Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> 9mer T-лимфоцитарный эпитоп 40

<400> 40

Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu
1 5

<210> 41
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 1

<400> 41

Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser Met
1 5 10 15

Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp
20 25 30

<210> 42
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 2

<400> 42

Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Val
1 5 10 15

Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu
20 25 30

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 3

<400> 43

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg His
1 5 10 15

Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu
20 25 30

<210> 44
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 4

<400> 44

Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Lys
1 5 10 15

Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
20 25 30

<210> 45
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 5

<400> 45

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

Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val
20 25 30

<210> 46
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 6

<400> 46

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
20 25 30

<210> 47
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 7

<400> 47

Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Leu
1 5 10 15

Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe
20 25 30

<210> 48
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 8

<400> 48

Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Gln
1 5 10 15

Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala
20 25 30

<210> 49
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 9

<400> 49

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Tyr
1 5 10 15

Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile
20 25 30

<210> 50
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 10

<400> 50

Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Val
1 5 10 15

Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His
20 25 30

<210> 51
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 91

<400> 51

Leu Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Gln
1 5 10 15

Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
20 25 30

<210> 52
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 12

<400> 52

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

Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
20 25 30

<210> 53
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 13

<400> 53

Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp His
1 5 10 15

Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu
20 25 30

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 14

<400> 54

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

Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser
20 25 30

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 15

<400> 55

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asn
1 5 10 15

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

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 16

<400> 56

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

Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu
20 25 30

<210> 57
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид против рака молочной железы 17

<400> 57

Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Lys
1 5 10 15

Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
20 25 30

<210> 58
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 18

<400> 58

Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln
1 5 10 15

Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala
20 25 30

<210> 59
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 19

<400> 59

Gly Asn Ile Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Leu
1 5 10 15

Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser
20 25 30

<210> 60
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 20

<400> 60

Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Phe
1 5 10 15

Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro Phe
20 25 30

<210> 61
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 21

<400> 61

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

Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys
20 25 30

<210> 62
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 22

<400> 62

Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr His
1 5 10 15

Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr
20 25 30

<210> 63
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 23

<400> 63

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Ser
1 5 10 15

Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu
20 25 30

<210> 64
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 24

<400> 64

Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg
1 5 10 15

His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
20 25 30

<210> 65
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 25

<400> 65

Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
20 25 30

<210> 66
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> вакцина для молочной железы 26

<400> 66

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

Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp Glu
20 25 30

<210> 67
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 27

<400> 67

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Ser
1 5 10 15

Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
20 25 30

<210> 68
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 28

<400> 68

Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Glu
1 5 10 15

Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
20 25 30

<210> 69
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 29

<400> 69

Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Lys
1 5 10 15

Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys Ser Val
20 25 30

<210> 70
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 30

<400> 70

Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gly Ser Gly His
1 5 10 15

Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr
20 25 30

<210> 71
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины для молочной железы 32

<400> 71

Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Glu Asn Ala Gly
1 5 10 15

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

<210> 72
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 1

<400> 72

Val Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser Tyr
1 5 10 15

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

<210> 73
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 2

<400> 73

Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Leu
1 5 10 15

Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly
20 25 30

<210> 74
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 3

<400> 74

Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Met
1 5 10 15

Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys
20 25 30

<210> 75
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 4

<400> 75

Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Pro
1 5 10 15

Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg
20 25 30

<210> 76
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 5

<400> 76

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

Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
20 25 30

<210> 77
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 6

<400> 77

Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Phe
1 5 10 15

Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
20 25 30

<210> 78
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 7

<400> 78

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

Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu
20 25 30

<210> 79
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 8

<400> 79

Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Pro
1 5 10 15

Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr
20 25 30

<210> 80
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 9

<400> 80

Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser
20 25 30

<210> 81
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 10

<400> 81

Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr
1 5 10 15

Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
20 25 30

<210> 82
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 111

<400> 82

Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys
1 5 10 15

Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
20 25 30

<210> 83
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 12

<400> 83

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

Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr
20 25 30

<210> 84
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 13

<400> 84

Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys
1 5 10 15

Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu
20 25 30

<210> 85
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 14

<400> 85

Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Leu
1 5 10 15

Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
20 25 30

<210> 86
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 15

<400> 86

Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys
1 5 10 15

Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu
20 25 30

<210> 87
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 16

<400> 87

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

Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
20 25 30

<210> 88
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 17

<400> 88

Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala Val
1 5 10 15

Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser
20 25 30

<210> 89
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 18

<400> 89

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

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

<210> 90
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 19

<400> 90

Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser
1 5 10 15

Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala
20 25 30

<210> 91
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 20

<400> 91

Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp
1 5 10 15

Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr
20 25 30

<210> 92
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 21

<400> 92

Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Gly
1 5 10 15

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

<210> 93
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 22

<400> 93

Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gln
1 5 10 15

Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro
20 25 30

<210> 94
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 23

<400> 94

Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser
1 5 10 15

Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
20 25 30

<210> 95
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 24

<400> 95

Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Arg
1 5 10 15

Asn Ser Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe
20 25 30

<210> 96
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 25

<400> 96

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

Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln
20 25 30

<210> 97
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 26

<400> 97

Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His Trp Val Glu Ala Phe Lys
1 5 10 15

Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
20 25 30

<210> 98
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 27

<400> 98

Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys
1 5 10 15

Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
20 25 30

<210> 99
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 28

<400> 99

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

Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
20 25 30

<210> 100
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 29

<400> 100

Ser Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu Ile
1 5 10 15

Gly His Leu Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
20 25 30

<210> 101
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 30

<400> 101

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

Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
20 25 30

<210> 102
<211> 30
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> пептид вакцины против колоректального рака 31

<400> 102

Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
20 25 30

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 1

<400> 103

Met Met Asn Leu Met Gln Pro Lys Thr Gln Gln Thr Tyr Thr Tyr Asp
1 5 10 15

<210> 104
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 2

<400> 104

Gly Arg Gly Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Leu Leu Asp Arg Asp Asp Tyr
1 5 10 15

Arg Asn Thr Ser Asp
20

<210> 105
<211> 22
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 3

<400> 105

Leu Lys Lys Gly Ala Ala Asp Gly Gly Lys Leu Asp Gly Asn Ala Lys
1 5 10 15

Leu Asn Arg Ser Leu Lys
20

<210> 106
<211> 22
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 4

<400> 106

Phe Pro Pro Lys Asp Asp His Thr Leu Lys Phe Leu Tyr Asp Asp Asn
1 5 10 15

Gln Arg Pro Tyr Pro Pro
20

<210> 107
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 5

<400> 107

Arg Tyr Arg Lys Pro Asp Tyr Thr Leu Asp Asp Gly His Gly Leu Leu
1 5 10 15

Arg Phe Lys Ser Thr
20

<210> 108
<211> 18
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 6

<400> 108

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

Asn Thr

<210> 109
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 7

<400> 109

Ala	Leu	Asp	Gln	Cys	Lys	Thr	Ser	Cys	Ala	Leu	Met	Gln	Gln	His	Tyr
1				5					10					15	

Asp	Gln	Thr	Ser	Cys	Phe	Ser	Ser	Pro
			20					25

<210> 110
<211> 25
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 8

<400> 110

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

Pro	Ala	Pro	Gly	Ser	Thr	Ala	Pro	Pro
			20					25

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 9

<400> 111

Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
1 5

<210> 112
<211> 21
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 10

<400> 112

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val
20

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 11

<400> 113

Ser Ser Lys Ala Leu Gln Arg Pro Val
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> дополнительный пептид 12

<400> 114

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> дополнительный пептид 13

<400> 115

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 116

<211> 20

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> XYZ 1

<400> 116

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

Ser Gln Phe Asn
20

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> XYZ 2

<400> 117

Ser Gly Asp Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser
1 5 10 15

Asn Val Glu Glu

20

<210> 118
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 3

<400> 118

Val	Gln	Lys	Glu	Asp	Gly	Arg	Val	Gln	Ala	Phe	Gly	Trp	Ser	Leu	Pro
1				5					10					15	

Gln	Lys	Tyr	Lys
			20

<210> 119
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 4

<400> 119

Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Pro	Met	Ile	Met	Glu	Asn	Ile	Gln	Glu	Leu	Ile
1				5					10					15	

Arg	Ser	Ala	Gln
			20

<210> 120
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 5

<400> 120

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

Pro	Ala	Glu	Trp
-----	-----	-----	-----

20

<210> 121
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 6

<400> 121

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

Tyr	Leu	Pro	Ser
			20

<210> 122
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 7

<400> 122

Arg	Arg	Ser	Ile	Ala	Gly	Phe	Val	Ala	Ser	Ile	Asn	Glu	Gly	Met	Thr
1				5					10					15	

Arg	Trp	Phe	Ser
			20

<210> 123
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 8

<400> 123

Met	Gln	Asp	Ile	Lys	Met	Ile	Leu	Lys	Met	Val	Gln	Leu	Asp	Ser	Ile
1				5					10					15	

Glu	Asp	Leu	Glu
-----	-----	-----	-----

20

<210> 124
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 9

<400> 124

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

Lys	Ile	Gln	Val
			20

<210> 125
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 10

<400> 125

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

Arg	Lys	Tyr	Arg
			20

<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 11

<400> 126

Glu	Thr	Ser	Tyr	Glu	Lys	Val	Ile	Asn	Tyr	Leu	Val	Met	Leu	Asn	Ala
1				5					10					15	

Arg	Glu	Pro	Ile
-----	-----	-----	-----

20

<210> 127
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 12

<400> 127

Asp	Val	Lys	Glu	Val	Asp	Pro	Thr	Gly	His	Ser	Phe	Val	Leu	Val	Thr
1				5					10					15	

Ser	Leu	Gly	Leu
			20

<210> 128
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> XYZ 13

<400> 128

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

Val	Ser	Trp	Arg
			20

<210> 129
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 1

<400> 129

Ile	Ser	Asp	Thr	Lys	Asp	Tyr	Phe	Met	Ser	Lys	Thr	Leu	Gly	Ile	Gly
1				5					10					15	

Arg	Leu	Lys	Arg
-----	-----	-----	-----

20

<210> 130
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 2

<400> 130

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

Ser	Gly	Leu	Ile
			20

<210> 131
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 3

<400> 131

Ser	Gln	Lys	Met	Asp	Met	Ser	Asn	Ile	Val	Leu	Met	Leu	Ile	Gln	Lys
1				5					10					15	

Leu	Leu	Asn	Glu
			20

<210> 132
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 4

<400> 132

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

His	Lys	Asn	Glu
-----	-----	-----	-----

20

<210> 133
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 5

<400> 133

Asp	Val	Lys	Glu	Val	Asp	Pro	Thr	Ser	His	Ser	Tyr	Val	Leu	Val	Thr
1				5					10					15	

Ser	Leu	Asn	Leu
			20

<210> 134
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 6

<400> 134

Glu	Asn	Ala	His	Gly	Gln	Ser	Leu	Glu	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Glu	Ala
1				5					10					15	

Leu	Leu	Asn	Phe
			20

<210> 135
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 7

<400> 135

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

His	Pro	Ser	Arg
-----	-----	-----	-----

20

<210> 136
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 8

<400> 136

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

Asn	Thr	Met	Leu
			20

<210> 137
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 9

<400> 137

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

Lys	Val	Ala	Glu
			20

<210> 138
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 10

<400> 138

Glu	Tyr	Glu	Arg	Glu	Glu	Thr	Arg	Gln	Val	Tyr	Met	Asp	Leu	Asn	Asn
1				5					10					15	

Asn	Ile	Glu	Lys
-----	-----	-----	-----

20

<210> 139
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 11

<400> 139

Pro Glu Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Ser Leu Gln Leu Val Phe Gly
1 5 10 15

Ile Asp Val Lys
20

<210> 140
<211> 20
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> ABC 12

<400> 140

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

Leu Val Glu Phe
20

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 1

<400> 141

Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser
1 5

<210> 142

<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 2

<400> 142

Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 3

<400> 143

Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 4

<400> 144

Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 5

<400> 145

Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 6

<400> 146

Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 7

<400> 147

Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P1 8

<400> 148

Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 1

<400> 149

Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr

1

5

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 2

<400> 150

Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 3

<400> 151

Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 4

<400> 152

Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 5

<400> 153

His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 6

<400> 154

Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 7

<400> 155

Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P2 8

<400> 156

Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P3 1

<400> 157

Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp
1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 2

<400> 158

Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu
1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> SMQGLKDEK

<400> 159

Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys
1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 4

<400> 160

Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val
1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 5

<400> 161

Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala
1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 6

<400> 162

Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu
1 5

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 7

<400> 163

Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu
1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P3 8

<400> 164

Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val
1 5

<210> 165

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P6 1

<400> 165

Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys
1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P6 2

<400> 166

Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp
1 5

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P6 3

<400> 167

Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His
1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P6 4

<400> 168

Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg
1 5

<210> 169

<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P6 5

<400> 169

Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P6 6

<400> 170

Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P6 7

<400> 171

Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P6 8

<400> 172

Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe
1 5

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 1

<400> 173

Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 2

<400> 174

Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 3

<400> 175

Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 4

<400> 176

Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val

1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 5

<400> 177

Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 6

<400> 178

Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 7

<400> 179

Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu
1 5

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P7 8

<400> 180

Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P8 1

<400> 181

Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P8 2

<400> 182

Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P8 3

<400> 183

Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn
1 5

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> CRC-P8 4

<400> 184

Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe
1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P8 5

<400> 185

Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe
1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P8 6

<400> 186

Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P8 7

<400> 187

Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu
1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Искусственная последовательность

<220>

<223> CRC-P8 8

<400> 188

Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg

1

5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ прогнозирования частоты ответа цитотоксических Т-лимфоцитов и/или частоты ответа Т-хелперов конкретной или заданной популяции людей на введение полипептида или на введение фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, который включает
 - (i) выбор или определение релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I и/или генотипом HLA класса II;
 - (ii) определение для каждого субъекта в смоделированной популяции людей того, будет ли полипептид или полипептиды совместно содержать
 - (a) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, и/или
 - (b) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, и
 - (iii) прогнозирование того
 - A. что частота ответа цитотоксических Т-лимфоцитов указанной популяции людей, в которой большая доля смоделированной популяции людей соответствует требованиям этапа (ii)(a), прогнозирует большую частоту ответа цитотоксических Т-лимфоцитов в указанной популяции людей; и/или
 - B. что частота ответов Т-хелперов указанной популяции людей, в которой большая доля смоделированной популяции людей соответствует требованиям этапа (ii)(b), прогнозирует большую частоту ответов Т-хелперов в указанной популяции людей.
2. Способ прогнозирования частоты клинического ответа конкретной или заданной популяции людей на введение фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, который включает
 - (i) выбор или определение релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I;
 - (ii) определение

(a) для каждого субъекта в смоделированной популяции людей, содержит ли один или более полипептидов активного ингредиента совместно по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, при этом необязательно по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности содержатся в аминокислотной последовательности двух разных полипептидных антигенов, на которые таргетирован полипептид (полипептиды) активного ингредиента;

(b) в смоделированной популяции среднего количества полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая

А. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов в смоделированной популяции, и

В. содержится в аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов) активного ингредиента, и/или

(c) в смоделированной популяции среднего количества экспрессируемых полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая

А. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов в смоделированной популяции, и

В. содержится в аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов) активного ингредиента, и

(iii) прогнозирование частоты клинического ответа указанной популяции людей, при этом большая доля смоделированной популяции людей соответствует требованиям этапа (ii)(a), или более высокое среднее количество полипептидов-мишеней на этапе (ii)(b), или более высокое среднее количество экспрессируемых полипептидов-мишеней на этапе (ii)(c) прогнозирует более высокую частоту клинического ответа в указанной популяции людей.

3. Способ по п. 1 или п. 2, дополнительно включающий в себя повторение способа для одного или более дополнительных полипептидов, фармацевтических композиций, наборов или панелей полипептидов, и ранжирование полипептидов, фармацевтических композиций, наборов или панелей полипептидов в соответствии с частотой их

прогнозируемого ответа цитотоксического Т-лимфоцита, Т-хелпера и/или клинического ответа в указанной конкретной или заданной популяции людей.

4. Способ по любому из пп. 1-3, дополнительно включающий выбор или рекомендуемое лечение субъекта, нуждающегося в этом, путем введения одного или более полипептидов или фармацевтических композиций полипептидов одного или более наборов или панелей полипептидов, на основании их прогнозируемой частоты ответа или рейтинга частоты ответа.
5. Способ по п. 4, в котором
 - (a) полипептид, фармацевтическая композиция, набор или панель полипептидов, имеющий высокую спрогнозированную частоту ответа или рейтинг частоты ответа, выбран или рекомендован для индуцирования терапевтического иммунного ответа у субъекта; или
 - (b) полипептид, фармацевтическая композиция, набор или панель полипептидов, имеющий низкую спрогнозированную частоту ответа или рейтинг частоты ответа, выбран или рекомендован для недопущения токсического иммунного ответа.
6. Способ по п. 4 или п. 5, дополнительно включающий введение субъекту одного или более из выбранных или рекомендованных полипептидов или фармацевтических композиций, или полипептидов из одного или более наборов или панелей полипептидов.
7. Способ лечения субъекта-человека, нуждающегося в нем, включающий введение субъекту одного или более полипептидов или фармацевтических композиций, которые были выбраны или рекомендованы для лечения субъекта с использованием способа по п. 4 или п. 5.
8. Способ составления или получения полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта в конкретной или заданной популяции людей, при этом способ включает в себя
 - (i) выбор или определение
 - (a) релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I и/или генотипом HLA класса II, или
 - (b) одной релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса I, и одной

релевантной смоделированной популяции людей, включающей множество субъектов, каждый из которых определен генотипом HLA класса II;

- (ii) идентификацию фрагмента из вплоть до 50 последовательных аминокислот полипептидного антигена-мишени, состоящего из или содержащего
 - A. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов;
 - B. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов, или
 - C. Т-лимфоцитарный эпитоп, способный, у большого процента субъектов смоделированной популяции, отобранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса I, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I отдельных субъектов, и Т-лимфоцитарный эпитоп, способный у большого процента субъектов смоделированной популяции, отобранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II отдельных субъектов;
- (iii) если полипептидный фрагмент, выбранный на этапе (ii), представляет собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, необязательно выбор более длинного фрагмента полипептидного антигена-мишени, причем более длинный фрагмент содержит аминокислотную последовательность или состоит из аминокислотной последовательности, которая
 - F. содержит фрагмент, выбранный на этапе (ii), и
 - G. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с молекулой HLA класса II, у высокого процента субъектов смоделированной популяции, выбранной или определенной на этапе (i), определяемых генотипом HLA класса II, связывающийся с по меньшей мере тремя или с наиболее возможными молекулами HLA класса II отдельных субъектов; и
- (iv) составление или получение полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, который содержит один или более фрагментов полипептида, идентифицированных на этапе (ii) или на этапе (iii), при этом необязательно фрагмент полипептида фланкирован на N- и/или C- конце

дополнительными аминокислотами, не являющимися частью последовательности полипептидного антигена-мишени.

9. Способ по п. 8, включающий идентификацию одного или более дополнительных фрагментов того же или одного или более других полипептидных антигенов-мишеней, в котором каждый фрагмент полипептида представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II по меньшей мере одного субъекта в смоделированной популяции; и ранжирование фрагментов по
- (i) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые экспрессируют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с фрагментом;
 - (ii) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые, как прогнозируется, экспрессируют как полипептидный антиген-мишень, содержащий фрагмент, так и по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с фрагментом;
 - (iii) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые экспрессируют по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с фрагментом;
 - (iv) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые, как прогнозируется, экспрессируют как полипептидный антиген-мишень, содержащий фрагмент, так и по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с фрагментом;
 - (v) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые экспрессируют по меньшей мере три молекулы HLA класса I и по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с фрагментом, или
 - (vi) процентному отношению субъектов в смоделированной популяции, которые, как прогнозируется, экспрессируют как полипептидный антиген-мишень, содержащий фрагмент, так и по меньшей мере три молекулы HLA класса I и по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с фрагментом.
10. Способ по п. 9, включающий выбор одного или более фрагментов полипептида на основании их рейтинга, и составление или получение полипептида, включающего один или более выбранных фрагментов полипептида, или полинуклеиновой кислоты, кодирующей один или более выбранных фрагментов полипептида.

11. Способ по любому из пп. 8-10, дополнительно включающий составление или получение полипептида, панели полипептидов или фармацевтической композиции или набора, содержащего один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, при этом полипептид (полипептиды) или полипептиды активного ингредиента содержит по меньшей мере два фрагмента полипептида, необязательно между 2 и 15 фрагментами полипептида, выбранных в соответствии со способом по п. 8 или п. 10.
12. Способ по п. 11, в котором два или более, или каждый из фрагментов происходят от разных полипептидных антигенов-мишеней, необязательно, разных полипептидных антигенов-мишеней, выбранных из антигенов, приведенных в таблицах 2-6, и/или разных ассоциированных с раком антигенов, необязательно, причем один или более или каждый из ассоциированных с раком антигенов представляют собой СТА.
13. Способ по п. 11 или п. 12, в котором два или более, или каждый из фрагментов расположены в полипептиде конец в конец.
14. Способ по п. 13, дополнительно включающий скрининг всех эпитопов, образованных на стыке между какими-либо двумя из выбранных фрагментов полипептидов, расположенных конец в конец в одном полипептиде, для элиминирования полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность неоэпитопа, которая
 - (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;
 - (ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, у большего, чем пороговый, процента субъектов-людей с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I, экспрессируемыми отдельными субъектами;
 - (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).
15. Способ по любому из пп. 8-14, в котором один или более полипептидов были подвергнуты скринингу для элиминирования полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность, которая
 - (i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или
 - (ii) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

16. Способ индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, включающий составление или получение полипептида, панели полипептидов, полинуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид, или фармацевтической композиции или набора для применения в указанной конкретной или заданной популяции людей, в соответствии со способом по одному из пп. 8-15, и введение полипептида (полипептидов), полинуклеиновой кислоты, фармацевтической композиции или полипептидов активного ингредиента из набора субъекту.
17. Полипептид, панель полипептидов, полинуклеиновая кислота, фармацевтическая композиция или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, в котором полипептид, панель полипептидов, полинуклеиновая кислота, фармацевтическая композиция или набор составлены или получены в соответствии со способом по любому из пп. 8-16, для использования в указанной конкретной или заданной популяции людей, и при этом композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.
18. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта конкретной или заданной популяции людей, в котором фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй и, необязательно, один или более дополнительных полипептидов, при этом каждый полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10% субъектов в конкретной или заданной популяции, причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.
19. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования в способе индуцирования иммунного ответа у субъекта-человека, в котором фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый участок и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, при этом каждый участок содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный

эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I по меньшей мере у 10% субъектов в конкретной или заданной популяции, причем Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

20. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования по п. 18 или 19, причем аминокислотная последовательность одного или более, или каждого из Т-лимфоцитарных эпитопов происходит от полипептида, выбранного из антигенов, перечисленных в таблицах 2-6, или представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, при этом необязательно один или более, или каждый из ассоциированных с опухолью антигенов представляет собой СТА.
21. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования по п. 18-20, причем аминокислотная последовательность двух или более, или каждого из Т-лимфоцитарных эпитопов происходит от другого полипептида, выбранного из антигенов, перечисленных в таблицах 2-6, и/или других ассоциированных с опухолью антигенов, при этом необязательно один или более, или каждый из ассоциированных с опухолью антигенов представляют собой СТА.
22. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в котором фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй пептид и, необязательно, один или более дополнительных пептидов, причем каждый пептид содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при этом по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих раком, одновременно
 - iii экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и
 - iv имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом;причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных пептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая

композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

23. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для использования в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, в котором фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, причем каждый участок содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при этом по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих раком, одновременно

(а) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(b) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом;

причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются один от другого, и при этом

фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

24. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для применения в способе лечения рака, выбранного из колоректального рака, рака молочной железы, яичника, меланомы, немеланомного рака кожи, рака легких, предстательной железы, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинской лимфомы, лейкемии, рака поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря, гортани, глотки, миеломы, рака носоглотки, лимфомы Ходжкина, рака тестикул и саркомы Капоши у субъекта, нуждающегося в лечении, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй полипептид и, необязательно, один или более дополнительных полипептидов, причем каждый полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при этом по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих указанным раком, одновременно

(a) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(с) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных пептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

25. Фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор для применения в способе лечения рака, выбранного из колоректального рака, рака молочной железы, яичника, меланомы, немеланомного рака кожи, рака легких, предстательной железы, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинской лимфомы, лейкемии, рака поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря, гортани, глотки, миеломы, рака носоглотки, лимфомы Ходжкина, рака тестикул и саркомы Капоши у субъекта, нуждающегося в лечении, при этом фармацевтическая композиция, панель полипептидов или набор содержит полипептид активного ингредиента, содержащий первый и второй участок и, необязательно, один или более дополнительных участков, причем каждый участок содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при этом по меньшей мере 10% субъектов-людей, страдающих указанным раком, одновременно

(a) экспрессируют ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из антигенов, перечисленных в таблице 2, который содержит указанный Т-лимфоцитарный эпитоп, и

(b) имеют по меньшей мере три молекулы HLA класса I, способные связываться с указанным Т-лимфоцитарным эпитопом; причем указанный Т-лимфоцитарный эпитоп первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных полипептидов отличаются один от другого, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

26. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий введение субъекту полипептида, панели полипептидов, фармацевтической композиции или

полипептидов активного ингредиента из набора в соответствии с любым из пп. 17-25, причем определено, что субъект экспрессирует по меньшей мере три молекулы HLA класса I и/или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с полипептидом или с одним или более из полипептидов активного ингредиента фармацевтической композиции или набора.

27. Способ по п. 26, в котором определено, что субъект экспрессирует по меньшей мере три молекулы HLA класса I и/или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с пороговым минимальным количеством разных Т-лимфоцитарных эпитопов полипептида, или полипептидами активного ингредиента фармацевтической композиции или набора.
28. Способ по п. 26 или п. 27, в котором определено, что полипептиды активного ингредиента фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов совместно содержат по меньшей мере две разных последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, при этом необязательно по меньшей мере две разных аминокислотных последовательности содержат аминокислотную последовательность из двух разных полипептидных антигенов, являющихся мишенью полипептида (полипептидов) активного ингредиента.
29. Способ по любому из пп. 26-28, в котором определено, что фармацевтическая композиция имеет более высокую, чем пороговое минимальное значение, вероятность индуцирования клинического ответа у субъекта, при этом более высокой вероятности клинического ответа соответствует один или более из следующих факторов:
 - (a) наличие в полипептиде (полипептидах) активного ингредиента большего количества аминокислотных последовательностей и/или разных аминокислотных последовательностей, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта;
 - (b) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно
 - A. содержится в полипептиде активного ингредиента и
 - B. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта; при этом необязательно полипептидные антигены-мишени экспрессируются у субъекта, кроме того,

необязательно полипептидные антигены-мишени имеются в одном или более образцах, полученных от субъекта;

(с) более высокая вероятность того, что субъект экспрессирует полипептидные антигены-мишени, необязательно, пороговое количество полипептидных антигенов-мишеней и/или необязательно полипептидные антигены-мишени, которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно

А. содержится в полипептиде активного ингредиента и

В. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта, и/или

(d) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которые, как прогнозируется, экспрессирует субъект, необязательно, большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которые субъект экспрессирует с пороговой вероятностью, и/или необязательно полипептидные антигены-мишени, которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно

А. содержится в полипептиде активного ингредиента и

В. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта.

30. Способ по п. 29, в котором вероятность клинического ответа была определена способом, включающим

(i) идентификацию того, какие полипептидные антигены, являющиеся мишенью полипептида (полипептидов) активного ингредиента, содержат аминокислотную последовательность, которая одновременно

А. содержится в полипептиде активного ингредиента и

В. представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта;

(ii) использование данных об экспрессии в популяции для каждого антигена, идентифицированного на этапе (i), для определения вероятности того, что субъект экспрессирует один или более антигенов, идентифицированных на этапе (i), которые совместно содержат по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности этапа (i), и

(iii) определение вероятности того, что субъект будет иметь клинический ответ на назначение введения фармацевтической композиции, набора или панели

полипептидов, при этом более высокая вероятность, определенная на этапе (ii), соответствует более вероятному клиническому ответу.

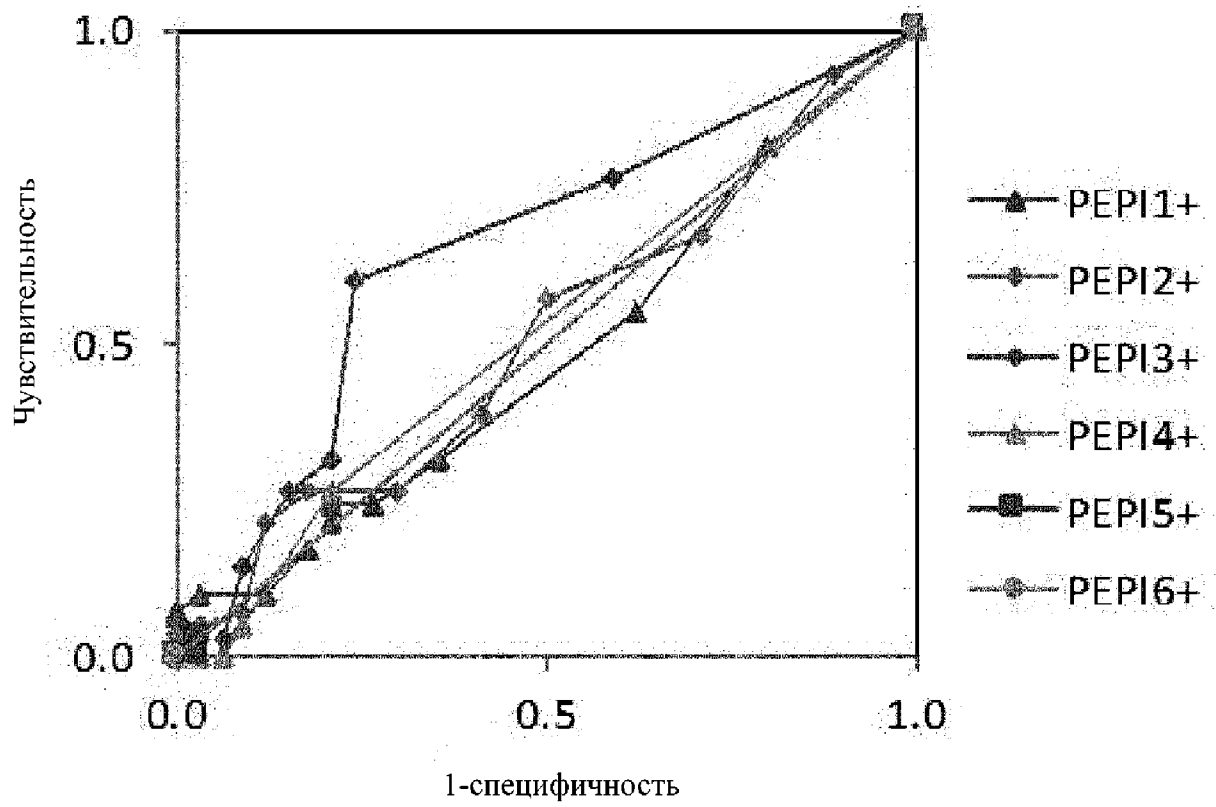
31. Система, содержащая

(a) модуль памяти, выполненный с возможностью хранения данных, включающих генотипы HLA класса I и/или класса II каждого субъекта из смоделированной популяции субъектов-людей; и аминокислотную последовательность одного или более тестируемых полипептидов; при этом смоделированная популяция является репрезентативной для тестируемой заданной популяции людей, и

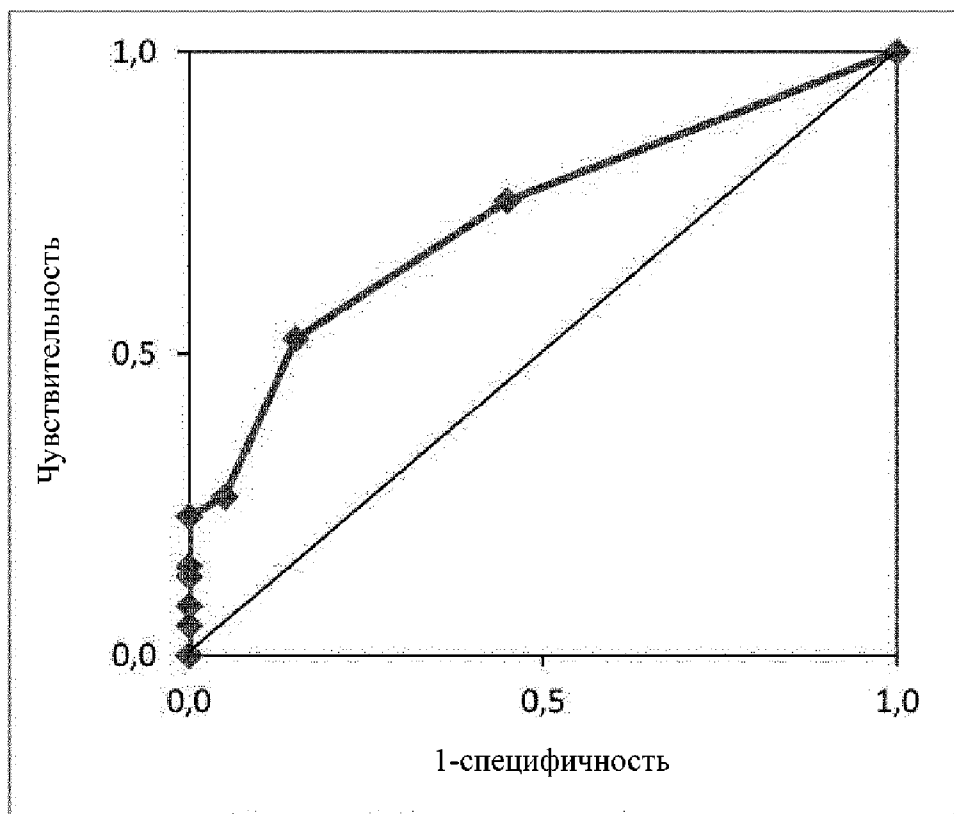
(b) вычислительный модуль, выполненный с возможностью идентификации и/или количественного определения аминокислотных последовательностей в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса I каждого субъекта в смоделированной популяции, и/или аминокислотными последовательностями в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса II каждого субъекта в смоделированной популяции.

32. Система по п. 31, дополнительно содержащая

- (c) модуль вывода данных, выполненный с возможностью отображения
- (i) прогноза частоты ответа цитотоксических Т-лимфоцитов и/или частоты ответа Т-хелперов тестируемой заданной популяции людей на введение одного или более полипептидов или одной или более фармацевтических композиций, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, или
 - (ii) прогноза частоты клинического ответа тестируемой заданной популяции людей на способ лечения, включающий введение одной или более фармацевтических композиций, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов



ФИГ. 1



ФИГ. 2

A

ID пациента	№ эпитопа/пулы HPV-16 Е6													№ эпитопа/пулы HPV-16 Е7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
	1-14	1-15	2-14	3-14	4-14	5-14	6-14	7-14	8-14	9-14	10-14	11-14	12-14	13-14	14-14	15-14	16-14	17-14	18-14	19-14	20-14	21-14	22-14	23-14	24-14	25-14	26-14	27-14	28-14	29-14	30-14	31-14	32-14	33-14	34-14	35-14	36-14	37-14	38-14	39-14	40-14	41-14	42-14	43-14	44-14	45-14	46-14	47-14	48-14	49-14	50-14	51-14	52-14	53-14	54-14	55-14	56-14	57-14	58-14	59-14	60-14	61-14	62-14	63-14	64-14	65-14	66-14	67-14	68-14	69-14	70-14	71-14	72-14	73-14	74-14	75-14	76-14	77-14	78-14	79-14	80-14	81-14	82-14	83-14	84-14	85-14	86-14	87-14	88-14	89-14	90-14	91-14	92-14	93-14	94-14	95-14	96-14	97-14	98-14	99-14	100-14	101-14	102-14	103-14	104-14	105-14	106-14	107-14	108-14	109-14	110-14	111-14	112-14	113-14	114-14	115-14	116-14	117-14	118-14	119-14	120-14	121-14	122-14	123-14	124-14	125-14	126-14	127-14	128-14	129-14	130-14	131-14	132-14	133-14	134-14	135-14	136-14	137-14	138-14	139-14	140-14	141-14	142-14	143-14	144-14	145-14	146-14	147-14	148-14	149-14	150-14	151-14	152-14	153-14	154-14	155-14	156-14	157-14	158-14	159-14	160-14	161-14	162-14	163-14	164-14	165-14	166-14	167-14	168-14	169-14	170-14	171-14	172-14	173-14	174-14	175-14	176-14	177-14	178-14	179-14	180-14	181-14	182-14	183-14	184-14	185-14	186-14	187-14	188-14	189-14	190-14	191-14	192-14	193-14	194-14	195-14	196-14	197-14	198-14	199-14	200-14	201-14	202-14	203-14	204-14	205-14	206-14	207-14	208-14	209-14	210-14	211-14	212-14	213-14	214-14	215-14	216-14	217-14	218-14	219-14	220-14	221-14	222-14	223-14	224-14	225-14	226-14	227-14	228-14	229-14	230-14	231-14	232-14	233-14	234-14	235-14	236-14	237-14	238-14	239-14	240-14	241-14	242-14	243-14	244-14	245-14	246-14	247-14	248-14	249-14	250-14	251-14	252-14	253-14	254-14	255-14	256-14	257-14	258-14	259-14	260-14	261-14	262-14	263-14	264-14	265-14	266-14	267-14	268-14	269-14	270-14	271-14	272-14	273-14	274-14	275-14	276-14	277-14	278-14	279-14	280-14	281-14	282-14	283-14	284-14	285-14	286-14	287-14	288-14	289-14	290-14	291-14	292-14	293-14	294-14	295-14	296-14	297-14	298-14	299-14	300-14	301-14	302-14	303-14	304-14	305-14	306-14	307-14	308-14	309-14	310-14	311-14	312-14	313-14	314-14	315-14	316-14	317-14	318-14	319-14	320-14	321-14	322-14	323-14	324-14	325-14	326-14	327-14	328-14	329-14	330-14	331-14	332-14	333-14	334-14	335-14	336-14	337-14	338-14	339-14	340-14	341-14	342-14	343-14	344-14	345-14	346-14	347-14	348-14	349-14	350-14	351-14	352-14	353-14	354-14	355-14	356-14	357-14	358-14	359-14	360-14	361-14	362-14	363-14	364-14	365-14	366-14	367-14	368-14	369-14	370-14	371-14	372-14	373-14	374-14	375-14	376-14	377-14	378-14	379-14	380-14	381-14	382-14	383-14	384-14	385-14	386-14	387-14	388-14	389-14	390-14	391-14	392-14	393-14	394-14	395-14	396-14	397-14	398-14	399-14	400-14	401-14	402-14	403-14	404-14	405-14	406-14	407-14	408-14	409-14	410-14	411-14	412-14	413-14	414-14	415-14	416-14	417-14	418-14	419-14	420-14	421-14	422-14	423-14	424-14	425-14	426-14	427-14	428-14	429-14	430-14	431-14	432-14	433-14	434-14	435-14	436-14	437-14	438-14	439-14	440-14	441-14	442-14	443-14	444-14	445-14	446-14	447-14	448-14	449-14	450-14	451-14	452-14	453-14	454-14	455-14	456-14	457-14	458-14	459-14	460-14	461-14	462-14	463-14	464-14	465-14	466-14	467-14	468-14	469-14	470-14	471-14	472-14	473-14	474-14	475-14	476-14	477-14	478-14	479-14	480-14	481-14	482-14	483-14	484-14	485-14	486-14	487-14	488-14	489-14	490-14	491-14	492-14	493-14	494-14	495-14	496-14	497-14	498-14	499-14	500-14	501-14	502-14	503-14	504-14	505-14	506-14	507-14	508-14	509-14	510-14	511-14	512-14	513-14	514-14	515-14	516-14	517-14	518-14	519-14	520-14	521-14	522-14	523-14	524-14	525-14	526-14	527-14	528-14	529-14	530-14	531-14	532-14	533-14	534-14	535-14	536-14	537-14	538-14	539-14	540-14	541-14	542-14	543-14	544-14	545-14	546-14	547-14	548-14	549-14	550-14	551-14	552-14	553-14	554-14	555-14	556-14	557-14	558-14	559-14	560-14	561-14	562-14	563-14	564-14	565-14	566-14	567-14	568-14	569-14	570-14	571-14	572-14	573-14	574-14	575-14	576-14	577-14	578-14	579-14	580-14	581-14	582-14	583-14	584-14	585-14	586-14	587-14	588-14	589-14	590-14	591-14	592-14	593-14	594-14	595-14	596-14	597-14	598-14	599-14	600-14	601-14	602-14	603-14	604-14	605-14	606-14	607-14	608-14	609-14	610-14	611-14	612-14	613-14	614-14	615-14	616-14	617-14	618-14	619-14	620-14	621-14	622-14	623-14	624-14	625-14	626-14	627-14	628-14	629-14	630-14	631-14	632-14	633-14	634-14	635-14	636-14	637-14	638-14	639-14	640-14	641-14	642-14	643-14	644-14	645-14	646-14	647-14	648-14	649-14	650-14	651-14	652-14	653-14	654-14	655-14	656-14	657-14	658-14	659-14	660-14	661-14	662-14	663-14	664-14	665-14	666-14	667-14	668-14	669-14	670-14	671-14	672-14	673-14	674-14	675-14	676-14	677-14	678-14	679-14	680-14	681-14	682-14	683-14	684-14	685-14	686-14	687-14	688-14	689-14	690-14	691-14	692-14	693-14	694-14	695-14	696-14	697-14	698-14	699-14	700-14	701-14	702-14	703-14	704-14	705-14	706-14	707-14	708-14	709-14	710-14	711-14	712-14	713-14	714-14	715-14	716-14	717-14	718-14	719-14	720-14	721-14	722-14	723-14	724-14	725-14	726-14	727-14	728-14	729-14	730-14	731-14	732-14	733-14	734-14	735-14	736-14	737-14	738-14	739-14	740-14	741-14	742-14	743-14	744-14	745-14	746-14	747-14	748-14	749-14	750-14	751-14	752-14	753-14	754-14	755-14	756-14	757-14	758-14	759-14	760-14	761-14	762-14	763-14	764-14	765-14	766-14	767-14	768-14	769-14	770-14	771-14	772-14	773-14	774-14	775-14	776-14	777-14	778-14	779-14	780-14	781-14	782-14	783-14	784-14	785-14	786-14	787-14	788-14	789-14	790-14	791-14	792-14	793-14	794-14	795-14	796-14	797-14	798-14	799-14	800-14	801-14	802-14	803-14	804-14	805-14	806-14	807-14	808-14	809-14	810-14	811-14	812-14	813-14	814-14	815-14	816-14	817-14	818-14	819-14	820-14	821-14	822-14	823-14	824-14	825-14	826-14	827-14	828-14	829-14	830-14	831-14	832-14	833-14	834-14	835-14	836-14	837-14	838-14	839-14	840-14	841-14	842-14	843-14	844-14	845-14	846-14	847-14	848-14	849-14	850-14	851-14	852-14	853-14	854-14	855-14	856-14	857-14	858-14	859-14	860-14	861-14	862-14	863-14	864-14	865-14	866-14	867-14	868-14	869-14	870-14	871-14	872-14	873-14	874-14	875-14	876-14	877-14	878-14	879-14	880-14	881-14	882-14	883-14	884-14	885-14	886-14	887-14	888-14	889-14	890-14	891-14	892-14	893-14	894-14	895-14	896-14	897-14	898-14	899-14	900-14	901-14	902-14	903-14	904-14	905-14	906-14	907-14	908-14	909-14	910-14	911-14	912-14	913-14	914-14	915-14	916-14	917-14	918-14	919-14	920-14	921-14	922-14	923-14	924-14	925-14	926-14	927-14	928-14	929-14	930-14	931-14	932-14	933-14	934-14	935-14	936-14	937-14	938-14	939-14	940-14	941-14	942-14	943-14	944-14	945-14	946-14	947-14	948-14	949-14	950-14	951-14	952-14	953-14	954-14	955-14	956-14	957-14	958-14	959-14	960-14	961-14	962-14	963-14	964-14	965-14	966-14	967-14	968-14	969-14	970-14	971-14	972-14	973-14	974-14	975-14	976-14	977-14	978-14	979-14	980-14	981-14	982-14	983-14	984-14	985-14	986-14	987-14	988-14	989-14	990-14	991-14	992-14	993-14	994-14	995-14	996-14	997-14	998-14	999-14

B[illegible]

ФИГ. 3

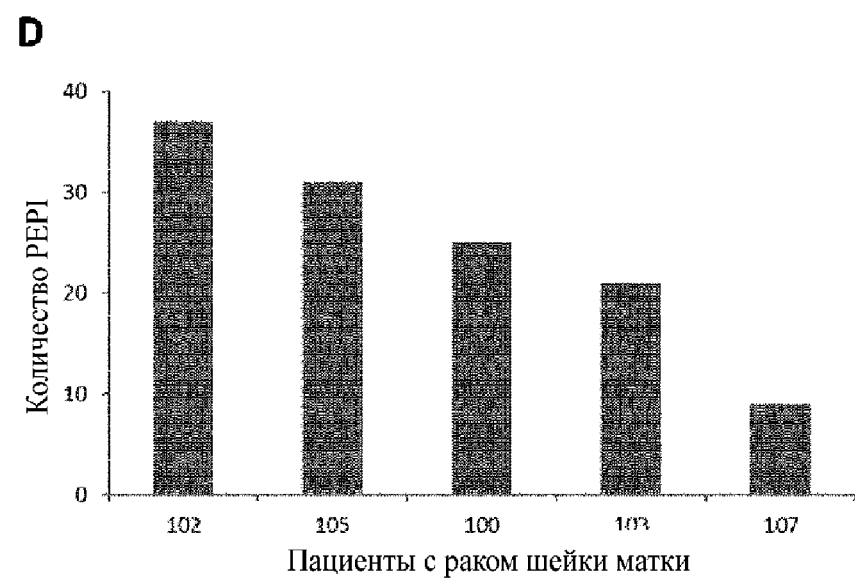
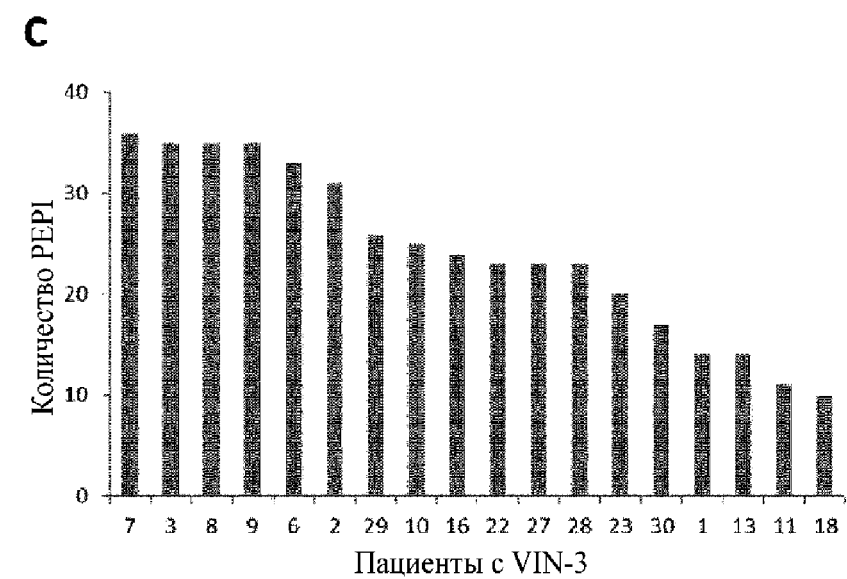
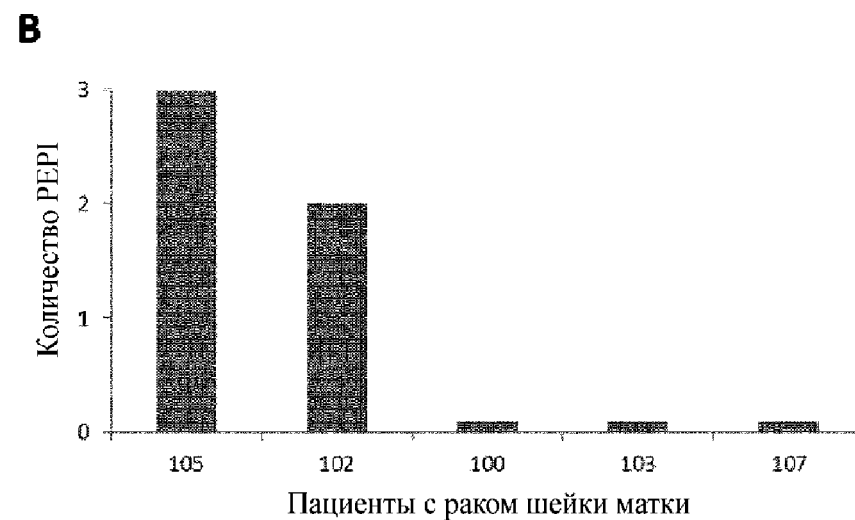
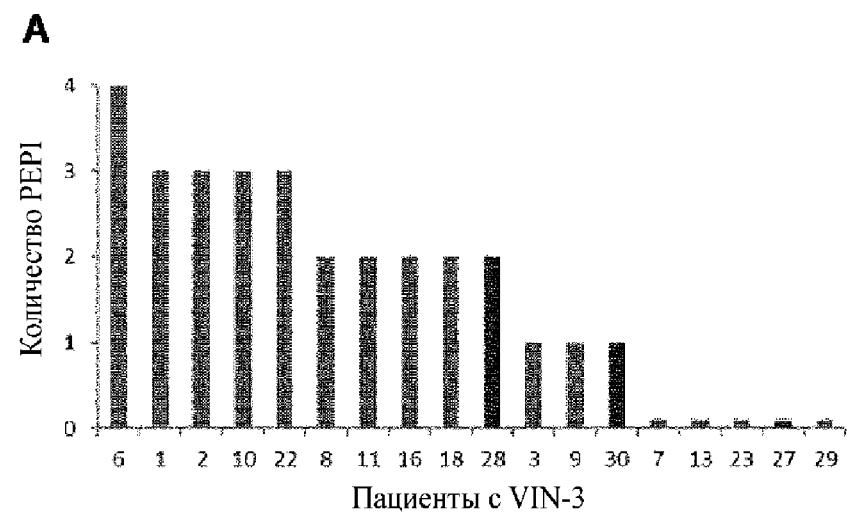
А

ID пациента	№ РЕР1/HPV-16Е6				Е7	
	Е6.1	Е6.2	Е6.3	Е6.4	Е7.1	Е7.2
1	FP			FN	FN	FN
2	FP			FN	FN	
3					FN	
6				FN		
7					FN	
8				FN	FP	
9				FN	FP	
10	FP			FN	FN	
11			FN	FN	FN	
13			FN	FN	FN	FN
16				FN	FP	
18	FP		FN	FN	FN	
22				FN	FN	FN
23	FP			FN	FN	FN
27				FN	FN	FN
28				FN	FN	FN
29	FP			FN	FP	
30	FP	FP	FN	FN	FN	FN
100				FN	FN	
102				FN	FN	
103				FN	FN	FN
105					FN	FN
107			FN	FN	FN	FN

В

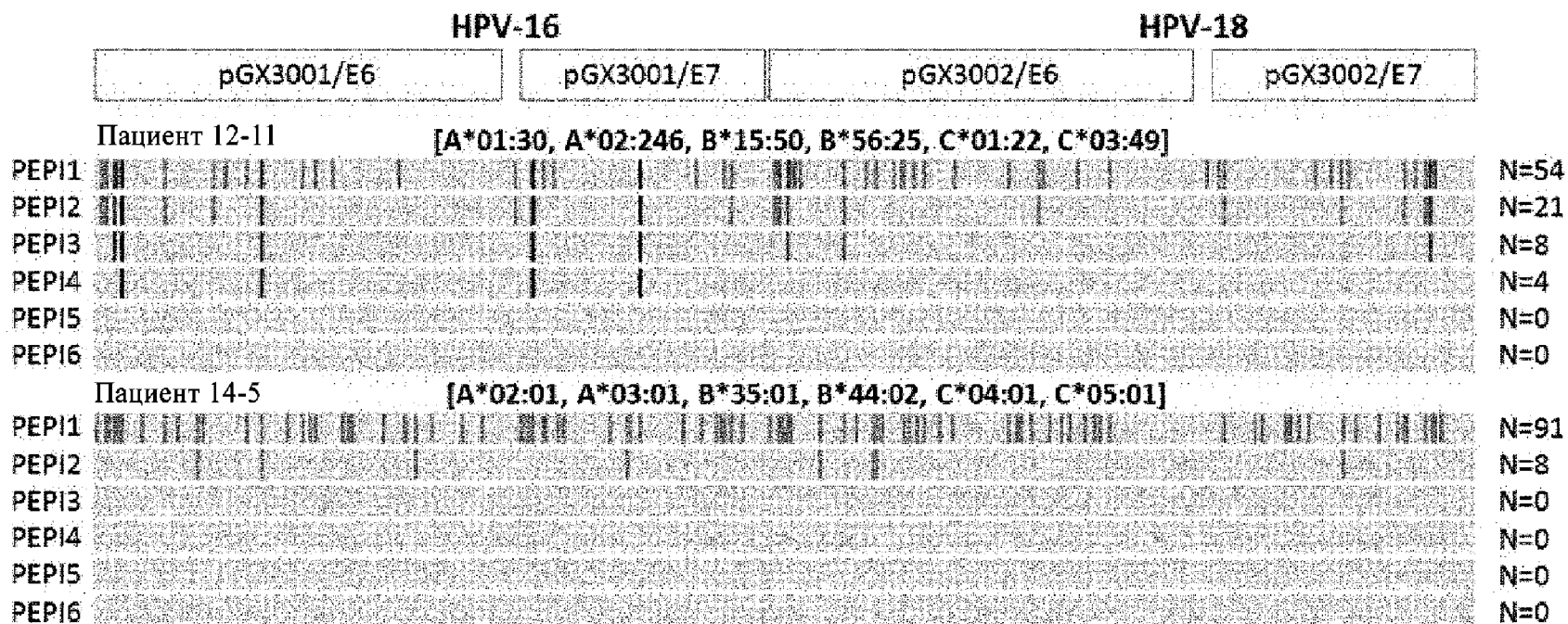
ID пациента	№ эпигенотипов HPV-16 Е6 и Е7					
	Е6.1	Е6.2	Е6.3	Е6.4	Е7.1	Е7.2
1	FP			FN	FP	
2	FP			FN	FN	
3				FN	FP	
6				FN		
7				FN	FP	
8				FN	FP	
9				FN	FP	
10	FP			FN	FP	
11				FN	FP	
13				FN	FN	
16				FN	FN	
18	FP			FN	FN	
22				FN		
23	FP			FN	FP	FP
27				FN		
28				FN	FP	
29	FP			FN	FP	
30	FP	FP	FP	FN	FN	
100				FN	FP	
102				FN		
103				FN	FN	FP
105				FN	FN	FP
107				FN	FP	

ФИГ. 4



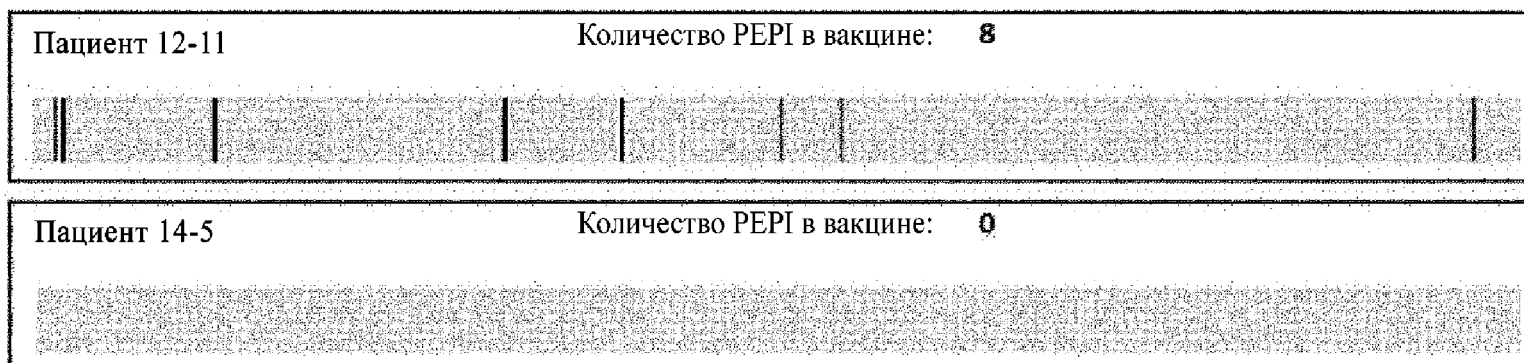
ФИГ. 5

A
B

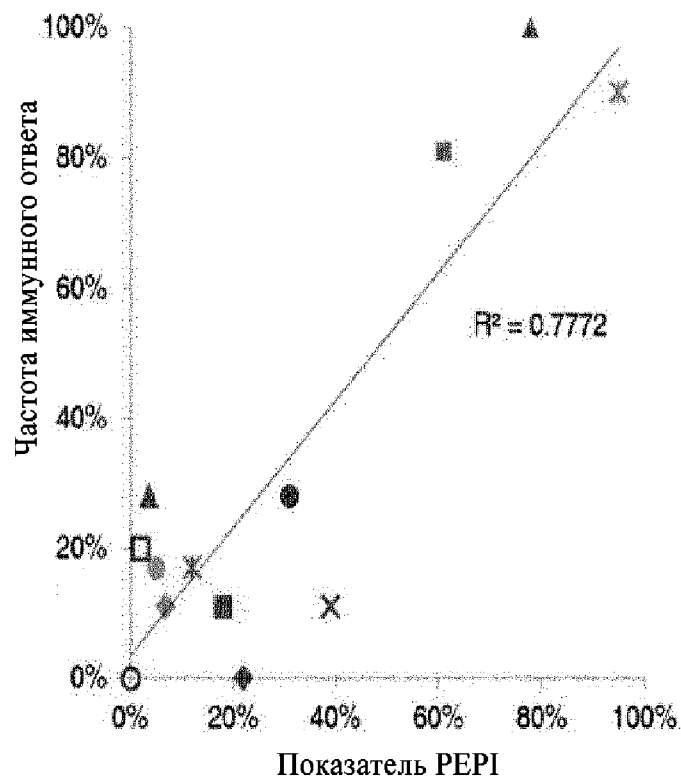


9

C

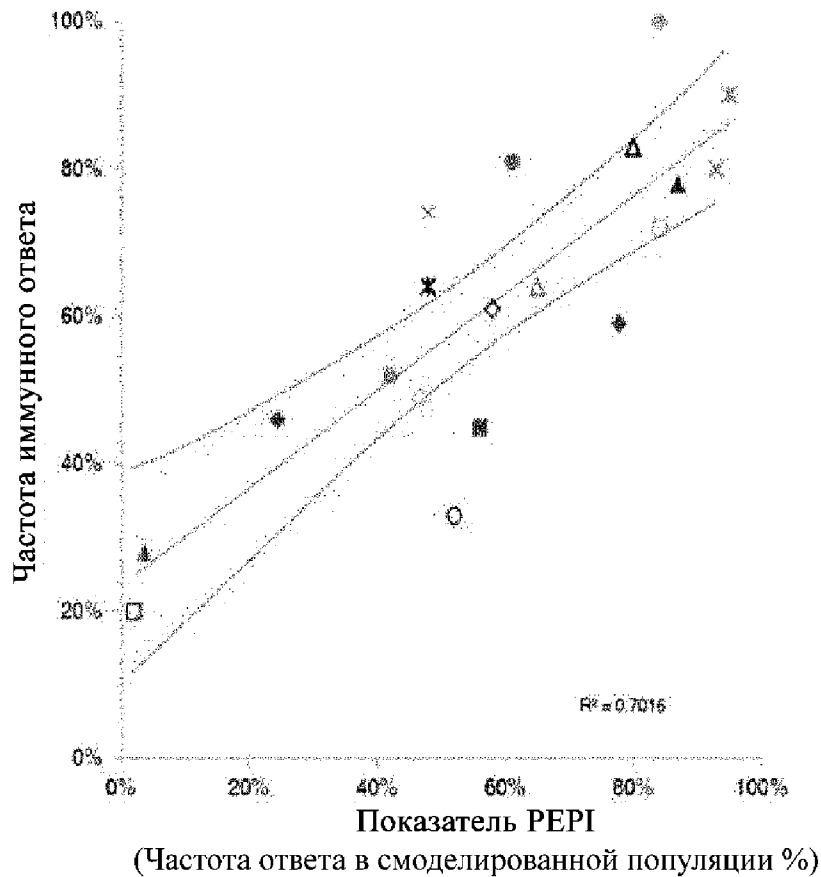


ФИГ. 6



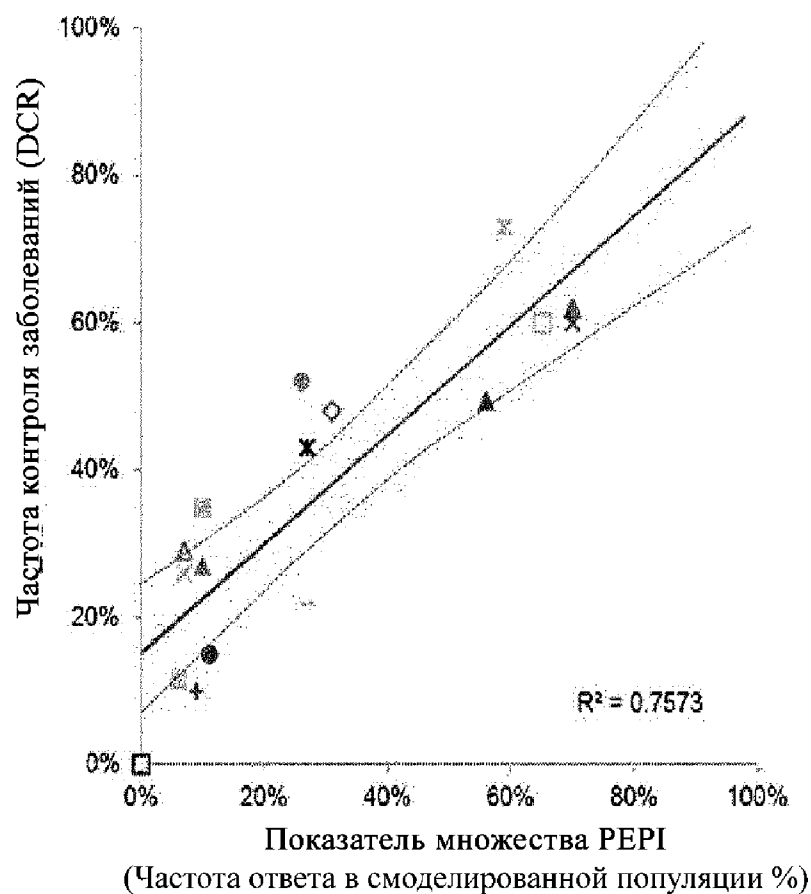
- ◆ MMNLMQPKTQQTYYTD (JUP)
- GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD (ADA17)
- ◆ LKKGADGGKLDGNAKLNRSLK (BAP31)
- × FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP (TOP2A)
- QRPPFSQLHRFLADALNT (DDR1)
- × RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST (Abi-2)
- ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP (ITGB8)
- STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP (Muc-1)
- ▲ YLEPGPVTa (gp-100)
- × MTPGTQSPFFLLLLTLVTVV (Muc-1)
- SSKALQRPV (Bcr-abl)
- ▲ RMFPNAPYL (WT1)
- RMFPNAPYL (WT1, HLA-A*0201)

ФИГ. 7



- StimuVax (адъювант Merck)
- * Вакцина gp100 (Институт им. Слоуна-Кеттеринга)
- IMA901 (фаза I, Immatix)
- ✱ IMA901 (фаза II, Immatix)
- ICT107 (Медицинский центр Cedars-Sinai)
- Вакцина ProstVac (Bavarian Nordic)
- * Synchrotope TA2M (Mannkind Co.)
- MELITAC 12.1 (Центр Исследований рака Фреда Хатчинсона)
- * Вакцина WT1 (Национальный онкологический центр, Токио)
- Ипилимумаб (NY-ESO-1, MSKCC)
- ▲ VGX-3100 (Inovio)
- ✱ HIVIS-1 (Karolinska)
- ImMucin (VaxilBio)
- NY-ESO-1 OLP (Университет Осаки)
- GVX301 (Университет Генуи)
- ▲ Вакцина WT1 (MSKCC)
- ✱ Вакцина WT1 (CBF)
- DPX-0907 (ImmunoVaccine Inc.)
- Пептидная вакцина против меланомы (Вирджинский университет)

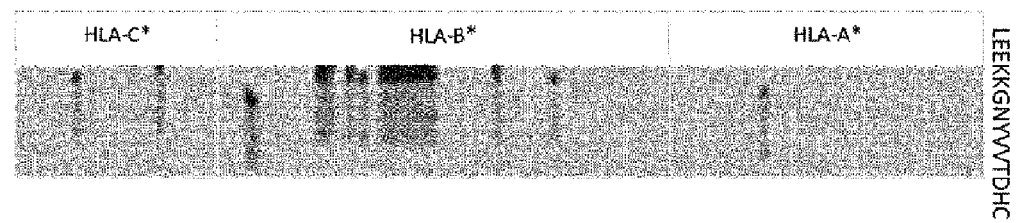
ФИГ. 8



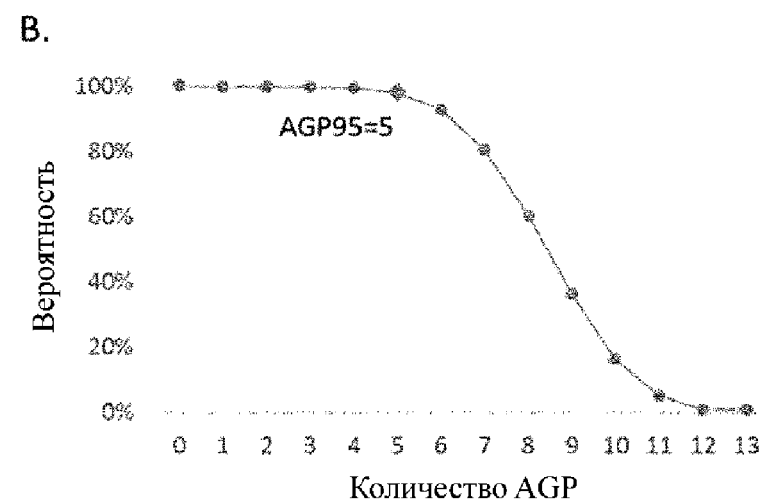
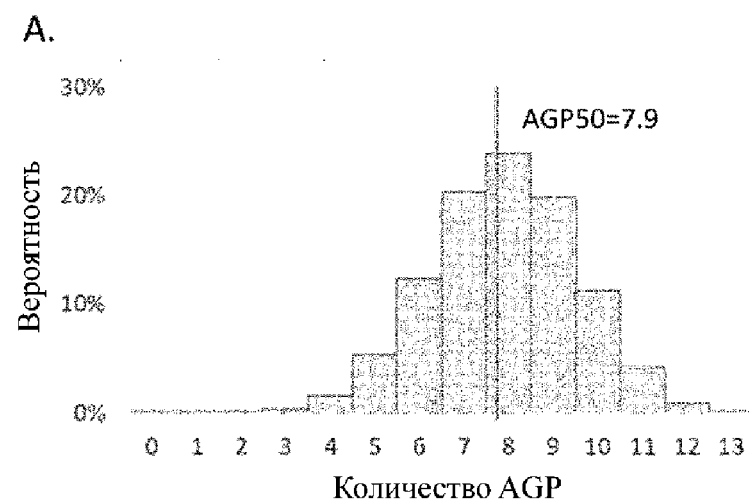
- ✱ IMA901 (фаза I, Immatics)
- ✱ IMA901 (фаза II, Immatics)
- Ипилимумаб (NY-ESO-1, MSKCC)
- ✱ HPV-SLP (Лейденский университет)
- ▲ HPV-SLP (Лейденский университет)
- gp100 - 2 пептида (BMS)
- ✱ ImMucin (VaxilBio)
- StimuVax (адъювант Merck)
- ▲ VGX-3100 (Inovio)[7]
- ◆ TSPP (Сиенский университет)
- ✱ KIF20A-66 пептид (Госпиталь Тибу Токушкай)
- ✱ Пептидная вакцина (Университет Кумамото)
- ✱ Вакцина на основе сыворотки из 7-пептидов (Университет Кинки)
- ▲ GVX301 (Университет Генуи)
- ✱ MAGE-A3 Trojan (Раковый центр Абрамсона)
- ✱ PerCan (Арканзасский университет)
- ✱ Пептидная вакцина против меланомы (Вирджинский университет)

ФИГ. 9

152 аллеля (смоделированная популяция 433 пациентов)

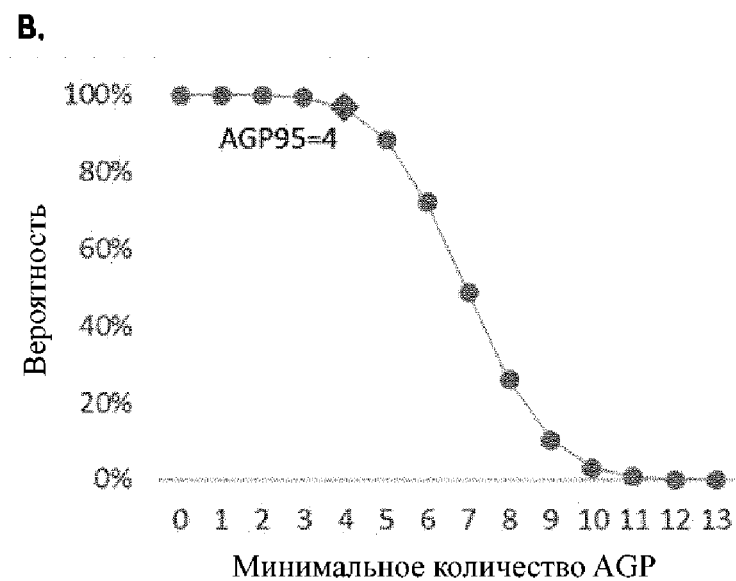
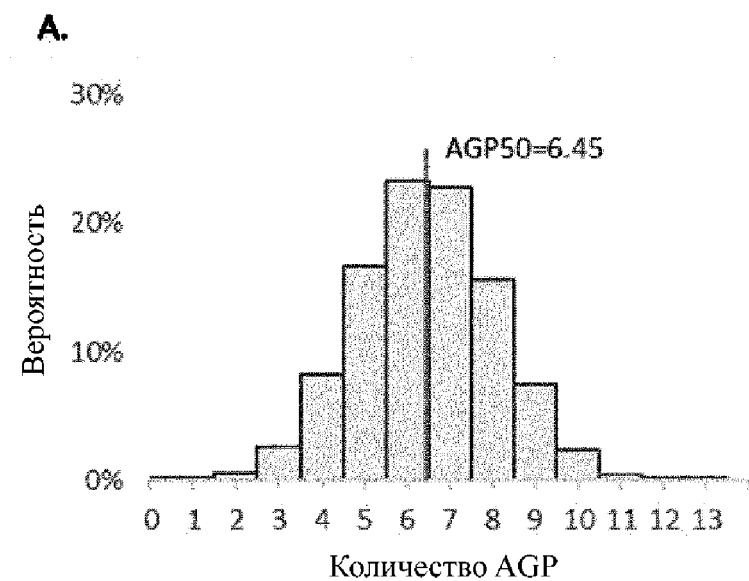


ФИГ. 10

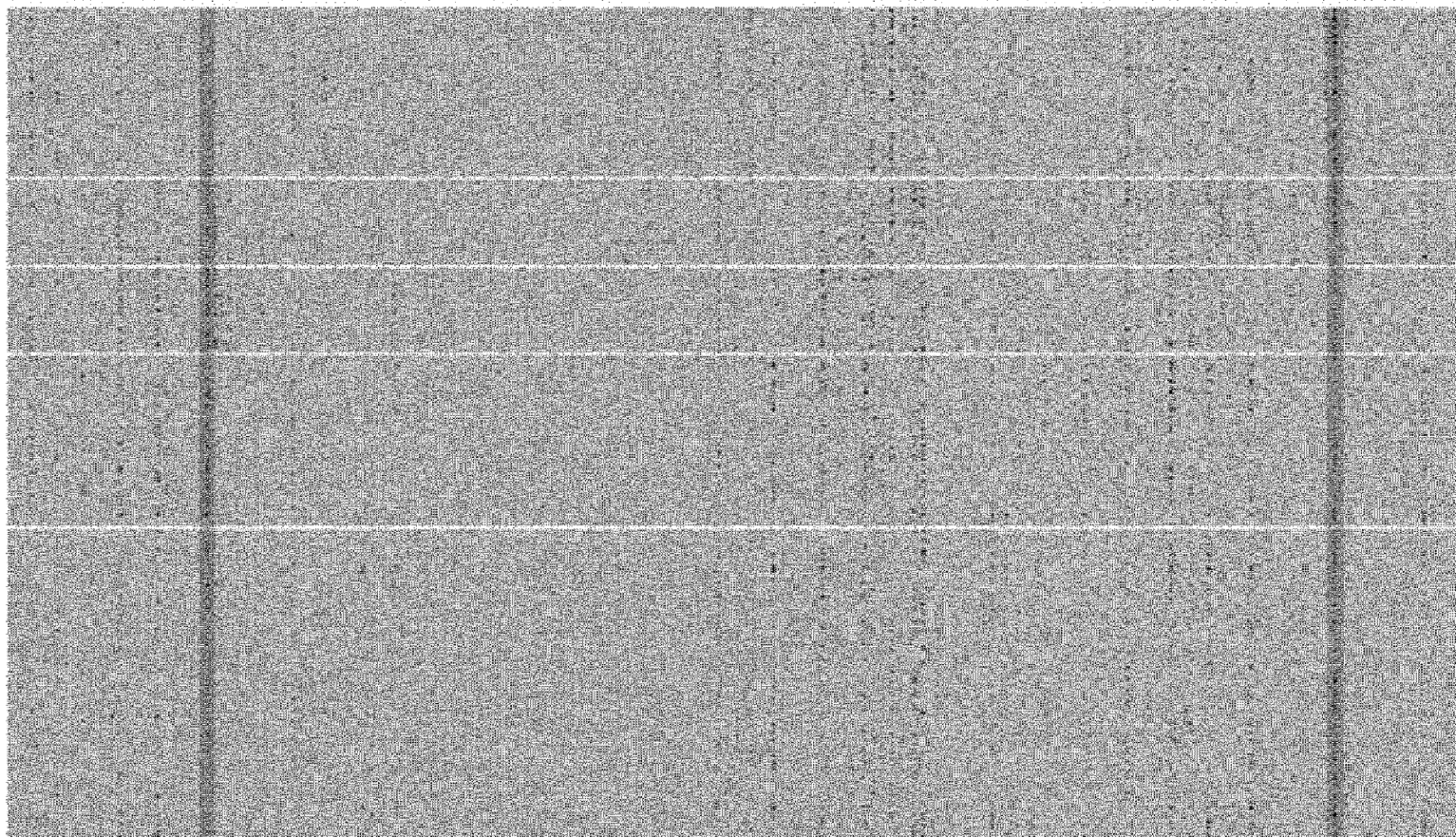


ФИГ. 11



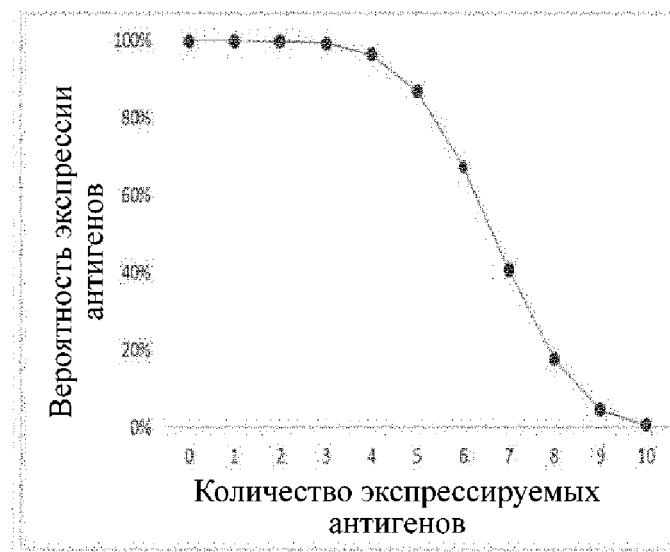


ФИГ. 13



ФИГ. 14

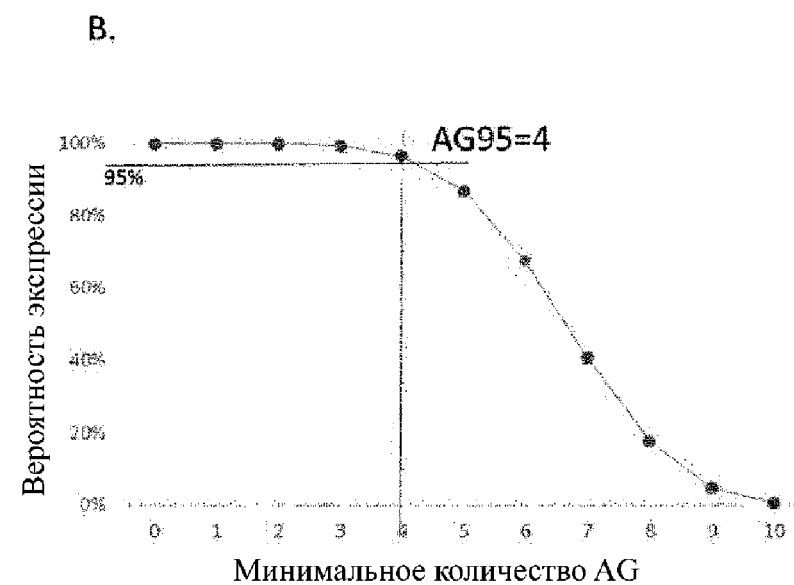
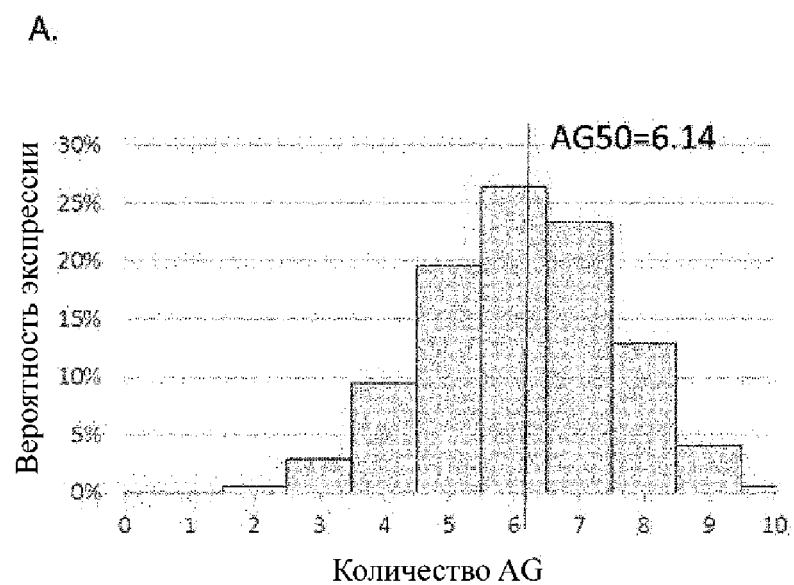
Антигены Раково- тестикулярные антигены	Частота экспрессии Определены из 1053 образцов опухоли
AKAP-4	85%
BORIS	71%
SPAG9	88%
PRAME	55%
NY-SAR-35	48%
MAGE-A9	44%
NY-BR-1	47%
SURVIVIN	71%
MAGE-A11	59%
HOM-TES-85	47%



Заключение

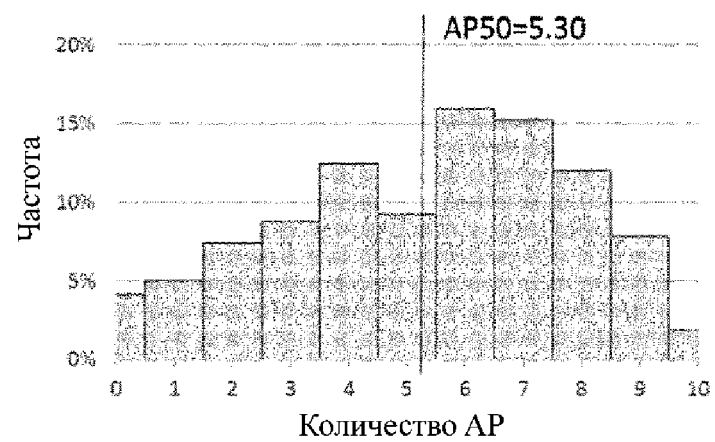
1. 99 % опухолей молочной железы экспрессируют ≥ 3 антигенов
2. Биопсия не требуется

ФИГ. 15

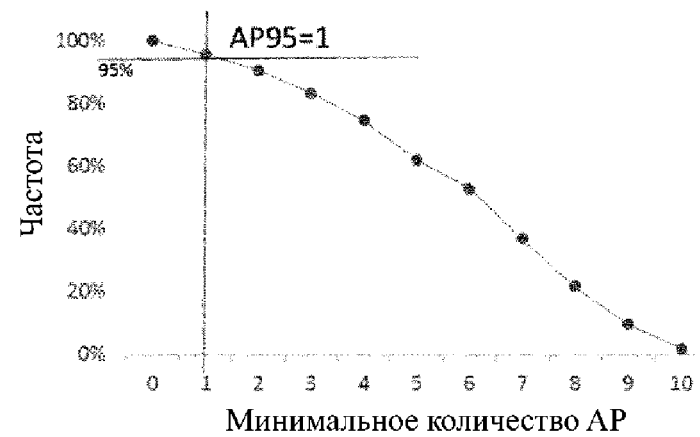


ФИГ. 16

A.

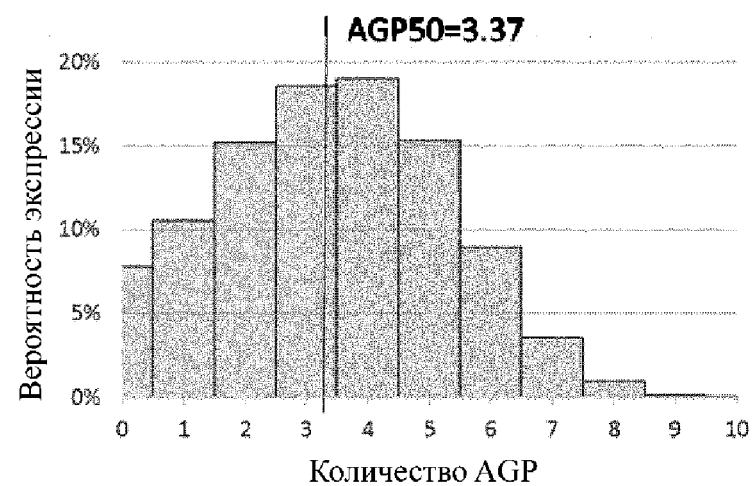


B.

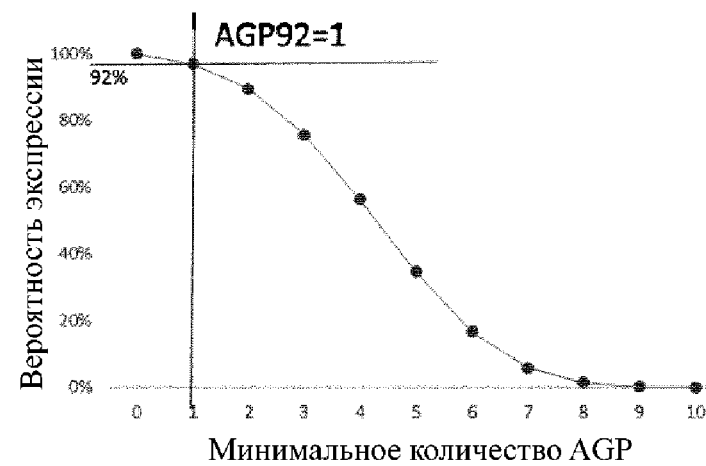


ФИГ. 17

A.



B.

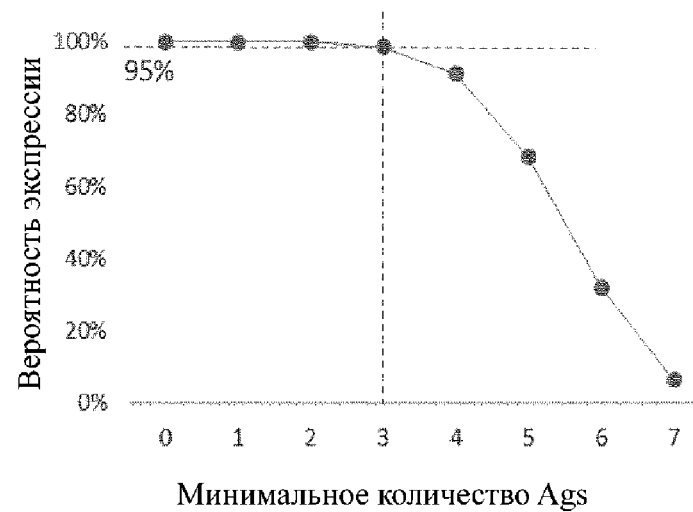


ФИГ. 18

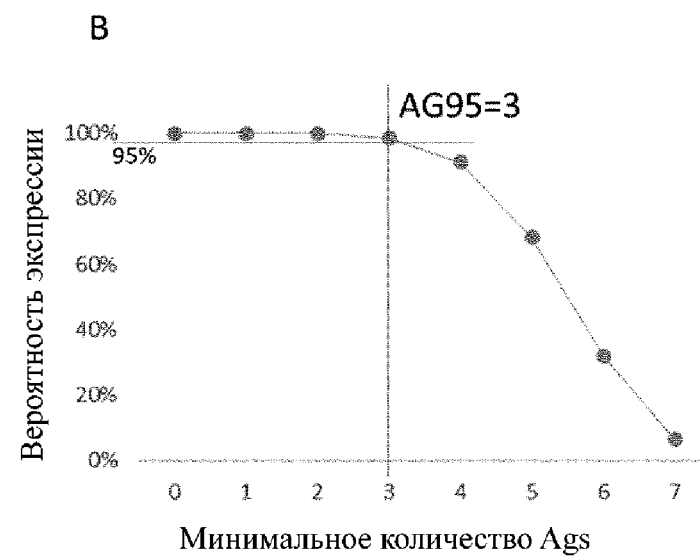
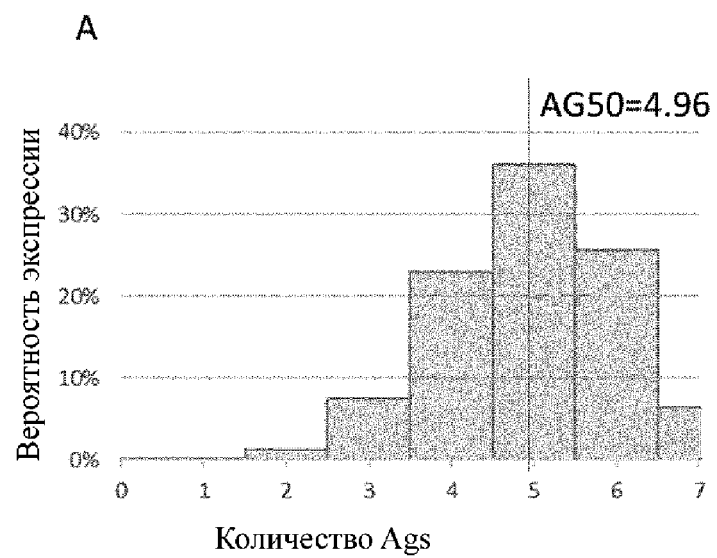
ЧАСТОТЫ ЭКСПРЕССИИ
АНТИГЕНОВ-МИШЕНЕЙ
POLYPER1018 В CRC

TSP50	89.47%
EpCAM	88.35%
Survivin	87.28%
CAGE1	74.47%
SPAG9	74.36%
FBXO39	38.60%
MAGE-A8	43.75%

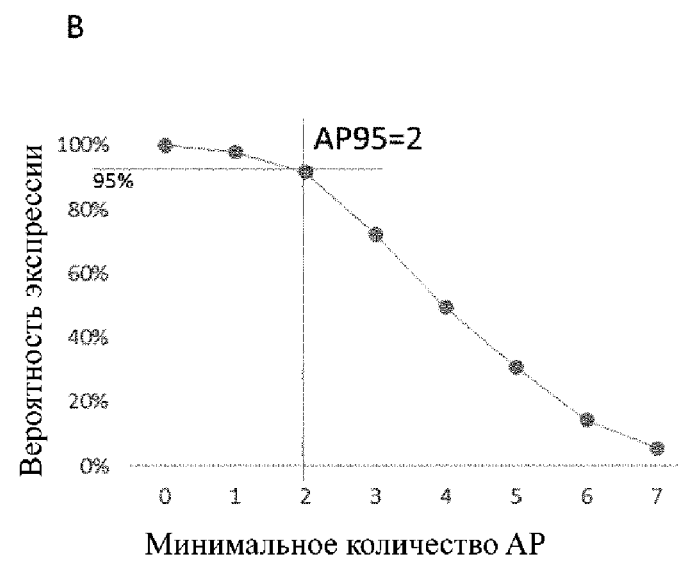
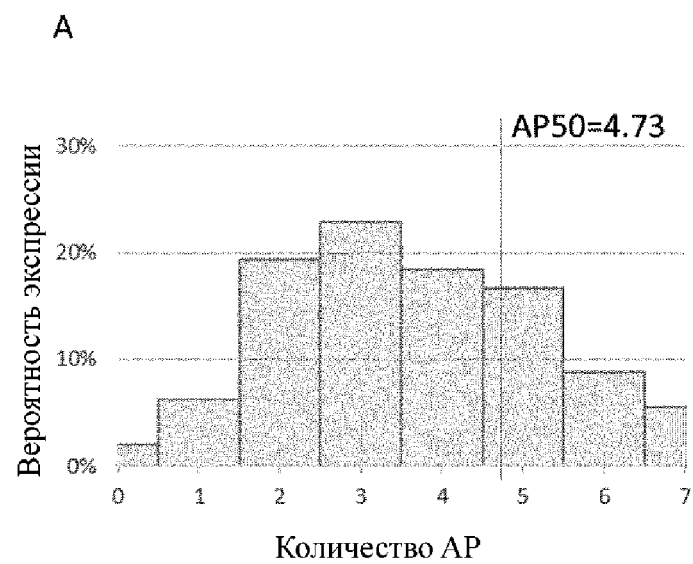
ВЕРОЯТНОСТЬ ЭКСПРЕССИИ
АНТИГЕНОВ-МИШЕНЕЙ
POLYPER1018 В CRC



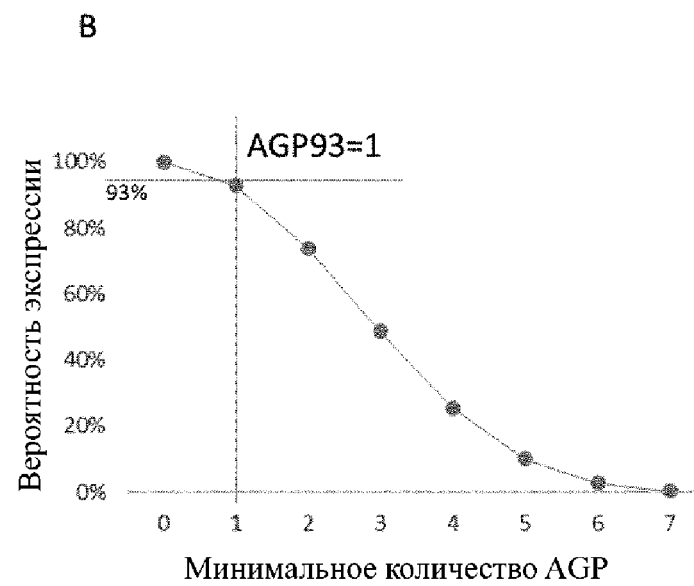
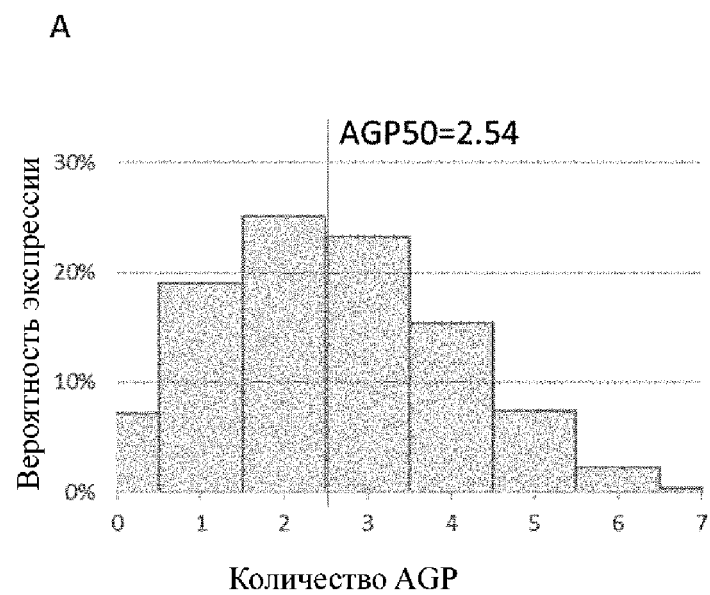
ФИГ. 19



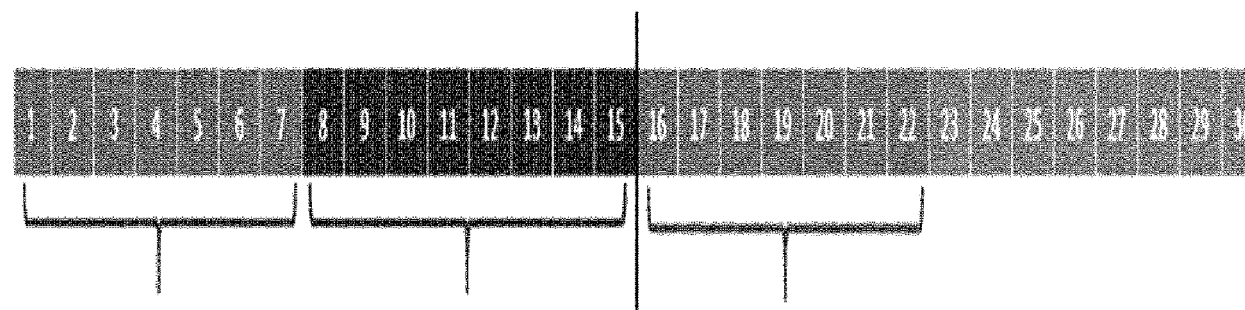
ФИГ. 20



ФИГ. 21



ФИГ. 22

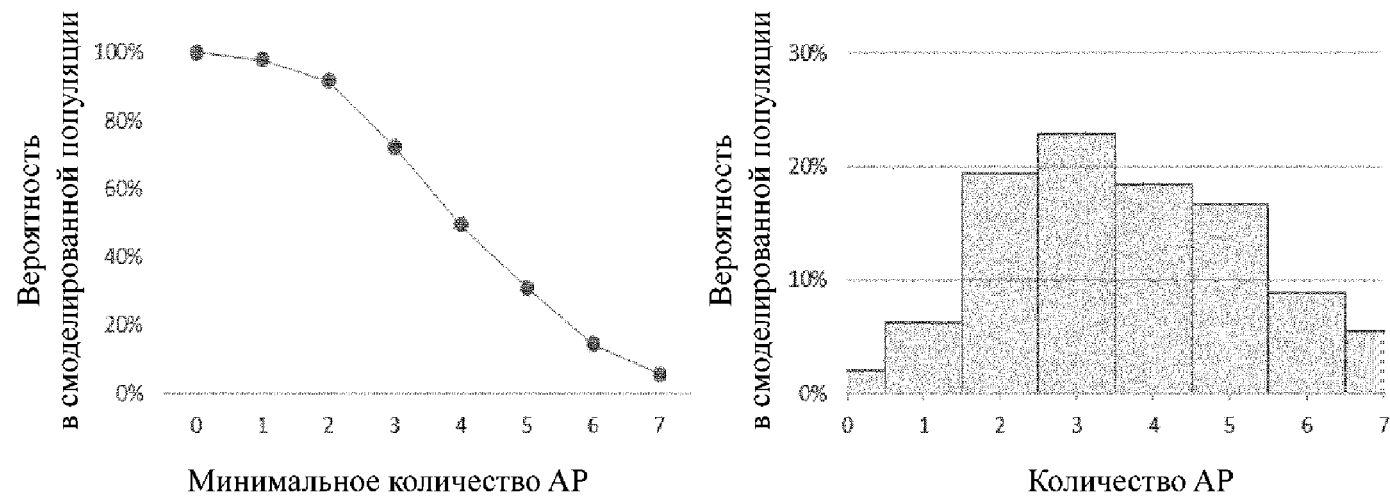


Начальное положение
эпитопа (7)

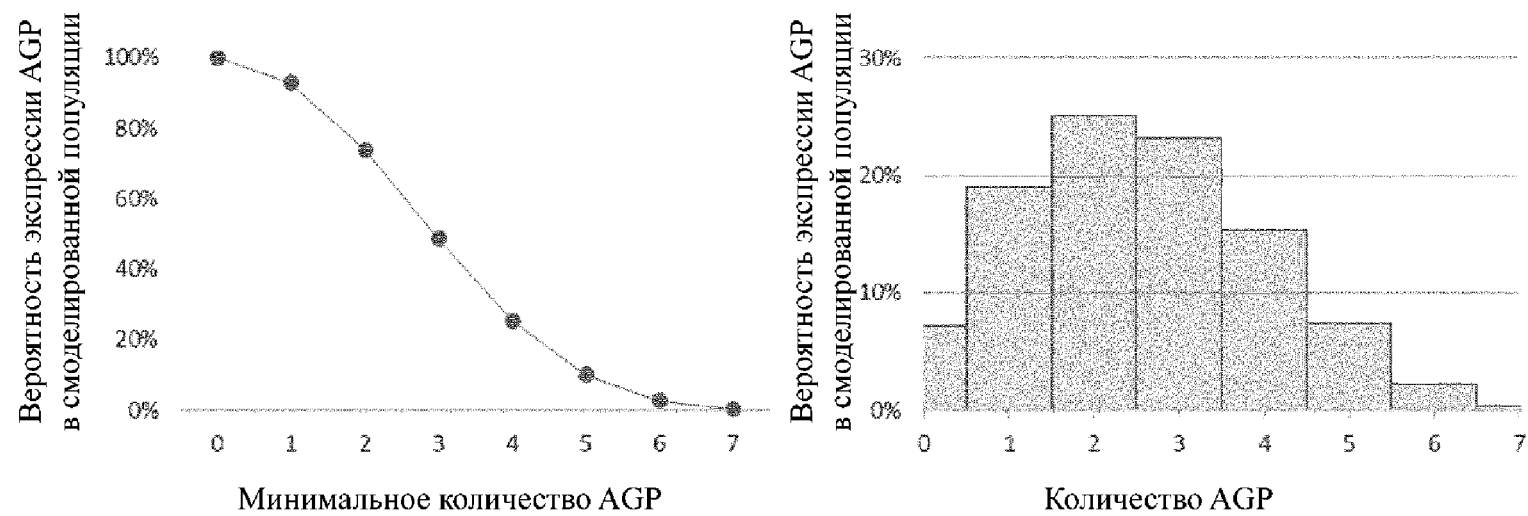
Начальное положение
неоэпитопа (8)

Начальное положение
эпитопа (7)

ФИГ. 23



ФИГ. 24



ФИГ. 25