(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992664 (13) A2

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2020.03.31**

(22) Дата подачи заявки
**2016.06.29**

(51) Int. Cl. *C07K 14/47* (2006.01)
*A61K 38/00* (2006.01)

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

(31) **62/187,507; 1511546.2**
(32) **2015.07.01**
(33) **US; GB**
(62) **201792632; 2016.06.29**

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

(72) Изобретатель:
**Махр Андреа, Вайншенк Тони, Хорзер Хелен, Шур Оливер, Фритше Дженс (DE), Сингх Харприт (US)**

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

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

201992664 A2

201992664 A2

# НОВЫЕ ПЕПТИДЫ И КОМБИНАЦИИ ПЕПТИДОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКА И ДРУГИХ ВИДОВ РАКА

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

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

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

*Рак яичников*

В 2012 г. на долю рака яичника приходилось 239 000 новых случаев, что позволило ему занять седьмое место среди наиболее распространенных видов рака среди женщин, он представляет 4% всех случаев заболевания раком у женщин. Смертность от рака яичника находится на сравнительно высоком уровне по сравнению с другими видами рака органов женской репродуктивной системы, и летальность выше в условиях более ограниченных ресурсов. Как следствие, рак яичника занимает восьмое место по частоте летального исхода от рака среди

женщин, на его долю приходится 152 000 смертельных исходов. В 2012 г. почти 55% всех новых случаев приходилось на страны с высоким или очень высоким уровнем развития; 37% новых случаев и 39% смертельных исходов приходилось на Европу и Северную Америку. Наиболее высокий уровень заболеваемости приходится на северную и восточную Европу, Северную Америку и страны Океании, и относительно низкий уровень наблюдается в странах Африки и большинстве стран Азии. Снижение уровня заболеваемости наблюдалось в определенных странах с очень высоким уровнем развития, особенно в Европе и Северной Америке.

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

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

Хирургическая резекция является приоритетной терапией как на ранней, так и на поздней стадии карциномы яичника. После хирургического удаления проводят

системную химиотерапию, основанную на аналогах платины, за исключением случаев рака яичника очень низкой степени злокачественности (стадия IA, степень злокачественности 1), для которых послеоперационная химиотерапия не показана. На поздней стадии рака яичника химиотерапия первой линии включает комбинацию карбоплатина и паклитаксела, которая может быть дополнена бевацизумабом. Стандарт лечения рака яичника, резистентного к препаратам платины, состоит из монотерапии одним из следующих химиотерапевтических препаратов: пегилированный липосомальный доксорубицин, топотекан, гемцитабин или паклитаксел (S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013).

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

В связи с этим проводится интенсивная научная работа по исследованию различных видов иммунотерапии рака яичника. Значительное число доклинических и клинических исследований уже было проведено, и дальнейшие исследования ведутся сейчас. Имеются клинические данные для терапии с применением цитокинов, вакцинации, лечения моноклональными антителами, адоптивного клеточного переноса и иммуномодуляции.

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

Клинические исследования вакцинации I и II фазы с применением одного или нескольких пептидов, полученных из нескольких опухолеассоциированных белков

(Her2/neu, NY-ESO-1, p53, опухоль Уильмса-1) или цельных опухолевых антигенов, полученных из аутологичных опухолевых клеток, продемонстрировали хорошие профили безопасности и переносимости, однако лишь низкую до умеренной клиническую эффективность.

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

Для нацеливания на и блокировки фактора роста и рецепторов выживаемости на опухолевых клетках в альтернативном подходе применяются моноклональные антитела. Тогда как введение трастузумаба (антитело к HER2/neu) и MOv18 и MORAb-003 (антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа) давало лишь ограниченную клиническую пользу пациентам с раком яичника, применение бевацизумаба (антитело к VEGF) в дополнение к стандартной химиотерапии при раке яичника поздних стадий, по-видимому, обладает преимуществами.

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

исследования II фазы перенос естественных киллерных клеток вызывал значительные токсические эффекты.

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

Принимая во внимание серьезные побочные эффекты и высокие расходы, связанные с лечением рака, существует необходимость идентифицировать факторы, которые могут быть использованы для лечения рака вообще и рака яичника в частности. Также существует необходимость идентифицировать факторы, представляющие собой биомаркеры рака в целом и рака яичника в частности, что позволит лучше ставить диагноз, составлять прогноз и предсказывать успех лечения.

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

Актуальная классификация опухолеассоциированных антигенов (TAA) включает следующие основные группы:
а) Раково-тестикулярные антигены: первые в истории идентифицированные TAA, которые могут распознаваться Т-клетками, принадлежат к этому классу, называвшемуся первоначально «раково-тестикулярные антигены» (CT), так как его члены экспрессируются в отличных по гистологической структуре опухолях человека, а среди нормальных тканей – только в сперматоцитах/сперматогониях

семенника и изредка в плаценте. Так как клетки семенника не экспрессируют молекулы HLA I и II класса, то эти антигены не могут быть распознаны Т-клетками в нормальных тканях и, поэтому, могут рассматриваться как иммунологически опухолеспецифические. Хорошо известными примерами антигенов СТ являются члены семейства MAGE и NY-ESO-1.

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

в) Избыточно экспрессируемые ТАА: гены, кодирующие широко экспрессированные ТАА, были обнаружены в различных по гистологической структуре опухолях, а также во многих нормальных тканях, в основном, с более низким уровнем экспрессии. Возможно, что многие эпитопы, процессируемые и потенциально презентируемые нормальными тканями, находятся ниже порогового уровня для распознавания Т-клетками, в то время как их избыточная экспрессия в опухолевых клетках может инициировать противораковый ответ, нарушая установившуюся ранее толерантность. Известными примерами ТАА этого класса являются Her-2/neu, сурвивин, теломераза или WT1.

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

ассоциированного) экзона в случае белков с опухоль-специфическими (-ассоциированными) изоформами.

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

е) Онковирусные белки: данные ТАА являются вирусными белками и могут играть ведущую роль в онкогенном процессе, и, так как они являются чужеродными (не человеческого происхождения), они могут провоцировать Т-клеточный ответ. Примерами таких белков являются вирусные белки человеческой папилломы типа 16, Е6 и Е7, которые экспрессированы в карциноме шейки матки.

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

Существуют два класса молекул MHC, MHC I класса и MHC II класса. Молекулы MHC I класса состоят из альфа-тяжелой цепи и бета-2-микроглобулина, молекулы MHC II класса – из альфа- и бета-цепи. Их трехмерная форма образует

связывающую бороздку, которая используется для нековалентного взаимодействия с пептидами.

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

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

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

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

Удлиненные (более длинные) пептиды по изобретению могут выступать в качестве активных эпитопов MHC II класса. Т-хелперные клетки, активированные эпитопами MHC II класса, играют важную роль в управлении эффекторной функцией ЦТЛ в противоопухолевом иммунитете. Эпитопы Т-хелперных клеток, инициирующие ответы Т-хелперных клеток типа TH1, поддерживают эффекторные функции CD8-положительных киллерных Т-клеток, которые включают цитотоксические функции, направленные против опухолевых клеток, проявляющих комплексы опухолеассоциированный пептид / MHC на их клеточной поверхности. Таким образом, опухолеассоциированные пептидные эпитопы Т-хелперных клеток, одни или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, могут служить в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцинных композиций, которые стимулируют противоопухолевые иммунные ответы.

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

Так как конститутивная экспрессия молекул HLA II класса обычно ограничена иммунными клетками, то выделение пептидов II класса непосредственно из первичных опухолей ранее считалось невозможным. Тем не менее, Dengjel с

соавторами удалось идентифицировать ряд эпитопов MHC II класса непосредственно из опухолей (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1).

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

Для того чтобы пептид MHC I класса инициировал (вызывал) клеточный иммунный ответ, он также должен связываться с молекулой MHC. Этот процесс зависит от аллеля молекулы MHC и специфических полиморфизмов аминокислотной последовательности пептида. Пептиды, связывающиеся с MHC I класса, как правило, имеют 8-12 аминокислотных остатков в длину и обычно содержат два консервативных остатка («якори») в их последовательности, которые взаимодействуют с соответствующей связывающей бороздкой молекулы MHC. Таким образом, каждый аллель MHC имеет «связывающий мотив», определяющий, какие пептиды могут специфически связываться со связывающей бороздкой.

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

Для того чтобы белки были распознаны Т-лимфоцитами в качестве опухолеспецифических или –ассоциированных антигенов, и чтобы они могли использоваться в терапии, должны выполняться особые предварительные требования. Антиген должен экспрессироваться преимущественно опухолевыми клетками и не экспрессироваться или экспрессироваться в сравнительно малом количестве здоровыми тканями. В предпочтительном варианте осуществления

пептид должен избыточно презентироваться опухолевыми клетками по сравнению с нормальными здоровыми тканями. Кроме того, желательно, чтобы соответствующий антиген не только присутствовал в каком-либо виде опухоли, но и также имел высокую концентрацию (т. е. несколько копий соответствующего пептида на клетку). Опухолеспецифические и опухолеассоциированные антигены часто образованы из белков, напрямую задействованных в трансформации нормальной клетки в опухолевую, в связи с их функцией, например, при контроле клеточного цикла или подавлении апоптоза. Кроме того, нисходящие мишени белков, напрямую являющихся причиной трансформации, могут быть представлены в повышенном количестве и, таким образом, быть косвенно опухолеассоциированными. Такие косвенно опухолеассоциированные антигены могут также быть мишенями вакцинационного подхода (Singh-Jasuja et al., 2004). Необходимо, чтобы эпитопы присутствовали в аминокислотной последовательности антигена, чтобы гарантировать, что такой пептид («иммуногенный пептид»), образованный из опухолеассоциированного антигена, ведет *in vitro* или *in vivo* к Т-клеточному ответу.

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

Поэтому антигены ТАА являются отправной точкой для разработки терапии на основе Т-клеток, включающей противоопухолевые вакцины, но не ограничивающейся ими. Методы идентификации и определения характеристики ТАА обычно основаны на использовании Т-клеток, которые могут быть выделены из организма пациентов или здоровых субъектов, или же они могут быть основаны на генерировании различающихся транскрипционных профилей или различающихся паттернов экспрессии пептидов между опухолевыми и нормальными тканями. Однако идентификация генов, избыточно экспрессированных в опухолевых тканях или человеческих опухолевых клеточных

линиях или же селективно экспрессированных в таких тканях или клеточных линиях, не дает точной информации об использовании антигенов, транскрибированных с данных генов, в иммунотерапии. Это обусловлено тем, что только отдельная субпопуляция эпитопов этих антигенов подходит для такого применения, так как Т-клетка с соответствующим ТКР должна быть в наличии, и необходимо, чтобы отсутствовала или была минимальной иммунологическая толерантность к этому конкретному эпитопу. Поэтому в наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения важно выбрать только те пептиды, презентируемые в избытке или селективно, против которых может быть обнаружена функциональная и/или пролиферирующая Т-клетка. Такая функциональная Т-клетка определяется как Т-клетка, которая при стимуляции специфическим антигеном может быть распространена посредством клонирования и способна к выполнению эффекторных функций («эффекторная Т-клетка»).

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

## КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящее изобретение относится к пептиду, включающему аминокислотную последовательность, выбранную из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, или его варианту, который по меньшей мере на 77%, предпочтительно, по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, по меньшей мере на 77% или по меньшей мере на 88% идентичен) последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, где указанный вариант связывается с МНС и/или индуцирует Т-клеточную перекрестную реакцию с указанным пептидом, или его фармацевтически приемлемой соли, где указанный пептид не является базовым полноразмерным полипептидом.

Настоящее изобретение относится далее к пептиду по настоящему изобретению, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 640, или его варианту, который по меньшей мере на 77%, предпочтительно, по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, по меньшей мере на 77% или по меньшей мере на 88% идентичен) последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 640, где указанный пептид или его вариант обладает общей длиной, составляющей 8 – 100, предпочтительно 8 – 30 и, наиболее предпочтительно, 8 – 14 аминокислот.

В последующих таблицах представлены пептиды в соответствии с настоящим изобретением, соответствующие им SEQ ID NO и потенциальные исходные (лежащие в основе) гены для данных пептидов. Все пептиды Таблицы 1 и Таблицы 2 связываются с HLA-A*02. Пептиды из Таблицы 2 были раскрыты ранее, например, в виде обширных списков в качестве результатов скринингов с высокой пропускной способностью с высокой долей ошибок или были вычислены с помощью алгоритмов, однако ранее ни в коей мере не были ассоциированы с раковыми заболеваниями. Пептиды из Таблицы 3 являются дополнительными пептидами, которые могут быть полезны в комбинации с другими пептидами по изобретению. Пептиды из Таблицы 4 далее полезны для постановки диагноза и/или лечения различных других злокачественных заболеваний, которые включают избыточную экспрессию или избыточную презентацию соответствующего базового полипептида.

Таблица 1: Пептиды в соответствии с настоящим изобретением. J = фосфосерин.

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 1 | SLMEPPAVLLL | 8900 | CCNA1 |
| 2 | SLLEADPFL | 8900 | CCNA1 |
| 3 | SLASKLTTL | 94025 | MUC16 |
| 4 | GIMEHITKI | 94025 | MUC16 |
| 5 | HLTEVYPEL | 94025 | MUC16 |
| 6 | VLVSDGVHSV | 1952 | CELSR2 |
| 7 | SLVGLLLYL | 100101267,9883 | POM121C, POM121 |
| 8 | FTLGNVVGMYL | 100287425,647087 | C7orf73 |
| 9 | GAAKDLPGV | 100534599,57461 | ISY1-RAB43, ISY1 |
| 10 | FLATFPLAAV | 10076 | PTPRU |
| 11 | KIFEMLEGV | 101060208,101060210,101060211,441519,441520,441521,541465,541466,728911 | CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2 |
| 12 | SLWPDPMEV | 101060557,146177 | VWA3A |
| 13 | YLMDESLNL | 101060756,115948 | CCDC151 |
| 14 | AAYGGLNEKSFV | 10140 | TOB1 |
| 15 | VLLTFKIFL | 10149 | GPR64 |
| 16 | VLFQGQASL | 10154 | PLXNC1 |
| 17 | GLLPGDRLVSV | 10207 | INADL |
| 18 | YLVAKLVEV | 10277 | UBE4B |
| 19 | FMVDNEAIYDI | 10376,112714,113457,51807,7277,7278,7846,84790 | TUBA1B, TUBA3E, TUBA3D, TUBA8, TUBA4A, TUBA3C, TUBA1A, TUBA1C |
| 20 | RMIEYFIDV | 10396,153020 | ATP8A1, RASGEF1B |
| 21 | VLDELDMEL | 10437 | IFI30 |
| 22 | IMEENPGIFAV | 10558 | SPTLC1 |
| 23 | VLLDDIFAQL | 10565 | ARFGEF1 |
| 24 | SLSDGLEEV | 10651 | MTX2 |
| 25 | FLPDEPYIKV | 10686 | CLDN16 |
| 26 | ALLELAEEL | 10694,644131 | CCT8, CCT8P1 |
| 27 | ILADIVISA | 10797 | MTHFD2 |
| 28 | QLLDETSAITL | 10915 | TCERG1 |
| 29 | KMLGIPISNILMV | 10964 | IFI44L |
| 30 | LILDWVPYI | 10975 | UQCR11 |
| 31 | YLAPELFVNV | 11035 | RIPK3 |
| 32 | KLDDLTQDLTV | 11116 | FGFR1OP |
| 33 | VLLSLLEKV | 1130 | LYST |
| 34 | ILVEADSLWVV | 11329 | STK38 |
| 35 | KINDTIYEV | 113510 | HELQ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 36 | YVLEDLEVTV | 114960,22820,26958 | TSGA13, COPG1, COPG2 |
| 37 | LLWDVVTGQSV | 114987 | WDR31 |
| 38 | FLLEDDIHVS | 116461 | TSEN15 |
| 39 | SVAPNLPAV | 120114 | FAT3 |
| 40 | TLLVKVFSV | 122402 | TDRD9 |
| 41 | SLMPHIPGL | 122402 | TDRD9 |
| 42 | VLLQKIVSA | 122402 | TDRD9 |
| 43 | VLSSLEINI | 1233 | CCR4 |
| 44 | ILDPISSGFLL | 127795 | C1orf87 |
| 45 | SLWQDIPDV | 128272 | ARHGEF19 |
| 46 | ILTEENIHL | 130540 | ALS2CR12 |
| 47 | ILLSVPLLVV | 1314 | COPA |
| 48 | ALAELYEDEV | 137886 | UBXN2B |
| 49 | YLPAVFEEV | 9961 | MVP |
| 50 | SLSELEALM | 143686 | SESN3 |
| 51 | LLPDLEFYV | 143888 | KDELC2 |
| 52 | FLLAHGLGFLL | 144110 | TMEM86A |
| 53 | KMIETDILQKV | 146562 | C16orf71 |
| 54 | SLLEQGKEPWMV | 147949,163087,342892,374899,84503 | ZNF583, ZNF383, ZNF850, ZNF829, ZNF527 |
| 55 | SLLDLETLSL | 148137 | C19orf55 |
| 56 | KLYEGIPVLL | 152110 | NEK10 |
| 57 | TLAELQPPVQL | 157922 | CAMSAP1 |
| 58 | FLDTLKDLI | 162 | AP1B1 |
| 59 | IMEDIILTL | 1656 | DDX6 |
| 60 | SLTIDGIYYV | 1659 | DHX8 |
| 61 | FLQGYQLHL | 19 | ABCA1 |
| 62 | VLLDVSAGQLLM | 196463 | PLBD2 |
| 63 | YLLPSGGSVTL | 196483,286042,348926,55199,692099 | FAM86A, FAM86B3P, FAM86EP, FAM86C1, FAM86DP |
| 64 | YAAPGGLIGV | 1968,255308 | EIF2S3 |
| 65 | LKVNQGLESL | 197358 | NLRC3 |
| 66 | FLDENIGGVAV | 200424 | TET3 |
| 67 | TLLAEALVTV | 200958 | MUC20 |
| 68 | SLMELPRGLFL | 219527 | LRRC55 |
| 69 | FQLDPSSGVLVTV | 2196 | FAT2 |
| 70 | GLLDYPVGV | 219736 | STOX1 |
| 71 | GILARIASV | 221322 | C6orf170 |
| 72 | SLLELDGINL | 221806 | VWDE |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 73 | NIFDLQIYV | 222256 | CDHR3 |
| 74 | ALLDPEVLSIFV | 22898 | DENND3 |
| 75 | GLLEVMVNL | 23001 | WDFY3 |
| 76 | ILIDSIYKV | 23007 | PLCH1 |
| 77 | ILVEADGAWVV | 23012 | STK38L |
| 78 | SLFSSLEPQIQPV | 23029 | RBM34 |
| 79 | SLFIGEKAVLL | 23029 | RBM34 |
| 80 | FLYDNLVESL | 23132 | RAD54L2 |
| 81 | FLFSQLQYL | 23165 | NUP205 |
| 82 | FLSSVTYNL | 23312 | DMXL2 |
| 83 | ILAPTVMMI | 23312 | DMXL2 |
| 84 | VTFGEKLLGV | 23428 | SLC7A8 |
| 85 | KMSELRVTL | 23499 | MACF1 |
| 86 | NLIGKIENV | 23639 | LRRC6 |
| 87 | ALPEAPAPLLPHIT | 23786 | BCL2L13 |
| 88 | FLLVGDLMAV | 23787 | MTCH1 |
| 89 | YILPTETIYV | 254956 | MORN5 |
| 90 | TLLQIIETV | 256309 | CCDC110 |
| 91 | IMQDFPAEIFL | 25914 | RTTN |
| 92 | YLIPFTGIVGL | 26001 | RNF167 |
| 93 | LLQAIKLYL | 260293 | CYP4X1 |
| 94 | YLIDIKTIAI | 26160 | IFT172 |
| 95 | SVIPQIQKV | 26272 | FBXO4 |
| 96 | YIFTDNPAAV | 26301 | GBGT1 |
| 97 | SLINGSFLV | 27 | ABL2 |
| 98 | LIIDQADIYL | 27042 | DIEXF |
| 99 | ALVSKGLATV | 27044 | SND1 |
| 100 | YLLSTNAQL | 27285 | TEKT2 |
| 101 | ILVGGGALATV | 2820 | GPD2 |
| 102 | YLFESEGLVL | 283431 | GAS2L3 |
| 103 | TLAEEVVAL | 283755,400322,8924 | HERC2P3, HERC2P2, HERC2 |
| 104 | STMEQNFLL | 284110 | GSDMA |
| 105 | LLLEHSFEI | 284361 | EMC10 |
| 106 | LLYDAVHIVSV | 2899 | GRIK3 |
| 107 | FLQPVDDTQHL | 2906 | GRIN2D |
| 108 | ALFPGVALLLA | 2923 | PDIA3 |
| 109 | IILSILEQA | 2953,653689 | GSTT2, GSTT2B |
| 110 | FLSQVDFEL | 2968 | GTF2H4 |
| 111 | YVWGFYPAEV | 3109 | HLA-DMB |
| 112 | FLITSNNQL | 353497,79441 | POLN, HAUS3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 113 | GLLPTPLFGV | 359710 | BPIFB3 |
| 114 | SLVGEPILQNV | 359710 | BPIFB3 |
| 115 | AIAGAGILYGV | 362 | AQP5 |
| 116 | YHIDEEVGF | 3620 | IDO1 |
| 117 | ILPDGEDFLAV | 3636 | INPPL1 |
| 118 | KLIDNNINV | 3696 | ITGB8 |
| 119 | FLYIGDIVSL | 3709 | ITPR2 |
| 120 | ALLGIPLTLV | 3777,60598 | KCNK3, KCNK15 |
| 121 | GVVDPRAISVL | 387522,7335 | TMEM189-UBE2V1, UBE2V1 |
| 122 | FLLAEDDIYL | 389677 | RBM12B |
| 123 | NLWDLTDASVV | 3959 | LGALS3BP |
| 124 | ALYETELADA | 4001 | LMNB1 |
| 125 | VQIHQVAQV | 4053 | LTBP2 |
| 126 | VLAYFLPEA | 4171 | MCM2 |
| 127 | KIGDEPPKV | 4291 | MLF1 |
| 128 | YLFDDPLSAV | 4363 | ABCC1 |
| 129 | GLLDGGVDILL | 4548 | MTR |
| 130 | FLWNGEDSALL | 4586,727897 | MUC5AC, MUC5B |
| 131 | FVPPVTVFPSL | 4586,727897 | MUC5AC, MUC5B |
| 132 | LLVEQPPLAGV | 4773 | NFATC2 |
| 133 | KVLSNIHTV | 4867 | NPHP1 |
| 134 | YLQELIFSV | 51000 | SLC35B3 |
| 135 | ALSEVDFQL | 51059 | FAM135B |
| 136 | YLADPSNLFVV | 51072,728556 | MEMO1, MEMO1P1 |
| 137 | TLVLTLPTV | 51073 | MRPL4 |
| 138 | YQYPRAILSV | 51105 | PHF20L1 |
| 139 | SVMEVNSGIYRV | 51182 | HSPA14 |
| 140 | YMDAPKAAL | 51246 | SHISA5 |
| 141 | YLDFSNNRL | 51284 | TLR7 |
| 142 | FLFATPVFI | 51296 | SLC15A3 |
| 143 | LLLDITPEI | 51430 | SUCO |
| 144 | YIMEPSIFNTL | 51497 | TH1L |
| 145 | FLATSGTLAGI | 51522 | TMEM14C |
| 146 | SLATAGDGLIEL | 5245 | PHB |
| 147 | SLLEAVSFL | 5261 | PHKG2 |
| 148 | ALNPEIVSV | 5277 | PIGA |
| 149 | NLLELFVQL | 5297 | PI4KA |
| 150 | RLWEEGEELEL | 5329 | PLAUR |
| 151 | KILQQLVTL | 541468 | LURAP1 |
| 152 | ILFEDIFDV | 5437 | POLR2H |
| 153 | FLIANVLYL | 5476 | CTSA |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 154 | ALDDGTPAL | 54798 | DCHS2 |
| 155 | RVANLHFPSV | 54809 | SAMD9 |
| 156 | AISQGITLPSL | 54856 | GON4L |
| 157 | SLNDEVPEV | 54919 | HEATR2 |
| 158 | KLFDVDEDGYI | 54947 | LPCAT2 |
| 159 | GLVGNPLPSV | 55127 | HEATR1 |
| 160 | FLFDEEIEQI | 55132 | LARP1B |
| 161 | ALLEGVNTV | 55211 | DPPA4 |
| 162 | YQQAQVPSV | 55217 | TMLHE |
| 163 | ALDEMGDLLQL | 55304 | SPTLC3 |
| 164 | ALLPQPKNLTV | 5546 | PRCC |
| 165 | SLLDEIRAV | 55567 | DNAH3 |
| 166 | YLNHLEPPV | 55666 | NPLOC4 |
| 167 | KVLEVTEEFGV | 55705 | IPO9 |
| 168 | KILDADIQL | 55779 | WDR52 |
| 169 | NLPEYLPFV | 55832,91689 | CAND1, C22orf32 |
| 170 | RLQETLSAA | 5591 | PRKDC |
| 171 | LLLPLQILL | 5650 | KLK7 |
| 172 | VLYSYTIITV | 56941 | C3orf37 |
| 173 | LLDSASAGLYL | 56992 | KIF15 |
| 174 | ALAQYLITA | 57060 | PCBP4 |
| 175 | YLFENISQL | 57115 | PGLYRP4 |
| 176 | YLMEGSYNKVFL | 5714 | PSMD8 |
| 177 | YLLPEEYTSTL | 57143 | ADCK1 |
| 178 | ALTEIAFVV | 57148 | RALGAPB |
| 179 | KVLNELYTV | 57522 | SRGAP1 |
| 180 | FQIDPHSGLVTV | 57526 | PCDH19 |
| 181 | LLWAGTAFQV | 57535 | KIAA1324 |
| 182 | MLLEAPGIFL | 57570 | TRMT5 |
| 183 | FGLDLVTEL | 57674 | RNF213 |
| 184 | YLMDINGKMWL | 57674 | RNF213 |
| 185 | FLIDDKGYTL | 57685 | CACHD1 |
| 186 | TLFFQQNAL | 5771 | PTPN2 |
| 187 | RQISIRGIVGV | 5836 | PYGL |
| 188 | GLFPVTPEAV | 59352 | LGR6 |
| 189 | ALQRKLPYV | 60598 | KCNK15 |
| 190 | FLSSLTETI | 629 | CFB |
| 191 | LLQEGQALEYV | 629 | CFB |
| 192 | KMLDGASFTL | 63941 | NECAB3 |
| 193 | QLLDADGFLNV | 63967 | CLSPN |
| 194 | ALPLFVITV | 64078 | SLC28A3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 195 | GLFADLLPRL | 642475 | MROH6 |
| 196 | YLYSVEIKL | 642987 | TMEM232 |
| 197 | ALGPEGGRV | 64321 | SOX17 |
| 198 | KTINKVPTV | 6498 | SKIL |
| 199 | ALQDVPLSSV | 65003 | MRPL11 |
| 200 | LLFGSVQEV | 65250 | C5orf42 |
| 201 | RLVDYLEGI | 65260 | SELRC1 |
| 202 | ALLDQQGSRWTL | 6565 | SLC15A2 |
| 203 | VLLEDAHSHTL | 6614 | SIGLEC1 |
| 204 | KIAENVEEV | 6804 | STX1A |
| 205 | SLYPGTETMGL | 6840 | SVIL |
| 206 | VLQEGKLQKLAQL | 6891 | TAP2 |
| 207 | GLTSTNAEV | 7029 | TFDP2 |
| 208 | KISPVTFSV | 728661,9906 | SLC35E2B, SLC35E2 |
| 209 | KLIESKHEV | 7328 | UBE2H |
| 210 | LLLNAVLTV | 7374 | UNG |
| 211 | LLWPGAALL | 7462 | LAT2 |
| 212 | ALWDQDNLSV | 7464 | CORO2A |
| 213 | VTAAYMDTVSL | 7498 | XDH |
| 214 | FLLDLDPLLL | 7915 | ALDH5A1 |
| 215 | QLINHLHAV | 79365 | BHLHE41 |
| 216 | NLWEDPYYL | 79659 | DYNC2H1 |
| 217 | ALIHPVSTV | 79690 | GAL3ST4 |
| 218 | SALEELVNV | 79707 | NOL9 |
| 219 | KLSDIGITV | 79725 | THAP9 |
| 220 | LLQKFVPEI | 79832 | QSER1 |
| 221 | ALYEEGLLL | 80311 | KLHL15 |
| 222 | NLIENVQRL | 8195 | MKKS |
| 223 | ALLENIALYL | 833 | CARS |
| 224 | TLIDAQWVL | 84000 | TMPRSS13 |
| 225 | SLLKVLPAL | 84125 | LRRIQ1 |
| 226 | MLYVVPIYL | 84187 | TMEM164 |
| 227 | ALMNTLLYL | 84197 | |
| 228 | AMQEYIAVV | 84320 | ACBD6 |
| 229 | RLPGPLGTV | 84875 | PARP10 |
| 230 | ILVDWLVEV | 85417,890,8900 | CCNB3, CCNA2, CCNA1 |
| 231 | FLSPQQPPLLL | 8621 | CDK13 |
| 232 | ALLEAQDVELYL | 8701 | DNAH11 |
| 233 | VLSETLYEL | 8914 | TIMELESS |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 234 | ALMEDTGRQML | 89782 | LMLN |
| 235 | YLNDLHEVLL | 898 | CCNE1 |
| 236 | GLLEAKVSL | 89845 | ABCC10 |
| 237 | ALLEASGTLLL | 90580 | C19orf52 |
| 238 | YLISFQTHI | 90592 | ZNF700 |
| 239 | AAFAGKLLSV | 91543 | RSAD2 |
| 240 | ILLEQAFYL | 92255 | LMBRD2 |
| 241 | SLVEVNPAYSV | 92305 | TMEM129 |
| 242 | AIAYILQGV | 92335 | STRADA |
| 243 | LLLNELPSV | 92345 | NAF1 |
| 244 | SLFGGTEITI | 93035 | PKHD1L1 |
| 245 | SMIDDLLGV | 93233 | CCDC114 |
| 246 | LLWEVVSQL | 9462 | RASAL2 |
| 247 | VLLPNDLLEKV | 9472 | AKAP6 |
| 248 | FLFPNQYVDV | 9632 | SEC24C |
| 249 | LLDGFLVNV | 9632 | SEC24C |
| 250 | ALSEEGLLVYL | 9690 | UBE3C |
| 251 | ALYTGFSILV | 972 | CD74 |
| 252 | LLIGTDVSL | 9730 | VPRBP |
| 253 | GLDAATATV | 9869 | SETDB1 |
| 254 | TLLAFIMEL | 987 | LRBA |
| 255 | VLASYNLTV | 987 | LRBA |
| 256 | FLPPEHTIVYI | 9896 | FIG4 |
| 257 | SIFSAFLSV | 9918 | NCAPD2 |
| 258 | ELAERVPAI | 9918 | NCAPD2 |
| 259 | TLMRQLQQV | 140680 | C20orf96 |
| 260 | TLLEGPDPAELLL | 100101267,9883 | POM121C, POM121 |
| 261 | YVLEFLEEI | 10026 | PIGK |
| 262 | LLWGDLIWL | 101060729,548593,79008 | SLX1A, SLX1B |
| 263 | LLVSNLDFGV | 10189 | ALYREF |
| 264 | SLQEQLHSV | 133584 | EGFLAM |
| 265 | LLFGGTKTV | 1572 | CYP2F1 |
| 266 | KITDTLIHL | 2099 | ESR1 |
| 267 | ALQDFLLSV | 2189 | FANCG |
| 268 | IAGPGLPDL | 220074 | LRTOMT |
| 269 | RVLEVGALQAV | 25885 | POLR1A |
| 270 | LLLDEEGTFSL | 27013 | CNPPD1 |
| 271 | LVYPLELYPA | 29956 | CERS2 |
| 272 | ALGNTVPAV | 352909 | DNAAF3 |
| 273 | NLFQSVREV | 367 | AR |
| 274 | SLLFSLFEA | 3938 | LCT |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 275 | YLVYILNEL | 51202 | DDX47 |
| 276 | ALFTFSPLTV | 54665 | RSBN1 |
| 277 | LLPPLESLATV | 5518 | PPP2R1A |
| 278 | QLLDVVLTI | 55295 | KLHL26 |
| 279 | ALWGGTQPLL | 56063 | TMEM234 |
| 280 | VLPDPEVLEAV | 57326 | PBXIP1 |
| 281 | ILRESTEEL | 57639 | CCDC146 |
| 282 | LLADVVPTT | 57661 | PHRF1 |
| 283 | ALYIGDGYVIHLA | 5920 | RARRES3 |
| 284 | ILLSQTTGV | 7175 | TPR |
| 285 | QLLHVGVTV | 79598 | CEP97 |
| 286 | YLFPGIPEL | 80308 | FLAD1 |
| 287 | FLNEFFLNV | 833 | CARS |
| 288 | NLINEINGV | 8672 | EIF4G3 |
| 289 | VLLEIEDLQV | 8826 | IQGAP1 |
| 290 | GLLDLNNAILQL | 2104 | ESRRG |
| 291 | GLDSNLKYILV | 23269 | MGA |
| 292 | LLWEAGSEA | 26167 | PCDHB5 |
| 293 | GLGELQELYL | 2811 | GP1BA |
| 294 | ILDPFQYQL | 9420 | CYP7B1 |
| 295 | VLDRESPNV | 1000 | CDH2 |
| 296 | FMEGAIIYV | 10006 | ABI1 |
| 297 | VLADIELAQA | 10039 | PARP3 |
| 298 | VMITKLVEV | 10076 | PTPRU |
| 299 | YLLETSGNL | 10135 | NAMPT |
| 300 | ALLGQTFSL | 10147 | SUGP2 |
| 301 | FLVEDLVDSL | 10313,6253 | RTN3, RTN2 |
| 302 | ALLQEGEVYSA | 10594 | PRPF8 |
| 303 | AILPQLFMV | 10945 | KDELR1 |
| 304 | MTLGQIYYL | 10959 | TMED2 |
| 305 | SIANFSEFYV | 111,112 | ADCY5, ADCY6 |
| 306 | ALVNVQIPL | 11194 | ABCB8 |
| 307 | ALPVSLPQI | 11218 | DDX20 |
| 308 | SQYSGQLHEV | 114884 | OSBPL10 |
| 309 | GLFDGVPTTA | 122618 | PLD4 |
| 310 | FLVDTPLARA | 124975 | GGT6 |
| 311 | RLYTGMHTV | 130367 | SGPP2 |
| 312 | IISDLTIAL | 144110 | TMEM86A |
| 313 | VLFDDELLMV | 1687 | DFNA5 |
| 314 | ALIAEGIALV | 1778 | DYNC1H1 |
| 315 | YLQDVVEQA | 19 | ABCA1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 316 | ILLERLWYV | 215 | ABCD1 |
| 317 | SLAALVVHV | 2196 | FAT2 |
| 318 | GLINTGVLSV | 221656 | KDM1B |
| 319 | SLEPQIQPV | 23029 | RBM34 |
| 320 | KMFEFVEPLL | 23092 | ARHGAP26 |
| 321 | GLFEDVTQPGILL | 23140 | ZZEF1 |
| 322 | TLMTSLPAL | 23154 | NCDN |
| 323 | IQIGEETVITV | 2316 | FLNA |
| 324 | FLYDEIEAEV | 23191,26999 | CYFIP1, CYFIP2 |
| 325 | FIMPATVADATA V | 23352 | UBR4 |
| 326 | FLPEALDFV | 23511 | NUP188 |
| 327 | GLAPFTEGISFV | 23780 | APOL2 |
| 328 | ALNDQVFEI | 2475 | MTOR |
| 329 | FLVTLNNVEV | 25839 | COG4 |
| 330 | QLALKVEGV | 25896 | INTS7 |
| 331 | KVDTVWVNV | 25917 | THUMPD3 |
| 332 | YLISELEAA | 25940 | FAM98A |
| 333 | FLPDANSSV | 25942 | SIN3A |
| 334 | TLTKVLVAL | 26292 | MYCBP |
| 335 | YSLSSVVTV | 28396,3500,3501,3502,3503,3507 | IGHV4-31, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHM |
| 336 | ILLTAIVQV | 29100 | TMEM208 |
| 337 | HLLSELEAAPYL | 2976 | GTF3C2 |
| 338 | SVLEDPVHAV | 29927 | SEC61A1 |
| 339 | GLWEIENNPTVK A | 3068 | HDGF |
| 340 | ALLSMTFPL | 3094 | HINT1 |
| 341 | SQIALNEKLVNL | 339799,8665 | EIF3FP3, EIF3F |
| 342 | HIYDKVMTV | 340706 | VWA2 |
| 343 | SLLEVNEESTV | 3428 | IFI16 |
| 344 | YLQDQHLLLTV | 3636 | INPPL1 |
| 345 | VIWKALIHL | 3689 | ITGB2 |
| 346 | LLDSKVPSV | 3691 | ITGB4 |
| 347 | SLFKHDPAAWEA | 3728 | JUP |
| 348 | ILLDVKTRL | 3728,3861,3868,3872 | JUP, KRT14, KRT16, KRT17 |
| 349 | SLTEYLQNV | 3799 | KIF5B |
| 350 | ALLDVTHSELTV | 3911 | LAMA5 |
| 351 | SLIPNLRNV | 3949 | LDLR |
| 352 | SLLELLHIYV | 401494 | PTPLAD2 |
| 353 | YLFEMDSSL | 4074 | M6PR |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 354 | LILEGVDTV | 4126 | MANBA |
| 355 | SIQQSIERLLV | 4809 | NHP2L1 |
| 356 | KLLGKLPEL | 4929 | NR4A2 |
| 357 | SMHDLVLQV | 51435 | SCARA3 |
| 358 | ALDEYTSEL | 51477 | ISYNA1 |
| 359 | YLLPESVDL | 51657 | STYXL1 |
| 360 | ALDJGASLLHL | 54101 | RIPK4 |
| 361 | ALYELEGTTV | 54625 | PARP14 |
| 362 | TLYGLSVLL | 54896 | PQLC2 |
| 363 | KVLDVSDLESV | 54961 | SSH3 |
| 364 | LLQNEQFEL | 55329 | MNS1 |
| 365 | YVIDQGETDVYV | 5573 | PRKAR1A |
| 366 | RLLDMGETDLML | 55898 | UNC45A |
| 367 | SLQNHNHQL | 56254,9810 | RNF20, RNF40 |
| 368 | ILLEEVSPEL | 5660 | PSAP |
| 369 | GLFPEHLIDV | 56997 | ADCK3 |
| 370 | SLLQDLVSV | 57169 | ZNFX1 |
| 371 | FLQAHLHTA | 57674 | RNF213 |
| 372 | TMLLNIPLV | 57674 | RNF213 |
| 373 | SLLEDKGLAEV | 59342 | SCPEP1 |
| 374 | FLLQQHLISA | 5993 | RFX5 |
| 375 | SLTETIEGV | 629 | CFB |
| 376 | AMFESSQNVLL | 64328 | XPO4 |
| 377 | FLLDSSASV | 64856 | VWA1 |
| 378 | ALGYFVPYV | 6567 | SLC16A2 |
| 379 | IMEGTLTRV | 6654 | SOS1 |
| 380 | TLIEDEIATI | 6788 | STK3 |
| 381 | FIDEAYVEV | 6873 | TAF2 |
| 382 | ALQNYIKEA | 7022 | TFAP2C |
| 383 | ALLELENSVTL | 715,83481 | C1R, EPPK1 |
| 384 | ILFANPNIFV | 728689,8663 | EIF3CL, EIF3C |
| 385 | SLLEQGLVEA | 7468 | WHSC1 |
| 386 | ILFRYPLTI | 767 | CA8 |
| 387 | ALFQATAEV | 7840 | ALMS1 |
| 388 | SLTIDGIRYV | 79665 | DHX40 |
| 389 | LLADVTHLL | 79699 | ZYG11B |
| 390 | ALFMKQIYL | 79781 | IQCA1 |
| 391 | YVYPQRLNFV | 81704 | DOCK8 |
| 392 | ALLHPQGFEV | 8269 | TMEM187 |
| 393 | GLLDTQTSQVLTA | 83481 | EPPK1 |
| 394 | LLAVIGGLVYL | 84061 | MAGT1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 395 | ALALGGIAVV | 84159 | ARID5B |
| 396 | ALLPDLPAL | 84273 | NOA1 |
| 397 | YLFGERLLEC | 84365 | MKI67IP |
| 398 | KLLEEDGTIITL | 84612 | PARD6B |
| 399 | YLFEPLYHV | 8534 | CHST1 |
| 400 | SLLTEQDLWTV | 90806 | ANGEL2 |
| 401 | ILLDDTGLAYI | 9125 | RQCD1 |
| 402 | VLFSGALLGL | 968 | CD68 |
| 403 | KLYDRILRV | 9746 | CLSTN3 |
| 404 | AIDIJGRDPAV | 100288805,54768 | HYDIN2, HYDIN |
| 405 | ALYDVFLEV | 1774 | DNASE1L1 |
| 406 | SVQGEDLYLV | 2880 | GPX5 |
| 407 | YLMDLINFL | 54536 | EXOC6 |
| 408 | VLDDSIYLV | 57565 | KLHL14 |
| 409 | LLDAMNYHL | 57565 | KLHL14 |
| 410 | VLSDVIPJI | 139231 | FAM199X |
| 411 | LLAHLSPEL | 57194 | ATP10A |
| 412 | YLDDLNEGVYI | 9897 | KIAA0196 |
| 413 | TLLEKVEGC | 149371 | EXOC8 |
| 414 | YVDDIFLRV | 19 | ABCA1 |
| 415 | LLDKVYSSV | 221960,51622 | CCZ1B, CCZ1 |
| 416 | VLSDIIQNLSV | 3071 | NCKAP1L |
| 417 | NLQDTEYNL | 472 | ATM |
| 418 | ALAELENIEV | 55561 | CDC42BPG |
| 419 | GQYEGKVSSV | 55705 | IPO9 |
| 420 | FMYDTPQEV | 629 | CFB |
| 421 | RLPETLPSL | 6337 | SCNN1A |
| 422 | FLPKLLLLA | 6614 | SIGLEC1 |
| 423 | GLDGPPPTV | 7127 | TNFAIP2 |
| 424 | TLLDALYEI | 8690 | JRKL |
| 425 | FLYEKSSQV | 89876 | MAATS1 |
| 426 | RLADKSVLV | 9918 | NCAPD2 |

Таблица 2: Дополнительные пептиды в соответствии с настоящим изобретением, ассоциация которых с раком не была известна ранее. J = фосфосерин.

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 427 | ALLPLSPYL | 79679 | VTCN1 |
| 428 | KLGHTDILVGV | 23016 | EXOSC7 |
| 429 | GLVNDLARV | 10075 | HUWE1 |
| 430 | HLYSSIEHLTT | 10075 | HUWE1 |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 431 | SLVNVVPKL | 1020 | CDK5 |
| 432 | TLIEESAKV | 10257 | ABCC4 |
| 433 | AMLNEPWAV | 10379,55072 | IRF9, RNF31 |
| 434 | KVSNSGITRV | 10575 | CCT4 |
| 435 | WLMPVIPAL | 10809,134266,26259,30820,54906,56260,57461,57619,9016,91133,91574 | STARD10, GRPEL2, FBXW8, KCNIP1, FAM208B, C8orf44, ISY1, SHROOM3, SLC25A14, L3MBTL4, C12orf65 |
| 436 | HLAEVSAEV | 11130 | ZWINT |
| 437 | SMAPGLVIQAV | 11160 | ERLIN2 |
| 438 | KLLPLAGLYL | 113655 | MFSD3 |
| 439 | YLLQEIYGI | 114804,23295 | RNF157, MGRN1 |
| 440 | ALADGVTMQV | 114960,26958 | TSGA13, COPG2 |
| 441 | ALLENPKMEL | 140901,149420 | STK35, PDIK1L |
| 442 | GLLGGGGVLGV | 149954 | BPIFB4 |
| 443 | GLWEIENNPTV | 154150,3068 | HDGFL1, HDGF |
| 444 | GLLRDEALAEV | 1663,440081,642846 | DDX11, DDX12P |
| 445 | GLYQDPVTL | 201292 | TRIM65 |
| 446 | QLIPALAKV | 2070,2138,2139 | EYA4, EYA1, EYA2 |
| 447 | QLVPALAKV | 2140 | EYA3 |
| 448 | NLLETKLQL | 219988 | PATL1 |
| 449 | KLAEGLDIQL | 221656 | KDM1B |
| 450 | FMIDASVHPTL | 221960,51622 | CCZ1B, CCZ1 |
| 451 | LLLLDTVTMQV | 22820 | COPG1 |
| 452 | ILLEHGADPNL | 22852 | ANKRD26 |
| 453 | KLLEATSAV | 100129478,201725 | C4orf46 |
| 454 | KLPPPPPQA | 23028 | KDM1A |
| 455 | SLLKEPQKVQL | 23154 | NCDN |
| 456 | LLIGHLERV | 23165 | NUP205 |
| 457 | SLLPGNLVEKV | 23341 | DNAJC16 |
| 458 | SLIDKLYNI | 25885 | POLR1A |
| 459 | ALITEVVRL | 26005 | C2CD3 |
| 460 | AMLEKNYKL | 26160 | IFT172 |
| 461 | VMFRTPLASV | 26271 | FBXO5 |
| 462 | KLAKQPETV | 27085 | MTBP |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 463 | SLVESHLSDQLTL | 284361 | EMC10 |
| 464 | ALNDCIYSV | 3652 | IPP |
| 465 | QLCDLNAEL | 3833 | KIFC1 |
| 466 | VLIANLEKL | 440590 | ZYG11A |
| 467 | FLAKDFNFL | 4600 | MX2 |
| 468 | YLRSVGDGETV | 4904,8531 | YBX1, CSDA |
| 469 | YLASDEITTV | 4976 | OPA1 |
| 470 | MLQDSIHVV | 4999 | ORC2 |
| 471 | YLYNNMIAKI | 51284 | TLR7 |
| 472 | KLLEVSDDPQV | 51606 | ATP6V1H |
| 473 | AMATESILHFA | 5297 | PI4KA |
| 474 | YLDPALELGPRNV | 537 | ATP6AP1 |
| 475 | LLLNEEALAQI | 54497 | HEATR5B |
| 476 | ALMERTGYSMV | 54502 | RBM47 |
| 477 | ALLPASGQIAL | 54512 | EXOSC4 |
| 478 | YLLHEKLNL | 55010 | PARPBP |
| 479 | SLFGNSGILENV | 55125 | CEP192 |
| 480 | ALLEDSCHYL | 55161 | TMEM33 |
| 481 | GLIEDYEALL | 55755 | CDK5RAP2 |
| 482 | SLAPAGIADA | 55839 | CENPN |
| 483 | ALTDIVSQV | 56924 | PAK6 |
| 484 | SLIEKVTQL | 56992 | KIF15 |
| 485 | NVPDSFNEV | 57508 | INTS2 |
| 486 | AVMESIQGV | 57646 | USP28 |
| 487 | LLINSVFHV | 57655 | GRAMD1A |
| 488 | FLAEDPKVTL | 60489 | APOBEC3G |
| 489 | KMWEELPEVV | 622 | BDH1 |
| 490 | FLLQHVQEL | 64127 | NOD2 |
| 491 | GLNDRSDAV | 64151 | NCAPG |
| 492 | SLFDGFADGLGV | 64219,9867 | PJA1, PJA2 |
| 493 | GLLGEKTQDLIGV | 6522 | SLC4A2 |
| 494 | ALQPEPIKV | 6653 | SORL1 |
| 495 | FIFSEKPVFV | 6653 | SORL1 |
| 496 | FLVEKQPPQV | 6778 | STAT6 |
| 497 | GLLEKLTAI | 6875 | TAF4B |
| 498 | KLWTGGLDNTV | 7088,7090,7091 | TLE1, TLE3, TLE4 |
| 499 | KIFDIDEAEEGV | 728350,8894 | EIF2S2P4, EIF2S2 |
| 500 | SLMEDQVLQL | 7486 | WRN |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 501 | LLDPNVKSIFV | 79033 | ERI3 |
| 502 | RLLAQVPGL | 79096 | C11orf49 |
| 503 | SLNHFTHSV | 79670 | ZCCHC6 |
| 504 | GLSDGNPSL | 79684 | MSANTD2 |
| 505 | SLAPGDVVRQV | 79729 | SH3D21 |
| 506 | KLLGKVETA | 80185 | TTI2 |
| 507 | KLIDDQDISISL | 80208 | SPG11 |
| 508 | ILAQEQLVVGV | 80347 | COASY |
| 509 | FLFDTKPLIV | 821 | CANX |
| 510 | KLYSVVSQL | 8239,8287 | USP9X, USP9Y |
| 511 | FLDPYCSASV | 85415 | RHPN2 |
| 512 | SLSEIVPCL | 8900 | CCNA1 |
| 513 | SLWPSPEQL | 90480 | GADD45GIP1 |
| 514 | ILVDWLVQV | 9133 | CCNB2 |
| 515 | LLQELVLFL | 93589 | CACNA2D4 |
| 516 | AVGPASILKEV | 9406 | ZRANB2 |
| 517 | LLMPIPEGLTL | 9540 | TP53I3 |
| 518 | KLNAEVACV | 9569 | GTF2IRD1 |
| 519 | GLLHLTLLL | 9603 | NFE2L3 |
| 520 | LAVHPSGVAL | 9636 | ISG15 |
| 521 | MLLTKLPTI | 9804 | TOMM20 |
| 522 | TLWYRSPEV | 983 | CDK1 |
| 523 | YQIPRTFTL | 9846 | GAB2 |
| 524 | ALIENLTHQI | 100508782,9677 | PPIP5K1 |
| 525 | VLLEAGEGLVTI | 10072,582 | DPP3, BBS1 |
| 526 | RLAEVGQYEQV | 23019 | CNOT1 |
| 527 | FLLEPGNLEV | 23218 | NBEAL2 |
| 528 | SVAEGRALMSV | 51428 | DDX41 |
| 529 | LLADELITV | 56904 | SH3GLB2 |
| 530 | VMYADIGGMDI | 5704 | PSMC4 |
| 531 | YTLPIASSIRL | 7249 | TSC2 |
| 532 | ALNNLLHSL | 101060416,101060589,23049,440345,440354,552900,641298 | SMG1, BOLA2, SMG1P1 |
| 533 | RMVAEIQNV | 11262 | SP140 |
| 534 | HLANIVERL | 117854,445372,53840 | TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM34 |
| 535 | KLIAQNLEL | 3832 | KIF11 |
| 536 | YLVEGRFSV | 55125 | CEP192 |
| 537 | TLAPGEVLRSV | 3996 | LLGL1 |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 538 | LLLAHIIAL | 9415 | FADS2 |
| 539 | ALFDAQAQV | 7297 | TYK2 |
| 540 | ALIPETTTLTV | 100529251,51192 | CKLF-CMTM1, CKLF |
| 541 | SMLEPVPEL | 10277 | UBE4B |
| 542 | RVWDISTVSSV | 11137 | PWP1 |
| 543 | GLLPTPITQQASL | 133619 | PRRC1 |
| 544 | LLWDVPAPSL | 1388,7148 | ATF6B, TNXB |
| 545 | LLADLLHNV | 1677 | DFFB |
| 546 | VMIAGKVAVV | 191 | AHCY |
| 547 | TLDITPHTV | 2177 | FANCD2 |
| 548 | ALWENPESGEL | 22893 | BAHD1 |
| 549 | AMLENASDIKL | 23 | ABCF1 |
| 550 | FLYDEIEAEVNL | 23191,26999 | CYFIP1, CYFIP2 |
| 551 | KLYESLLPFA | 23310 | NCAPD3 |
| 552 | GLLDLPFRVGV | 23347 | SMCHD1 |
| 553 | SLLNQDLHWSL | 23355 | VPS8 |
| 554 | LLMPSSEDLLL | 26046 | LTN1 |
| 555 | YVLEGLKSV | 26098 | C10orf137 |
| 556 | FLTDLEDLTL | 26151 | NAT9 |
| 557 | KLYDDMIRL | 26160 | IFT172 |
| 558 | GLLENIPRV | 2618 | GART |
| 559 | VTVPPGPSL | 266971,5710 | PIPSL, PSMD4 |
| 560 | ALWDIETGQQTTT | 2782 | GNB1 |
| 561 | YLQLTQSEL | 283237 | TTC9C |
| 562 | YLEELPEKLKL | 2944,2949 | GSTM1, GSTM5 |
| 563 | WLLPYNGVTV | 2976 | GTF3C2 |
| 564 | TVTNAVVTV | 3312 | HSPA8 |
| 565 | ALQETPTSV | 3434 | IFIT1 |
| 566 | VIADGGIQNV | 3615 | IMPDH2 |
| 567 | SLLPLDDIVRV | 3708,3709 | ITPR1, ITPR2 |
| 568 | TLYDIAHTPGV | 4191 | MDH2 |
| 569 | KLVDRTWTL | 441733,5613,5616 | PRKXP1, PRKX, PRKY |
| 570 | ALANQIPTV | 4436 | MSH2 |
| 571 | LLLTTIPQI | 4507 | MTAP |
| 572 | ALADLIEKELSV | 4850 | CNOT4 |
| 573 | ILVANAIVGV | 488,489 | ATP2A2, ATP2A3 |
| 574 | YLLQEPPRTV | 5074 | PAWR |
| 575 | YLISQVEGHQV | 51002 | TPRKB |
| 576 | ILLNNSGQIKL | 51755 | CDK12 |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 577 | VMFEDGVLMRL | 545 | ATR |
| 578 | FLDPGGPMMKL | 55627 | SMPD4 |
| 579 | NLMEMVAQL | 55636 | CHD7 |
| 580 | LLMENAERV | 55726 | ASUN |
| 581 | RLWNETVEL | 55789 | DEPDC1B |
| 582 | TLCDVILMV | 55975 | KLHL7 |
| 583 | ILANDGVLLAA | 5685 | PSMA4 |
| 584 | ALAEVAAMENV | 56987 | BBX |
| 585 | ALWDLAADKQTL | 5701 | PSMC2 |
| 586 | KLKPGDLVGV | 5702 | PSMC3 |
| 587 | VMNDRLYAI | 57565 | KLHL14 |
| 588 | SLLPLSHLV | 57674 | RNF213 |
| 589 | KLYPQLPAEI | 57724 | EPG5 |
| 590 | SLIEKLWQT | 5991 | RFX3 |
| 591 | SMAELDIKL | 60561 | RINT1 |
| 592 | RLLJAAENFL | 64092 | SAMSN1 |
| 593 | GLPRFGIEMV | 64397 | ZFP106 |
| 594 | IMLKGDNITL | 6635 | SNRPE |
| 595 | VLLSIYPRV | 6890 | TAP1 |
| 596 | ALLDQTKTLAESAL | 7094 | TLN1 |
| 597 | KLLEGQVIQL | 7629 | ZNF76 |
| 598 | FLFPHSVLV | 79022 | TMEM106C |
| 599 | YLLNDASLISV | 79145 | CHCHD7 |
| 600 | ALAAPDIVPAL | 79886 | CAAP1 |
| 601 | SAFPFPVTV | 79939 | SLC35E1 |
| 602 | YLLEQIKLIEV | 79956 | ERMP1 |
| 603 | FLIEPEHVNTV | 80124 | VCPIP1 |
| 604 | SILDRDDIFV | 8237 | USP11 |
| 605 | KLYEAVPQL | 8317 | CDC7 |
| 606 | ALWETEVYI | 8398 | PLA2G6 |
| 607 | RLYSGISGLEL | 84172 | POLR1B |
| 608 | SLLSVSHAL | 84219 | WDR24 |
| 609 | ALWKQLLEL | 85441 | HELZ2 |
| 610 | LLAPTPYIIGV | 8567 | MADD |
| 611 | YLLDDGTLVV | 8872 | CDC123 |
| 612 | YLYNEGLSV | 899 | CCNF |
| 613 | RLLPPGAVVAV | 90353 | CTU1 |
| 614 | LLLPDQPPYHL | 9246 | UBE2L6 |
| 615 | VLPPDTDPA | 93100 | NAPRT1 |
| 616 | VLIDEVESL | 9319 | TRIP13 |
| 617 | ALMYESEKVGV | 9342 | SNAP29 |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 618 | VLFDSESIGIYV | 9555 | H2AFY |
| 619 | ALQDRVPLA | 9636 | ISG15 |
| 620 | KLLNKIYEA | 9875 | URB1 |
| 621 | VLMDRLPSLL | 9875 | URB1 |
| 622 | RLLGEEVVRVLQA | 9894 | TELO2 |
| 623 | YLVEDIQHI | 9985 | REC8 |
| 624 | FLQEEPGQLL | 101060729,548593,79008 | SLX1A, SLX1B |
| 625 | VVLEGASLETV | 10436 | EMG1 |
| 626 | LLMATILHL | 1315 | COPB1 |
| 627 | KLLETELLQEI | 151636 | DTX3L |
| 628 | KLWEFFQVDV | 178 | AGL |
| 629 | HLLNESPML | 23165 | NUP205 |
| 630 | LLSHVIVAL | 545 | ATR |
| 631 | FLDVFLPRV | 5591 | PRKDC |
| 632 | YLIPDIDLKL | 6599 | SMARCC1 |
| 633 | ALSRVSVNV | 80746 | TSEN2 |
| 634 | VVAEFVPLI | 8295 | TRRAP |
| 635 | SLDSTLHAV | 85444 | LRRCC1 |
| 636 | LLTEIRAVV | 9263 | STK17A |
| 637 | SIYGGFLLGV | 9276 | COPB2 |
| 638 | KLIQESPTV | 9702 | CEP57 |
| 639 | SLFQNCFEL | 9716 | AQR |
| 640 | YLFSEALNAA | 987 | LRBA |

Таблица 3: Пептиды, полезные для противораковой терапии, например, для персонализированной противораковой терапии

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 641 | VLLPVEVATHYL | 10568 | SLC34A2 |
| 642 | FLHDISDVQL | 10715 | CERS1 |
| 643 | ALFPHLLQPV | 1434 | CSE1L |
| 644 | LTFGDVVAV | 2173 | FABP7 |
| 645 | LLYDAVHIV | 2899 | GRIK3 |
| 646 | ILSPTVVSI | 3832 | KIF11 |
| 647 | SLGLFLAQV | 51435 | SCARA3 |
| 648 | LLWGNAIFL | 547 | KIF1A |
| 649 | ALAFKLDEV | 201780 | SLC10A4 |
| 650 | AIMGFIGFFV | 23480 | SEC61G |
| 651 | ILQDRLNQV | 990 | CDC6 |
| 652 | TLWYRAPEV | 1019,1021 | CDK4, CDK6 |

| SEQ ID NO. | Последователь-ность | Ид. № гена | Официальный(ые) символ(ы) гена |
|---|---|---|---|
| 653 | TLISRLPAV | 1104 | RCC1 |
| 654 | KILEDVVGV | 22974 | TPX2 |
| 655 | ALMDKEGLTAL | 26115 | TANC2 |
| 656 | KLLEYIEEI | 3161 | HMMR |
| 657 | SLAERLFFQV | 339983 | NAT8L |
| 658 | LLQDRLVSV | 57664 | PLEKHA4 |
| 659 | ILFPDIIARA | 64110 | MAGEF1 |
| 660 | AILDTLYEV | 84725 | PLEKHA8 |
| 661 | SLIDADPYL | 890 | CCNA2 |
| 662 | KIQEILTQV | 10643 | IGF2BP3 |
| 663 | KIQEMQHFL | 4321 | MMP12 |

Настоящее изобретение относится далее в общем к применению пептидов в соответствии с настоящим изобретением для применения при лечении пролиферативных заболеваний, таких как, например, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак почек, рак головного мозга, рак толстой или прямой кишки, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоз, рак молочной железы, карцинома клеток Меркеля (ККМ), меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков.

Представляющим особый интерес и, таким образом, предпочтительным является пептид с последовательностью с SEQ ID NO. 466 (VLIANLEKL) и его применение в иммунотерапии рака яичника, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака почек, рака головного мозга, рака толстой или прямой кишки, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоза, рака молочной железы, карциномы клеток Меркеля (ККМ), меланомы, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака матки, рака желчного пузыря, рака желчных протоков и, предпочтительно, рака яичника.

Особенно предпочтительными являются пептиды – в отдельности или в комбинации – в соответствии с настоящим изобретением, выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1, 11, 427, 408, 198, 512, 519 и 587 и

их применение в иммунотерапии рака яичника, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака почек, рака головного мозга, рака толстой или прямой кишки, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоза, рака молочной железы, карциномы клеток Меркеля (ККМ), меланомы, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака матки, рака желчного пузыря, рака желчных протоков и, предпочтительно, рака яичника.

Особенно предпочтительными являются пептиды – в отдельности или в комбинации – в соответствии с настоящим изобретением, выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 25, 29, 32, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 52, 53, 54, 57, 64, 69, 72, 73, 77, 78, 83, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 99, 100, 102, 104, 106, 107, 109, 113, 114, 117, 120, 123, 124, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 148, 150, 151, 157, 158, 160, 163, 165, 166, 170, 171, 173, 175, 179, 180, 184, 185, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 200, 202, 204, 206, 209, 211, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 224, 225, 226, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 238, 239, 243, 244, 245, 247, 248, 250, 253, 258, 266, 267, 269, 301, 306, 347, 348, 350, 365, 367, 369, 378, 380, 426, 430, 432, 433, 438, 441, 442, 444, 449, 451, 455, 460, 461, 462, 463, 465, 467, 468, 470, 471, 478, 479, 481, 482, 484, 485, 489, 491, 494, 498, 505, 509, 511, 514, 515, 516, 518, 522, 532, 542, 547, 548, 552, 560, 578 и 620 и их применение в иммунотерапии рака яичника, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака почек, рака головного мозга, рака толстой или прямой кишки, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоза, рака молочной железы, карциномы клеток Меркеля (ККМ), меланомы, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака матки, рака желчного пузыря, рака желчных протоков и, предпочтительно, рака яичника.

Особенно предпочтительными являются пептиды – в отдельности или в комбинации – в соответствии с настоящим изобретением, выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640. Более предпочтительными являются пептиды – в отдельности или в комбинации – выбранные из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ

ID NO: 259 (см. Таблицу 1) и их применение в иммунотерапии рака яичников, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака почек, рака головного мозга, рака толстой или прямой кишки, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоза, рака молочной железы, карциномы клеток Меркеля, меланомы, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака матки, рака желчного пузыря, рака желчных протоков и, предпочтительно, рака яичника.

Как показано в последующих Таблицах 4A и B, многие из пептидов в соответствии с настоящим изобретением присутствуют в других видах опухолей и могут, таким образом, применяться в иммунотерапии при других показаниях. См. также Фигуры 1 и Пример 1.

Таблица 4: Пептиды в соответствии с настоящим изобретением и их конкретное применение при других пролиферативных заболеваниях, в особенности при других раковых заболеваниях. Для выбранных пептидов таблица демонстрирует, на каких дополнительных видах опухолей они были обнаружены и имели либо избыточную презентацию на более чем 5% исследованных опухолевых образцов, либо презентацию на более чем 5% исследованных опухолевых образцов с соотношением среднего геометрического для опухоли и для нормальных тканей, составляющим более 3. Избыточная презентация определяется как более высокая представленность на опухолевом образце по сравнению с образцом нормальной ткани с наивысшей презентацией. Нормальными тканями, в сравнении с которыми проводили испытание на избыточную презентацию, были: жировая ткань, ткани надпочечной железы, артерии, костного мозга, головного мозга, центрального нерва, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, пищевода, желчного пузыря, сердца, почки, печени, легких, лимфатических узлов, мононуклеарные лейкоциты, ткань поджелудочной железы, периферического нерва, брюшной полости, гипофиза, плевры, прямой кишки, слюнной железы, скелетных мышц, кожи, тонкой кишки, селезенки, желудка, вилочковой железы, щитовидной железы, трахеи, мочеточника, мочевого пузыря, вены. J = фосфосерин

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 1 | SLMEPPAVLLL | НМРЛ, МРЛ, рак пищевода |
| 2 | SLLEADPFL | Рак пищевода |
| 6 | VLVSDGVHSV | МРЛ, рак головного мозга, РМЖ, ККМ, рак пищевода |
| 7 | SLVGLLLYL | ПКК, РПЖ, РМЖ |
| 9 | GAAKDLPGV | ПКК, РЖ, ГКК, рак мочевого пузыря |
| 10 | FLATFPLAAV | Рак мочевого пузыря |
| 11 | KIFEMLEGV | НМРЛ |
| 14 | AAYGGLNEKSFV | ГКК, рак мочевого пузыря |
| 17 | GLLPGDRLVSV | НМРЛ, МРЛ, РМЖ |
| 19 | FMVDNEAIYDI | МРЛ, КРК, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 20 | RMIEYFIDV | МРЛ, ГКК, ККМ |
| 22 | IMEENPGIFAV | КРК, лейкоз, меланома |
| 24 | SLSDGLEEV | КРК, РПЖ, рак мочевого пузыря |
| 26 | ALLELAEEL | Лейкоз, рак пищевода |
| 27 | ILADIVISA | НМРЛ, МРЛ, РПЖ, РМЖ, рак пищевода |
| 28 | QLLDETSAITL | МРЛ, ГКК, лейкоз, рак мочевого пузыря |
| 31 | YLAPELFVNV | МРЛ, РЖ, лейкоз, меланома |
| 32 | KLDDLTQDLTV | ГКК, |
| 33 | VLLSLLEKV | Лейкоз |
| 34 | ILVEADSLWVV | МРЛ, РПрЖ, лейкоз, меланома |
| 36 | YVLEDLEVTV | МРЛ, ГКК, лейкоз |
| 38 | FLLEDDIHVS | МРЛ, лейкоз, меланома |
| 45 | SLWQDIPDV | НМРЛ, МРЛ |
| 47 | ILLSVPLLVV | МРЛ, лейкоз, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 48 | ALAELYEDEV | МРЛ, рак головного мозга, ГКК, лейкоз, меланома, рак матки |
| 49 | YLPAVFEEV | Лейкоз |
| 51 | LLPDLEFYV | МРЛ, РПрЖ, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 54 | SLLEQGKEPWMV | МРЛ, ГКК, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 55 | SLLDLETLSL | МРЛ |
| 56 | KLYEGIPVLL | РМЖ |
| 57 | TLAELQPPVQL | НМРЛ, МРЛ, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 58 | FLDTLKDLI | НМРЛ, МРЛ, РЖ, КРК, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 59 | IMEDIILTL | МРЛ, лейкоз, РМЖ |
| 60 | SLTIDGIYYV | МРЛ, предстательная железа, лейкоз |
| 61 | FLQGYQLHL | НМРЛ, МРЛ, РМЖ, меланома, рак пищевода |
| 62 | VLLDVSAGQLLM | НМРЛ, меланома |
| 63 | YLLPSGGSVTL | ГКК, меланома, рак пищевода |
| 64 | YAAPGGLIGV | ГКК, РПЖ, меланома, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 65 | LKVNQGLESL | НМРЛ, МРЛ, РПЖ, лейкоз, РМЖ, рак пищевода |
| 66 | FLDENIGGVAV | МРЛ, ГКК |
| 68 | SLMELPRGLFL | Рак головного мозга |
| 69 | FQLDPSSGVLVTV | Рак пищевода |
| 72 | SLLELDGINL | НМРЛ, МРЛ, предстательная железа |
| 74 | ALLDPEVLSIFV | НМРЛ, лейкоз, меланома |
| 75 | GLLEVMVNL | МРЛ |
| 76 | ILIDSIYKV | МРЛ, КРК, РМЖ |
| 77 | ILVEADGAWVV | Меланома, рак пищевода |
| 79 | SLFIGEKAVLL | НМРЛ, МРЛ, КРК, лейкоз, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 80 | FLYDNLVESL | Лейкоз |
| 82 | FLSSVTYNL | МРЛ, |
| 84 | VTFGEKLLGV | НМРЛ, КРК, РПЖ, РПрЖ, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 85 | KMSELRVTL | МРЛ, рак пищевода |
| 86 | NLIGKIENV | Толстая кишка, прямая кишка |
| 87 | ALPEAPAPLLPHIT | ГКК, РПЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 88 | FLLVGDLMAV | МРЛ |
| 91 | IMQDFPAEIFL | МРЛ |
| 92 | YLIPFTGIVGL | МРЛ, ГКК, лейкоз, меланома |
| 93 | LLQAIKLYL | РМЖ |
| 94 | YLIDIKTIAI | ГКК |
| 95 | SVIPQIQKV | РПЖ, рак пищевода |
| 97 | SLINGSFLV | НМРЛ, ПКК, КРК, ГКК, РПЖ, меланома, рак пищевода |
| 98 | LIIDQADIYL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, КРК, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 101 | ILVGGGALATV | Меланома, рак мочевого пузыря |
| 103 | TLAEEVVAL | МРЛ, РМЖ, рак пищевода |
| 104 | STMEQNFLL | НМРЛ, |
| 105 | LLLEHSFEI | НМРЛ, меланома |
| 106 | LLYDAVHIVSV | Рак головного мозга |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 107 | FLQPVDDTQHL | Меланома, рак пищевода |
| 108 | ALFPGVALLLA | МРЛ, ГКК, эндометрий |
| 110 | FLSQVDFEL | РМЖ |
| 117 | ILPDGEDFLAV | МРЛ |
| 118 | KLIDNNINV | Рак головного мозга |
| 119 | FLYIGDIVSL | Лейкоз |
| 121 | GVVDPRAISVL | Рак пищевода |
| 123 | NLWDLTDASVV | МРЛ, предстательная железа |
| 125 | VQIHQVAQV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, РПЖ, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 126 | VLAYFLPEA | НМРЛ, МРЛ, КРК, РПЖ, лейкоз, рак пищевода, рак матки |
| 127 | KIGDEPPKV | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, РПЖ, рак пищевода, рак матки |
| 128 | YLFDDPLSAV | Лейкоз, рак пищевода |
| 129 | GLLDGGVDILL | ГКК, лейкоз, рак пищевода, рак матки |
| 130 | FLWNGEDSALL | РПЖ |
| 131 | FVPPVTVFPSL | РМЖ |
| 132 | LLVEQPPLAGV | Лейкоз |
| 134 | YLQELIFSV | Эндометрий |
| 135 | ALSEVDFQL | МРЛ, рак головного мозга |
| 137 | TLVLTLPTV | РПЖ |
| 139 | SVMEVNSGIYRV | ГКК, ККМ |
| 141 | YLDFSNNRL | МРЛ, РМЖ |
| 142 | FLFATPVFI | МРЛ |
| 143 | LLLDITPEI | НМРЛ, рак головного мозга, ГКК, РПЖ, РМЖ, меланома, рак пищевода |
| 144 | YIMEPSIFNTL | ГКК, лейкоз, меланома, рак мочевого пузыря |
| 145 | FLATSGTLAGI | Предстательная железа |
| 146 | SLATAGDGLIEL | Мочевой пузырь, эндометрий |
| 148 | ALNPEIVSV | Рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 149 | NLLELFVQL | МРЛ, лейкоз, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 150 | RLWEEGEELEL | НМРЛ, меланома, рак пищевода |
| 151 | KILQQLVTL | Эндометрий |
| 152 | ILFEDIFDV | МРЛ, эндометрий |
| 153 | FLIANVLYL | МРЛ, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 154 | ALDDGTPAL | ГКК |
| 155 | RVANLHFPSV | Меланома, рак пищевода |
| 157 | SLNDEVPEV | НМРЛ, рак головного мозга, ГКК, рак пищевода, рак матки |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 159 | GLVGNPLPSV | ГКК, лейкоз |
| 161 | ALLEGVNTV | НМРЛ, лейкоз |
| 163 | ALDEMGDLLQL | ГКК |
| 166 | YLNHLEPPV | МРЛ, ГКК, лейкоз, рак пищевода |
| 167 | KVLEVTEEFGV | НМРЛ, ГКК, меланома |
| 169 | NLPEYLPFV | МРЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря |
| 170 | RLQETLSAA | ГКК, рак пищевода |
| 171 | LLLPLQILL | МРЛ |
| 174 | ALAQYLITA | Рак головного мозга, ГКК, РПрЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 176 | YLMEGSYNKVFL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, меланома |
| 177 | YLLPEEYTSTL | Меланома, рак пищевода |
| 178 | ALTEIAFVV | КРК, ГКК, РПрЖ |
| 179 | KVLNELYTV | НМРЛ |
| 183 | FGLDLVTEL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, РЖ, РПЖ, лейкоз, РМЖ, меланома |
| 184 | YLMDINGKMWL | НМРЛ, МРЛ, меланома |
| 186 | TLFFQQNAL | Предстательная железа, |
| 188 | GLFPVTPEAV | Толстая кишка, прямая кишка, ГКК |
| 190 | FLSSLTETI | Рак мочевого пузыря |
| 195 | GLFADLLPRL | НМРЛ |
| 197 | ALGPEGGRV | ГКК |
| 198 | KTINKVPTV | НМРЛ, ГКК |
| 199 | ALQDVPLSSV | Меланома |
| 200 | LLFGSVQEV | МРЛ, РПЖ, РПрЖ, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 201 | RLVDYLEGI | НМРЛ, ГКК, рак пищевода |
| 204 | KIAENVEEV | НМРЛ, ГКК, РПЖ, лейкоз, РМЖ, рак пищевода |
| 205 | SLYPGTETMGL | МРЛ, желчный пузырь, желчный проток |
| 207 | GLTSTNAEV | ГКК, РПрЖ, рак пищевода, рак матки |
| 208 | KISPVTFSV | ГКК |
| 209 | KLIESKHEV | Рак головного мозга, ГКК |
| 210 | LLLNAVLTV | Рак мочевого пузыря |
| 212 | ALWDQDNLSV | ГКК, РПрЖ, РМЖ, рак мочевого пузыря |
| 213 | VTAAYMDTVSL | НМРЛ, МРЛ, ГКК, меланома, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 214 | FLLDLDPLLL | МРЛ, ГКК, лейкоз, рак матки |
| 216 | NLWEDPYYL | МРЛ, РПрЖ, РМЖ, рак мочевого пузыря |
| 217 | ALIHPVSTV | НМРЛ, ПКК, ГКК, меланома, рак пищевода |
| 218 | SALEELVNV | ПКК |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 222 | NLIENVQRL | НМРЛ, ПКК, КРК, ГКК, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 223 | ALLENIALYL | Рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 226 | MLYVVPIYL | РМЖ |
| 228 | AMQEYIAVV | НМРЛ, МРЛ, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 229 | RLPGPLGTV | ГКК, рак пищевода, эндометрий |
| 230 | ILVDWLVEV | Меланома, эндометрий |
| 233 | VLSETLYEL | МРЛ, эндометрий |
| 234 | ALMEDTGRQML | НМРЛ, МРЛ, ГКК, рак пищевода |
| 235 | YLNDLHEVLL | Рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 237 | ALLEASGTLLL | МРЛ, ГКК, РПрЖ, лейкоз, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 240 | ILLEQAFYL | МРЛ |
| 241 | SLVEVNPAYSV | Предстательная железа, желчный пузырь, желчный проток |
| 242 | AIAYILQGV | МРЛ, лейкоз, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 243 | LLLNELPSV | Толстая кишка, прямая кишка, рак пищевода |
| 247 | VLLPNDLLEKV | Рак головного мозга |
| 248 | FLFPNQYVDV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, лейкоз, меланома |
| 249 | LLDGFLVNV | МРЛ |
| 251 | ALYTGFSILV | МРЛ, лейкоз, меланома |
| 252 | LLIGTDVSL | РПрЖ, лейкоз, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 253 | GLDAATATV | Предстательная железа, лейкоз |
| 255 | VLASYNLTV | РМЖ |
| 256 | FLPPEHTIVYI | МРЛ, ГКК, лейкоз, меланома |
| 257 | SIFSAFLSV | Желудок, рак мочевого пузыря |
| 258 | ELAERVPAI | Рак пищевода |
| 262 | LLWGDLIWL | Лейкоз |
| 263 | LLVSNLDFGV | НМРЛ, МРЛ, ПКК, лейкоз |
| 264 | SLQEQLHSV | НМРЛ, МРЛ, РПрЖ, РМЖ, меланома, рак пищевода |
| 266 | KITDTLIHL | РМЖ |
| 267 | ALQDFLLSV | ГКК, рак пищевода, эндометрий |
| 268 | IAGPGLPDL | НМРЛ, ПКК, РМЖ |
| 269 | RVLEVGALQAV | ГКК |
| 270 | LLLDEEGTFSL | Лейкоз |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 271 | LVYPLELYPA | ПКК, ГКК, лейкоз, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 272 | ALGNTVPAV | РПЖ, лейкоз, эндометрий |
| 273 | NLFQSVREV | ГКК, РМЖ |
| 275 | YLVYILNEL | ПКК, РЖ, ГКК, РПЖ, лейкоз, рак пищевода |
| 276 | ALFTFSPLTV | Лейкоз |
| 277 | LLPPLESLATV | МРЛ, лейкоз, меланома |
| 279 | ALWGGTQPLL | МРЛ, рак головного мозга, рак пищевода |
| 280 | VLPDPEVLEAV | Предстательная железа, лейкоз |
| 282 | LLADVVPTT | Лейкоз, меланома |
| 283 | ALYIGDGYVIHLA | МРЛ, РМЖ, ККМ, меланома |
| 284 | ILLSQTTGV | Предстательная железа, лейкоз |
| 285 | QLLHVGVTV | НМРЛ, ПКК, КРК, лейкоз, рак пищевода |
| 286 | YLFPGIPEL | МРЛ, ГКК |
| 287 | FLNEFFLNV | НМРЛ, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 288 | NLINEINGV | МРЛ, РПрЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 289 | VLLEIEDLQV | Лейкоз, РМЖ |
| 290 | GLLDLNNAILQL | ГКК |
| 291 | GLDSNLKYILV | РПЖ, меланома |
| 292 | LLWEAGSEA | Рак головного мозга, РПЖ |
| 294 | ILDPFQYQL | ГКК, рак пищевода |
| 296 | FMEGAIIYV | МРЛ, лейкоз |
| 298 | VMITKLVEV | Рак мочевого пузыря |
| 299 | YLLETSGNL | Лейкоз, рак мочевого пузыря |
| 300 | ALLGQTFSL | МРЛ, рак головного мозга, КРК |
| 301 | FLVEDLVDSL | МРЛ, ГКК, лейкоз |
| 303 | AILPQLFMV | НМРЛ, ПКК, КРК, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 306 | ALVNVQIPL | ГКК, рак пищевода |
| 308 | SQYSGQLHEV | Лейкоз, желчный пузырь, желчный проток |
| 309 | GLFDGVPTTA | ГКК, лейкоз, РМЖ, меланома |
| 310 | FLVDTPLARA | Рак мочевого пузыря |
| 311 | RLYTGMHTV | ПКК, КРК, РПЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 312 | IISDLTIAL | МРЛ, РПЖ |
| 313 | VLFDDELLMV | НМРЛ, ПКК, рак головного мозга, ГКК, рак пищевода |
| 314 | ALIAEGIALV | МРЛ, меланома |
| 315 | YLQDVVEQA | МРЛ, эндометрий |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 316 | ILLERLWYV | Меланома |
| 317 | SLAALVVHV | Рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 318 | GLINTGVLSV | Толстая кишка, прямая кишка |
| 319 | SLEPQIQPV | НМРЛ, КРК, лейкоз, рак пищевода |
| 320 | KMFEFVEPLL | Толстая кишка, прямая кишка |
| 321 | GLFEDVTQPGILL | Лейкоз, меланома |
| 322 | TLMTSLPAL | МРЛ, |
| 323 | IQIGEETVITV | НМРЛ, МРЛ, РПрЖ, лейкоз, меланома, рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 324 | FLYDEIEAEV | Лейкоз |
| 325 | FIMPATVADATAV | Лейкоз |
| 327 | GLAPFTEGISFV | ГКК |
| 328 | ALNDQVFEI | МРЛ, рак головного мозга, ГКК, рак пищевода, рак матки |
| 329 | FLVTLNNVEV | Меланома |
| 330 | QLALKVEGV | Рак пищевода |
| 331 | KVDTVWVNV | МРЛ, лейкоз, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря |
| 332 | YLISELEAA | Головной мозг, ГКК, РПЖ, РПрЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 333 | FLPDANSSV | НМРЛ, рак головного мозга, РПрЖ, лейкоз, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 334 | TLTKVLVAL | Рак мочевого пузыря |
| 335 | YSLSSVVTV | НМРЛ, РЖ, РПЖ, РМЖ, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 336 | ILLTAIVQV | РМЖ, рак пищевода |
| 338 | SVLEDPVHAV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, меланома |
| 339 | GLWEIENNPTVKA | ГКК, меланома, эндометрий |
| 340 | ALLSMTFPL | Рак головного мозга, ГКК, РМЖ |
| 341 | SQIALNEKLVNL | МРЛ, ГКК |
| 342 | HIYDKVMTV | Толстая кишка, прямая кишка |
| 343 | SLLEVNEESTV | НМРЛ, лейкоз, меланома |
| 344 | YLQDQHLLLTV | МРЛ, меланома |
| 345 | VIWKALIHL | МРЛ |
| 346 | LLDSKVPSV | МРЛ, ГКК, РПЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 347 | SLFKHDPAAWEA | НМРЛ, ГКК, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 348 | ILLDVKTRL | НМРЛ, КРК, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 349 | SLTEYLQNV | Толстая кишка, прямая кишка, ГКК |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 351 | SLIPNLRNV | РПЖ |
| 354 | LILEGVDTV | Рак пищевода |
| 355 | SIQQSIERLLV | НМРЛ, КРК, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 356 | KLLGKLPEL | НМРЛ, КРК, рак пищевода |
| 357 | SMHDLVLQV | Рак головного мозга, РПЖ, эндометрий |
| 358 | ALDEYTSEL | Рак головного мозга, РПЖ, лейкоз, РМЖ, рак матки |
| 359 | YLLPESVDL | НМРЛ, КРК, ГКК, рак пищевода |
| 360 | ALDJGASLLHL | ПКК, ГКК, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 361 | ALYELEGTTV | Рак пищевода |
| 362 | TLYGLSVLL | РМЖ |
| 363 | KVLDVSDLESV | Мочевой пузырь, эндометрий |
| 364 | LLQNEQFEL | ПКК |
| 365 | YVIDQGETDVYV | Лейкоз, меланома |
| 366 | RLLDMGETDLML | МРЛ, лейкоз, меланома |
| 367 | SLQNHNHQL | ГКК, рак мочевого пузыря |
| 369 | GLFPEHLIDV | ГКК |
| 370 | SLLQDLVSV | ГКК |
| 371 | FLQAHLHTA | РМЖ |
| 372 | TMLLNIPLV | МРЛ, ГКК, РПЖ, РПрЖ, РМЖ |
| 373 | SLLEDKGLAEV | НМРЛ, МРЛ, лейкоз, РМЖ, ККМ, меланома |
| 374 | FLLQQHLISA | Лейкоз |
| 375 | SLTETIEGV | РМЖ, рак пищевода |
| 376 | AMFESSQNVLL | Толстая кишка, прямая кишка |
| 378 | ALGYFVPYV | ГКК |
| 379 | IMEGTLTRV | Лейкоз |
| 381 | FIDEAYVEV | Лейкоз |
| 382 | ALQNYIKEA | Рак пищевода |
| 383 | ALLELENSVTL | ГКК |
| 384 | ILFANPNIFV | КРК, лейкоз, меланома |
| 385 | SLLEQGLVEA | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, лейкоз, ГКК, рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 386 | ILFRYPLTI | Рак мочевого пузыря |
| 387 | ALFQATAEV | ГКК, рак пищевода |
| 388 | SLTIDGIRYV | МРЛ, меланома |
| 389 | LLADVTHLL | Рак головного мозга, эндометрий |
| 390 | ALFMKQIYL | Рак мочевого пузыря |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 391 | YVYPQRLNFV | Лейкоз, меланома |
| 393 | GLLDTQTSQVLTA | ГКК, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 394 | LLAVIGGLVYL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, ГКК, РПрЖ, лейкоз, меланома, рак мочевого пузыря |
| 395 | ALALGGIAVV | НМРЛ, КРК, ГКК, РПрЖ, лейкоз, РМЖ, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 396 | ALLPDLPAL | ГКК, РМЖ |
| 397 | YLFGERLLEC | Толстая кишка, прямая кишка, лейкоз |
| 398 | KLLEEDGTIITL | Толстая кишка, прямая кишка, РПЖ |
| 399 | YLFEPLYHV | МРЛ |
| 400 | SLLTEQDLWTV | Лейкоз |
| 401 | ILLDDTGLAYI | МРЛ, ГКК, лейкоз, РМЖ, меланома |
| 403 | KLYDRILRV | НМРЛ, ПКК |
| 404 | AIDIJGRDPAV | МРЛ, лейкоз |
| 405 | ALYDVFLEV | РПЖ, рак пищевода |
| 406 | SVQGEDLYLV | ГКК, эндометрий |
| 407 | YLMDLINFL | РПЖ, предстательная железа |
| 408 | VLDDSIYLV | Лейкоз |
| 409 | LLDAMNYHL | ГКК, лейкоз |
| 410 | VLSDVIPJI | МРЛ, ПКК, рак головного мозга, РЖ, ГКК, РПЖ, РПрЖ, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 411 | LLAHLSPEL | ГКК |
| 412 | YLDDLNEGVYI | Лейкоз, меланома |
| 415 | LLDKVYSSV | НМРЛ, ГКК, лейкоз, рак пищевода |
| 418 | ALAELENIEV | МРЛ, ККМ |
| 419 | GQYEGKVSSV | ГКК |
| 420 | FMYDTPQEV | МРЛ, ГКК, РМЖ |
| 421 | RLPETLPSL | НМРЛ, МРЛ, РЖ, КРК, РПЖ |
| 422 | FLPKLLLLA | РМЖ |
| 423 | GLDGPPPTV | ГКК, РПЖ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 424 | TLLDALYEI | ПКК, рак пищевода, эндометрий |
| 425 | FLYEKSSQV | Рак головного мозга, эндометрий |
| 426 | RLADKSVLV | Толстая кишка, прямая кишка |
| 427 | ALLPLSPYL | НМРЛ, МРЛ, ГКК, РПЖ, РМЖ, рак матки |
| 428 | KLGHTDILVGV | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, лейкоз |
| 429 | GLVNDLARV | НМРЛ, ГКК |
| 430 | HLYSSIEHLTT | НМРЛ, КРК, ГКК, ККМ, рак пищевода |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 431 | SLVNVVPKL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, рак головного мозга, меланома, рак пищевода |
| 432 | TLIEESAKV | Предстательная железа |
| 433 | AMLNEPWAV | МРЛ |
| 434 | KVSNSGITRV | НМРЛ |
| 435 | WLMPVIPAL | МРЛ |
| 437 | SMAPGLVIQAV | МРЛ, предстательная железа |
| 439 | YLLQEIYGI | МРЛ, РМЖ |
| 440 | ALADGVTMQV | Желчный пузырь, желчный проток |
| 441 | ALLENPKMEL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, ККМ, рак пищевода |
| 443 | GLWEIENNPTV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, РПЖ, РПрЖ, меланома |
| 444 | GLLRDEALAEV | НМРЛ, МРЛ, КРК, меланома, рак пищевода |
| 446 | QLIPALAKV | НМРЛ, МРЛ, РПрЖ, РМЖ, ККМ, рак матки |
| 447 | QLVPALAKV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, РПрЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 448 | NLLETKLQL | Толстая кишка, прямая кишка, лейкоз |
| 449 | KLAEGLDIQL | МРЛ, толстая кишка, прямая кишка |
| 450 | FMIDASVHPTL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, рак головного мозга, КРК, ГКК, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 451 | LLLLDTVTMQV | МРЛ, ГКК |
| 452 | ILLEHGADPNL | ГКК, лейкоз, меланома |
| 454 | KLPPPPPQA | НМРЛ, МРЛ |
| 455 | SLLKEPQKVQL | ПКК |
| 456 | LLIGHLERV | НМРЛ, рак головного мозга, КРК |
| 457 | SLLPGNLVEKV | НМРЛ, ГКК, лейкоз, меланома |
| 458 | SLIDKLYNI | НМРЛ, толстая кишка, прямая кишка |
| 459 | ALITEVVRL | НМРЛ, КРК, РПЖ, лейкоз, РМЖ, рак пищевода |
| 461 | VMFRTPLASV | МРЛ, меланома, рак пищевода |
| 463 | SLVESHLSDQLTL | НМРЛ, МРЛ, ГКК, меланома |
| 464 | ALNDCIYSV | Рак головного мозга, ГКК, РПЖ |
| 465 | QLCDLNAEL | ГКК, рак пищевода |
| 466 | VLIANLEKL | РМЖ, рак пищевода |
| 468 | YLRSVGDGETV | Лейкоз, меланома |
| 469 | YLASDEITTV | МРЛ, |
| 472 | KLLEVSDDPQV | ГКК, ККМ, меланома, рак пищевода |
| 473 | AMATESILHFA | МРЛ, рак головного мозга, КРК, ГКК, ККМ, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 474 | YLDPALELGPRNV | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, ГКК, ККМ, меланома |
| 475 | LLLNEEALAQI | МРЛ, лейкоз |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 476 | ALMERTGYSMV | ГКК |
| 477 | ALLPASGQIAL | НМРЛ, ГКК, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 478 | YLLHEKLNL | Толстая кишка, прямая кишка, |
| 479 | SLFGNSGILENV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, ККМ, рак мочевого пузыря |
| 480 | ALLEDSCHYL | НМРЛ, КРК, ГКК, лейкоз, рак пищевода |
| 481 | GLIEDYEALL | МРЛ |
| 483 | ALTDIVSQV | Рак мочевого пузыря |
| 484 | SLIEKVTQL | ГКК |
| 485 | NVPDSFNEV | Желудок |
| 486 | AVMESIQGV | НМРЛ, ГКК, РПрЖ, лейкоз, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 487 | LLINSVFHV | Меланома |
| 488 | FLAEDPKVTL | Лейкоз |
| 489 | KMWEELPEVV | НМРЛ, ГКК, лейкоз |
| 490 | FLLQHVQEL | Лейкоз |
| 491 | GLNDRSDAV | Рак пищевода, эндометрий |
| 492 | SLFDGFADGLGV | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, ГКК, РПрЖ, рак пищевода |
| 493 | GLLGEKTQDLIGV | НМРЛ, МРЛ |
| 494 | ALQPEPIKV | Мочевой пузырь, желчный пузырь, желчный проток |
| 495 | FIFSEKPVFV | Рак мочевого пузыря |
| 496 | FLVEKQPPQV | Лейкоз, меланома |
| 497 | GLLEKLTAI | НМРЛ, ПКК, рак пищевода, рак матки |
| 498 | KLWTGGLDNTV | ГКК, рак пищевода |
| 499 | KIFDIDEAEEGV | РПЖ, меланома, рак пищевода |
| 500 | SLMEDQVLQL | МРЛ, толстая кишка, прямая кишка |
| 501 | LLDPNVKSIFV | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, ГКК, РПрЖ, ККМ, меланома, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 502 | RLLAQVPGL | ПКК, рак мочевого пузыря |
| 503 | SLNHFTHSV | НМРЛ, лейкоз |
| 504 | GLSDGNPSL | Лейкоз, РМЖ |
| 505 | SLAPGDVVRQV | Рак пищевода |
| 506 | KLLGKVETA | НМРЛ, рак головного мозга, лейкоз, рак пищевода |
| 507 | KLIDDQDISISL | Лейкоз |
| 508 | ILAQEQLVVGV | Лейкоз, рак пищевода |
| 510 | KLYSVVSQL | Толстая кишка, прямая кишка, лейкоз |
| 513 | SLWPSPEQL | ГКК, рак пищевода |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 514 | ILVDWLVQV | НМРЛ, МРЛ, ПКК, рак головного мозга, РЖ, КРК, ГКК, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 517 | LLMPIPEGLTL | НМРЛ, МРЛ, ГКК, меланома |
| 518 | KLNAEVACV | КРК, РПрЖ, рак пищевода |
| 520 | LAVHPSGVAL | Лейкоз |
| 521 | MLLTKLPTI | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря |
| 522 | TLWYRSPEV | МРЛ |
| 523 | YQIPRTFTL | МРЛ, рак головного мозга, ГКК, лейкоз, меланома |
| 525 | VLLEAGEGLVTI | Меланома |
| 526 | RLAEVGQYEQV | НМРЛ, ГКК, ККМ, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 527 | FLLEPGNLEV | Рак мочевого пузыря |
| 528 | SVAEGRALMSV | Рак головного мозга, КРК, ГКК, рак пищевода |
| 529 | LLADELITV | Предстательная железа, лейкоз, рак мочевого пузыря |
| 530 | VMYADIGGMDI | МРЛ, меланома |
| 531 | YTLPIASSIRL | МРЛ, КРК, ГКК |
| 533 | RMVAEIQNV | Лейкоз, рак пищевода |
| 535 | KLIAQNLEL | Толстая кишка, прямая кишка |
| 536 | YLVEGRFSV | Лейкоз |
| 538 | LLLAHIIAL | НМРЛ, рак головного мозга, ГКК |
| 539 | ALFDAQAQV | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, ГКК, РПЖ, РПрЖ, РМЖ, , рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 540 | ALIPETTTLTV | ГКК, РПЖ, меланома |
| 541 | SMLEPVPEL | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, КРК, ГКК, рак пищевода |
| 542 | RVWDISTVSSV | МРЛ, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 543 | GLLPTPITQQASL | Рак пищевода |
| 544 | LLWDVPAPSL | Лейкоз, меланома |
| 545 | LLADLLHNV | НМРЛ, МРЛ, толстая кишка, прямая кишка |
| 546 | VMIAGKVAVV | Толстая кишка, прямая кишка, ГКК |
| 549 | AMLENASDIKL | Меланома |
| 550 | FLYDEIEAEVNL | Лейкоз, меланома |
| 551 | KLYESLLPFA | МРЛ, ГКК, РПрЖ, меланома |
| 552 | GLLDLPFRVGV | МРЛ, рак головного мозга, лейкоз, меланома |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 554 | LLMPSSEDLLL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, РПрЖ, РМЖ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 555 | YVLEGLKSV | МРЛ, меланома |
| 556 | FLTDLEDLTL | МРЛ, лейкоз |
| 557 | KLYDDMIRL | Толстая кишка, прямая кишка, |
| 558 | GLLENIPRV | НМРЛ, МРЛ, ПКК, рак головного мозга, ГКК, лейкоз, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 559 | VTVPPGPSL | Лейкоз |
| 560 | ALWDIETGQQTTT | МРЛ, ГКК, меланома, рак пищевода |
| 561 | YLQLTQSEL | МРЛ, лейкоз, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 563 | WLLPYNGVTV | МРЛ, меланома |
| 564 | TVTNAVVTV | ПКК, РЖ, ГКК, меланома |
| 565 | ALQETPTSV | МРЛ, меланома, рак пищевода, рак матки |
| 566 | VIADGGIQNV | Лейкоз, меланома, эндометрий |
| 567 | SLLPLDDIVRV | Лейкоз |
| 568 | TLYDIAHTPGV | НМРЛ, МРЛ, КРК, меланома, рак пищевода |
| 571 | LLLTTIPQI | Предстательная железа, лейкоз |
| 572 | ALADLIEKELSV | Лейкоз |
| 573 | ILVANAIVGV | НМРЛ, ГКК, лейкоз, меланома |
| 574 | YLLQEPPRTV | МРЛ |
| 575 | YLISQVEGHQV | КРК, ГКК, ККМ, меланома, рак пищевода |
| 576 | ILLNNSGQIKL | НМРЛ, КРК, ГКК, лейкоз, РМЖ, меланома, рак пищевода |
| 577 | VMFEDGVLMRL | Толстая кишка, прямая кишка, лейкоз |
| 578 | FLDPGGPMMKL | НМРЛ, КРК, ККМ, меланома |
| 579 | NLMEMVAQL | НМРЛ, КРК, ГКК, лейкоз |
| 580 | LLMENAERV | КРК, лейкоз, РМЖ, меланома |
| 581 | RLWNETVEL | МРЛ, толстая кишка, прямая кишка |
| 583 | ILANDGVLLAA | ГКК, рак пищевода |
| 584 | ALAEVAAMENV | Меланома |
| 585 | ALWDLAADKQTL | Рак мочевого пузыря |
| 586 | KLKPGDLVGV | Рак головного мозга, ГКК |
| 587 | VMNDRLYAI | Лейкоз |
| 588 | SLLPLSHLV | Меланома, рак пищевода |
| 589 | KLYPQLPAEI | НМРЛ, МРЛ, рак головного мозга, ГКК, лейкоз, ККМ, меланома, рак пищевода |
| 590 | SLIEKLWQT | МРЛ, рак головного мозга |
| 591 | SMAELDIKL | Лейкоз, рак пищевода, эндометрий |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 592 | RLLJAAENFL | МРЛ, рак головного мозга, РМЖ, рак пищевода |
| 593 | GLPRFGIEMV | Рак головного мозга |
| 594 | IMLKGDNITL | Рак пищевода |
| 595 | VLLSIYPRV | НМРЛ, МРЛ, ПКК, лейкоз, РМЖ |
| 596 | ALLDQTKTLAESAL | Лейкоз, меланома |
| 597 | KLLEGQVIQL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, РМЖ |
| 599 | YLLNDASLISV | НМРЛ, КРК, ГКК, меланома, рак матки |
| 600 | ALAAPDIVPAL | Лейкоз |
| 601 | SAFPFPVTV | Желудок, лейкоз, рак пищевода |
| 602 | YLLEQIKLIEV | НМРЛ, МРЛ |
| 603 | FLIEPEHVNTV | ГКК, РПЖ, лейкоз, меланома |
| 604 | SILDRDDIFV | Лейкоз |
| 606 | ALWETEVYI | МРЛ, рак головного мозга, ГКК, РПрЖ |
| 607 | RLYSGISGLEL | НМРЛ |
| 608 | SLLSVSHAL | ПКК |
| 609 | ALWKQLLEL | РПЖ |
| 610 | LLAPTPYIIGV | НМРЛ, МРЛ, ПКК, рак головного мозга, КРК, ГКК, РПрЖ, лейкоз, РМЖ, ККМ, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 611 | YLLDDGTLVV | ГКК, меланома |
| 613 | RLLPPGAVVAV | НМРЛ, МРЛ, ГКК |
| 614 | LLLPDQPPYHL | Меланома |
| 616 | VLIDEVESL | НМРЛ, МРЛ, ПКК, РЖ, РМЖ, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря |
| 617 | ALMYESEKVGV | ГКК, желчный пузырь, желчный проток |
| 618 | VLFDSESIGIYV | МРЛ, меланома |
| 619 | ALQDRVPLA | Рак головного мозга, КРК, рак пищевода, рак матки |
| 620 | KLLNKIYEA | Рак головного мозга |
| 621 | VLMDRLPSLL | Меланома |
| 622 | RLLGEEVVRVLQA | НМРЛ, МРЛ, КРК, меланома |
| 624 | FLQEEPGQLL | Лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 625 | VVLEGASLETV | МРЛ, меланома |
| 626 | LLMATILHL | МРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |
| 627 | KLLETELLQEI | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, ККМ, меланома |
| 628 | KLWEFFQVDV | МРЛ, рак головного мозга, ГКК |
| 629 | HLLNESPML | МРЛ, рак пищевода |
| 630 | LLSHVIVAL | РПЖ, лейкоз |

| SEQ ID No | Последовательность | Другие релевантные органы / раковые заболевания |
|---|---|---|
| 631 | FLDVFLPRV | РПЖ, лейкоз, меланома, рак пищевода |
| 632 | YLIPDIDLKL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, РПЖ, лейкоз, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 633 | ALSRVSVNV | Меланома, рак пищевода |
| 634 | VVAEFVPLI | Рак головного мозга, лейкоз |
| 635 | SLDSTLHAV | НМРЛ, рак головного мозга, КРК, ГКК, РМЖ, рак пищевода |
| 637 | SIYGGFLLGV | НМРЛ, МРЛ, ГКК, РПрЖ, РМЖ, рак матки |
| 638 | KLIQESPTV | МРЛ, ГКК, предстательная железа |
| 639 | SLFQNCFEL | Лейкоз |
| 640 | YLFSEALNAA | МРЛ, РЖ, КРК, ГКК, РПрЖ, РМЖ, ККМ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков |

НМРЛ= немелкоклеточный рак легких, МРЛ= мелкоклеточный рак легких, ПКК= рак почки, КРК= колоректальный рак, РЖ= рак желудка, ГКК= рак печени, РПЖ= рак поджелудочной железы, РПрЖ= рак предстательной железы, РМЖ= рак молочной железы, ККМ= карцинома клеток Меркеля

Таблица 4B: Пептиды в соответствии с настоящим изобретением и их конкретное применение при других пролиферативных заболеваниях, в особенности при других раковых заболеваниях (поправка к Таблице 4). Для выбранных пептидов таблица демонстрирует, как и Таблица 4A, на каких дополнительных видах опухолей они были обнаружены с избыточной презентацией (включая специфическую презентацию) на более чем 5% исследованных опухолевых образцов, или презентацией на более чем 5% исследованных опухолевых образцов с соотношением среднего геометрического для опухоли и для нормальных тканей, составляющим более 3. Избыточная презентация определяется как более высокая представленность на опухолевом образце по сравнению с образцом нормальной ткани с наивысшей презентацией. Нормальными тканями, в сравнении с которыми проводили испытание на избыточную презентацию, были: жировая ткань, ткани надпочечной железы, артерии, костного мозга, головного мозга, центрального нерва, толстой кишки, двенадцатиперстной кишки, пищевода, глаз, желчного пузыря, сердца, почки, печени, легких, лимфатических узлов, мононуклеарные лейкоциты, ткань поджелудочной железы, паращитовидной железы,

периферического нерва, брюшной полости, гипофиза, плевры, прямой кишки, слюнной железы, скелетных мышц, кожи, тонкой кишки, селезенки, желудка, щитовидной железы, трахеи, мочеточника, мочевого пузыря, вены.

| SEQ ID NO. | Последовательность | Дополнительные органы/раковые ткани |
|---|---|---|
| 1 | SLMEPPAVLLL | РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 2 | SLLEADPFL | ХЛЛ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 3 | SLASKLTTL | Рак матки |
| 5 | HLTEVYPEL | Рак мочевого пузыря, рак матки |
| 6 | VLVSDGVHSV | Меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, ПлККГШ |
| 7 | SLVGLLLYL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 8 | FTLGNVVGMYL | Меланома, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 9 | GAAKDLPGV | Рак пищевода |
| 11 | KIFEMLEGV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 13 | YLMDESLNL | НМРЛ, рак головного мозга, РМЖ, меланома |
| 14 | AAYGGLNEKSFV | ХЛЛ, рак пищевода |
| 15 | VLLTFKIFL | Рак матки, НХЛ |
| 16 | VLFQGQASL | Меланома, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 18 | YLVAKLVEV | НМРЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 21 | VLDELDMEL | Меланома |
| 22 | IMEENPGIFAV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 23 | VLLDDIFAQL | ХЛЛ, рак матки, ОМЛ |
| 24 | SLSDGLEEV | НМРЛ, РМЖ, меланома, рак матки, ПлККГШ |
| 26 | ALLELAEEL | РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 27 | ILADIVISA | Меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 28 | QLLDETSAITL | ХЛЛ |
| 29 | KMLGIPISNILMV | Рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 30 | LILDWVPYI | Меланома, рак матки, ПлККГШ |
| 31 | YLAPELFVNV | РМЖ, рак матки |
| 32 | KLDDLTQDLTV | МРЛ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 33 | VLLSLLEKV | ХЛЛ, меланома |

| | | |
|---|---|---|
| 34 | ILVEADSLWVV | ОМЛ |
| 36 | YVLEDLEVTV | НМРЛ, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 38 | FLLEDDIHVS | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 40 | TLLVKVFSV | Меланома |
| 42 | VLLQKIVSA | Рак пищевода, ОМЛ |
| 43 | VLSSLEINI | НХЛ |
| 45 | SLWQDIPDV | РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 47 | ILLSVPLLVV | ХЛЛ, рак матки |
| 49 | YLPAVFEEV | ХЛЛ |
| 51 | LLPDLEFYV | Меланома, рак мочевого пузыря |
| 54 | SLLEQGKEPW MV | НМРЛ, ХЛЛ |
| 57 | TLAELQPPVQL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 58 | FLDTLKDLI | Рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 60 | SLTIDGIYYV | РМЖ, рак матки |
| 61 | FLQGYQLHL | Рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 63 | YLLPSGGSVTL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 64 | YAAPGGLIGV | НМРЛ, МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 65 | LKVNQGLESL | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 66 | FLDENIGGVAV | Меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 67 | TLLAEALVTV | МРЛ |
| 69 | FQLDPSSGVLV TV | ПлККГШ |
| 71 | GILARIASV | ОМЛ, НХЛ |
| 72 | SLLELDGINL | РМЖ, рак матки |
| 73 | NIFDLQIYV | РМЖ |
| 75 | GLLEVMVNL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 76 | ILIDSIYKV | Рак матки |
| 77 | ILVEADGAWVV | РМЖ, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 78 | SLFSSLEPQIQP V | ХЛЛ, меланома, рак мочевого пузыря, ОМЛ, ПлККГШ |
| 79 | SLFIGEKAVLL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |

| | | |
|---|---|---|
| 80 | FLYDNLVESL | ХЛЛ, НХЛ |
| 81 | FLFSQLQYL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 82 | FLSSVTYNL | Меланома |
| 83 | ILAPTVMMI | Меланома |
| 84 | VTFGEKLLGV | Меланома |
| 88 | FLLVGDLMAV | Меланома |
| 91 | IMQDFPAEIFL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 92 | YLIPFTGIVGL | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 93 | LLQAIKLYL | Рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 94 | YLIDIKTIAI | МРЛ, меланома, рак мочевого пузыря |
| 97 | SLINGSFLV | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 98 | LIIDQADIYL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 100 | YLLSTNAQL | Рак мочевого пузыря |
| 102 | YLFESEGLVL | ХЛЛ, меланома |
| 103 | TLAEEVVAL | Меланома, ПлККГШ |
| 104 | STMEQNFLL | МРЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 105 | LLLEHSFEI | Рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 107 | FLQPVDDTQHL | Рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 108 | ALFPGVALLLA | Меланома |
| 111 | YVWGFYPAEV | ХЛЛ, рак матки, НХЛ |
| 117 | ILPDGEDFLAV | ХЛЛ, РМЖ, рак матки, НХЛ |
| 119 | FLYIGDIVSL | ХЛЛ, меланома |
| 120 | ALLGIPLTLV | Рак матки |
| 123 | NLWDLTDASVV | НМРЛ, РМЖ, меланома, рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 124 | ALYETELADA | ХЛЛ, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 126 | VLAYFLPEA | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 127 | KIGDEPPKV | РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |

| | | |
|---|---|---|
| 128 | YLFDDPLSAV | ХЛЛ, РМЖ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 129 | GLLDGGVDILL | ПлККГШ |
| 131 | FVPPVTVFPSL | Рак матки |
| 132 | LLVEQPPLAGV | ХЛЛ, меланома |
| 134 | YLQELIFSV | ХЛЛ, ПлККГШ |
| 137 | TLVLTLPTV | МРЛ, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 138 | YQYPRAILSV | НМРЛ, ОМЛ |
| 139 | SVMEVNSGIYR V | МРЛ, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 140 | YMDAPKAAL | Меланома, ОМЛ |
| 141 | YLDFSNNRL | ХЛЛ |
| 144 | YIMEPSIFNTL | ХЛЛ, РМЖ |
| 146 | SLATAGDGLIEL | РМЖ |
| 147 | SLLEAVSFL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 148 | ALNPEIVSV | МРЛ, ХЛЛ, меланома, НХЛ, ПлККГШ |
| 150 | RLWEEGEELEL | Рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 151 | KILQQLVTL | РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 152 | ILFEDIFDV | РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 153 | FLIANVLYL | ПлККГШ |
| 154 | ALDDGTPAL | Рак матки |
| 155 | RVANLHFPSV | ХЛЛ, ПлККГШ |
| 157 | SLNDEVPEV | РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 159 | GLVGNPLPSV | РМЖ |
| 160 | FLFDEEIEQI | РМЖ |
| 161 | ALLEGVNTV | ОМЛ |
| 163 | ALDEMGDLLQL | РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 164 | ALLPQPKNLTV | Меланома |
| 166 | YLNHLEPPV | Рак головного мозга, ХЛЛ, РМЖ, ОМЛ, НХЛ |
| 167 | KVLEVTEEFGV | РМЖ, рак мочевого пузыря |
| 170 | RLQETLSAA | Рак мочевого пузыря, ОМЛ |
| 171 | LLLPLQILL | ПлККГШ |

| | | |
|---|---|---|
| 172 | VLYSYTIITV | МРЛ, ХЛЛ, рак матки, НХЛ |
| 173 | LLDSASAGLYL | МРЛ, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 174 | ALAQYLITA | МРЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 175 | YLFENISQL | Рак пищевода, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 176 | YLMEGSYNKVFL | Рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 177 | YLLPEEYTSTL | НХЛ, ПлККГШ |
| 178 | ALTEIAFVV | МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак матки |
| 179 | KVLNELYTV | КРК, РМЖ, меланома, рак матки |
| 180 | FQIDPHSGLVTV | МРЛ |
| 182 | MLLEAPGIFL | ХЛЛ |
| 183 | FGLDLVTEL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 184 | YLMDINGKMWL | ХЛЛ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 185 | FLIDDKGYTL | ПлККГШ |
| 186 | TLFFQQNAL | РПЖ, НХЛ, ПлККГШ |
| 187 | RQISIRGIVGV | НМРЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 188 | GLFPVTPEAV | Рак матки |
| 190 | FLSSLTETI | РМЖ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 191 | LLQEGQALEYV | Рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 192 | KMLDGASFTL | РМЖ |
| 193 | QLLDADGFLNV | МРЛ, НХЛ |
| 194 | ALPLFVITV | ОМЛ, ПлККГШ |
| 195 | GLFADLLPRL | РПЖ, рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 197 | ALGPEGGRV | Рак матки |
| 198 | KTINKVPTV | МРЛ, рак головного мозга, КРК, рак мочевого пузыря, рак матки, ПлККГШ |
| 199 | ALQDVPLSSV | МРЛ, рак мочевого пузыря |
| 201 | RLVDYLEGI | МРЛ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 205 | SLYPGTETMGL | ОМЛ |
| 206 | VLQEGKLQKLAQL | НМРЛ, МРЛ, РМЖ, меланома, рак матки, ПлККГШ |
| 207 | GLTSTNAEV | ОМЛ |
| 209 | KLIESKHEV | Меланома, рак матки |
| 210 | LLLNAVLTV | МРЛ, ОМЛ, НХЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 211 | LLWPGAALL | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 214 | FLLDLDPLLL | Рак головного мозга, КРК, ХЛЛ, рак мочевого пузыря |
| 217 | ALIHPVSTV | РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 218 | SALEELVNV | РЖ |
| 224 | TLIDAQWVL | ПлККГШ |
| 226 | MLYVVPIYL | МРЛ, меланома, ОМЛ, НХЛ |
| 227 | ALMNTLLYL | Рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 228 | AMQEYIAVV | РПЖ, меланома, ПлККГШ |
| 229 | RLPGPLGTV | РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 230 | ILVDWLVEV | Рак пищевода, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 233 | VLSETLYEL | РМЖ, ПлККГШ |
| 234 | ALMEDTGRQML | Рак головного мозга, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 235 | YLNDLHEVLL | НРМЛ, рак мочевого пузыря |
| 236 | GLLEAKVSL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 237 | ALLEASGTLLL | РМЖ, ОМЛ |
| 238 | YLISFQTHI | ХЛЛ |
| 242 | AIAYILQGV | ПКК, КРК, ХЛЛ, меланома, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 243 | LLLNELPSV | МРЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 244 | SLFGGTEITI | Рак матки |
| 246 | LLWEVVSQL | РМЖ |
| 247 | VLLPNDLLEKV | Меланома |
| 248 | FLFPNQYVDV | ХЛЛ, РМЖ |
| 249 | LLDGFLVNV | ХЛЛ, меланома, НХЛ |
| 250 | ALSEEGLLVYL | РМЖ, меланома |
| 252 | LLIGTDVSL | ХЛЛ, НХЛ |
| 256 | FLPPEHTIVYI | ХЛЛ, рак матки |
| 257 | SIFSAFLSV | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 258 | ELAERVPAI | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 259 | TLMRQLQQV | Рак матки |
| 260 | TLLEGPDPAELLL | ОМЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 261 | YVLEFLEEI | ПКК, ХЛЛ, РМЖ |
| 262 | LLWGDLIWL | КРК, РПрЖ, ХЛЛ, меланома, ОМЛ |
| 263 | LLVSNLDFGV | КРК, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 264 | SLQEQLHSV | Рак матки |
| 266 | KITDTLIHL | Рак матки |
| 267 | ALQDFLLSV | НМРЛ, МРЛ, КРК, РМЖ, меланома, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 268 | IAGPGLPDL | ГКК, рак матки, НХЛ |
| 269 | RVLEVGALQAV | ХЛЛ |
| 270 | LLLDEEGTFSL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, НХЛ |
| 271 | LVYPLELYPA | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 274 | SLLFSLFEA | Рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 275 | YLVYILNEL | ХЛЛ, меланома, НХЛ |
| 276 | ALFTFSPLTV | Рак матки |
| 277 | LLPPLESLATV | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 278 | QLLDVVLTI | ПлККГШ |
| 280 | VLPDPEVLEAV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 281 | ILRESTEEL | Меланома |
| 282 | LLADVVPTT | ХЛЛ, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 283 | ALYIGDGYVIHL A | Рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ |
| 284 | ILLSQTTGV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, ПлККГШ |
| 285 | QLLHVGVTV | ХЛЛ, меланома, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 286 | YLFPGIPEL | НМРЛ, ХЛЛ, меланома, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 289 | VLLEIEDLQV | ХЛЛ, НХЛ |
| 290 | GLLDLNNAILQL | Рак матки |
| 292 | LLWEAGSEA | Меланома |
| 293 | GLGELQELYL | ОМЛ, НХЛ |
| 294 | ILDPFQYQL | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 297 | VLADIELAQA | ХЛЛ |
| 298 | VMITKLVEV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 300 | ALLGQTFSL | ОМЛ, ПлККГШ |
| 301 | FLVEDLVDSL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак матки, ОМЛ |
| 302 | ALLQEGEVYSA | Меланома, рак мочевого пузыря |
| 303 | AILPQLFMV | Меланома |
| 304 | MTLGQIYYL | НМРЛ, МРЛ, КРК, ГКК, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 306 | ALVNVQIPL | Меланома, рак матки |

| | | |
|---|---|---|
| 307 | ALPVSLPQI | ХЛЛ, РМЖ, меланома, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 308 | SQYSGQLHEV | ХЛЛ |
| 309 | GLFDGVPTTA | МРЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 310 | FLVDTPLARA | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 311 | RLYTGMHTV | МРЛ, РМЖ, НХЛ, ПлККГШ |
| 312 | IISDLTIAL | НМРЛ, КРК, РМЖ, меланома, рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 314 | ALIAEGIALV | Рак матки |
| 317 | SLAALVVHV | НМРЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 318 | GLINTGVLSV | МРЛ, ХЛЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 319 | SLEPQIQPV | ГКК, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 320 | KMFEFVEPLL | МРЛ, рак головного мозга, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 321 | GLFEDVTQPGIL L | ХЛЛ |
| 322 | TLMTSLPAL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 323 | IQIGEETVITV | КРК, ХЛЛ, РМЖ |
| 324 | FLYDEIEAEV | ХЛЛ |
| 325 | FIMPATVADATA V | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак матки, НХЛ |
| 326 | FLPEALDFV | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 327 | GLAPFTEGISFV | НМРЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 328 | ALNDQVFEI | ОМЛ |
| 330 | QLALKVEGV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 331 | KVDTVWVNV | ХЛЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 332 | YLISELEAA | ПКК, РЖ, РМЖ, меланома |
| 333 | FLPDANSSV | ГКК, меланома |
| 334 | TLTKVLVAL | ХЛЛ |
| 335 | YSLSSVVTV | ПлККГШ |
| 336 | ILLTAIVQV | Меланома |
| 337 | HLLSELEAAPYL | ХЛЛ |
| 338 | SVLEDPVHAV | РМЖ, рак пищевода, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 339 | GLWEIENNPTV KA | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 340 | ALLSMTFPL | МРЛ, ОМЛ |
| 341 | SQIALNEKLVNL | Рак мочевого пузыря |
| 342 | HIYDKVMTV | Рак пищевода, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 343 | SLLEVNEESTV | ХЛЛ |
| 345 | VIWKALIHL | НМРЛ, меланома, НХЛ |
| 346 | LLDSKVPSV | ПлККГШ |
| 347 | SLFKHDPAAWE A | Рак матки, ПлККГШ |
| 348 | ILLDVKTRL | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 350 | ALLDVTHSELTV | РМЖ, ПлККГШ |
| 351 | SLIPNLRNV | КРК, рак пищевода |
| 352 | SLLELLHIYV | ХЛЛ, ОМЛ |
| 354 | LILEGVDTV | РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ |
| 356 | KLLGKLPEL | Меланома, рак мочевого пузыря |
| 358 | ALDEYTSEL | Рак мочевого пузыря |
| 359 | YLLPESVDL | ХЛЛ, рак матки, НХЛ, ПлККГШ |
| 360 | ALDJGASLLHL | ПлККГШ |
| 361 | ALYELEGTTV | НМРЛ, МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 362 | TLYGLSVLL | ОМЛ |
| 363 | KVLDVSDLESV | НМРЛ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 364 | LLQNEQFEL | Рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 365 | YVIDQGETDVY V | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 366 | RLLDMGETDLM L | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 367 | SLQNHNHQL | НМРЛ, КРК, меланома, рак пищевода, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 370 | SLLQDLVSV | РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 372 | TMLLNIPLV | ХЛЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 374 | FLLQQHLISA | ХЛЛ |
| 375 | SLTETIEGV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 376 | AMFESSQNVLL | ХЛЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 379 | IMEGTLTRV | ПКК, ХЛЛ, меланома, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 380 | TLIEDEIATI | МРЛ, меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 381 | FIDEAYVEV | РЖ, ХЛЛ, меланома, НХЛ |
| 382 | ALQNYIKEA | РМЖ |
| 384 | ILFANPNIFV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ |
| 385 | SLLEQGLVEA | РМЖ, ОМЛ, ПлККГШ |
| 386 | ILFRYPLTI | Меланома, рак матки, ОМЛ |
| 387 | ALFQATAEV | МРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 388 | SLTIDGIRYV | Рак головного мозга |
| 389 | LLADVTHLL | Меланома, ОМЛ |
| 393 | GLLDTQTSQVL TA | КРК, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 394 | LLAVIGGLVYL | РМЖ |
| 395 | ALALGGIAVV | ХЛЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 396 | ALLPDLPAL | МРЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 397 | YLFGERLLEC | ХЛЛ, рак матки |
| 398 | KLLEEDGTIITL | РМЖ, рак пищевода, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 400 | SLLTEQDLWTV | ХЛЛ |
| 401 | ILLDDTGLAYI | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 403 | KLYDRILRV | РМЖ |
| 407 | YLMDLINFL | ОМЛ |
| 408 | VLDDSIYLV | ХЛЛ, рак матки, НХЛ |
| 409 | LLDAMNYHL | ХЛЛ, НХЛ |
| 411 | LLAHLSPEL | Меланома |
| 412 | YLDDLNEGVYI | РМЖ |
| 413 | TLLEKVEGC | Меланома |
| 414 | YVDDIFLRV | РЖ, меланома |
| 415 | LLDKVYSSV | Рак головного мозга, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 416 | VLSDIIQNLSV | ХЛЛ, НХЛ |
| 417 | NLQDTEYNL | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 418 | ALAELENIEV | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 419 | GQYEGKVSSV | РМЖ |
| 420 | FMYDTPQEV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |

| | | |
|---|---|---|
| 422 | FLPKLLLLA | Меланома |
| 423 | GLDGPPPTV | НХЛ |
| 424 | TLLDALYEI | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 425 | FLYEKSSQV | МРЛ |
| 426 | RLADKSVLV | РМЖ, ОМЛ |
| 427 | ALLPLSPYL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 428 | KLGHTDILVGV | ХЛЛ, рак матки, ПлККГШ |
| 429 | GLVNDLARV | МРЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 430 | HLYSSIEHLTT | МРЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 431 | SLVNVVPKL | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 433 | AMLNEPWAV | РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 434 | KVSNSGITRV | Рак пищевода, ПлККГШ |
| 435 | WLMPVIPAL | Меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 436 | HLAEVSAEV | НМРЛ, МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 438 | KLLPLAGLYL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 439 | YLLQEIYGI | ОМЛ |
| 440 | ALADGVTMQV | МРЛ, РМЖ, меланома, рак матки |
| 441 | ALLENPKMEL | Рак мочевого пузыря |
| 443 | GLWEIENNPTV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 444 | GLLRDEALAEV | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 445 | GLYQDPVTL | Рак матки, ОМЛ |
| 446 | QLIPALAKV | Рак головного мозга |
| 447 | QLVPALAKV | РМЖ, меланома, ПлККГШ |
| 448 | NLLETKLQL | ХЛЛ, меланома, НХЛ, ПлККГШ |
| 450 | FMIDASVHPTL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 451 | LLLLDTVTMQV | Меланома, ПлККГШ |
| 452 | ILLEHGADPNL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 453 | KLLEATSAV | МРЛ, РМЖ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 454 | KLPPPPPQA | РМЖ, ОМЛ, ПлККГШ |
| 455 | SLLKEPQKVQL | ХЛЛ, меланома, ПлККГШ |
| 456 | LLIGHLERV | РМЖ, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 458 | SLIDKLYNI | МРЛ, рак головного мозга, меланома, рак мочевого пузыря, ОМЛ, ПлККГШ |

| | | |
|---|---|---|
| 459 | ALITEVVRL | МРЛ, ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 461 | VMFRTPLASV | РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ |
| 462 | KLAKQPETV | НХЛ |
| 463 | SLVESHLSDQL TL | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 464 | ALNDCIYSV | ПлККГШ |
| 465 | QLCDLNAEL | МРЛ, меланома, ОМЛ, ПлККГШ |
| 466 | VLIANLEKL | Рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 467 | FLAKDFNFL | НМРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 468 | YLRSVGDGETV | Рак матки |
| 469 | YLASDEITTV | ХЛЛ |
| 470 | MLQDSIHVV | РМЖ |
| 472 | KLLEVSDDPQV | ПлККГШ |
| 473 | AMATESILHFA | ОМЛ |
| 474 | YLDPALELGPR NV | РМЖ |
| 476 | ALMERTGYSMV | Рак матки |
| 477 | ALLPASGQIAL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 478 | YLLHEKLNL | НХЛ |
| 479 | SLFGNSGILENV | Меланома, рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 480 | ALLEDSCHYL | ПлККГШ |
| 481 | GLIEDYEALL | Меланома, ОМЛ |
| 482 | SLAPAGIADA | Меланома, рак матки, ПлККГШ |
| 483 | ALTDIVSQV | НМРЛ, МРЛ, РМЖ, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 484 | SLIEKVTQL | МРЛ, КРК, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, ОМЛ, НХЛ |
| 486 | AVMESIQGV | ХЛЛ |
| 487 | LLINSVFHV | Рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 488 | FLAEDPKVTL | ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 489 | KMWEELPEVV | ХЛЛ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 490 | FLLQHVQEL | ХЛЛ, НХЛ |
| 491 | GLNDRSDAV | РМЖ, ОМЛ, ПлККГШ |
| 492 | SLFDGFADGLG V | РМЖ |

| | | |
|---|---|---|
| 493 | GLLGEKTQDLI GV | ХЛЛ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 495 | FIFSEKPVFV | Меланома, ОМЛ, НХЛ |
| 496 | FLVEKQPPQV | ХЛЛ, НХЛ |
| 497 | GLLEKLTAI | МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 498 | KLWTGGLDNTV | НМРЛ, рак головного мозга, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ |
| 500 | SLMEDQVLQL | ХЛЛ, ОМЛ |
| 501 | LLDPNVKSIFV | РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 502 | RLLAQVPGL | Меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 503 | SLNHFTHSV | ГКК, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 504 | GLSDGNPSL | ХЛЛ, рак матки |
| 505 | SLAPGDVVRQV | РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 506 | KLLGKVETA | ХЛЛ, НХЛ |
| 507 | KLIDDQDISISL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 508 | ILAQEQLVVGV | МРЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 509 | FLFDTKPLIV | ХЛЛ |
| 510 | KLYSVVSQL | НХЛ |
| 511 | FLDPYCSASV | МРЛ, рак матки |
| 512 | SLSEIVPCL | Рак матки, ОМЛ, ПлККГШ |
| 513 | SLWPSPEQL | Меланома, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 514 | ILVDWLVQV | РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 517 | LLMPIPEGLTL | Рак мочевого пузыря, рак матки, ПлККГШ |
| 518 | KLNAEVACV | РМЖ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, ПлККГШ |
| 519 | GLLHLTLLL | МРЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, ПлККГШ |
| 520 | LAVHPSGVAL | МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 521 | MLLTKLPTI | Рак головного мозга, ХЛЛ, рак матки, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 522 | TLWYRSPEV | Меланома |
| 523 | YQIPRTFTL | ХЛЛ, ОМЛ |
| 524 | ALIENLTHQI | ХЛЛ, меланома, НХЛ |
| 525 | VLLEAGEGLVTI | НМРЛ, МРЛ, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ, ПлККГШ |
| 526 | RLAEVGQYEQV | Рак матки, НХЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 528 | SVAEGRALMSV | НМРЛ, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 529 | LLADELITV | МРЛ, ХЛЛ, ПлККГШ |
| 530 | VMYADIGGMDI | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 531 | YTLPIASSIRL | РМЖ |
| 532 | ALNNLLHSL | Меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ |
| 533 | RMVAEIQNV | ХЛЛ, НХЛ |
| 534 | HLANIVERL | ХЛЛ |
| 535 | KLIAQNLEL | ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 536 | YLVEGRFSV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря |
| 538 | LLLAHIIAL | РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки |
| 539 | ALFDAQAQV | Меланома, ОМЛ |
| 540 | ALIPETTTLTV | НХЛ |
| 541 | SMLEPVPEL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 542 | RVWDISTVSSV | НМРЛ, ХЛЛ, РМЖ |
| 543 | GLLPTPITQQASL | РМЖ |
| 544 | LLWDVPAPSL | ХЛЛ, рак матки, ПлККГШ |
| 545 | LLADLLHNV | РМЖ |
| 546 | VMIAGKVAVV | МРЛ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 547 | TLDITPHTV | Рак пищевода |
| 548 | ALWENPESGEL | РМЖ |
| 549 | AMLENASDIKL | МРЛ, ХЛЛ, рак мочевого пузыря |
| 550 | FLYDEIEAEVNL | ХЛЛ |
| 551 | KLYESLLPFA | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 552 | GLLDLPFRVGV | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 553 | SLLNQDLHWSL | ХЛЛ |
| 554 | LLMPSSEDLLL | ХЛЛ, меланома, ПлККГШ |
| 555 | YVLEGLKSV | КРК, ХЛЛ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ, ПлККГШ |
| 556 | FLTDLEDLTL | ХЛЛ, рак матки, НХЛ |
| 557 | KLYDDMIRL | Рак головного мозга, НХЛ |
| 558 | GLLENIPRV | ХЛЛ, РМЖ, меланома, ОМЛ, НХЛ |
| 559 | VTVPPGPSL | ХЛЛ, ОМЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 560 | ALWDIETGQQTTT | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 561 | YLQLTQSEL | ХЛЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 563 | WLLPYNGVTV | ХЛЛ, рак матки, НХЛ |
| 565 | ALQETPTSV | РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 566 | VIADGGIQNV | КРК, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 567 | SLLPLDDIVRV | ХЛЛ, РМЖ |
| 568 | TLYDIAHTPGV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, НХЛ, ПлККГШ |
| 570 | ALANQIPTV | ГКК |
| 571 | LLLTTIPQI | Меланома |
| 572 | ALADLIEKELSV | ХЛЛ, НХЛ |
| 573 | ILVANAIVGV | ХЛЛ, МРЛ, рак мочевого пузыря |
| 575 | YLISQVEGHQV | НМРЛ, МРЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 577 | VMFEDGVLMRL | МРЛ, ХЛЛ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 578 | FLDPGGPMMKL | МРЛ, ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, ПлККГШ |
| 579 | NLMEMVAQL | МРЛ, ХЛЛ, меланома, рак мочевого пузыря, НХЛ |
| 580 | LLMENAERV | ХЛЛ, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, НХЛ, ПлККГШ |
| 581 | RLWNETVEL | ОМЛ, НХЛ |
| 582 | TLCDVILMV | Меланома |
| 583 | ILANDGVLLAA | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ, ПлККГШ |
| 585 | ALWDLAADKQTL | Меланома |
| 586 | KLKPGDLVGV | Рак матки |
| 587 | VMNDRLYAI | ХЛЛ, НХЛ |
| 588 | SLLPLSHLV | ХЛЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 589 | KLYPQLPAEI | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря |
| 590 | SLIEKLWQT | Рак матки, ОМЛ |
| 591 | SMAELDIKL | ОМЛ, ПлККГШ |
| 594 | IMLKGDNITL | Рак матки |
| 595 | VLLSIYPRV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 596 | ALLDQTKTLAESAL | ХЛЛ, НХЛ |
| 597 | KLLEGQVIQL | ХЛЛ, меланома, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |

| | | |
|---|---|---|
| 598 | FLFPHSVLV | КРК |
| 599 | YLLNDASLISV | МРЛ |
| 600 | ALAAPDIVPAL | ХЛЛ, рак матки, ОМЛ |
| 601 | SAFPFPVTV | ХЛЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 603 | FLIEPEHVNTV | ХЛЛ |
| 604 | SILDRDDIFV | ХЛЛ, меланома, НХЛ |
| 605 | KLYEAVPQL | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 607 | RLYSGISGLEL | ХЛЛ, меланома, ОМЛ, НХЛ |
| 609 | ALWKQLLEL | КРК, рак пищевода, рак матки |
| 611 | YLLDDGTLVV | Рак матки |
| 612 | YLYNEGLSV | РМЖ, рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 613 | RLLPPGAVVAV | ХЛЛ, РМЖ, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 614 | LLLPDQPPYHL | ХЛЛ |
| 615 | VLPPDTDPA | Меланома, рак пищевода |
| 616 | VLIDEVESL | КРК, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 619 | ALQDRVPLA | РМЖ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |
| 620 | KLLNKIYEA | РМЖ, ОМЛ |
| 621 | VLMDRLPSLL | ХЛЛ |
| 622 | RLLGEEVVRVL QA | Рак мочевого пузыря, ОМЛ, НХЛ |
| 623 | YLVEDIQHI | НМРЛ, РПЖ |
| 624 | FLQEEPGQLL | ХЛЛ, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 625 | VVLEGASLETV | ХЛЛ, рак мочевого пузыря |
| 626 | LLMATILHL | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 627 | KLLETELLQEI | ХЛЛ, рак мочевого пузыря |
| 628 | KLWEFFQVDV | Меланома |
| 629 | HLLNESPML | ПКК, РПЖ, РМЖ, меланома, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 630 | LLSHVIVAL | ХЛЛ, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, НХЛ |
| 631 | FLDVFLPRV | МРЛ, ХЛЛ, НХЛ |
| 632 | YLIPDIDLKL | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ, ПлККГШ |
| 633 | ALSRVSVNV | ХЛЛ |
| 634 | VVAEFVPLI | ХЛЛ, ОМЛ, НХЛ |
| 635 | SLDSTLHAV | МРЛ, меланома, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря и рак желчных протоков |

| | | |
|---|---|---|
| 636 | LLTEIRAVV | ХЛЛ, НХЛ |
| 637 | SIYGGFLLGV | Рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ПлККГШ |
| 638 | KLIQESPTV | Рак желчного пузыря и рак желчных протоков, ОМЛ |
| 639 | SLFQNCFEL | ХЛЛ, меланома, рак матки, НХЛ, ПлККГШ |

НМРЛ= немелкоклеточный рак легких, МРЛ= мелкоклеточный рак легких, ПКК= рак почки, КРК= рак толстого или прямого кишечника, РЖ= рак желудка, ГКК= рак печени, РПЖ= рак поджелудочной железы, РПрЖ= рак предстательной железы, РМЖ= рак молочной железы, НХЛ= неходжкинская лимфома, ОМЛ= острый миелоидный лейкоз, ХЛЛ= хронический лимфоцитарный лейкоз, ПлККГШ= плоскоклеточная карцинома головы и шеи.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 1, 11, 17, 27, 45, 57, 58, 61, 62, 65, 72, 74, 79, 84, 97, 98, 104, 105, 125, 126, 143, 150, 157, 161, 167, 176, 179, 183, 184, 195, 198, 201, 204, 213, 217, 222, 228, 234, 248, 263, 264, 268, 285, 287, 303, 313, 319, 323, 333, 335, 338, 343, 347, 348, 355, 356, 359, 373, 385, 394, 395, 403, 415, 421, 427, 428, 429, 430, 431, 434, 441, 443, 444, 446, 447, 450, 454, 456, 457, 458, 459, 463, 474, 477, 479, 480, 486, 489, 492, 493, 497, 501, 503, 506, 514, 517, 521, 526, 538, 539, 540, 541, 545, 554, 558, 568, 573, 576, 578, 579, 589, 595, 597, 599, 602, 607, 610, 613, 616, 627, 632, 635 и 637 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения НМРЛ.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 1, 6, 17, 19, 20, 27, 28, 31, 34, 36, 38, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66, 72, 75, 76, 79, 82, 85, 88, 91, 92, 98, 103, 108, 117, 123, 125, 126, 127, 135, 141, 142, 149, 152, 153, 166, 167, 169, 171, 176, 183, 184, 200, 205, 213, 214, 216, 228, 233, 234, 237, 240, 242, 248, 249, 251, 256, 263, 264, 277, 279, 283, 286, 288, 296, 300, 301, 312, 314, 315, 322, 323, 328, 331, 338, 341, 344, 345, 346, 366, 372, 373, 385, 388, 394, 399, 401, 404, 410, 418, 420, 421, 427, 428, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 444, 446, 449, 450, 451,

454, 461, 463, 469, 473, 474, 475, 479, 481, 492, 493, 500, 501, 514, 517, 521, 522, 523, 530, 531, 539, 541, 542, 545, 551, 552, 554, 555, 556, 558, 560, 561, 563, 565, 568, 574, 575, 581, 589, 590, 592, 595, 597, 602, 606, 610, 613, 616, 618, 622, 625, 626, 627, 628, 629, 632, 637, 638 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения МРЛ.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No.1, 2, 6, 19, 26, 27, 57, 58, 61, 63, 64, 65, 69, 77, 79, 85, 95, 97, 98, 103, 107, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 143, 148, 150, 155, 157, 166, 170, 174, 177, 200, 201, 204, 207, 213, 217, 222, 223, 229, 234, 235, 242, 243, 252, 258, 264, 267, 271, 275, 279, 285, 287, 294, 303, 306, 311, 313, 317, 319, 323, 328, 330, 332, 333, 336, 346, 347, 348, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 375, 382, 385, 387, 393, 395, 405, 410, 415, 424, 430, 431, 441, 444, 447, 450, 459, 461, 465, 466, 472, 477, 480, 486, 491, 492, 497, 498, 499, 501, 505, 506, 508, 513, 514, 518, 528, 533, 539, 541, 542, 543, 554, 560, 561, 565, 568, 575, 576, 583, 588, 589, 591, 592, 594, 601, 610, 616, 619, 624, 629, 631, 633, 635 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака пищевода.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 6, 48, 68, 106, 118, 127, 135, 143, 157, 174, 209, 247, 279, 292, 300, 313, 28, 332, 333, 340, 357, 358, 385, 389, 410, 425, 431, 450, 456, 464, 473, 474, 492, 501, 506, 514, 523, 528, 538, 539, 541, 558, 586, 589, 590, 592, 593, 606, 610, 619, 620, 628 и 635 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака головного мозга.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No.6, 7, 17, 27, 56, 59, 61, 65, 76, 93, 103, 110, 131, 141, 143, 149, 169, 204, 212, 216, 226, 228, 229, 230, 242, 255, 264, 266, 268, 271, 273, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 303, 309, 331, 333, 335, 336, 340, 358, 362, 371,

372, 373, 375, 393, 395, 396, 401, 420, 422, 423, 427, 439, 446, 459, 466, 504, 521, 539, 554, 576, 580, 592, 595, 597, 610, 616, 635, 637 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака молочной железы (РМЖ).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO: 6, 20, 139, 283, 373, 396, 418, 430, 441, 446, 472, 473, 474, 479, 501, 575, 578, 589, 627 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения ККМ.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO: 7, 9, 97, 98, 183, 217, 218, 222, 234, 235, 237, 240, 241, 242, 263, 268, 271, 275, 285, 303, 311, 313, 360, 364, 394, 403, 410, 424, 431, 450, 455, 497, 502, 514, 558, 564, 595, 608, 610 и 616 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения ПКК.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 7, 24, 27, 64, 65, 84, 87, 95, 97, 125, 126, 127, 130, 137, 143, 183, 200, 272, 275, 291, 292, 311, 312, 332, 335, 346, 351, 357, 358, 364, 372, 398, 405, 407, 410, 421, 423, 427, 443, 459, 464, 499, 539, 540, 603, 609, 630, 631 и 632 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака поджелудочной железы (РПЖ).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No.9, 31, 58, 183, 275, 335, 410, 421, 499, 514, 564, 616 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака желудка (РЖ).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 9, 14, 19, 20, 28, 32, 36, 48, 54, 57, 58, 63, 64, 66, 87, 92, 94, 97, 98, 108, 125, 129, 139, 143, 144, 154, 157, 159, 163, 166, 167, 170, 174, 176, 178, 188, 197, 198, 201, 204, 207, 208, 209, 212, 213, 214, 217, 222, 229, 234, 237, 248, 256, 267, 269, 271, 273, 275, 286, 290, 294, 301, 306, 309, 313, 327, 328, 332, 338, 339, 340, 341, 346, 347, 349, 355, 359, 360, 367, 369, 370, 371, 372, 378, 383, 385, 387, 393, 394, 395, 396, 401, 406, 409, 410, 411, 415, 419, 420, 423, 427, 428, 429, 430, 432, 441, 443, 447, 450, 451, 452, 457, 463, 464, 465, 472, 473, 474, 476, 477, 479, 480, 484, 486, 489, 492, 498, 501, 513, 514, 517, 521, 523, 526, 528, 531, 538, 539, 540, 541, 546, 551, 554, 558, 560, 564, 573, 575, 576, 579, 583, 586, 589, 597, 599, 603, 606, 610, 611, 613, 617, 627, 628, 632, 635, 637, 638 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения гепатоклеточной карциномы (ГКК).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 9, 10, 14, 19, 24, 28, 79, 87, 101, 144, 148, 149, 153, 169, 174, 190, 210, 212, 216, 222, 223, 242, 252, 257, 271, 288, 298, 299, 303, 310, 311, 317, 331, 333, 334, 346, 347, 348, 360, 367, 386, 390, 393, 394, 395, 423, 477, 479, 483, 486, 494, 495, 502, 514, 521, 527, 529, 539, 554, 585, 610, 616, 626, 632 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака мочевого пузыря.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 19, 22, 26, 28, 31, 33, 34, 36, 38, 47, 48, 49, 57, 58, 59, 60, 65, 74, 79, 80, 92, 98, 119, 126, 128, 129, 132, 144, 149, 159, 161, 166, 183, 204, 214, 237, 242, 248, 251, 252, 253, 256, 262, 263, 270, 271, 272, 275, 276, 277, 280, 282, 284, 285, 287, 289, 296, 299, 301, 308, 309, 319, 321, 323, 324, 325, 331, 333, 343, 355, 358, 365, 366, 373, 374, 379, 381, 384, 391, 394, 395, 397, 400, 401, 404, 408, 409, 410, 412, 415, 428, 448, 450, 451,452, 457, 459, 468, 475, 480, 486, 488, 489, 490, 496,

503, 504, 506, 507, 508, 510, 520, 523, 529, 533, 536, 542, 544, 550, 552, 556, 558, 559, 561, 566, 567, 571, 572, 573, 576, 577, 579, 580, 587, 589, 591, 595, 596, 600, 601, 603, 604, 610, 624, 630, 631, 632, 634 и 639 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения лейкоза.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 19, 22, 31, 34, 38, 48, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 74, 77, 92, 97, 98, 101, 105, 107, 143, 144, 150, 155, 167, 176, 177, 183, 184, 199, 213, 217, 222, 230, 248, 251, 256, 264, 277, 282, 283, 287, 291, 309, 314, 316, 321, 323, 329, 331, 338, 339, 343, 344, 355, 365, 366, 373, 384, 388, 391, 394, 395, 401, 410, 412, 431, 443, 444, 450, 452, 457, 461, 463, 468, 472, 474, 487, 496, 499, 501, 514, 517, 521, 523, 525, 530, 540, 542, 544, 549, 550, 551, 552, 555, 560, 563, 564, 565, 566, 568, 572, 573, 575, 576, 578, 580, 584, 588, 589, 596, 599, 603, 611, 614, 616, 618, 621, 622, 624, 625, 626, 627, 631, 632 и 633 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения меланомы.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 19, 22, 24, 58, 76, 79, 84, 86, 97, 98, 126, 176, 178, 188, 222, 243, 285, 300, 301, 303, 311, 318, 319, 320, 342, 348, 349, 355, 356, 359, 376, 384, 395, 397, 398, 421, 426, 428, 430, 441, 444, 448, 449, 450, 456, 458, 459, 473, 478, 480, 510, 514, 518, 521, 528, 531, 535, 541, 545, 546, 554, 557, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 597, 599, 610, 619, 622, 627, 632, 635 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения колоректального рака (КРК).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 34, 51, 84, 174, 178, 200, 207, 212, 216, 237, 252, 264, 288, 323, 332, 333, 372, 394, 395, 410, 443, 446, 447, 486, 492,

501, 518, 539, 551, 554, 606, 610, 637 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака предстательной железы (РПрЖ).

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 47, 51, 54, 58, 64, 84, 87, 125, 200, 213, 228, 235, 237, 323, 335, 346, 385, 423, 473, 501, 526, 539, 554, 558, 561, 610, 626 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака желчного пузыря.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 47, 51, 54, 58, 64, 84, 87, 125, 200, 213, 228, 235, 237, 323, 335, 346, 385, 423, 473, 501, 526, 539, 554, 558, 561, 610, 626 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака желчных протоков.

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к применению по меньшей мере одного пептида по настоящему изобретению в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID No. 48, 126, 127, 129, 149, 153, 157, 207, 214, 228, 235, 237, 288, 323, 328, 332, 358, 360, 385, 395, 423, 427, 446, 497, 514, 539, 558, 565, 599, 619, 632, 637 и 640 – в одном предпочтительном варианте осуществления в комбинации – для лечения рака матки.

Затем, другой аспект настоящего изобретения относится в к применению пептидов в соответствии с настоящим изобретением для – предпочтительно комбинированного – лечения пролиферативного заболевания, выбранного из группы: рак яичника, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак почек, рак головного мозга, рак толстой или прямой кишки, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоз, рак молочной железы, карцинома клеток Меркеля (ККМ), меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков.

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

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанные пептиды (каждый из них) состоят или состоят по существу из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640.

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

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанный пептид является частью слитого белка, в частности слитого с N-терминальными аминокислотами HLA-DR антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii), или слитого с антителом (или встроенный в последовательность), таким как, например, антителом, специфичным для дендритных клеток.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать или экспрессирующий указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No.: 640, предпочтительно содержащий SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 259 или его вариантную аминокислотную последовательность.

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

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

Настоящее изобретение далее относится к применению любого описанного пептида, нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением, вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки в соответствии с настоящим изобретением, активированного Т-лимфоцита, Т-клеточного рецептора или антитела или других молекул, связывающихся с пептидом и/или комплексом пептид-MHC в соответствии с настоящим изобретением в качестве лекарственного

средства или в производстве лекарственного средства. Предпочтительно, если указанный медикамент обладает активным противораковым действием.

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

Настоящее изобретение относится далее к применению в соответствии с настоящим изобретением, где указанные клетки рака являются клетками рака яичника, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака почек, рака головного мозга, рака толстой или прямой кишки, рака желудка, рака печени, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, лейкоза, рака молочной железы, карциномы клеток Меркеля, меланомы, рака пищевода, рака мочевого пузыря, рака матки, рака желчного пузыря, рака желчных протоков и, предпочтительно, рака яичника.

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

Необязательно антитело обладает дополнительной эффекторной функцией, такой как иммуностимулирующий домен или токсин.

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

Как было показано, ABCA1 гиперметилирован в клеточных линиях рака яичников и предстательной железы. Метилирование ABCA1 было связано с неблагоприятным прогнозом для пациентов с раком яичника (Lee et al., 2013a; Chou et al., 2015). При раке толстой кишки избыточная экспрессия ABCA1 приводила к снижению уровня клеточного холестерина и ингибированию роста опухоли. Данное ингибирование роста могло быть связано с апоптозом, поскольку избыточная экспрессия ABCA1 усиливала высвобождение цитохрома с из митохондрий (Smith and Land, 2012).

ABCB8 ассоциируется с лекарственной резистентностью при меланомах человека (Chen et al., 2009b).

Уровень ABCC1 повышен при первичном раке молочной железы, легких и раковых заболеваниях пищевода, лейкозе и нейробластоме у детей (Cole et al., 1992; Burger et al., 1994; Norris et al., 1996; Nooter et al., 1997). Исследователи установили, что ABCC1 является непосредственной транскрипционной мишенью сигнального пути Notch1 при этопозид-резистентной форме клеточной линии MCF7 рака молочной железы (Cho et al., 2011). Несколько публикаций продемонстрировали, что повышенный уровень экспрессии ABCC1 при раке был связан с потерей функционального белка p53 (Fukushima et al., 1999; Sullivan et al., 2000).

Как было показано, ABCC10 ассоциируется с резистентностью к паклитакселу и гемцитабину при раке молочной железы, резистентностью к гемцитабину клеточной линии A549 немелкоклеточного рака легких и резистентностью к винорелбину линий клеток SK-LC6 и NCI-H23 немелкоклеточного рака легких (Ikeda et al., 2011; Bessho et al., 2009; Dorman et al., 2015). ABCC10, как было показано, ассоциируется с патогенезом рака молочной железы (Domanitskaya et al., 2014). Уровень ABCC10, как было показано, повышен при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, гепатоклеточной карциноме, немелкоклеточном раке легких, хроническом лимфоцитарном лейкозе и остром миелоидном лейкозе у детей (Mohelnikova-

Duchonova et al., 2013b; Borel et al., 2012; Steinbach et al., 2006; Wang et al., 2009c; Hoellein et al., 2010). Экспрессия ABCC10, как было продемонстрировано, коррелирует со степенью злокачественности опухоли при колоректальном раке и патологической степенью и стадиями TNM при аденокарциноме легких (Hlavata et al., 2012; Wang et al., 2009c).

Повышенные уровни ABCC4 были представлены в клетках NK/T-клеточных лимфом человека, клетках рака легких и клетках рака желудка. Более того, вариации числа копий гена ABCC4 ассоциируются с риском заболевания плоскоклеточной карциномой пищевода (Sun et al., 2014b; Zhao et al., 2014b; Zhang et al., 2015d; Zhang et al., 2015n). Кроме того, выключение экспрессии ABCC4 в клетках рака желудка с лекарственной устойчивостью приводило к усилению апоптоза и блокировке клеточного цикла в фазе G1. Другая группа показала, что нокдаун ABCC4 ингибировал рост клеток рака желудка и блокировал протекание клеточного цикла (Chen et al., 2014d; Zhang et al., 2015d).

Снижение уровня экспрессии ABCD1 наблюдалось при онкогенезе почечноклеточной карциномы, разных видов колоректального рака и меланомы (Heimerl et al., 2007; Galamb et al., 2009; Hour et al., 2009).

Уровень ABCF1 был повышен в опухолях после лечения по сравнению с неопухолевыми тканями (Hlavac et al., 2013). Более того, подавление экспрессии ABCF1 избыточной экспрессией miR-23a или действия siABCF1 приводило к восстановлению чувствительности к 5-фтороурацилу клеток колоректального рака с микросателлитной нестабильностью (Li et al., 2015c).

Несколько опубликованных материалов продемонстрировали повышенные уровни ABI1 при различных видах рака, таких как эпителиальный рак яичников, колоректальная карцинома, рак молочной железы и гепатоклеточная карцинома (Wang et al., 2007a; Liu et al., 2009a; Steinestel et al., 2013; Steinestel et al., 2014; Zhang et al., 2015f). При эпителиальном раке яичников избыточная экспрессия ABI1 значимо ассоциировалась с более поздней стадией, высокой степенью

злокачественности и повышенным уровнем Ca-125 (Zhang et al., 2015f). Нокдаун ABI1 в линиях клеток рака молочной железы приводил к снижению инвазивности и способности к миграции. Аналогично, сайленсинг гена ABI1 в клетках лейкоза приводил к нарушению миграции клеток и аномальному ремоделированию актина (Wang et al., 2007a; Yu et al., 2008).

ABL2 экспрессировался в избытке при немелкоклеточном раке легких, анапластическом раке щитовидной железы, меланоме, колоректальном раке, раке поджелудочной железы, гепатоклеточных карциномах, серозной цистаденокарциноме яичника, аденокарциноме легких и плоскоклеточной карциноме легких (Gil-Henn et al., 2013; Greuber et al., 2013; Xing et al., 2014). В высоко инвазивных линиях клеток рака молочной железы ABL2 регулирует пролиферацию, выживаемость и инвазию нижележащих EGFR, Her2, IGFR и Src-киназ с нарушением регуляции (Srinivasan and Plattner, 2006; Srinivasan et al., 2008).

Как было продемонстрировано, экспрессия ADCK3 изменена при колоректальном раке (Hennig et al., 2012).

ADCY5 кодирует аденилатциклазу 5, связанный с мембраной фермент аденилилциклаза, которая опосредует сигнальный путь рецептора, связанного с G-белком, за счет синтеза вторичного мессенджера цАМФ (RefSeq, 2002). Гиперметилирование гена ADCY5 и пониженный уровень экспрессии мРНК возникают при остром лимфобластном лейкозе, хроническом лимфоцитарном лейкозе и аденокарциноме легких (Kuang et al., 2008; Tong et al., 2010; Sato et al., 2013).

Экспрессия ADCY6, как было показано, регулируется дифференциально при плоскоклеточной карциноме гортани (Colombo et al., 2009).

Как было показано, AGL является геном-супрессором опухоли при раке мочевого пузыря. Потеря AGL в раковых клетках вызывает рост опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*, за счет повышения синтеза глицина путем индукции катализирующего синтез

глицина фермента серин-гидрокси-метилтрансферазы 2 (Guin et al., 2014; Ritterson et al., 2015).

Пониженный уровень AHCY вносит свой вклад в онкогенез (Leal et al., 2008). AHCY может способствовать апоптозу. Он ингибирует миграцию и адгезию клеток плоскоклеточной карциномы пищевода, что позволяет предположить, что он играет роль в онкогенезе пищевода (Li et al., 2014c). Уровень белковой экспрессии AHCY повышен при раке толстой кишки (Kim et al., 2009a; Watanabe et al., 2008; Fan et al., 2011). AHCY, возможно, является потенциальным биомаркером рака яичника (Peters et al., 2005).

В последних работах была идентифицирована мутация гена AKAP6 при раке желудка (Li et al., 2016).

О ALDH5A1 сообщалось, что он избыточно экспрессируется в клетках протоковой карциномы молочной железы *in situ*. Кроме того, ингибиторы ALDH5A1, такие как дисульфирам и вальпроевая кислота, способны ингибировать пролиферацию с сетчатые структуры в моделях протоковой карциномы молочной железы (Kaur et al., 2012).

Наблюдалось, как у пациента, страдавшего синдромом Альстрёма, в связи с мутациями гена ALMS1 развилась также папиллярная карцинома щитовидной железы. В другом исследовании ALMS1 был идентифицирован в качестве опухолевого неоантигена при хроническом лимфоцитарном лейкозе (Rajasagi et al., 2014; Papadakis et al., 2015).

Как было показано, ALS2CR12 ассоциируется с предрасположенностью к базальноклеточной карциноме кожи (Stacey et al., 2015). Было продемонстрировано, что интронный однонуклеотидный полиморфизм ALS2CR12 ассоциируется с риском заболевания раком молочной железы (Lin et al., 2015b).

При плоскоклеточных карциномах полости рта (ПлККПР) повышенный уровень мРНК ALYREF и белка был связан с метастазами в регионарных лимфатических узлах, вызванных инвазивностью и миграцией клеток (Saito et al., 2013). мРНК ALYREF избыточно экспрессируется в широком спектре опухолевых тканей, причем уровень белка сложно определяется при раке высокой степени злокачественности (Dominguez-Sanchez et al., 2011). ALYREF является мишенью сигнального пути ядерного PI3K, который регулирует его локализацию на субъядерном уровне, клеточную пролиферацию и функции экспорта мРНК за счет фосфорилирования Akt в ядре и ассоциации с фосфоинозитидом (Okada et al., 2008).

ANKRD26 относится к семейству генов, которое, как было показано, экспрессируется в высокой степени у пациентов с раковыми заболеваниями с неблагоприятным исходом (Sahab et al., 2010). Как было показано, ANKRD26 ассоциируется с предполагаемым супрессором опухоли RARRES1 (Sahab et al., 2010).

Гомозиготная делеция гена AP1B1, как было обнаружено, не активна при спорадической менингиоме. Эти факты позволяют предположить, что ген AP1B1 может играть важную роль в развитии менингиомы (Peyrard et al., 1994; Sayagues et al., 2007).

APOBEC3G ассоциируется с метастазами в печень при колоректальном раке, гепатоклеточной карциноме и лимфомах (Nowarski et al., 2012; Chang et al., 2014b; Weidle et al., 2015). APOBEC3G ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при карциноме толстой кишки с метастазами в печень и пониженной общей выживаемостью при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме (Lan et al., 2014; Jais et al., 2008).

APOL2, как было продемонстрировано, избыточно экспрессируется при карциноме яичника/брюшной полости (Davidson et al., 2011).

Избыточная экспрессия AQP5 была связана со многими видами рака, такими как колоректальный рак, рак шейки матки, легких, молочной железы и эпителиальный рак яичника (Shan et al., 2014; Yan et al., 2014a). При немелкоклеточном раке легких повышенные уровни экспрессии AQP5 ассоциировались с метастазами в лимфатические узлы. Более того, уровни экспрессии AQP5 в клетках опухолей III и IV стадии были значительно выше, чем в опухолях I и II стадии (Song et al., 2015a). В предыдущих клинических исследованиях было показано, что AQP5 может активировать сигнальный путь RAS/ERK/RB в клетках рака прямой кишки и повышать уровень заболеваемости и прогрессирование рака (Woo et al., 2008; Kang et al., 2008b).

AR был задействован в развитии различных видов рака, таких как рак предстательной железы, кастрат-резистентный рак предстательной железы, рак молочной железы, мультиформная глиобластома, рак толстой кишки и желудка (Wang et al., 2009d; Yu et al., 2015b; Mehta et al., 2015; Wang et al., 2015a; Sukocheva et al., 2015). В дополнение к стимуляции пролиферации рака предстательной железы, сигнальные пути андрогенов с участием AR ведут к апоптозу посредством индукции экспрессии p21 (WAF1/CIP1), ингибитора циклин-зависимой киназы (Yeh et al., 2000).

В исследовании был показан пониженный уровень ARFGEF1 в линиях клеток рака молочной железы. Другая группа сообщала, что ARFGEF1 является геном-супрессором опухоли у пациентов с раком молочной железы (Pongor et al., 2015; Kim et al., 2011a). Можно предположить, что опосредованное микроРНК-27b повышение уровня ARFGEF1 способствует росту опухоли за счет активации пути ARFGEF1/Akt (Matsuyama et al., 2016).

Как было показано, уровень ARHGAP26 понижен при остром миелоидном лейкозе и во время прогрессирования ХМЛ (Qian et al., 2010; Aly and Ghazy, 2014). ARHGAP26 ассоциируется с метастатическими опухолями головного мозга, возникшими в результате первичной аденокарциномы легких (Zohrabian et al., 2007). ARHGAP26 ассоциируется с риском заболевания лейомиомой матки и

размером этой опухоли, риском заболевания ХМЛ и является благоприятным прогностическим маркером ОМЛ (Dzikiewicz-Krawczyk et al., 2014; Aissani et al., 2015).

ARHGEF19, как было продемонстрировано, ассоциируется с метастазами при гепатоклеточной карциноме (Zhou et al., 2014a). ARHGEF19 описывали как участника сигнального пути планарной полярности клеток/неканонического Wnt – пути, ассоциирующегося с раком (Miller et al., 2011).

Нарушение регуляции CYP4F8 было продемонстрировано при раке предстательной железы (Davalieva et al., 2015). Была продемонстрирована ассоциация ARID5B с предрасположенностью, риском развития рецидива и неблагоприятным исходом лечения при остром лимфобластном лейкозе у детей (Xu et al., 2012; Evans et al., 2014). Как было показано, ARID5B является потенциальной мишенью, регулируемой SALL4, фактором транскрипции, который ассоциируется с острым миелоидным лейкозом (Milanovich et al., 2015). ARID5B, как было показано, является мишенью онкогенного белка TEAD4 при раке желудка (Lim et al., 2014). ARID5B, как было показано, часто имеет мутации при эндометриоидных опухолях (Kandoth et al., 2013). Возможно, что ARID5B играет роль в развитии рака шейки матки за счет своей функции как интеграционного сайта человеческого папилломавируса 16 (Matovina et al., 2009). Повышение уровня ARID5B было продемонстрировано в клеточной линии ACC-M высоко метастатической аденокистозной карциномы слюнной железы человека. Этот белок может участвовать в процессе развития метастазов аденокистозной карциномы в легкие и служить диагностическим маркером и терапевтической мишенью (Sun et al., 2004a).

ARL6IP1 ассоциируется с ростом и инвазией клеток рака шейки матки (Guo et al., 2010).

Уровень ASUN, как было показано, повышен в клетках семином яичка и клеточной линии карциномы яичника (Bourdon et al., 2002). Исследование показало, что ATF6B

был необходим для дефосфорилирования YAP, индуцированного лизофосфатидной кислотой, в клеточных линиях эпителиального рака яичника человека (Cai and Xu, 2013).

ATM является опухолевым супрессором, который часто имеет мутации в широком спектре раковых опухолей человека, в том числе при раке легких, колоректальном раке, раке молочной железы и разных видах рака кроветворной системы (Weber and Ryan, 2014). Потеря ATM ассоциируется с повышенным риском возникновения различных видов рака, включая рак молочной железы, колоректальный рак, рак предстательной железы, легких и протоковую аденокарциному поджелудочной железы (Swift et al., 1987; Geoffroy-Perez et al., 2001; Angele et al., 2004; Roberts et al., 2012; Grant et al., 2013; Russell et al., 2015). Исследования показали, что ИЛ-8 был способен преодолеть дефекты миграции и инвазии клеток в ATM-истощенных клетках (Chen et al., 2015d). Низкие уровни белка ATM коррелировали с коротким периодом выживаемости без метастазов у пациентов с раком молочной железы. Кроме того, избыточная экспрессия miR-203 и miR-421 может участвовать в нарушении регуляции ATM у этих пациентов (Bueno et al., 2014; Rondeau et al., 2015).

ATP10A ассоциируется с рецидивированием и снижением бессобытийной выживаемости при остром лимфобластном лейкозе из предшественников B-клеток (Olsson et al., 2014).

ATP2A2 ассоциируется с раком кожи, толстой кишки и легких (Korosec et al., 2006; Hovnanian, 2007).

Уровень экспрессии ATP2A3 значительно понижен при раке толстой кишки, желудка, легких и молочной железы, и экспрессия ATP2A3 индуцируется, когда эти клетки подвергаются дифференциации *in vitro* (Gelebart et al., 2002; Arbabian et al., 2013; Papp et al., 2012). При раке толстой кишки экспрессия ATP2A3, как было показано, негативно регулируются онкогенным путем APC/бета-катенин/TCF4

(Brouland et al., 2005). Кроме того, как было установлено, экспрессия ATP2A3 негативно связана с инвазией лимфатических узлов (Gou et al., 2014).

Исследователи показали, что пациенты с рядом злокачественных заболеваний, таких как меланома, немелкоклеточная карцинома легких и хронический миелолейкоз, после вакцинации облученными, аутологичными опухолевыми клетками, вырабатывающими ГМ-КСФ, или трансплантации алогенного костного мозга вырабатывают высокий титр антител класса IgG к ATP6AP1. В другом документе сообщается о выявлении повышенных уровней ATP6AP1 при инвазивной протоковой и лобулярной карциноме, а также при раке молочной железы. Кроме того, мутации гена ATP6AP1 были обнаружены при фолликулярной лимфоме (Hodi et al., 2002; Anderson et al., 2011; Okosun et al., 2016).

Как было продемонстрировано, ATP6V1H взаимодействует с опухолеассоциированным геном TM9SF4 в линиях клеток рака толстой кишки HCT116 и SW480 (Lozupone et al., 2015). ATP6V1H, как часть сектора V1 V-АТФазы, как было показано, ассоциируется с инвазивным поведением клеток рака толстой кишки и градиентом pH в опухолевой ткани (Lozupone et al., 2015).

Повышенные уровни внутриклеточного белка ATP8A1 снижали ингибирующее воздействие miR-140-3p на рост и подвижность клеток немелкоклеточного рака легких (Dong et al., 2015).

ATR кодирует ATR серин/треонинкиназу, которая принадлежит к семейству PI3/PI4-киназ. Было продемонстрировано, что эта киназа фосфорилирует киназу контрольной точки CHK1, белки контрольной точки RAD17 и RAD9, а также белок-супрессор опухоли BRCA1 (RefSeq, 2002). Увеличение числа копий, амплификация или транслокация гена ATR наблюдались в клеточных линиях плоскоклеточной карциномы полости рта (Parikh et al., 2014). Было показано, что усекающие мутации ATR при раке эндометрия ассоциируются со снижением выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости (Zighelboim et al., 2009). VE-822, ингибитор ATR, как было показано, оказывает радиосенсибилизирующее и

химиосенсибилизирующее воздействие на клетки рака поджелудочной железы *in vitro* и ксенотрансплантаты опухоли поджелудочной железы *in vivo* (Fokas et al., 2012; Benada and Macurek, 2015).

AURKA избыточно экспрессируется во многих опухолях, возникающих из тканей молочной железы, толстой кишки, яичника, кожи и других тканей, и на многочисленных моделях клеточных линий было продемонстрировано, что при экзогенной экспрессии он выполняет функции онкогена (Nikonova et al., 2013).

Уровень экспрессии AURKB повышен в различных видах опухолей, включая рак легких, колоректальный рак и рак молочной железы, а также лейкоз и, таким образом, он ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Итак, разработка ингибиторов AURKB для клинических методов лечения является интересной сферой (Hayama et al., 2007; Pohl et al., 2011; Hegyi et al., 2012; Goldenson and Crispino, 2015). Избыточная экспрессия AURKB приводит к фосфорилированию гистона H3 и хромосомной нестабильности, важнейшего фактора канцерогенеза (Ota et al., 2002; Tatsuka et al., 1998). Активность AURKB усиливает опосредованную Ras онкогенную трансформацию клеток (Kanda et al., 2005).

Избыточная экспрессия и амплификация гена AURKC была обнаружена в клеточных линиях рака предстательной железы и молочной железы, а также при колоректальном раке, карциноме щитовидной железы и раке шейки матки. Другие авторы наблюдали повышение уровня белка AURKC при семиномах, что предполагает его роль в прогрессировании раковых заболеваний яичка. Кроме того, было продемонстрировано, что AURKC имеет онкогенные свойства, поскольку его избыточная экспрессия трансформирует клетки NIH 3T3 в опухоли (Baldini et al., 2010; Tsou et al., 2011; Khan et al., 2011; Zekri et al., 2012). При колоректальном раке экспрессия AURKC коррелировала со степенью злокачественности и размером опухоли (Hosseini et al., 2015). Более того, избыточная экспрессия AURKC вызывает усиление пролиферации, трансформации и миграции раковых клеток (Tsou et al., 2011).

На гетерозиготных носителей гена BBS1, по-видимому, распространяется повышенный риск развития светлоклеточной почечноклеточной карциномы (Beales et al., 2000). Более того, BBS1 распознается антителами в сыворотке пациентов с меланомой, но не в здоровых контрольных образцах (Hartmann et al., 2005). Сообщалось, что у пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры с высоким уровнем экспрессии BBS1 наблюдалось увеличение медианного уровня общей выживаемости, который составлял 16,5 месяцев по сравнению с 8,7 месяцев у тех, кто имел низкий уровень экспрессии BBS1 (Vavougios et al., 2015).

Было показано, что экспрессия BBX ассоциируется с экспрессией сети генов NF-kB/Snail/YY1/RKIP, которая ассоциируется с метастатическим раком предстательной железы и неходжкинской лимфомой (Zaravinos et al., 2014).

BCL2L13, как было показано, избыточно экспрессируется клетками солидного рака и рака крови, включая глиобластому и острый лимфобластный лейкоз (Jensen et al., 2014; Yang et al., 2010). BCL2L13 ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом при остром лимфобластном лейкозе у детей (Holleman et al., 2006).

Количественная ПЦР и анализ методом иммуногистохимии показал, что уровень BDH1 повышен при раке предстательной железы высокой степени злокачественности. Более того, ген BDH1 часто амплифицирован при метастатических меланомах конъюнктивы (Lake et al., 2011; Saraon et al., 2013).

BHLHE41 ассоциируется с метастазами при раке молочной железы, метастазами при раке эндометрия, метастазами при трижды негативном раке молочной железы, раком поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномой и раком легких человека (Sato et al., 2012a; Piccolo et al., 2013; Liao et al., 2014a; Takeda et al., 2014; Falvella et al., 2008; Adam et al., 2009). BHLHE41 ассоциируется с резистентностью к CDDP при раке полости рта человека (Wu et al., 2012e).

BOLA2 описан как новый кандидат в гены-мишени онкогена c-Myc, который может ассоциироваться со злокачественной трансформацией гепатоцитов за счет изменения контроля клеточного цикла (Hunecke et al., 2012).

BOP1 ассоциируется с раком яичника и колоректальным раком (Wrzeszczynski et al., 2011; Killian et al., 2006). BOP1, как было показано, является геном-мишенью Wnt-катенина, который индуцировал ЭМП, миграцию клеток и экспериментальное метастазирование клеток колоректального рака у мышей. Итак, BOP1 может служить терапевтической мишенью при лечении метастазов при колоректальном раке (Qi et al., 2015). BOP1 ассоциируется с инвазивностью и метастазами при гепатоклеточной карциноме (Chung et al., 2011). BOP1 описывали как элемент молекулярного пути, ассоциированного с блокировкой клеточного цикла в клеточной линии рака желудка после обработки микофеноловой кислотой, указывая на потенциальную ассоциацию BOP1 с противораковой активностью лекарственного средства (Dun et al., 2013a; Dun et al., 2013b). BOP1 является возможным маркером рака прямой кишки (Lips et al., 2008). BOP1 описывали как потенциальный онкоген при раке яичника (Wrzeszczynski et al., 2011). Уровень BOP1, как было продемонстрировано, повышен при гепатоклеточной карциноме (Chung et al., 2011). Было показано, что BOP1 ассоциируется с инвазией в микрососуды, более коротким периодом выживаемости без признаков заболевания и метастазами при гепатоклеточной карциноме (Chung et al., 2011). BOP1 описан как субъединица комплекса PeBoW, который необходим для пролиферации клеток и созревания большой рибосомальной субъединицы. Как было показано, избыточная экспрессия BOP1 ингибирует пролиферацию клеток (Rohrmoser et al., 2007). Экспрессия формы BOP1 с усеченным аминным концом приводила к снижению уровня G(1)-специфических Cdk2 и Cdk4-киназных комплексов, ретинобластомы и циклина A, тогда как уровень ингибиторов Cdk p21 и p27 был повышен. Это приводило к блокировке клеточного цикла в фазе G(1) (Pestov et al., 2001).

BUB1B является белком, ингибирующим опухоль. BUB1B регулирует контрольную точку сборки веретена деления. BUB1B деактивирован, или его уровень понижен в

опухолях. Мутации BUB1B связаны также с развитием опухоли (Aylon and Oren, 2011; Fagin, 2002; Malumbres and Barbacid, 2007; Rao et al., 2009). BUB1B ассоциируется с развитием опухоли желудка за счет онкогенной активации (Resende et al., 2010). Мутация BUB1B является одной из причин колоректального рака (Karess et al., 2013; Grady, 2004).

C10orf137 ассоциируется с плоскоклеточным раком легких и колоректальным раком (Gylfe et al., 2010; Zheng et al., 2013).

Избыточная экспрессия C1R была обнаружена в слюне пациентов с плоскоклеточной карциномой. С другой стороны, инактивация C1R наблюдалась при лечении пациентов с раком гортаноглотки с применением схем, основанных на паклитакселе (Xu et al., 2013a; Kawahara et al., 2016).

Было показано, что C2CD3 ассоциируется с плоскоклеточными карциномами ротоглотки (Wang et al., 2013g).

Как было продемонстрировано, уровень C4orf46 понижен при почечноклеточной карциноме и экспрессия C4orf46, как было показано, негативно коррелирует со степенью ядерной дифференцировки по Фурману при светлоклеточной почечноклеточной карциноме (Yu et al., 2014).

Повышенный уровень экспрессии CA8 был предварительно выявлен в клетках плоскоклеточных карцином, аденокарцином, аденоплоскоклеточных карцином и колоректальной карциномы (Akisawa et al., 2003). Избыточная экспрессия CA8, как было показано, индуцирует апоптоз клеток A549 карциномы легких и эмбриональных клеток почек человека HEK293. Кроме того, он ингибирует пролиферацию клеток при меланоме, раке предстательной железы, печени и мочевого пузыря (Liu et al., 2002a). Опосредованный миРНК нокдаун CA8 обнаружил существенное ингибирование клеточной пролиферации и формирования колоний клеточной линии HCT116 рака толстой кишки (Nishikata et al., 2007).

CAAP1, как было показано, ассоциируется с лекарственной резистентностью при раке (Wijdeven et al., 2015).

Было показано, что CAMSAP1 ассоциируется с исходом при остром лимфобластном лейкозе у детей и прогнозом заболевания при плоскоклеточной карциноме гортани (Sun et al., 2014a; Wang et al., 2015c). Повышенный уровень CAMSAP1, как было показано, наблюдался при плоскоклеточной карциноме гортани (Sun et al., 2014a).

CAND1 ассоциируется с раком предстательной железы и раком легких (Zhai et al., 2014; Salon et al., 2007).

Недавние клинические исследования показали, что CANX избыточно экспрессируется у пациентов с раком легких по сравнению со здоровым контролем. Эти факты указывают, что возможно использование CANX в качестве диагностического маркера рака легких (Kobayashi et al., 2015b). Уровень CANX был понижен в клетках HT-29 и MCF-7 аденокарциномы молочной железы человека, растущих колониями в сравнении с монослоями (Yeates and Powis, 1997).

Полиморфизмы гена CARS связаны с развитием рака молочной железы в популяции китайцев. Более того, CARS продемонстрировал значимо более высокую ассоциацию с различными молекулярными сетями при мультиформной глиобластоме (He et al., 2014; Kim et al., 2012c).

CCAR1 ассоциируется с медуллобластомой, мелкоклеточной карциномой предстательной железы, карциномой толстой кишки и неходжкинской лимфомой (Bish and Vogel, 2014; Levi et al., 2011; Scott et al., 2014; Ou et al., 2009). Уровень CCAR1, как было продемонстрировано, понижен при раке молочной железы (Zhang et al., 2007).

Было показано, что в дрожжевой двухгибридной системе CCDC110 взаимодействует с онкогеном группы высокого риска человеческого папилломавируса 18 E6 и, таким образом, может быть потенциальной онкогенной мишенью при биотерапии рака (Li et al., 2008b). CCDC110 описывали как раково-тестикулярный антиген, ассоциирующийся с множественной миеломой, который потенциально может использоваться для вакцинации пациентов (Condomines et al., 2007). CCDC110, как было показано, является новым раково-тестикулярным антигеном, который вызывает гуморальные иммунные ответы у пациентов с различными видами рака. Таким образом, CCDC110 может быть мишенью иммунотерапии рака (Monji et al., 2004).

CCNA1 кодирует циклин A1, который принадлежит к высоко консервативному семейству циклинов, которое задействовано в регуляции киназ CDK (RefSeq, 2002). Повышенные уровни CCNA1 были обнаружены в линиях клеток эпителиального рака яичника, лимфобластного лейкоза, а также у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом. Другие специалисты наблюдали избыточную экспрессию белка CCNA1 и мРНК при раке предстательной железы и в опухолевых тканях пациентов с анапластической карциномой щитовидной железы (Holm et al., 2006; Wegiel et al., 2008; Marlow et al., 2012; Arsenic et al., 2015). Недавние исследования показали, что сайленсинг CCNA1 в клетках лейкоза ML1, в высокой степени экспрессирующих циклин A1, замедлял переход к фазе S, снижал пролиферацию и ингибировал образование колоний (Ji et al., 2005).

Избыточная экспрессия CCNA2 ингибирует пролиферацию клеток гепатоклеточной карциномы. Избыточная экспрессия CCNA2 в клетках аденокарциномы эндометрия снижает клеточный рост и усиливает апоптоз. Экспрессия CCNA2 в клетках меланомы снижает рост опухоли и развитие метастазов и одновременно усиливает процесс апоптоза в опухолях (Lau, 2011). CCNA2 может способствовать пролиферации, инвазии, адгезии, дифференциации, выживаемости раковых клеток и метастазированию. Он играет важную роль в ангиогенезе и образовании внеклеточного матрикса. CCNA2 способствует росту опухоли и повышает васкуляризацию опухоли, когда он экспрессируется в избытке клетками

аденокарциномы желудка. Выключение экспрессии CCNA2 снижает рост опухоли в клетках рака желудка. CCNA2 может способствовать пролиферации клеток рака предстательной железы (Lau, 2011; Chen and Du, 2007). Избыточная экспрессия CCNA2 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, приводя к инвазии и образованию метастазов при опухоли гортани (Liu et al., 2015e). Экспрессия CCNA2 нарушена при колоректальном раке (Chang et al., 2014a). CCNA2 экспрессируется в избытке при раке предстательной железы, глиомах, раке поджелудочной железы и раке молочной железы. CCNA2 ассоциируется с повышенной агрессивностью, васкуляризацией и независимостью от эстрогенов при раке молочной железы, что позволяет предположить, что он играет существенную роль в прогрессировании рака молочной железы (Zuo et al., 2010).

Повышенный уровень CCNB2 имеется при колоректальной аденокарциноме (Park et al., 2007). CCNB2 экспрессируется в избытке в различных опухолях человека. Сильная экспрессия CCNB2 в опухолевых клетках ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у пациентов с аденокарциномой легких и инвазивной карциномой молочной железы (Takashima et al., 2014; Albulescu, 2013).

Как было показано, гибридный ген CCNB3-BCOR ассоциируется с раковым заболеванием – недифференцированной мелкоклеточной круглоклеточной саркомой (Haidar et al., 2015). CCNB3-BCOR (Юинг-подобные) саркомы локализуется в осевом скелете и мягких тканях и, как было показано, ассоциируются с более короткой выживаемостью по сравнению с саркомами Юинга (Puls et al., 2014). Было показано, что CCNB3 взаимодействует с cdk2, белком, участвующим в переходе клеточного цикла (Nguyen et al., 2002).

Избыточная экспрессия и амплификация CCNE1 наблюдалась в различных видах рака, включая рак молочной железы, толстой кишки, желудка, легких, эндометриальную внутриэпителиальную карциному, серозную карциному матки и серозный рак яичника высокой степени злокачественности (Donnellan and Chetty, 1999; Kuhn et al., 2014; Noske et al., 2015). Кроме того, повышенный уровень экспрессии CCNE1 является полезным маркером неблагоприятного прогноза при

раке легких (Huang et al., 2012). В одном исследовании было показано, что уровень CCNE1 понижается за счет как miR-497, так и miR-34a, что синергически замедляет рост клеток рака легких человека (Han et al., 2015b).

Исследования показали, что пациенты с острым миелолейкозом с долгосрочной пролиферацией клеток ОМЛ *in vitro* демонстрировали изменения экспрессии CCNF (Hatfield et al., 2014). Более того, низкий уровень экспрессии CCNF был связан с низкой общей выживаемостью и выживаемостью без рецидивов у пациентов с гепатоклеточной карциномой (Fu et al., 2013a).

CCR4 описывают как прогностический маркер различных видов опухолей, таких как почечноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, рак желудка, рак молочной железы, рак толстой кишки и ходжкинская лимфома (Ishida et al., 2006; Olkhanud et al., 2009; Yang et al., 2011; Tsujikawa et al., 2013; Al-haidari et al., 2013; Liu et al., 2014d). Исследования выявили, что пациенты с раком желудка с CCR4-положительными опухолями имели значительно худший прогноз по сравнению с теми, чьи опухоли были CCR4-негативными (Lee et al., 2009).

Нарушение регуляции CCT4 приводит к плоскоклеточной карциноме пищевода и аденокарциноме легких (Wang et al., 2015i; Tano et al., 2010). Уровень CCT4 повышен при раке желудка (Malta-Vacas et al., 2009).

CCT5 ассоциируется с раком молочной железы (Campone et al., 2008). Уровень CCT5, как было продемонстрировано, повышен при аденокарциноме полости носа и околоносовых пазух (Tripodi et al., 2009). CCT5 ассоциируется с общей выживаемостью при мелкоклеточном раке легких, лекарственной резистентностью при карциноме желудка и раке молочной железы и метастазами в лимфатические узлы при плоскоклеточной карциноме пищевода (Niu et al., 2012; Ooe et al., 2007; Uchikado et al., 2006; Ludwig et al., 2002).

Уровень CCT8, как было продемонстрировано, повышен при гепатоклеточной карциноме (Huang et al., 2014b). CCT8 ассоциируется с гистологической степенью

дифференцировки опухоли, размером опухоли и неблагоприятным прогнозом при гепатоклеточной карциноме (Huang et al., 2014b).

Сильная экспрессия CD68 была обнаружена при базальноклеточной карциноме, фиброламеллярных карциномах, ходжкинской лимфоме, глиоме человека, плоскоклеточной карциноме, аденокарциноме, аденосквамозной карциноме, мелкоклеточной карциноме, папиллярной аденокарциноме, метастатической аденокарциноме, бронхиолоальвеолярной карциноме, а также в индуцированных опухолях крыс (Strojnik et al., 2006; Strojnik et al., 2009; Ross et al., 2011; Glaser et al., 2011; Yoon et al., 2012; Banat et al., 2015). При раке молочной железы повышенный уровень экспрессии CD68 коррелировал с бóльшим размером опухоли, более высокой стадией TNM и положительным статусом по Her-2. Более того, число клеток CD68 положительно коррелировало с экспрессией Ras (Li et al., 2015b).

Экспрессия CD74 наблюдалась при различных видах рака, включая гастроинтестинальный рак, рак почек, немелкоклеточный рак легких, клеточные линии глиобластомы, неоплазии тимусного эпителия и плоскоклеточные карциномы головы и шеи (Ioachim et al., 1996; Datta et al., 2000; Young et al., 2001; Ishigami et al., 2001; Kitange et al., 2010; Gold et al., 2010; Kindt et al., 2014). Доклинические исследования B-клеточной лимфомы и множественной миеломы обнаружили, что CD74 может использоваться как терапевтическая мишень для данных нарушений (Burton et al., 2004).

Избыточная экспрессия CDC123 наблюдалась в клеточной линии хориокарциномы. Другие исследования обнаружили белок CDC123 при раке молочной железы базального подтипа (Adelaide et al., 2007; Kobayashi et al., 2013).

Регуляция экспрессии CDC6 нарушена в различных видах рака, включая рак желчного пузыря, шейки матки и предстательной железы (Wu et al., 2009; Wang et al., 2009e; Robles et al., 2002; Shu et al., 2012). CDC6 кооперируется с c-Myc в целях стимуляции генетической нестабильности, опухолеподобной трансформации и ингибирования апоптоза (Chen et al., 2014a). Вызванный гипоксией ATR

способствует деградации CDC6. Инициация репликации ДНК регулируется p53 за счет стабильности белка Cdc6 (Duursma and Agami, 2005; Martin et al., 2012).

В нескольких публикациях сообщается об избыточной экспрессии CDC7 во многих видах опухолей человека, включая рак яичника, колоректальный рак, меланому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, плоскоклеточную карциному полости рта и рак молочной железы (Clarke et al., 2009; Kulkarni et al., 2009; Choschzick et al., 2010; Hou et al., 2012; Cheng et al., 2013a; Chen et al., 2013b). Повышенные уровни белка CDC7 предсказывают выживаемость без заболевания у пациентов, страдающих раком яичника (Kulkarni et al., 2009).

О повышенных уровнях белка CDH2 сообщалось в случае пациентов, страдающих опухолями желудка, молочной железы, предстательной железы, мочевого пузыря, злокачественными опухолями костей и мягких тканей (Rieger-Christ et al., 2001; Chan et al., 2001; Jaggi et al., 2006; Nagi et al., 2005; Niimi et al., 2013). Избыточная экспрессия CDH2 при колоректальном раке коррелировала с глубиной локальной инфильтрации, стадией опухоли, инвазией сосудов и уровнем дифференциации опухоли (Ye et al., 2015).

CDK1 избыточно экспрессируется в различных видах рака, включая рак молочной железы, желудка, печени и колоректальный рак и ассоциируется с прогрессированием опухоли и неблагоприятным прогнозом (Kim et al., 1999; Sung et al., 2014; Masuda et al., 2003; Kim, 2007; Ito et al., 2000; Chae et al., 2011). CDK1 регулируется за счет фосфорилирования белков HIF-1альфа, Bcl-2, Sp1 и p53 и, тем самым, влияет на рост опухоли, апоптоз и ответ на повреждение ДНК (Nantajit et al., 2010; Zhang et al., 2011; Chuang et al., 2012; Sakurikar et al., 2012; Warfel et al., 2013).

Мутации CDK12 были идентифицированы в ряду опухолей, включая опухоли яичника, молочной железы, предстательной железы и кишечника (Vrabel et al., 2014).

CDK13 ассоциируется с раком поджелудочной железы и раком кожи (Ansari et al., 2015; Nelson et al., 1999; Chandramouli et al., 2007). CDK13 амплифицирован при гепатоклеточной карциноме (Kim et al., 2012a).

Избыточная экспрессия CDK4 наблюдается при многих видах опухолей, таких как, плоскоклеточная карцинома полости рта, эндокринные опухоли поджелудочной железы, рак легких и назофарингеальная карцинома (Dobashi et al., 2004; Wikman et al., 2005; Lindberg et al., 2007; Poomsawat et al., 2010; Jiang et al., 2014c). Исследователи заметили, что пациенты, страдающие назофарингеальной карциномой с более высокими уровнями экспрессии CDK4, демонстрировали более низкий уровень выживаемости по сравнению с пациентами с более низкими уровнями экспрессии CDK4 (Liu et al., 2014j).

CDK5 экспрессируется в избытке при многих видах опухолей, включая рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак легких, глиобластома и рак молочной железы (Strock et al., 2006; Liu et al., 2008b; Feldmann et al., 2010; Demelash et al., 2012; Liang et al., 2013). Ингибирование киназной активности CDK5 с помощью доминантно-негативного мутанта CDK5 или препаратом росковитин значимо снижал способность к миграции и инвазии клеток рака поджелудочной железы *in vitro* (Eggers et al., 2011; Pozo et al., 2013).

Как было показано, CDK6 регулирует активность белка-супрессора опухоли Rb. CDK6 может выполнять свою функцию, способствующую росту опухоли, за счет усиления пролиферации и стимуляции ангиогенеза (Kollmann et al., 2013). Фармакологическое ингибирование CDK6, как было продемонстрировано, ингибирует дифференциацию роста аномальных лейкозных клеток (Placke et al., 2014).

Избыточная экспрессия CELSR2 была обнаружена в образцах плоскоклеточной карциномы головы и шеи, тогда как уровень CELSR2 был понижен при раке молочной железы (Lin et al., 2004; Huang et al., 2005a).

CENPN может быть прогностическим маркером рака молочной железы на ранних стадиях (Li et al., 2013d).

Уровень CEP55 сильно повышен при раке желудка человека (Tao et al., 2014b). Фибулин-5 повышает активность CEP55, способствуя метастазированию клеток назофарингеальной карциномы (Hwang et al., 2013). CEP55 может регулировать назофарингеальную карциному за счет сигнального пути остеопонтин/CD44 (Chen et al., 2012a). CEP55 избыточно экспрессируется при плоскоклеточной карциноме ротоглотки (Janus et al., 2011). CEP55 был идентифицирован как новая мишень при раке легких (Lai et al., 2010). CEP55 может быть обнаружен при раке толстой кишки и молочной железы (Colak et al., 2013; Inoda et al., 2009; Inoda et al., 2011b; Inoda et al., 2011a; Castle et al., 2014). Снижение уровня CEP55 ингибирует подвижность и инвазию клеток при раке яичника (Zhang et al., 2015m). Уровень CEP55 значимо повышен в клеточных линиях и очагах поражения рака яичника по сравнению с нормальными клетками и прилегающей нераковой тканью яичника (Zhang et al., 2015m). CEP55 классифицируется как онкоген, и нарушение его регуляции влияет на прохождение клеточного цикла. Этот факт может играть роль в прогрессии плоскоклеточной карциномы гортани (Hui et al., 2015). Избыточная экспрессия CEP55 значимо коррелирует со стадией, агрессивностью, метастазированием опухоли и неблагоприятным прогнозом для многих видов опухолей (Jeffery et al., 2015b; Chen et al., 2009a; Janus et al., 2011). Комплекс CEP55 и Aurora-A может усиливать прогрессирование и метастазирование рака головы и шеи (Chen et al., 2015a; Waseem et al., 2010). Экстракт из растения *Graptopetalum paraguayense* может снижать уровни экспрессии CEP55 при гепатоклеточной карциноме (Hsu et al., 2015). CEP55 избыточно экспрессируется при раке мочевого пузыря и предстательной железы (Singh et al., 2015; Shiraishi et al., 2011). Уровень экспрессии мРНК CEP55 существенно выше при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря по сравнению с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Теме не менее, разницы в экспрессии белка нет (Singh et al., 2015).

Сообщалось, что уровень CEP57 повышен в подгруппе первичных аденокарцином предстательной железы, тогда как при карциноме молочной железы была

обнаружена делеция в гене CEP57 (Gentile et al., 2001; Sinha et al., 2011; Cuevas et al., 2013). Более того, изменения CEP57 были связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком молочной железы, возникшим в раннем возрасте. С другой стороны, при раке предстательной железы повышенные уровни CEP57 не коррелировали с низкой выживаемостью пациентов, однако вместо этого – с умеренным, но значимым преимуществом по выживаемости без биохимического рецидива (Sinha et al., 2011; Mang et al., 2015). Высказывалось предположение, что CEP57 может благоприятствовать апоптозу, модулируя активность или функцию Bcl-2 при раке молочной железы (Zhao et al., 2005).

CEP97 ассоциируется с раком молочной железы (Rappa et al., 2014).

Уровень CERS1 понижен в клетках хронического миелолейкоза, резистентных к нилотинибу (Camgoz et al., 2013). Вырабатываемые CERS1 уровни C(18)-церамида значимо понижены в опухолях плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПлККГШ). Пониженные уровни C(18)-церамида в опухолевых тканях ПлККГШ значимо ассоциируются с более высоким риском развития лимфоваскулярной инвазии и патологических узловых метастазов (Karahatay et al., 2007). Вырабатываемый CERS1 C(18)-церамид опосредует гибель клеток в раковых клетках (Saddoughi and Ogretmen, 2013).

Уровень CERS2, как было продемонстрировано, понижен при менингиоме (Ke et al., 2014b). Было показано, что уровень CERS2повышен при колоректальном раке, плоскоклеточной карциноме легких и раке молочной железы (Moriya et al., 2012; Chen et al., 2015c; Schiffmann et al., 2009). CERS2 ассоциируется с метастазированием и развитием лекарственной устойчивости при раке молочной железы, ростом, инвазией и метастазами рака предстательной железы, различной пролиферацией, метастазами и инвазией при раке мочевого пузыря и гепатоклеточной карциноме (Tang et al., 2010; Zhao et al., 2013a; Perez et al., 2014; Xu et al., 2014a; Zi et al., 2015). CERS2 может быть потенциальным биомаркером колоректального рака, менингиомы и рака мочевого пузыря (Zhao et al., 2013a; Ke et al., 2014b; Chen et al., 2015c).

Исследования показали, что экспрессия CFB была понижена в сыворотке пациентов, страдающих назофарингеальной карциномой. С другой стороны, экспрессия CFB была более чем в два раза выше в образцах плазмы пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы по сравнению с плазмой здоровых индивидов. Другими специалистами наблюдалась ассоциация локуса CFB с меланомой (Budowle et al., 1982; Seriramalu et al., 2010; Lee et al., 2014a).

CHCHD7 ассоциируется с плеоморфной аденомой (Matsuyama et al., 2011).

CHD7 ассоциируется с Т-клеточной лимфомой кожи, колоректальной карциномой 1 фенотипа метилирования CpG-островков, раком желудка с микросателлитной нестабильностью и мелкоклеточным раком легких (Kim et al., 2011b; Tahara et al., 2014; Litvinov et al., 2014b; Pleasance et al., 2010). Было продемонстрировано, что уровень CHD7 повышен при раке толстой кишки (Scanlan et al., 2002). CHD7 ассоциируется с исходом относительно выживаемости при раке поджелудочной железы (Colbert et al., 2014).

Сообщалось, что полиморфизмы гена CHST1 могут быть причиной вызываемой 5-фтороурацилом токсичности у пациентов с колоректальным раком. В другом исследовании было обнаружено, что клетки глиобластомы LN229 экспрессируют повышенные уровни CHST1 (Hayatsu et al., 2008; Rumiato et al., 2013; Arbitrio et al., 2016).

Было продемонстрировано, что уровень CKLF повышен при глиоме высокой степени злокачественности (Yang et al., 2013).

Было показано, что уровень CLDN16 повышен при папиллярных карциномах щитовидной железы и рака яичника (Rangel et al., 2003; Fluge et al., 2006). Экспрессия CLDN16, как было показано, ассоциируется с агрессивностью, высоким уровнем смертности и неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы (Martin et al., 2008; Martin and Jiang, 2011). Как было продемонстрировано, CLDN16

ассоциируется с раком почек (Men et al., 2015). CLDN16 описывали в качестве потенциального биомаркера рака молочной железы (Kuo et al., 2010).

Уровень CLSPN повышен при немелкоклеточной карциноме легких (НМРЛ). Избыточная экспрессия CLSPN ассоциируется с плохим прогнозом при НМРЛ (Allera-Moreau et al., 2012).

Избыточная экспрессия CLSTN3 была обнаружена при раке яичка, а также при эмбриональной карциноме человека (Dormeyer et al., 2008).

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) гена CNOT1 были обнаружены в клетках остеосаркомы и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (Gutierrez-Camino et al., 2014; Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015). Истощение CNOT1 вызывает стабилизацию мРНК и активацию апоптоза, опосредованного стрессом ЭР (Ito et al., 2011).

Однонуклеотидный полиморфизм гена CNOT4 коррелировал с риском развития остеосаркомы (Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015).

Изменения экспрессии гена COPA и редактирование РНК, как было показано, ассоциируются с гепатоклеточной карциномой, и в экспериментальном исследовании было обнаружено антиапоптическое воздействие COPA в мезотелиомных клетках (Qi et al., 2014; Sudo et al., 2010; Wong et al., 2003).

Скрининг библиотеки коротких шпилечных РНК позволил идентифицировать COPB1 как определяющий фактор для чувствительности к 2-дезоксиглюкозе, ингибитору гликолиза в раковых клетках. Более того, сайленсинг экспрессии COPB1 сенсибилизировал клетки к токсичности 2-дезоксиглюкозы (Kobayashi et al., 2015a).

COPB2 экспрессируется в различных видах раковых опухолей, таких как карциномы молочной железы, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, глиобластома и аденокарцинома легких (Erdogan et al., 2009). Другими

исследователями высказывалось предположение, что COPB2 участвует в антиапоптотической функции при мезотелиоме (Sudo et al., 2010).

COPG1 коррелирует с возрастом пациентов, а также с более высокой степенью злокачественности и степенью глиосарком (Coppola et al., 2014). COPG1, как было обнаружено, обильно экспрессируется клетками рака легких и эндотелиальными клетками, связанными с клетками рака легких (Park et al., 2008).

Скрининг генома на предмет функций, показал, что ген COPZ1 необходим для различных опухолевых клеток. Нокдаун COPZ1, как было показано, вызывает распад комплекса Гольджи, блокировку аутофагии и вызывает апоптоз как пролиферирующих, так и неделящихся клеток. Таким образом, COPZ1 может быть новой терапевтической мишенью, он дает возможность для селективного уничтожения опухолевых клеток независимо от пролиферации (Shtutman et al., 2011).

Избыточная экспрессия CORO2A была обнаружена при раке молочной железы и карциноме толстой кишки (Bubnov et al., 2012; Rastetter et al., 2015). Исследователи установили, что сигнальные пути как MAPK14, так и PRMT5, играют незаменимую роль в прогрессировании опухоли (Rastetter et al., 2015). Снижение уровня CORO2A в клетках колоректального рака коррелировало с ингибированием ранних стадий апоптоза (Kim et al., 2013a).

Однонуклеотидные полиморфизмы, а также мутации гена CSDA, ассоциировались с гепатоклеточной карциномой. Другая группа обнаружила более высокие уровни экспрессии мРНК CSDA при гепатоклеточной карциноме по сравнению с соответствующими неопухолевыми тканями. Кроме того, повышенные уровни CSDA наблюдались в тканях и клеточных линиях рака желудка по сравнению с окружающими нормальными тканями (Hayashi et al., 2002; Wang et al., 2009a; Yasen et al., 2012). Недавняя работа показала корреляцию между повышенными уровнями CSDA при гепатокарциномах и неблагоприятным прогнозом (Yasen et al., 2005). При

хроническом миелоидном лейкозе Akt, так и MEK/p90 киназы рибосомального белка S6 могут фосфорилировать сериновый остаток 134 CSDA (Sears et al., 2010).

Как было показано, CSE1L в высокой степени экспрессируется при гепатоклеточной карциноме, уротелиальной карциноме мочевого пузыря, серозном раке яичника, раке молочной железы и метастатическом раке молочной железы (Behrens et al., 2001; Tung et al., 2009; Stawerski et al., 2010; Tai et al., 2012; Zang et al., 2012). Исследователи продемонстрировали, что CSE1L регулирует транслокацию и секрецию MMP-2 из клеток колоректального рака (Liao et al., 2008; Tsao et al., 2009). Более того, ингибирование MEK1-опосредованного фосфорилирования приводило к усилению апоптоза, индуцируемого паклитакселом (Taxol), в линиях клеток опухолей молочной железы, яичника и легких. Поскольку CSE1L также активируется MEK1, изменение активности /статуса фосфорилирования CSE1L за счет ингибирования MEK16 ингибирование может стать потенциальной стратегией в экспериментальной терапии рака (Behrens et al., 2003).

Было показано, что гены CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l). Было показано, что белок CT45A1, экспрессируемый обычно только в тестикулярных половых клетках, также экспрессируется при раке легких, молочной железы и яичника (Chen et al., 2009d). CT45A1, как было показано, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и неблагоприятным исходом при множественной миеломе (Andrade et al., 2009). CT45A1 описывали как ген, который повышает уровень экспрессии генов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазирования, способствуя ЭМП и диссеминации опухоли. Кроме того, описывали, что CT45A1 задействован в инициации образования или сохранении раковых клеток, подобных стволовым, способствуя онкогенезу и злокачественному прогрессированию (Yang et al., 2015a). Избыточная экспрессия CT45A1 в модели рака молочной железы, как было показано, приводила к повышению уровня различных онкогенных и метастатических генов, к позитивной регуляции конститутивно активированных сигнальных путей ERK и CREB и усилению онкогенеза, инвазии и метастазирования. Было показано, что сайленсинг CT45A1

уменьшал миграцию и инвазию раковых клеток. Таким образом, CT45A1 может выполнять функцию нового протоонкогена и может быть мишенью в поисках лекарственных средств против рака и при терапии рака (Shang et al., 2014).

CT45A2, как было показано, является новым партнером по слиянию сплайс-варианта MLL у пациента детского возраста с бифенотипическим острым лейкозом de novo и, таким образом, может иметь значение для лейкозогенеза (Cerveira et al., 2010). Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

Повышенные уровни CTSA были обнаружены в плоскоклеточной карциноме по сравнению с нормальной слизистой тканью. Другие исследователи обнаружили более высокие уровни активности CTSA в лизатах пораженных метастазами очагов злокачественной меланомы, чем в лизатах первичного очага заболевания. В другом сообщении демонстрируется, что активность CTSA была в два раза выше в стекловидном теле пациентов, страдающих абсолютной глаукомой по сравнению с пациентами с внутриглазными опухолями (Obuchowska et al., 1999; Kozlowski et al., 2000; Marques Filho et al., 2006).

Как было показано, уровень CYFIP1 понижен во время процесса инвазии эпителиальных опухолей (Silva et al., 2009). Пониженный уровень CYFIP1 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при эпителиальных опухолях (Silva et al., 2009).

Экспрессия CYFIP2 повышена во вновь образованных лимфатических узлах при раке молочной железы (Gantsev et al., 2013). Экспрессия CYFIP2 понижена в образцах опухолей желудка человека по сравнению с контрольными тканями (Cheng et al., 2013b). CYFIP2 – это один из нескольких связанных с апоптозом генов, которые метилированы при хроническом лимфоцитарном лейкозе (Halldorsdottir et al., 2012).

Экспрессия CYP2F1 была обнаружена в клетках первичного рака яичника и нераковых тканях носоглотки. Тем не менее, она отсутствовала в опухолях молочной железы, а также в контрольных тканях (Downie et al., 2005; Iscan et al., 2001; Jiang et al., 2004). При колоректальном раке экспрессия CYP2F1 в пораженных

метастазами лимфатических узлах четко коррелирует с его присутствием в соответствующих первичных опухолях (Kumarakulasingham et al., 2005).

Как было показано, CYP4X1 присутствует в качестве гибридного транскрипта с CYP4Z2P вне рамки считывания в клетках рака молочной железы (Kim et al., 2015a). CYP4X1, как было показано, ассоциируется со степенью злокачественности опухоли при раке молочной железы и может быть потенциальным биомаркером, который мог бы помочь в принятии решений об оптимальной адъювантной гормональной терапии (Murray et al., 2010). CYP4X1, как было показано, является потенциальной первичной мишенью рецептора эстрогена-бета (ЭР-бета) в клеточной линии HEK293, избыточно экспрессирующей ЭР-бета (Zhao et al., 2009).

Однонуклеотидный полиморфизм гена CYP7B1 ассоциируется с риском возникновения рака предстательной железы. Помимо этого, повышенные уровни CYP7B1 были обнаружены во внутриэпителиальных неоплазиях предстательной железы высокой степени злокачественности, аденокарциномах и карциномах молочной железы (Jakobsson et al., 2004; Olsson et al., 2007; Pu et al., 2015).

Уровень DCBLD2 повышен при глиобластоме и раковых опухолях головы и шеи (РГШ) и необходим для стимулируемого EGFR онкогенеза (Feng et al., 2014a). Кроме того, уровень DCBLD2 повышен в сублиниях и образцах ткани высоко метастатического рака легких (Koshikawa et al., 2002). Напротив, экспрессия DCBLD2 подавлена при гиперметилировании его промотора при раке желудка (Kim et al., 2008b).

DCHS2 ассоциируется с раком желудка и колоректальным раком с высокой микросателлитной нестабильностью (An et al., 2015).

DDX11, принадлежащий к семейству ДНК-хеликаз, содержащих мотив DEAH-бокс, экспрессируется на высоком уровне при распространенной форме меланомы и необходим для выживания клеток меланомы (Bhattacharya et al., 2012).

Уровень DDX20, как было продемонстрировано, понижен при гепатоклеточной карциноме (Takata et al., 2013a). DDX20 ассоциируется с повышенным риском заболевания колоректальным раком и раком мочевого пузыря, а также сокращением общей выживаемости при раке молочной железы и увеличенным метастатическим потенциалом (Yang et al., 2008a; Zhao et al., 2015b; Shin et al., 2014). DDX20 может быть прогностическим биомаркером рака молочной железы (Shin et al., 2014).

DDX41 ассоциируется с острым миелолейкозом (Antony-Debre and Steidl, 2015).

DDX47 может быть потенциальным маркером, чтобы различать различные фазы заболевания хронического миелолейкоза (Oehler et al., 2009).

Избыточная экспрессия DDX6 была обнаружена при колоректальных аденокарциномах, раке желудка, гепатоклеточной карциноме, нодальной лимфоме маргинальной зоны, нейробластоме, рабдомиосаркоме и в клеточных линиях рака легких (Akao et al., 1995; Nakagawa et al., 1999; Miyaji et al., 2003; Lin et al., 2008a; Stary et al., 2013; Iio et al., 2013). При нодальной лимфоме маргинальной зоны DDX6, возможно, препятствует экспрессии BCL6 и BCL2 вне зависимости от NF-ÎºB (Stary et al., 2013). Недавние исследования показали, что DDX6 на пост-транскрипционном уровне снижал экспрессию miR-143/145, способствуя деградации продукта его гена-хозяина, РНК NCR143/145 (Iio et al., 2013).

Было продемонстрировано, что уровень DEPDC1B повышен при раке полости рта и немелкоклеточном раке легких (Yang et al., 2014e; Su et al., 2014). Экспрессия DEPDC1B ассоциируется с выживаемостью пациента, миграцией и метастазированием немелкоклеточного рака легких и чувствительностью к облучению лимфобластоидных линий опухолевых клеток (Niu et al., 2010; Yang et al., 2014e).

Высокие уровни экспрессии гена DFFB были обнаружены при резистентном к цисплатину раке мочевого пузыря, тогда как уровни DFFB были снижены при

олигодендроглиомах с потерей аллеля хромосомы 1p. Другая группа исследователей не обнаружила мутаций гена DFFB при нейробластомах (Judson et al., 2000; McDonald et al., 2005; Kim et al., 2016). Избыточная экспрессия DFFB приводила к снижению жизнеспособности клеток рака молочной железы, инкубированных с ацетазоламидом и сульфабензамидом. Кроме того, в данных группах, особенно в случае ацетазоламида, наблюдался усиленный апоптоз. Аналогично, было обнаружено, что DFFB слитый с ГМ-КСФ способствует целенаправленному уничтожению клеток острого миелолейкоза путем индукции апоптоза (Mathew et al., 2013; Bagheri et al., 2014).

Было обнаружено, что экспрессия DFNA5 ниже в клетках гепатоклеточной карциномы, клеточных линиях эстроген-рецептор (ЭР)-положительной карциномы молочной железы и рака желудка (Thompson and Weigel, 1998; Akino et al., 2007; Wang et al., 2013c). Более того, резистентность к этопозиду в клетках меланомы была связана с пониженной экспрессией DFNA5 (Lage et al., 2001). В клеточных линиях колоректальной карциномы нокдаун DFNA5 приводил к увеличению инвазии клеток, числа колоний, размера колоний и роста клеток (Kim et al., 2008c).

DHX40 ассоциируется с эпителиальным раком яичника (Zheng et al., 2004).

Банк данных PrognoScan позволил выявить, что DHX8 экспрессируется в тканях рака мочевого пузыря, рака крови, рака головного мозга, рака молочной железы, колоректального рака, рака глаз, рака головы и шеи, рака легких, рака яичника, рака кожи и рака мягких тканей (Wang et al., 2014f). Исследователи наблюдали, что DHX8 присутствовал как в нормальном корковом веществе надпочечника, так и при злокачественном адренокортикальном раке (Szabo et al., 2009).

DEF, как было показано, опосредует не-протеасомную деградацию опухолевого супрессора p53 (Tao et al., 2013).

Исследования позволили обнаружить, что уровень DLG5 снижен при раке предстательной железы, а также раке мочевого пузыря. С другой стороны,

избыточная экспрессия DLG5 наблюдалась при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Более того, однонуклеотидные полиморфизмы гена DLG5 не коррелировали с риском возникновения колоректального рака (Taniuchi et al., 2005; Suchy et al., 2008; Tomiyama et al., 2015; Zhou et al., 2015b). Нокдаун эндогенного DLG5 приводил к увеличению миграции и инвазии клеток рака предстательной железы, тогда как он подавлял рост протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (Taniuchi et al., 2005; Tomiyama et al., 2015).

Уровень DMXL2, как было продемонстрировано, повышен при ЭР-альфа-положительном раке молочной железы (Faronato et al., 2015). DMXL2 является функциональным биомаркером ЭР-альфа-положительного рака молочной железы (Faronato et al., 2015).

DNAH3 ассоциируется с раком толстой кишки (Tanaka et al., 2008a).

Исследования позволили обнаружить DNASE1L1 у пациентов, страдающих плоскоклеточной карциномой полости рта. Кроме того, экспрессия DNASE1L1 была связана с низким уровнем выживаемости без признаков заболевания у этих пациентов (Grimm et al., 2013).

Было продемонстрировано, что уровень DOCK8 снижен при плоскоклеточной карциноме легких (Kang et al., 2010). Как было показано, DOCK8 ассоциируется с нейробластомами, пилоидными астроцитомами у детей, гепатоклеточными карциномами, глиомами и раком легких (Schramm et al., 2015; Saelee et al., 2009; Takahashi et al., 2006; Zhao et al., 2014a; Idbaih et al., 2008). Как было показано, DOCK8 ассоциируется с радиочувствительностью клеточной линии TE-11 рака пищевода (Ogawa et al., 2008).

Сообщалось об избыточной экспрессии DPP3 в клетках глиобластомы, а также плоскоклеточной карциномы легких. Аналогично, более высокая активность DPP3 наблюдалась при злокачественных опухолях эндометрия и яичника по сравнению

с активностью в нормальных тканях (Simaga et al., 1998; Simaga et al., 2003; Hast et al., 2013; Singh et al., 2014).

Было продемонстрировано, что уровень DPPA4 повышен при раке толстой кишки (Zhang et al., 2015j). DPPA4 ассоциируется с раком мочевого пузыря, раком предстательной железы, эмбриональными карциномами, опухолями плюрипотентных половых клеток и саркомой (Tung et al., 2013; Amini et al., 2014). DPPA4 ассоциируется со стадией, глубиной инвазии, отдаленными метастазами и дифференциацией рака толстой кишки (Zhang et al., 2015j). DPPA4 является независимым прогностическим индикатором выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости при раке толстой кишки (Zhang et al., 2015j).

Как было показано, уровень DTX3L повышен при меланомах, плоскоклеточных карциномах шейки матки и диффузных крупноклеточных B-клеточных лимфомах с заметным количеством воспалительного инфильтрата (Thang et al., 2015; Wilting et al., 2008; Juszczynski et al., 2006). Было показано, что DTX3L опосредует регуляцию инвазии и метастазирования при меланоме за счет сигнального пути FAK/PI3K/AKT. Таким образом, DTX3L может служить в качестве потенциальной терапевтической мишени, а также потенциального биомаркера при меланоме (Thang et al., 2015). DTX3L описывали как фактор резистентности к химиотерапии, уровень которого повышен при диффузных крупноклеточных B-клеточных лимфомах с мутацией с приобретением функции в гене EZH2 (Johnson et al., 2015). Было показано, что DTX3L является новым онкогенным фактором в клетках метастатического рака предстательной железы, который опосредует пролиферацию, химиорезистентность и выживаемость клеток рака предстательной железы во взаимодействии с белками ARTD8 и ARTD9 (Bachmann et al., 2014). Было показано, что DTX3L ассоциируется с факторами транскрипции STAT1 и STAT3, в равной степени как и с опухолевым супрессором IRF1, в клетках метастатического рака предстательной железы (Bachmann et al., 2014). DTX3L описывали как полноценного участника сигнального пути ответа на повреждение ДНК, который напрямую ассоциируется с активацией PARP1 и привлечением опухолевого супрессора BRCA1 (Yan et al., 2013b).

В исследовании по полноэкзомному секвенированию были выявлены соматические мутации внутри гена DYNC1H1 у пациентов с интрадуктальными папиллярными муцинозными опухолями поджелудочной железы (Furukawa et al., 2011).

Было продемонстрировано, что уровень DYNC2H1 повышен при мультиформной глиобластоме (Yokota et al., 2006).

Степень метилирования промотора CGI гена EGFLAM была снижена при эпителиальном раке яичника по сравнению с доброкачественным заболеваниями яичника (Gu et al., 2009). Промотор CGI гена EGFLAM может быть новым кандидатом в гипометилированные маркеры, специфичным для опухолей рака яичника (Gu et al., 2009).

Было продемонстрировано, что EIF2S2 амплифицирован у пациентов, страдающих люминальными опухолями молочной железы с высоким индексом пролиферации (Gatza et al., 2014).

EIF2S3 является одним из 5 молекулярных маркеров, которые дифференциально экспрессировались в образцах периферической крови пациентов с колоректальным раком и здоровой контрольной группы (Chang et al., 2014c). EIF2S3 взаимодействует с геном 1 с нисходящей регуляцией N-myc (NDRG1), который играет роль в дифференциации клеток и ингибировании метастазов при раке предстательной железы (Tu et al., 2007).

EIF3C экспрессируется в высокой степени в клетках рака толстой кишки (Song et al., 2013c). мРНК EIF3C избыточно экспрессируется в семиномах яичка (Rothe et al., 2000).

О снижении уровня экспрессии EIF3F сообщалось при раке поджелудочной железы и меланоме. Кроме того, потеря EIF3F и статистически значимое уменьшение числа копий было продемонстрировано как для меланомы, так и для опухолей

поджелудочной железы, в сравнении с нормальными тканями (Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a; Doldan et al., 2008b). Недавние работы продемонстрировали, что пониженная экспрессия EIF3F могла использоваться как прогностический маркер неблагоприятного исхода у пациентов, больных раком желудка (Cheng et al., 2015a). Высокие уровни EIF3F ингибировали пролиферацию клеток и индуцировали апоптоз клеток меланомы и рака поджелудочной железы (Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a).

Уровень EIF4G3 повышен при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Более того, снижение уровня EIF4G3 за счет миРНК приводило к снижению трансляции, пролиферации клеток и способности образовывать колонии, а также к индукции процесса клеточного старения (Mazan-Mamczarz et al., 2014).

Повышение уровня EMC10, как было показано, ассоциируется с глиомами высокой степени злокачественности и модулированием сигнальных путей, задействованных в онкогенезе (Junes-Gill et al., 2011; Junes-Gill et al., 2014). Было продемонстрировано, что EMC10 ингибирует ход клеточного цикла, индуцированный глиомой, миграцию, инвазию клеток и ангиогенез и, таким образом, может быть потенциальным терапевтическим средством при злокачественной глиобластоме (Junes-Gill et al., 2014).

Снижение уровня EMG1 было отмечено в клеточных линиях гепатоклеточной карциномы после обработки платикодином D (Lu et al., 2015).

EPG5 ассоциируется с раком молочной железы (Halama et al., 2007).

Как было продемонстрировано, EPPK1 ассоциируется с внутрипеченочной холангиокарциномой и плоскоклеточной карциномой шейки матки (Zou et al., 2014b; Guo et al., 2015).

ERLIN2 ассоциируется с раком молочной железы и гепатоклеточной карциномой (Wang et al., 2012a).

Как было продемонстрировано, ERMP1 ассоциируется с раком молочной железы (Wu et al., 2012c).

Мутации и однонуклеотидные полиморфизмы гена ESR1 ассоциируются с риском заболевания различными видами рака, включая рак печени, предстательной железы, мочевого пузыря и молочной железы. Повышенный уровень экспрессии ESR1 связан с клеточной пролиферацией и ростом опухоли, однако общая выживаемость у пациентов с ESR1-положительными опухолями лучше в связи с успешной терапией селективными модуляторами рецептора эстрогена (Sun et al., 2015c; Hayashi et al., 2003; Bogush et al., 2009; Miyoshi et al., 2010; Xu et al., 2011; Yakimchuk et al., 2013; Fuqua et al., 2014). Сигнальные пути ESR1 интерферируют с различными путями, ответственными за трансформацию, рост и выживаемость клеток, таких как пути EGFR/IGFR, PI3K/Akt/mTOR, p53, HER2, NFkappaB и TGF-бета (Frasor et al., 2015; Band and Laiho, 2011; Berger et al., 2013; Skandalis et al., 2014; Mehta and Tripathy, 2014; Ciruelos Gil, 2014).

Сигнальный путь ESRRG коррелирует со снижением уровня выживаемости без отдаленных метастазов при лечении тамоксифеном ЭР+ рака молочной железы (Madhavan et al., 2015). В недавних работах было продемонстрировано, что ESRRG опосредует воздействие эстрогена на пролиферацию клеток рака эндометрия за счет активации сигнальных путей AKT и ERK1/2 (Sun et al., 2014c). Высокие уровни ESRRG индуцировали пролиферацию клеток ЭР+ рака молочной железы в присутствии или отсутствии эстрогена. Напротив, сайленсинг ESRRG ингибировал рост клеточных линий гепатоклеточной карциномы и индуцировал апоптоз клеток (Ijichi et al., 2011; Yuan et al., 2015).

Как было продемонстрировано, EXOC8 взаимодействует с малой Ras-подобной ГТФазой RalA в головном мозге (Das et al., 2014). Взаимодействие EXOC8 с RalA описывали как необходимое условие для миграции и инвазии опухолевых клеток рака предстательной железы (Hazelett and Yeaman, 2012). Было показано, что EXOC8 задействован в функции дермальных фибробластов, способствующей

росту опухоли, которая выполняется RalA. EXOC8 участвует в сигнальном каскаде RalA в дермальных фибробластах, и он описывался как потенциальная противораковая мишень при прогрессировании плоскоклеточной карциномы кожи (Sowalsky et al., 2011). EXOC8 описывали как белок, благоприятствующий онкогенному ras-опосредованному онкогенезу (Issaq et al., 2010).

Промоторная активность EXOSC4 повышена при гепатоклеточной карциноме в связи с гипометилированием ДНК. EXOSC4 эффективно и специфично ингибирует рост раковых клеток и инвазивный потенциал клеток (Stefanska et al., 2014; Drazkowska et al., 2013).

EXOSC7 ассоциируется с раком шейки матки (Choi et al., 2007).

В тканях опухоли желудка экспрессия EYA1 значимо снижена по сравнению с прилегающими нормальными тканями. Более того, EYA1 значимо экспрессировался в избытке в опухолях Вильмса (Li et al., 2002; Nikpour et al., 2014). Сообщалось, что генный сайленсинг EYA1 значительно повышает чувствительность клеток рака молочной железы к фармакологическому действию ингибиторов сигнального пути PI3K/Akt. Данные факты подразумевают, что в целях регуляции поведения клеток рака они могут действовать одновременно (Sun et al., 2015g).

Избыточная экспрессия EYA2 наблюдалась в нескольких видах опухолей, таких как эпителиальная опухоль яичника, рак предстательной железы, молочной железы, рак мочевыводящих путей, глиобластома, аденокарцинома легких, рак шейки матки, толстой кишки и рак кроветворных клеток (Bierkens et al., 2013; Zhang et al., 2005a; Guo et al., 2009; Patrick et al., 2013; Kohrt et al., 2014). Исследования показали, что EYA2 влияет на транскрипцию участников сигнального пути TGF-бета, а также фосфорилирование TGFBR2, что предполагает двоякую роль EYA2 в поджелудочной железе (Vincent et al., 2014).

EYA3 экспрессируется в высокой степени в опухолевых образцах и клеточных линиях саркомы Юинга по сравнению с мезенхимальными стволовыми клетками. С другой стороны, делеция гена EYA3 была связана с конкретными протоковыми аденокарциномами поджелудочной железы (Gutierrez et al., 2011; Robin et al., 2012). Недавняя работа показала, что избыточная экспрессия EYA3 приводит к повышению пролиферации, миграции, инвазии и трансформации клеток рака молочной железы (Pandey et al., 2010).

Сообщалось, что EYA4 часто и одновременно имеет делеции, гиперметилирование и пониженную экспрессию при немелкоклеточном подтипе рака легких, а также на самых ранних стадиях рака и аденокарциномы легких in situ, колоректального рака и гепатоклеточной карциномы (Selamat et al., 2011; Wilson et al., 2014; Hou et al., 2014; Kim et al., 2015c). При колоректальном раке EYA4 является геном-супрессором опухоли, функционирующим, индуцируя повышение уровня экспрессии DKK1 и ингибируя сигнальный путь Wnt (Kim et al., 2015c).

Анализ экспрессии выявил транскрипты FABP7 в опухолях или моче пациентов с почечноклеточной карциномой, а также в тканях глиобластомы и меланомы (Liang et al., 2005; Seliger et al., 2005; Goto et al., 2010; Takaoka et al., 2011). Более того, избыточная экспрессия FABP7 при глиобластоме и меланоме коррелирует с более короткой выживаемостью (Liang et al., 2006; Slipicevic et al., 2008). В клеточных линиях глиомы дефосфорилирование NFI коррелирует с экспрессией FABP7 (Bisgrove et al., 2000).

Повышенный уровень FADS2 имеется при гепатоклеточной карциноме (Muir et al., 2013). Активность FADS2 повышена в ткани молочной железы (Pender-Cudlip et al., 2013). Экспрессия FADS2 ассоциируется с агрессивностью рака молочной железы (Lane et al., 2003). Ингибирование FADS2 замедляет онкогенез кишечника (Hansen-Petrik et al., 2002).

FAM135B ассоциируется с плоскоклеточной карциномой пищевода (Song et al., 2014b).

Как было показано, FAM86A взаимодействует с опухолеассоциированным эукариотическим фактором элонгации 2 (Davydova et al., 2014).

О снижении уровня или нарушении функции FANCD2 в связи с генетическими мутациями сообщалось при различных видах рака, включая рак молочной железы, острый лимфоцитарный лейкоз и семиномы яичка, что ассоциируется с развитием рака. С другой стороны, как было также показано, повторная экспрессия и повышенный уровень FANCD2 ассоциируются с прогрессированием опухоли и метастазами при глиомах и колоректальном раке (Patil et al., 2014; Shen et al., 2015a; Shen et al., 2015b; Ozawa et al., 2010; Rudland et al., 2010; Zhang et al., 2010a; Smetsers et al., 2012). Сигнальный путь PI3K/mTOR/Akt стимулирует FANCD2, индуцируя контрольную точку ATM/Chk2 как ответ на повреждение ДНК, и моно-убиквитинированный FANCD2 активирует транскрипцию супрессора опухоли TAp63 (Shen et al., 2013; Park et al., 2013).

Уровень экспрессии мРНК FANCG у пациентов с впервые диагностированным острым миелолейкозом значимо ниже, чем в контрольной группе и группе больных острым миелолейкозом, достигших полной ремиссии. Более того, герминальные мутации FANCG, возможно, способствуют прогрессированию рака поджелудочной железы. Напротив, в клеточных линиях карциномы мочевого пузыря мутации FANCG выявлены не были (Couch et al., 2005; Neveling et al., 2007; Duan et al., 2013). Эндогенное повреждение FANCG в клеточной линии аденокарциномы человека приводило к увеличению кластогенных повреждений, блокировке клеточного цикла в фазе G2/M и снижению пролиферации (Gallmeier et al., 2006).

Мутации гена FAT2 были обнаружены при плоскоклеточной карциноме пищевода, а также при плоскоклеточной карциноме головы и шеи. Более того, мРНК FAT2 экспрессируется при раке желудка, раке поджелудочной железы и раке яичника (Katoh and Katoh, 2006; Lin et al., 2014; Gao et al., 2014).

Как было показано, уровень FAT3 снижается в клеточных линиях карциномы яичника, резистентных к таксолу, при сайленсинге андрогенного рецептора, приводя к повышению чувствительности к таксолу в этих линиях клеток. Итак, FAT3 может быть геном-кандидатом, ассоциированным с устойчивостью к таксолу (Sun et al., 2015e). Как было показано, FAT3 имеет мутации при плоскоклеточной карциноме пищевода, приводя к нарушению регуляции сигнального пути Hippo (Gao et al., 2014). Было продемонстрировано, что FAT3 имеет рекуррентные мутации при остром лимфобластном лейкозе из предшественников Т-клеток ранних стадий (Neumann et al., 2013). FAT3 описывали как ген с подписями, которые являются специфичными для менинготелиальных менингиом, за счет чего он ассоциируется с онкогенезом при данном подвиде доброкачественных менингиом (Fevre-Montange et al., 2009). FAT3 описывали как супрессор опухоли, подавляемый при развитии рака легких из диспластических клеток (Rohrbeck and Borlak, 2009).

Уровень FBXO4, как было продемонстрировано, понижен при гепатоклеточной карциноме (Chu et al., 2014). FBXO4 ассоциируется с плоскоклеточной карциномой пищевода, меланомой, лимфомами и гистиоцитарными саркомами (Vaites et al., 2011; Lee et al., 2013b; Lian et al., 2015).

Уровень FBXO5, как было показано, повышен при раке молочной железы и гепатоклеточной карциноме (Zhao et al., 2013c; Liu et al., 2014h). Уровень FBXO5, как было показано, понижен при первичном раке желудка (Zhang et al., 2014e). FBXO5 ассоциируется с инвазией и метастатическим потенциалом при раке молочной железы, размером опухоли, инфильтрацией, клинической степенью тяжести и прогнозом при раке желудка, гистологической степенью злокачественности при раке молочной железы, гистологической степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом для выживаемости при светлоклеточной карциноме яичника, стадией и прогнозом при гепатоклеточной карциноме и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточной карциноме пищевода (Kogo et al., 2011; Zhao et al., 2013c; Min et al., 2013; Liu et al., 2013d; Zhang et al., 2014e; Liu et al., 2014h). FBXO5 ассоциируется с раком молочной железы, раком яичника, гепатоклеточным раком, раком предстательной железы и

лимфомой мантийных клеток (Johansson et al., 2014; Schraders et al., 2008). FBXO5 является прогностическим фактором рака молочной железы и плоскоклеточной карциномы пищевода (Kogo et al., 2011; Liu et al., 2014h).

Было продемонстрировано, что уровень FBXW8 повышен при хориокарциноме (Shi et al., 2014a). FBXW8 ассоциируется с раком поджелудочной железы и хориокарциномой (Wang et al., 2014b; Lin et al., 2011).

FGFR1OP ассоциируется с хроническим миеломоноцитарным лейкозом, острым миелолейкозом и миелопролиферативными неоплазиями (Hu et al., 2011; Bossi et al., 2014). Было продемонстрировано, что уровень FGFR1OP повышен при раке легких (Mano et al., 2007). Экспрессия FGFR1OP ассоциируется с более короткими сроками опухолеспецифической выживаемости (Mano et al., 2007). FGFR1OP является прогностическим биомаркером рака легких (Mano et al., 2007).

Избыточная экспрессия FIG4 была обнаружена при трижды негативном раке молочной железы по сравнению с неопухолегенными клетками (Ikonomov et al., 2013).

Как было показано, FLAD1 ассоциируется с немелкоклеточным раком легких (Mitra et al., 2011).

В зависимости от своей субклеточной локализации филамин A играет двоякую роль при раке: в цитоплазме филамин A выполняет функцию в различных сигнальных путях факторов роста в дополнение к участию в сигнальных процессах клеточной миграции и адгезии. Таким образом, его избыточная экспрессия способствует росту опухоли. В отличие от филамина A полной длины, C-терминальный фрагмент, который высвобождается при протеолизе белков, локализуется в ядре, где он взаимодействует с факторами транскрипции и тем самым подавляет рост опухоли и метастазы (Savoy and Ghosh, 2013).

Избыточная экспрессия FOXM1 была обнаружена при различных агрессивных карциномах человека, включая рак легких, глиобластомы, рак предстательной железы, базальноклеточные карциномы, гепатоклеточную карциному, первичный рак молочной железы и рак поджелудочной железы (Teh et al., 2002; Kalinichenko et al., 2004; Kalin et al., 2006; Kim et al., 2006; Liu et al., 2006; Wang et al., 2007b). В одном недавнем исследовании было выдвинуто предположение, что при раке поджелудочной железы уровень экспрессии гена FOXM1 повышен из-за регуляции транскрипции сигнальным путем Sonic Hedgehog (Katoh and Katoh, 2004).

Несколько независимых свидетельств указывают на участие GAB2 в развитии рака, например, повышенные уровни GAB2 были обнаружены при раке молочной железы, раке яичника, а также нескольких метастатических меланомах. Другие свидетельства указывают на то, что GAB2 требуется для BCR/ABL-опосредованной трансформации при хроническом миелолейкозе (Sattler et al., 2002; Daly et al., 2002; Horst et al., 2009; Wang et al., 2012c). При раке яичника избыточная экспрессия GAB2 приводила к активации фосфатидилинозитол-3-киназного пути (Dunn et al., 2014).

Было показано, что GADD45GIP1 взаимодействует с ассоциированным с лейкозом Lck (Vahedi et al., 2015). Уровень GADD45GIP1, как было показано, понижен при остром миелолейкозе (Ran et al., 2014). Было продемонстрировано, что GADD45GIP1 обладает подавляющим опухоль воздействием в клеточных линиях HeLa рака шейки матки и SKOV3 рака яичника (Nakayama et al., 2007). Было продемонстрировано, что GADD45GIP1 взаимодействует с геном-супрессором опухоли STAT3 при раке предстательной железы и с CDK2 в качестве ингибитора циклин-зависимой киназы (Ran et al., 2014; Tan et al., 2014). Было продемонстрировано, что GADD45GIP1 негативно регулируются NAC1, который, как считается, оказывает неблагоприятное влияние на прогноз при карциноме яичника и шейки матки (Nishi et al., 2012). Как было продемонстрировано, GADD45GIP1 ассоциируется с резистентностью к паклитакселу при раке яичника (Jinawath et al., 2009). GADD45GIP1 может играть важную роль в регуляции андроген-рецептор (AP)-положительного роста рака предстательной железы за счет его функции как корепрессора AP (Suh et al., 2008). Повышенный уровень

GADD45GIP1, как было показано, наблюдался при карциноме молочной железы с вовлечением лимфатических узлов (Abba et al., 2007).

Уровень экспрессии GART значительно повышен при глиоме и гепатоклеточной карциноме человека. Однонуклеотидные полиморфизмы GART значимо ассоциируются с риском возникновения гепатоклеточной карциномы в популяции китайцев (Liu et al., 2014g; Cong et al., 2014; Zhang et al., 2015e). При гепатоклеточной карциноме избыточная экспрессия GART положительно коррелирует с гистологической степенью, размером опухоли, числом опухолевых узлов и образованием метастазов внутри печени (Cong et al., 2014). GART может выполнять функцию регулятора прогрессирования опухоли и выживаемости при почечноклеточной карциноме за счет целенаправленного воздействия на опухолеассоциированные макрофаги (Ohba et al., 2005).

Как было показано, уровень GAS2L3 понижен в клеточной линии HSC45-M2 рака желудка после инкубации с летальными дозами моноклональных антител (213)Bi-d9Mab. Итак, GAS2L3 может быть новой мишенью для селективного уничтожения опухолевых клеток (Seidl et al., 2010).

GBGT1 ассоциируется с раком яичника и плоскоклеточной карциномой полости рта (Viswanathan et al., 2003; Jacob et al., 2014).

Было продемонстрировано, что GGT6 был амплифицирован у пациента с папилломой хориоидного сплетения (de Leon et al., 2015).

Исследователи наблюдали более высокие уровни транскриптов мРНК GNB1 в препаратах ткани рака молочной железы по сравнению с нормальной тканью железы. При раке эндометрия экспрессия GNB1 была значительно изменена по сравнению с контрольной группой (Orchel et al., 2012; Wazir et al., 2013). Кроме того, экспрессия мРНК GNB1 повышается со стадией по TNM, степенью злокачественности опухоли и связана с неблагоприятным исходом для пациента (Wazir et al., 2013).

GON4L ассоциируется с гепатоклеточной карциномой и раком слюнной железы (Simons et al., 2013; Kim et al., 2009b).

Вариабельное число полиморфизмов тандемных повторов гена GP1BA ассоциируется с риском возникновения рака полости рта и молочной железы. Напротив, другие исследователи не выявили никакой ассоциации между вариабельным числом полиморфизмов тандемных повторов гена GP1BA и агрессивностью рака молочной железы (Oleksowicz et al., 1998; Ayala et al., 2003; Vairaktaris et al., 2007). При раке молочной железы экспрессия GP1BA значимо коррелировала со стадией опухоли, размером опухоли и негативностью эстроген-рецепторного статуса (Oleksowicz et al., 1998).

Частота присутствия и активность GPD2 существенно повышена в клетках рака предстательной железы и ассоциируется с образованием высоко активных форм кислорода (АФК) в раковых клетках (Chowdhury et al., 2005; Chowdhury et al., 2007).

В клеточных линиях рака молочной железы нокдаун GPR64 приводил к сильному снижению клеточной адгезии, а также миграции клеток (Peeters et al., 2015).

GPX5 rs451774, как было показано, ассоциируется с общей выживаемостью пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легких, получающих лечение препаратами платины в сочетании с гемцитабином (Li et al., 2011c).

Экспрессия GRAMD1A была продемонстрирована в клеточных линиях рака (Song et al., 2014a).

Уровень GRHL2, как было продемонстрировано, повышен при колоректальном раке и плоскоклеточной карциноме полости рта (Quan et al., 2015b; Kang et al., 2009). Уровень GRHL2, как было продемонстрировано, понижен при раке шейки матки и различных подвидах рака молочной железы (Cieply et al., 2012; Torres-Reyes et al., 2014). Как было показано, GRHL2 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при

колоректальном раке, более низкой выживаемостью без признаков заболевания при светлоклеточной почечноклеточной карциноме и низкой выживаемостью без рецидивов при раке молочной железы (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Xiang et al., 2012). GRHL2, как было показано, ассоциируется с метастазированием при раке молочной железы и гепатоклеточной карциноме (Tanaka et al., 2008b; Werner et al., 2013). GRHL2 может быть прогностическим биомаркером колоректального рака, светлоклеточной почечноклеточной карциномы и гепатоклеточной карциномы (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Tanaka et al., 2008b).

GRIK3 ассоциируется с аденокарциномой легких (метилирование, функциональные модификации), опухолями центральной нервной системы у детей, лимфоцитарным лейкозом и нейробластомой (Pradhan et al., 2013). GRIK3 дифференциально экспрессируется в нескольких опухолях центральной нервной системы у детей (Brocke et al., 2010).

Избыточная экспрессия или соматические мутации GRIN2D были обнаружены в опухолях центральной нервной системы у детей, раке молочной железы человека, а также в клеточных линиях рака предстательной железы. Помимо этого, нокдаун GRIN2D не влиял на фенотип рака в клеточных линиях рака TE671 и RPMI8226 (Brocke et al., 2010; Pissimissis et al., 2009; Luksch et al., 2011; Jiao et al., 2012).

Описывали, что экспрессия GSDMA часто подавлена в клеточных линиях рака желудка и ассоциируется с апоптозом (Lin et al., 2015a). Как было продемонстрировано, GSDMA имеет мутацию в 3'-нетранслируемой области (UTR) при различных раковых заболеваниях, приводя к созданию или разрушению предполагаемых сайтов-мишеней микроРНК, тем самым потенциально вызывая нарушение регуляции экспрессии генов (Ziebarth et al., 2012). Анализ экспрессии GSDMA при раке пищевода и желудка позволяет предположить, что GSDMA является геном-супрессором опухоли (Saeki et al., 2009).

По сравнению с контрольной группой у пациентов с раком молочной железы более часто наблюдалась гомозиготная делеция гена GSTM1. Генетический

полиморфизм гена GSTM1 ассоциируется также с предрасположенностью к раку мочевого пузыря в популяции иранцев, риском возникновения рака легких в популяции китайцев, рака предстательной железы, пищевода и шейки матки в популяции индийцев (Mittal et al., 2004; Singh et al., 2008; Safarinejad et al., 2013; Sharma et al., 2013; Possuelo et al., 2013; Chen et al., 2014g).

Исследования выявили частое снижение уровня GSTM5 и гиперметилирование промоторной ДНК GSTM5 при аденокарциноме Барретта по сравнению с нормальными образцами. С другой стороны, транскрипт GSTM5 не был обнаружен у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (Kearns et al., 2003; Peng et al., 2009). Однонуклеотидные полиморфизмы гена GSTM5 по наблюдениям исследователей могут влиять на общую выживаемость на I–II стадии или ранних стадиях немелкоклеточном рака легких (Pankratz et al., 2011).

Полиморфизмы промотора GSTT2 и их гаплотипы ассоциируются с риском возникновения колоректального рака в популяции корейцев. Другими авторами сообщалось, что делеция в гене GSTT2 может обладать защитным действие по отношению к инициации и развитию плоскоклеточной карциномы пищевода в популяции южноафриканцев со смешанным происхождением. Кроме того, низкая частота метилирования ДНК гена GSTT2 была обнаружена при аденокарциноме Барретта (Peng et al., 2009; Jang et al., 2007; Matejcic et al., 2011).

Как было показано, GSTT2B ассоциируется с плоскоклеточной карциномой пищевода, поскольку делеция GSTT2B обладает потенциальным защитным действием по отношению к риску возникновения плоскоклеточной карциномы пищевода в популяции южноафриканцев со смешанным происхождением (Matejcic et al., 2011).

Сообщалось, что однонуклеотидные полиморфизмы гена GTF2H4 повышают риск развития связанного с курением рака легких и рака шейки матки, вызываемого вирусом папилломы (Buch et al., 2012; Mydlikova et al., 2010; Wang et al., 2010).

Исследователями наблюдалось слияние GTF2IRD1-ALK при раке щитовидной железы (Stransky et al., 2014).

Исследователи идентифицировали GTF3C2 как новую мутацию ALK с образованием химерного гена в когорте пациентов с невусом Шпица (Yeh et al., 2015).

В нескольких публикациях сообщалось о пониженном уровне H2AFY при различных видах рака у человека, включая колоректальный рак, рак легких, яичка, мочевого пузыря, шейки матки, молочной железы, толстой кишки, яичника и эндометрия (Novikov et al., 2011; Sporn and Jung, 2012). Кроме того, нокдаун H2AFY в клетках меланомы приводил к существенному повышению пролиферации и миграции *in vitro* и росту и метастазированию *in vivo* (Kapoor et al., 2010). При раке мочевого пузыря истощение экспрессии H2AFY значимо ассоциировалось с повышенными уровнями экспрессии Lin28B (Park et al., 2016).

HAUS3 ассоциируется с раком молочной железы (Shah et al., 2009).

Высокие уровни экспрессии HDGF связаны с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы и протоковой карциноме поджелудочной железы (Uyama et al., 2006; Chen et al., 2012b). В исследованиях было выявлено, что HDGF играет важную роль в индукции пролиферации раковых клеток, ангиогенезе, инвазии и миграции при различных злокачественных заболеваниях, таких как плоскоклеточная карцинома полости рта, рак желудка, толстой кишки, легких и пищевода (Yamamoto et al., 2007; Mao et al., 2008; Liao et al., 2010; Meng et al., 2010; Lin et al., 2012; Tao et al., 2014a).

Было продемонстрировано, что уровень HEATR1 повышен при глиобластоме (Wu et al., 2014c).

Было описано, что HELQ взаимодействует с комплексом BCDX2 паралога RAD51. Различные компоненты этого комплекса ассоциируются с повышенным риском

возникновения рака яичника и рака молочной железы, соответственно (Pelttari et al., 2015). Было продемонстрировано, что HELQ является геном-кандидатом, связанным с раком яичника в связи с его ассоциацией с паралогами RAD51 (Takata et al., 2013b). Было продемонстрировано, что HELQ как участник сигнального пути полимеразы ассоциируется с раком полости рта/глотки в связи с миссенс-мутацией во втором экзоне (Babron et al., 2014). HELQ, как было показано, играет роль в репарации ДНК и подавлении опухоли (Adelman et al., 2013). На основе исследования ассоциаций всего генома на популяции народности хань в Китае было показано, что HELQ ассоциируется с плоскоклеточной карциномой пищевода (Li et al., 2013b).

Было продемонстрировано, что HELZ2 – это один из биомаркеров в панели генов, позволяющий поставить ранний диагноз эпителиального рака яичника (Pils et al., 2013).

Участок HERC2/OCA2 хромосомы 15q13.1 является одним из нескольких локусов, предрасполагающих к меланоме кожи (Amos et al., 2011; Xiao et al., 2014). HERC2 регулирует стабильность различных факторов репарации ДНК, включая CHK1, p53 и BRCA1 (Bekker-Jensen et al., 2010; Cubillos-Rojas et al., 2014; Zhu et al., 2014a; Peng et al., 2015c).

HINT1 – это транскрипционно неактивный ген или экспрессируемый на низком уровне ген при различных видах рака, включая гепатоклеточную карциному, некоторые клеточные линии немелкоклеточного рака легких человека и рак желудка. Напротив, HINT1 избыточно экспрессируется при раке предстательной железы (Zhang et al., 2009; Huang et al., 2011; Symes et al., 2013). Было сделано наблюдение, что в клеточной линии гепатомы HINT1 ингибирует активность сигнального пути Wnt/бета-катенина и транскрипцию гена за счет TCF4 (Wang et al., 2009b).

Было продемонстрировано, что варианты гена HLA-DMB могли ассоциироваться с риском возникновения саркомы Капоши, связанной с ВИЧ. Кроме того, нарушение

регуляции гена HLA-DMB было замечено при ERG-положительных и ETV1-положительных карциномах предстательной железы (Paulo et al., 2012; Aissani et al., 2014). Более того, повышенные уровни экспрессии HLA-DMB в эпителии опухоли коррелировали с улучшением выживаемости при распространенной форме серозного рака яичника (Callahan et al., 2008).

HLTF является членом семейства SWI/SNF транскрипционных регуляторов с геликазной и E3-убиквитинлигазной активностью, и было обнаружено, что он инактивирован за счет гиперметилирования в опухолях толстой кишки, желудка, матки, мочевого пузыря и легких (Castro et al., 2010; Debauve et al., 2008; Garcia-Baquero et al., 2014).

Уровень экспрессии HMMR повышен при различных видах рака, включая рак молочной железы, толстой кишки, желудка, поджелудочной железы и предстательной железы, и коррелирует с подвижностью, инвазией клеток и метастазами (Yamada et al., 1999; Wang et al., 1998; Abetamann et al., 1996; Gust et al., 2009; Ishigami et al., 2011; Sankaran et al., 2012). HMMR взаимодействует с BRCA1, приводя к прогрессированию опухоли за счет стимуляции геномной нестабильности. Более того, HMMR ассоциируется с Src, что увеличивает подвижность клеток, и гены-партнеры HMMR-CD44 стимулируют сигнальный путь ERK, способствуя росту опухоли. Кроме того, HMMR является мишенью нескольких опухолеассоциированных белков, включая E2F1, p53 и Ras (Blanco et al., 2015; Hall et al., 1995; Hall and Turley, 1995; Maxwell et al., 2008; Sohr and Engeland, 2008; Meier et al., 2014).

Уровень HSPA14, как было продемонстрировано, повышен при гепатоклеточной карциноме (Yang et al., 2015c). HSPA14 ассоциируется с немелкоклеточным раком легких (Wu et al., 2011a).

Избыточная экспрессия HSPA8 была продемонстрирована при плоскоклеточной карциноме пищевода, и высокие уровни экспрессии HSPA8 в клетках рака пищевода противодействовали вызванному окислительным стрессом апоптозу

этих клеток *in vitro*. Кроме того, HSPA8 экспрессируется в избытке при множественной миеломе и карциноме толстой кишки, и индуцированная BCR-ABL1 экспрессия HSPA8 способствует выживаемости клеток при хроническом миелолейкозе (Chatterjee et al., 2013; Dadkhah et al., 2013; Jose-Eneriz et al., 2008; Kubota et al., 2010; Wang et al., 2013b).

Избыточная экспрессия HUWE1 была обнаружена в различных видах опухолей, таких как карцинома легких, карцинома молочной железы, карцинома предстательной железы, глиобластома и карцинома толстой кишки. В другом документе сообщается, что HUWE1 участвует в патогенезе гепатоклеточной карциномы (Yoon et al., 2005; Adhikary et al., 2005; Liu et al., 2012). Кроме того, истощение HUWE1 препятствовало пролиферации подгруппы опухолевых клеток человека, тогда как повышенные уровни HUWE1 коррелировали с поддающимся обнаружению уровнем p53 (Adhikary et al., 2005; Confalonieri et al., 2009).

Было обнаружено, что IDO1 экспрессируется в различных видах опухолей, таких как колоректальный рак, меланома, серозный рак яичника и папиллярная карцинома щитовидной железы (Brandacher et al., 2006; Takao et al., 2007; Brody et al., 2009; Ryu et al., 2014). Избыточная экспрессия IDO1 в пораженных раком тканях эндометрия, а также при остром миелолейкозе у детей, коррелировала с прогрессированием заболевания и ухудшением выживаемости пациентов (Ino et al., 2008; Folgiero et al., 2014).

Уровень белка IFI16 был относительно низким или не поддавался обнаружению в определенных клеточных линиях рака предстательной железы и молочной железы человека (Xin et al., 2003; Alimirah et al., 2007). Исследователи установили, что IFI16 экспрессируется клетками папиллома-вирус-положительных плоскоклеточных карцином головы и шеи человека и коррелирует с более благоприятным прогнозом (Azzimonti et al., 2004). Более того, обработка клеточных линий рака молочной железы 5-аза-дезоксицитидином приводила к повышению уровня экспрессии IFI16 (Fujiuchi et al., 2004).

Экспрессия IFI30, как было показано, ассоциируется с пониженной клеточной активацией, включая снижение фосфорилирования ERK1/2, пониженную клеточную пролиферацию и выживаемость больных раком (Rausch and Hastings, 2015). Уровень IFI30, как было показано, снижен при первичном и метастатическом раке молочной железы (Xiang et al., 2014). Снижение уровня экспрессии IFI30 при раке молочной железы, как было показано, ассоциируется с худшей выживаемостью без признаков заболевания, тогда как отсутствие IFI30 положительно коррелирует с неблагоприятными характеристиками рака молочной железы, такими как размер опухоли и статус лимфатических узлов (Xiang et al., 2014). Таким образом, IFI30 может выступать в роли потенциального гена-супрессора опухоли и нового независимого прогностического фактора при раке молочной железы (Xiang et al., 2014). Пониженный уровень экспрессии IFI30 при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, как было продемонстрировано, ассоциируется с низкой общей выживаемостью (Phipps-Yonas et al., 2013). Было показано, что однонуклеотидный полиморфизм гена IFI30 является значимым предсказательным фактором прогрессирования заболевания у пациентов с раком предстательной железы распространенной формы, получавших антиандрогенную терапию (Bao et al., 2011). Как было показано, IFI30 является одним из нескольких генов, уровень которых повышен при плоскоклеточной карциноме и базальноклеточной карциноме кожи (Wenzel et al., 2008). Как было показано, IFI30 ассоциируется с несоответствием профиля эпитопов антигенов, презентируемых меланомами и сторонними антигенпрезентирующими клетками, и, таким образом, может вносить свой вклад в выживаемость опухолевых клеток в противостоянии с системой иммунной защиты (Haque et al., 2002).

Было показано, что IFI44L ассоциируется с CDKN2A, геном, ассоциированным с меланомой кожи и немеланомным раком кожи, и с miR-9, который ассоциируется с назофарингеальной карциномой (Gao et al., 2013; Puig-Butille et al., 2014).

Уровень экспрессии гена IFIT1 понижен в клетках MCF7 рака молочной железы. В других работах сообщалось, что ген IFIT1 инактивирован при раке гортаноглотки

(Xu et al., 2013a; Motaghed et al., 2014). Кроме того, miR-9 может модулировать экспрессию гена IFIT1 в раковых клетках человека (Gao et al., 2013).

IFT172 ассоциируется с химиорезистентностью рака желудка (Huang et al., 2014a).

IGHG1 избыточно экспрессировался в тканях рака поджелудочной железы человека по сравнению с прилегающими нераковыми тканями. Напротив, активность белка IGHG1 была понижена в тканях инфильтрующих протоковых карцином (Kabbage et al., 2008; Li et al., 2011b). Сайленсинг гена IGHG1 с помощью миРНК оказался способным ингибировать жизнеспособность клеток и способствовать апоптозу (Pan et al., 2013).

Исследователи наблюдали экспрессию IGHG3 у женщин Саудовской Аравии, больных раком молочной железы. Аналогично, увеличение числа копий, а также повышенные уровни IGHG3, были выявлены у мужчин-афроамериканцев, страдающих раком предстательной железы. В другой работе сообщалось, что экспрессия IGHG3 обнаруживается при плоскоклеточном немелкоклеточном раке легких, злокачественной мезотелиоме, а также на раковых клетках, которые спорадически наблюдаются при MALT-лимфомах и которые демонстрируют способность к дифференциации в клетки плазмы (Remmelink et al., 2005; Bin Amer et al., 2008; Ledet et al., 2013; Zhang et al., 2013c; Sugimoto et al., 2014).

В недавних работах были выявлены перегруппировки с участием IGHG4 в первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме с первичной локализацией в яичке (Twa et al., 2015).

В ходе исследований наблюдалось снижение уровня IGHM у пациентов из Китая, больных рабдомиосаркомой. Другими исследователями была выявлена экспрессия IGHM в диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Другая группа обнаружила, что при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме ген IGHM является консервативным только на продуктивном аллеле IGH в большинстве IgM+ опухолей. Кроме того, образцы эпителиоидной ангиомиолипомы не проявляли

никакой активности относительно фактора транскрипции, связывающегося с IGHM-энхансером 3, или фактора транскрипции EB (Kato et al., 2009; Blenk et al., 2007; Ruminy et al., 2011; Liu et al., 2014a).

Избыточная экспрессия IMPDH2 была обнаружена в тканях остеосаркомы и рака предстательной железы человека, а также в клетках лейкоза (Nagai et al., 1991; Zhou et al., 2014b). Ингибиторы IMPDH2, такие как тиазофурин и бензамидрибозид, демонстрировали хороший клинический ответ у пациентов с острым миелолейкозом и хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза (Wright et al., 1996; Jayaram et al., 1999).

Уровень INADL понижен при немелкоклеточном раке легких в ответ на химиотерапию цисплатином в комбинации с гемцитабином (Ma et al., 2015).

Избыточная экспрессия INPPL1 наблюдалась при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких, гепатоклеточной карциноме и плоскоклеточной карциноме гортани (Prasad et al., 2008b; Zhou et al., 2011; Fu et al., 2013b; Fu et al., 2013c). Сообщалось, что сайленсинг INPPL1 в клетках рака молочной железы снижает пролиферацию клеток *in vitro* и рост раковой опухоли *in vivo* и ингибирует метастазирование опухоли (Prasad et al., 2008a).

Уровень экспрессии IPP был повышен в образцах опухоли молочной железы человека по сравнению с нераковыми тканями (Govindaraj et al., 2012).

Несколько независимых свидетельств указывают на избыточную экспрессию IQGAP1 при различных видах опухолей, включая колоректальную карциному, рак желудка, гепатоклеточную карциному, рак поджелудочной железы, рак яичника и плоскоклеточную карциному пищевода (Takemoto et al., 2001; Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010; White et al., 2010; Wang et al., 2013i; Wang et al., 2014i). Кроме того, высокие уровни IQGAP1 коррелировали с неблагоприятным прогнозом при карциномах яичника и колоректальной карциноме (Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010).

В недавнем исследовании было выдвинуто предположение о генетической ассоциации IRAK2 rs35060588 с выживаемостью при колоректальном раке. С другой стороны, у пациентов, страдающих хроническим лимфоцитарным лейкозом, не было выявлено мутаций гена IRAK2 (Martinez-Trillos et al., 2014; Wang et al., 2014c). Исследователи наблюдали, что избыточная экспрессия IRAK2 коррелировала со снижением выживаемости без признаков заболевания у пациентов с опухолями, не являющимися аденокарциномами (Seol et al., 2014).

ИЛ6 повышает уровень IRF9 в клеточных линиях рака предстательной железы как на уровне мРНК, так и белка (Erb et al., 2013). В другом исследовании было показано, что повышенный уровень IRF9 придает резистентность клеткам устойчивого к лекарственным средствам рака молочной железы к препарату паклитаксел, воздействующему на микротрубочки (Luker et al., 2001).

Во многих исследованиях сообщалось об избыточной экспрессии ISG15 при нескольких видах опухолей, таких как рак мочевого пузыря, рак молочной железы, плоскоклеточная карцинома полости рта, рак шейки матки и рак предстательной железы (Andersen et al., 2006; Chi et al., 2009; Kiessling et al., 2009; Rajkumar et al., 2011; Wood et al., 2012; Vincent-Chong et al., 2012). При раке молочной железы высокая экспрессия ISG15 ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом (Wood et al., 2012).

ISYNA1 ассоциируется с ответом на химиотерапию при злокачественной меланоме кожи (Azimi et al., 2014). Уровень ISYNA1, как было показано, повышен в клеточной линии HepG2 карциномы печени человека при различных условиях (Guan et al., 2003). Ингибирование ISYNA1 ассоциируется со снижением пролиферации в клеточной линии нейробластомы SK-N-SH (Ye and Greenberg, 2015).

Полиморфизмы гена ITGB2 ассоциируются с колоректальными неоплазиями и спорадической инфильтрирующей протоковой карциномой молочной железы. Более того, избыточная экспрессия ITGB2 наблюдалась в нейтрофилах

периферической крови у пациентов с эпителиальным раком яичника распространенной формы, а также у пациентов с лейкозом. Напротив, экспрессия ITGB2 отсутствовала или была невыраженной при промиелоцитарном лейкозе (Phongpradist et al., 2010; Fu et al., 2011; Zhou et al., 2012b; Chang et al., 2013; Bednarska et al., 2016). Наночастицы PLGA, конъюгированные с cIBR, мишенью которых является ITGB2, имеют потенциал стать системой селективной доставки лекарственных средств для лечения лейкоза (Chittasupho et al., 2010).

ITGB4 ассоциируется с раком предстательной железы, раком желудка, раком молочной железы, плоскоклеточной карциномой полости рта и раком яичника, и как было продемонстрировано, его уровень повышен при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (Chen et al., 2014e; Xin et al., 2014; Zubor et al., 2015; Masugi et al., 2015; Gao et al., 2015; Kawakami et al., 2015). ITGB4 (также называемый CD104) склонен к ассоциации с субъединицей альфа-6 и, скорее всего, он играет ведущую роль в биологических механизмах нескольких инвазивных карцином, таких как плоскоклеточная карцинома пищевода, карцинома мочевого пузыря и яичника (Kwon et al., 2013; Pereira et al., 2014; Chen et al., 2014e). Однонуклеотидный полиморфизм гена ITGB4, вероятно, влияет на степень агрессивности опухоли и выживаемость и может иметь прогностическую ценность для пациентов с раком молочной железы (Brendle et al., 2008).

Избыточная экспрессия ITGB8 наблюдается при различных видах рака, включая гепатоклеточную карциному, рак головы и шеи, некоторые клеточные линии рака яичника и меланомы, а также образцы первичного немелкоклеточного рака легких и образцы пораженного метастазами головного мозга при различных видах эпителиального рака (Liu et al., 2002b; Goodman et al., 2012; Vogetseder et al., 2013). Более того, сайленсинг ITGB8 вызывал активацию транскрипционных факторов Snail и NF-Î°B и изменения уровня фосфорилирования MEK и Akt в клеточных линиях рака легких (Xu and Wu, 2012). Нокдаун ITGB8 в клетках вида PC-3 и 22Rv1 рака предстательной железы *in vitro* приводили к значительному уменьшению миграции и инвазии клеток (Mertens-Walker et al., 2015). Исследователи обнаружили, что избыточная экспрессия ITGB8 могла быть стимулом для развития

резистентности к гефитинибу печеночного рака. В целях негативного воздействия на гефитиниб ITGB8, возможно, взаимодействует с сигнальным путем TGF-бета (Wang et al., 2015f).

Сообщалось, что уровни экспрессии ITPR1 изменены в линиях клеток рака молочной железы, резистентного к тамоксифену (Elias et al., 2015). Исследователи высказывают предположение о роли оси HIF2alpha/ITPR1 в регуляции выживаемости клеток светлоклеточной почечноклеточной карциномы. Кроме того, ITPR1 значимо коррелировал с общей выживаемостью при раке молочной железы (Messai et al., 2014; Gu et al., 2016).

Однонуклеотидный полиморфизм гена ITPR2 коррелировал с риском возникновения почечноклеточной карциномы в популяции китайцев. Аналогично, два распространенных варианта неравновесного связывания, rs718314 и rs1049380 гена ITPR2, были идентифицированы как новый локус предрасположенности к почечноклеточной карциноме. Более того, избыточная экспрессия ITPR2 наблюдалась у пациентов с острым миелолейкозом с нормальными показателями по сравнению со здоровыми лицами (Wu et al., 2012d; Shi et al., 2015; Zhang et al., 2016a). При остром миелолейкозе с нормальными показателями повышенные уровни экспрессии ITPR2 ассоциировались с более короткой общей выживаемостью и бессобытийной выживаемостью (Shi et al., 2015).

В исследованиях была выявлена экспрессия JUP при колоректальном раке и аденокарциноме легких, тогда как высокое соотношение ITGB4/JUP было обнаружено при плоскоклеточной карциноме полости рта (Wang and Zheng, 2014; Yang et al., 2012a; Schuetz et al., 2012; Sheng and Zhu, 2014; Nagata et al., 2013).

Избыточная экспрессия KARS была обнаружена в клетках карциномы желудка, а также на опухолеассоциированных клетках воспаления. Более того, мутации гена KARS были идентифицированы у пациентов, страдающих колоректальным раком. Другие исследователи наблюдали, что утрата целого хромосомного плеча 16q при раке молочной железы была связана со снижением уровня экспрессии KARS (Yen

et al., 2009; Hungermann et al., 2011; Kim et al., 2014a). Сообщалось, что во время KARS-опосредованного метастазирования KARS задействован в межклеточной адгезии и адгезии клеток к внеклеточному матриксу (Nam et al., 2015).

Гиперметилирование гена KCNK15 было обнаружено в нескольких клеточных линиях, включая рак толстой кишки, лейкоз и рак мочевого пузыря (Shu et al., 2006).

KDELR1 играет роль в онкогенезе (Yi et al., 2009). Пониженные уровни KDELR1 были обнаружены в клетках гепатомы (Hou et al., 2015). Снижение уровня экспрессии KDELR1 наблюдалось при миелолейкозе (Caldarelli et al., 2013).

Избыточная экспрессия KDM1A способствует пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток и была ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для НМРЛ и ГКК (Lv et al., 2012; Zhao et al., 2013d). Повышенный уровень экспрессии KDM1A коррелирует с развитием рецидивов рака предстательной железы и повышенной экспрессией VEGF-A (Kashyap et al., 2013). Ингибирование KDM1A трихостатином A (TSA) в комбинации с 5-аза-2'-дезоксицитидином (децитабином) подавляет онкогенность асцитной линии клеток рака яичника SKOV3 (Meng et al., 2013).

Было продемонстрировано, что KDM1B ингибирует рост клеток клеточной линии A549 рака легких в связи с его E3 убиквитинлигазной активностью (Yang et al., 2015b). KDM1B, как было показано, задействован в регуляции предполагаемого гена-супрессора опухоли – ингибитора-2 сигнального пути тканевого фактора (Mino et al., 2014). Уровень KDM1B, как было показано, повышен при раке молочной железы, и он амплифицирован и его уровень повышен при уротелиальных карциномах высокой степени злокачественности (Heidenblad et al., 2008; Katz et al., 2014). Было продемонстрировано, что KDM1B играет роль в метилировании ДНК и сайленсинге генов при раке молочной железы. Ингибирование как KDM1B, так и ДНК-метилтрансферазы, описывали как новый подход в рамках эпигенетической терапии молочной железы (Katz et al., 2014). Было продемонстрировано, что KDM1B ассоциируется с приобретением свойств раковых стволовых клеток,

включая самообновление, индукцию клонов и резистентность к химиотерапии при гиалурон-CD44v3 активированном раке головы и шеи (Bourguignon et al., 2012).

Избыточная экспрессия KIAA0196 наблюдалась в карциномах предстательной железы в клинических условиях, а также он был амплифицирован в 30–40% ксенотрансплантатов и гормон-рефрактерных опухолях (Porkka et al., 2004). Амплификация гена KIAA0196 коррелировала с худшим прогнозом при эстроген-рецептор-негативном раке молочной железы высокой степени злокачественности (Chin et al., 2007). При раке предстательной железы KIAA0196, по-видимому, не играет никакой существенной роли в росте, свободном [«безъякорном»] росте или инвазии *in vitro* (Jalava et al., 2009).

KIAA1324 экспрессируется в избытке при различных видах рака, включая рак молочной железы, легких, поджелудочной железы и яичника (Schlumbrecht et al., 2011; Estrella et al., 2014; Bauer et al., 2004). KIAA1324 демонстрирует поведение супрессора опухоли при раке желудка, где уровень KIAA1324 понижен, и это ассоциируется с неблагоприятным прогнозом (Kang et al., 2015b).

Было продемонстрировано, что ингибирование KIF11 останавливает рост более резистентных к лекарственным препаратам опухоль-инициирующих клеток (TIC) глиобластомы, а также не-TIC-клеток, и препятствует возникновению опухоли и самообновлению популяции клеток TIC (Venere et al., 2015). Целенаправленное воздействие на KIF11, как было показано, снижает инвазию клеток глиомы и продлевает период выживаемости у мышей с ортотопическими моделями глиобластомы (Venere et al., 2015). Таким образом, KIF11 играет роль двигателя инвазии, пролиферации и самообновления при глиобластоме (Venere et al., 2015). Было показано, что более высокие уровни экспрессии ассоциированных с митозом генов, таких как KIF11, ассоциируются с полным ответом гепатоклеточных карцином на лечение методом трансартериальной химиоэмболизации (Gaba et al., 2015). Было описано, что в экспериментальных моделях опухолей воспрепятствование функции KIF11 вызывает сильное ингибирование опухолевого ангиогенеза (Exertier et al., 2013). Было показано, что уровень KIF11 понижен в

образцах костного мозга пациентов с множественной миеломой и острым миелолейкозом (Cohen et al., 2014). Ядерная экспрессия KIF11 описывалась как потенциальный предсказательный биомаркер ответа на доцетаксел при метастатическом кастрат-резистентном раке предстательной железы агрессивной формы и как прогностический биомаркер агрессивности рака предстательной железы (Wissing et al., 2014). Было продемонстрировано, что KIF11 является необходимым для выживаемости опухолевых клеток при немелкоклеточном раке легких и плоскоклеточной карциноме головы и шеи и, таким образом, может быть потенциальной мишенью противораковой терапии (Martens-de Kemp et al., 2013). Повышенный уровень KIF11, как было показано, ассоциируется с развитием рецидива эпендимомы у детей (Peyre et al., 2010).

Как было показано, KIF15 избыточно экспрессируется и является иммуногенным в раковой ткани молочной железы, так как из организма пациентов с раком молочной железы можно выделить антитела к KIF15 (Scanlan et al., 2001). Кроме того, KIF15, видимо, причастен к развитию аденокарциномы легких (Bidkhori et al., 2013).

Известно, что KIF1A часто метилируется, и его более высокие уровни были выявлены при раке щитовидной железы, раке молочной железы и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (Aviles et al., 1991; Hoque et al., 2008; Demokan et al., 2010; Guerrero-Preston et al., 2014). Более того, KIF1A был обнаружен в плазме и слюне пациентов с раком легких и плоскоклеточной карциномой головы и шеи по сравнению с контрольной группой. Эти факты позволяют предположить, что он может использоваться как биомаркер для выявления этих заболеваний на ранних стадиях (Ostrow et al., 2010). При раке молочной железы избыточная экспрессия KIF1A, как было обнаружено, коррелирует с резистентностью к химиотерапии в клеточных линиях (De et al., 2009).

Избыточная экспрессия KIF20A была обнаружена при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, меланоме, раке мочевого пузыря, немелкоклеточном раке легких и холангиоцеллюлярной карциноме (Imai et al., 2011; Yamashita et al., 2012; Stangel et al., 2015). Недавно сообщалось, что пациенты с протоковой

аденокарциномой поджелудочной железы, прошедшие вакцинацию полученным из KIF20A пептидом, имели лучший прогноз, чем контрольная группа (Asahara et al., 2013). Кроме того, сайленсинг KIF20A приводил к ингибированию пролиферации, подвижности и инвазии клеточных линий рака поджелудочной железы (Stangel et al., 2015).

Слияние гена KIF5B и протоонкогена ret (RET) наблюдаются у пациентов, страдающих раком легких, аденокарциномой и немелкоклеточным раком легких (Kohno et al., 2012; Cai et al., 2013b; Qian et al., 2014). Судя по интерлейкин-3 (ИЛ-3)-независимому росту, экспрессия KIF5B-RET в клетках Ba/F3 приводила к онкогенной трансформации (Lipson et al., 2012).

KIFC1 играет незаменимую роль в делении клеток на фазе мейоза, концентрируя центры организации нецентросомальных микротрубочек на двух полюсах веретена деления. Было продемонстрировано, что в раковых клетках KIFC1 необходим для правильной сборки веретена деления, устойчивого скопления на полюсах деления и выживаемости раковых клеток вне зависимости от числа образованных центросом (нормальных или добавочных центросом). Конститутивная активация ответа на повреждение ДНК при раке, как было показано, отчасти опосредует образование веретена деления из нецентросомальных микротрубочек. Зависимость образования веретена деления из нецентросомальных микротрубочек от KIFC1 делает KIFC1 привлекательной мишенью в рамках терапии рака. Сейчас исследуется ряд потенциальных ингибиторов KIFC1 (Li et al., 2015e; Kleylein-Sohn et al., 2012; Wu et al., 2013a; Watts et al., 2013; Zhang et al., 2016b). Кроме того, KIFC1 демонстрирует независимое от кластеризации центросом про-пролиферативное действие, которое основано на защите сурвивина от опосредованной протеасомой деградации (Pannu et al., 2015). Было продемонстрировано, что уровень экспрессии KIFC1 повышен при раке молочной железы, в особенности при эстроген-рецептор негативном, прогестерон-рецептор негативном и трижды негативном раке молочной железы и в 8 клеточных линиях рака молочной железы человека. В клетках эстроген-рецептор-позитивного рака молочной железы KIFC1 является одним из 19 других кинезинов, экспрессию

которых сильно индуцирует эстроген. При раке молочной железы избыточная экспрессия KIFC1 и его накопление в ядре, как было показано, коррелирует с гистологической степенью злокачественности и позволяет предвидеть низкую выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость. Было продемонстрировано, что в линиях клеток рака молочной железы избыточная экспрессия KIFC1 опосредует резистентность к доцетакселу. Сайленсинг KIFC1 отрицательно влияет на жизнеспособность клеток рака молочной железы (Zou et al., 2014a; Pannu et al., 2015; De et al., 2009; Li et al., 2015e). Было показано, что KIFC1 экспрессируется в избытке при раке яичника, что ассоциируется с агрессивностью опухоли, высокой степенью злокачественности и поздними стадиями опухоли. Итак, KIFC1 может служить в качестве потенциального биомаркера, который предсказывает худший прогноз, низкую общую выживаемость и развитие метастатической диссеминации (Pawar et al., 2014). KIFC1 был идентифицирован как один из трех генов, высокие уровни экспрессии которых в первичных опухолях НМРЛ указывают на более высокий риск развития метастазов в головной мозг (Grinberg-Rashi et al., 2009).

KLHL14 ассоциируется с первичной лимфомой центральной нервной системы (Vater et al., 2015).

Было показано, что KLHL15 взаимодействует в качестве адаптера E3 убиквитинлигазы с протеинфосфатазой 2A, геном-супрессором опухоли, который, как было показано, имеет генетические изменения или функционально деактивирован при многих видах солидного рака (Oberg et al., 2012; Perrotti and Neviani, 2013).

Уровень KLHL7, как было продемонстрировано, повышен при опухолях щитовидной железы (Jacques et al., 2005). KLHL7 ассоциируется с богатой лимфоцитами классической лимфомой Ходжкина, фолликулярной лимфомой и диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомой (Weigert et al., 2012; Trifonov et al., 2013; Nam-Cha et al., 2009).

В нескольких публикациях была описана избыточная экспрессия мРНК и белка KLK7 на ранних стадиях опухолей яичника, рака толстой кишки, рака шейки матки и рака молочной железы. Другими исследователями наблюдались низкие уровни экспрессии KLK7 при раке предстательной железы (Talieri et al., 2004; Walker et al., 2014; Li et al., 2014e; Zhang et al., 2015c; Tamir et al., 2014). Кроме того, экспрессия KLK7 коррелировала с неблагоприятным исходом у пациентов, страдающих нерезектабельной формой протоковых аденокарцином поджелудочной железы и рака молочной железы (Talieri et al., 2004; Iakovlev et al., 2012). По-видимому, KLK7 индуцирует миграцию, инвазивность раковых клеток и изменения, подобные эпителиально-мезенхимальному переходу, в клетках опухоли предстательной железы (Mo et al., 2010).

KRT14 экспрессируется в высокой степени при различных видах плоскоклеточных карцином, таких как опухоли пищевода, легких, гортани, шейки матки, а также при аденоамелобластоме. Тем не менее, его экспрессия не наблюдалась при мелкоклеточной карциноме мочевого пузыря и была слабой при аденокарциноме легких, желудка, колоректальной аденокарциноме, гепатоклеточной карциноме, протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, протоковой инфильтрующей аденокарциноме молочной железы, папиллярной карциноме щитовидной железы и эндометриоидной аденокарциноме матки (Xue et al., 2010; Terada, 2012; Vasca et al., 2014; Hammam et al., 2014; Shruthi et al., 2014). При раке мочевого пузыря экспрессия KRT14 тесно ассоциируется с низкой выживаемостью (Volkmer et al., 2012).

Избыточная экспрессия KRT16 была обнаружена в линиях клеток рака молочной железы, подобных базальным, а также при карциноме in situ. Другими исследователями в иммуногистохимическом исследовании экспрессии KRT16 значимых различий между нерекуррентными и рекуррентными амелобластомами обнаружено не было (Joosse et al., 2012; Ida-Yonemochi et al., 2012; Safadi et al., 2016). Кроме того, анализ in silico выявил корреляцию между экспрессией KRT16 и более коротким периодом выживаемости без рецидивов при метастатическом раке молочной железы (Joosse et al., 2012).

Избыточная экспрессия KRT17 была обнаружена при различных видах рака, таких как карцинома in situ, плоскоклеточная карцинома, саркома Юинга и эпителиальный рак яичника (Mikami et al., 2011; Wang et al., 2013j; Sankar et al., 2013). Более того, высокие уровни экспрессии KRT17 значимо ассоциировались с низкой выживаемостью [при] плоскоклеточной карциноме, эпителиальном раке яичника, раке молочной железы и раке поджелудочной железы (van de Rijn et al., 2002; Sarbia et al., 2007; Wang et al., 2013j; Escobar-Hoyos et al., 2014). Исследователи продемонстрировали, что экспрессия KRT17 стимулирует рост клеток плоскоклеточной карциномы и размер клеток, но не влияет на миграцию клеток (Mikami et al., 2015).

Было показано, что L3MBTL4 является мишенью делеций, разрывов и мутаций при раке молочной железы. Также было продемонстрировано, что его уровень снижен при раке молочной железы и, таким образом, он может быть потенциальным геном-супрессором опухоли (Addou-Klouche et al., 2010). Как было показано, участок хромосомы, на котором локализован L3MBTL4 зачастую удален при остром миелолейкозе редкого подвида с неблагоприятным прогнозом (Veigaard et al., 2011).

Исследования показали, что уровень LAMA5 был повышен при базальноклеточной карциноме, раке шейки матки и карциноме молочной железы (Simonova et al., 2015; Scotto et al., 2008; Mostafa et al., 2010; Georgiou et al., 2013).

Экспрессия LAT2 может подразделять Т-клеточный лейкоз на две подгруппы, тогда как другими исследователями сообщается о функции LAT2 как гена-супрессора опухоли, способного усиливать проксимальный сигнальный путь лейкозных бластных клеток (Svojgr et al., 2009; Svojgr et al., 2012). Кроме того, потеря LAT2 подавляла активацию AKT, снижала пролиферацию клеток и повышала чувствительность клеток к лекарственным средствам, таким как (ODPC), перифозин и триоксид мышьяка (Thome et al., 2012).

Генотип C/C(-13910) гена LCT значимо ассоциируется с повышенным риском колоректального рака в популяции финнов, но не у лиц британского или испанского происхождения (Fairfield et al., 2004; Rasinpera et al., 2005; Travis et al., 2013). Снижение уровня выживаемости наблюдалось у пациентов, страдающих колоректальным раком с генотипом LCT C/C(-13910) (Bacsi et al., 2008).

В нескольких исследованиях наблюдались высокие уровни или неэффективная регуляция экспрессии LDLR при различных видах рака, например, сообщалось об избыточной экспрессии LDLR в клеточной линии аденокарциномы легких, в клетках рака предстательной железы, а также в биоптатах колоректального рака человека. Напротив, о регуляции LDLR с отрицательной обратной связью сообщалось для клеток лейкоза у пациентов с острым миелогенным лейкозом (Gueddari et al., 1993; Tatidis et al., 1997; Lum et al., 1999; Chen and Hughes-Fulford, 2001).

В исследованиях было выявлено повышение уровня мРНК и белка LGALS3BP в тканях колоректальной карциномы, а также рака легких (Ozaki et al., 2004; Iacovazzi et al., 2010; Wu et al., 2008). Повышенные уровни LGALS3BP коррелировали с неблагоприятным прогнозом при диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфоме (Kim et al., 2008d). Более того, при раке легких LGALS3BP участвует в процесс метастазирования рака, увеличивая адгезию раковых клеток (Ozaki et al., 2004).

LGR6 ассоциируется с трижды негативным раком молочной железы, раком желудка и раком толстой кишки (Gong et al., 2012; Rocken, 2013; Purrington et al., 2014). Было продемонстрировано, что уровень LGR6 повышен при раке желудка (Steffen et al., 2012). LGR6 ассоциируется с локальным ростом опухоли и выживаемостью пациента при раке желудка (Steffen et al., 2012).

Уровень экспрессии LLGL1 снижен или она отсутствует при раковых заболеваниях молочной железы, легких, предстательной железы, яичника, колоректальном раке, меланомах, раковых заболеваниях эндометрия и гепатоклеточных карциномах (Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Lu et al., 2009; Song

et al., 2013b). Вероятно, LLGL1 ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу в клеточной линии карциномы пищевода по митохондриальному сигнальному пути. Кроме того, сниженный уровень транскрипции LLGL1 связан с метастазами в лимфатические узлы, тогда как избыточная экспрессия LLGL1 приводит к усилению клеточной адгезии и снижению миграции клеток (Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Song et al., 2013b).

Уровень экспрессии LMNB1 снижен при раке толстой кишки и раке желудка, тогда как он экспрессируется в избытке при раке предстательной железы, гепатоклеточной карциноме и раке поджелудочной железы (Moss et al., 1999; Lim et al., 2002; Coradeghini et al., 2006; Li et al., 2013a). При гепатоклеточной карциноме уровень экспрессии LMNB1 положительно коррелирует со стадией опухоли, размером опухоли и количеством узелков. Эти свидетельства позволяют предположить, что LMNB1 может использоваться для выявления гепатоклеточной карциномы на ранних стадиях (Sun et al., 2010).

Семейство раково-тестикулярных антигенов 45, как было показано, часто экспрессируется как в линиях клеток рака, так и в тканевых препаратах рака легких (Chen et al., 2005). Было показано, что гены семейства CT45 являются потенциальными прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями при эпителиальном раке яичника (Zhang et al., 2015l).

LPCAT2 ассоциируется с раком предстательной железы (Williams et al., 2014). Уровень LPCAT2, как было показано, повышен при раке молочной железы, раке шейки матки и колоректальном раке (Agarwal and Garg, 2010). Экспрессия LPCAT2 ассоциируется с исходом рака предстательной железы для пациента (Williams et al., 2014).

Ингибирование экспрессии LRBA за счет РНК-интерференции или доминантно-негативными мутантами приводило к ингибированию роста раковых клеток. Эти свидетельства позволяют предполодить, что нарушение регуляции экспрессии

LRBA вносит свой вклад в изменение ростовых свойств раковых клеток (Wang et al., 2004).

Уровень LTBP2, как было показано, повышен при гепатоклеточной карциноме, протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, тогда как в клеточных линиях и опухолевых тканях плоскоклеточной карциномы пищевода экспрессия LTBP2 была ингибирована (Chan et al., 2011; Turtoi et al., 2011; Cho et al., 2016). При гепатоклеточной карциноме высокие уровни LTBP2 значимо коррелировали с более коротким периодом времени до появления рецидива опухоли. Аналогично, повышенные уровни LTBP2 ассоциировались с неблагоприятным исходом для пациентов с ЭР(-)/ПР(-) раком молочной железы (Naba et al., 2014; Cho et al., 2016).

LTN1, также известный как ZNF294, кодирует листерин-E3-убиквитинпротеинлигазу 1 и локализован на хромосоме 21q22.11 (RefSeq, 2002). LTN1 ассоциируется с высоким уровнем микросателлитной нестабильности при колоректальном раке (Reuschenbach et al., 2010).

Было продемонстрировано, что LURAP1 является активатором NF-kB и может быть геном-кандидатом, регулирующим функцию дендритных клеток по обеспечению устойчивости к опосредованному опухолеассоциированным фактором нарушению функции (Jing et al., 2010).

Сообщалось, что при множественной миеломе ген LYST локализован внутри участков с отклонением в количестве копий (Ivyna Bong et al., 2014).

Исследователи сообщали об экспрессии M6PR в клеточных линиях карциномы толстой кишки, а также в клетках хориокарциномы (Braulke et al., 1992; O'Gorman et al., 2002). При раке молочной железы экспрессия M6PR низкого уровня ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациента (Esseghir et al., 2006). Кроме того, избыточная экспрессия M6PR приводила к снижению скорости роста клеток *in vitro* и снижению роста опухоли у «голых» мышей (O'Gorman et al., 2002).

MACF1 ассоциируется с колоректальным раком, почечноклеточной карциномой и аденокарциномой легких (Bidkhori et al., 2013; Arai et al., 2014; Kim et al., 2015b). Было показано, что MACF1 ассоциируется с нейробластомой в клеточной линии CLB-Bar (Schleiermacher et al., 2005).

Избыточная экспрессия MADD была обнаружена во многих видах опухолей человека, включая немелкоклеточный рак легких, аденокарциному легких, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы, рак молочной железы и рак яичника (Subramanian et al., 2009; Li et al., 2011a; Wei et al., 2012; Bi et al., 2013; Turner et al., 2013). Исследователи продемонстрировали, что повышенные уровни MADD в клетках A549 ингибируют апоптоз и увеличивают выживаемость, тогда как нокдаун MADD способствует апоптозу и уменьшает пролиферацию клеток (Wei et al., 2012; Bi et al., 2013). Помимо этого, функция MADD регулируется сигнальным путем PTEN-PI3K-Akt (Jayarama et al., 2014).

MAGEA4 был описан в качестве раково-тестикулярного антигена, который, как было обнаружено, экспрессируется в небольшой доле классических семином, но не в несеминомных опухолях мужских половых клеток, при карциноме молочной железы, EBV (Вирус Эпштейна-Барра)-негативных случаях лимфомы Ходжкина, карциноме пищевода, карциноме легких, карциноме мочевого пузыря, карциноме головы и шеи и колоректальном раке, плоскоклеточной карциноме полости рта и гепатоклеточной карциноме (Ries et al., 2005; Bode et al., 2014; Li et al., 2005; Ottaviani et al., 2006; Hennard et al., 2006; Chen et al., 2003). Было продемонстрировано, что MAGEA4 часто экспрессируется в первичных меланомах слизистой оболочки головы и шеи и, таким образом, может быть потенциальной мишенью иммунотерапии, основанной на раково-тестикулярном антигене (Prasad et al., 2004). MAGEA4, как было показано, преимущественно экспрессируется в опухолевых клетках, подобных стволовым, полученных из клеток линий LHK2 аденокарциномы легких, SW480 аденокарциномы толстой кишки и MCF7 аденокарциномы молочной железы (Yamada et al., 2013). Избыточная экспрессия MAGEA4 в спонтанно трансформированных нормальных кератиноцитах ротовой полости, как было продемонстрировано, способствуют росту, препятствуя

блокировке клеточного цикла и ингибируя апоптоз, опосредуемый транскрипционными генами-мишенями p53, BAX и CDKN1A (Bhan et al., 2012). MAGEA4, как было показано, чаще экспрессируется у пациентов, инфицированных вирусом гепатита C, с циррозом печени и гепатоклеточной карциномой поздних стадий в сравнении с пациентами с гепатоклеточной карциномой ранних стадий, таким образом, делая выявление транскриптов MAGEA4 потенциально полезным для составления прогноза (Hussein et al., 2012). Было показано, что MAGEA4 является одним из раково-тестикулярных антигенов, которые экспрессируются в клетках рака легких и которые могут выступать в роли потенциальных кандидатов для поливалентной иммунотерапии пациентов с раком легких (Kim et al., 2012b). Было описано, что уровень MAGEA4 повышен при карциноме пищевода и гепатоклеточной карциноме (Zhao et al., 2002; Wu et al., 2011c). Образованный из MAGEA4 аналог нативного пептида, именуемый p286-1Y2L9L, описывали в качестве нового эпитопа-кандидата, подходящего для разработки пептидных вакцин против рака пищевода (Wu et al., 2011c). Несколько членов семейства генов MAGE, включая MAGEA4, как было продемонстрировано, часто имеют мутации при меланоме (Caballero et al., 2010).

Экспрессия MAGEA8 была обнаружена в различных видах опухолей, таких как гепатоклеточная карцинома, колоректальная карцинома и рак яичника (Hasegawa et al., 1998; Tahara et al., 1999; Eng et al., 2015). Кроме того, избыточная экспрессия MAGEA8 ассоциировалась с низкой выживаемостью без прогрессирования у пациентов с опухолями с высоким уровнем клеток CD3 (Eng et al., 2015).

MAGEC3 описывали как ген, экспрессируемый только в семеннике и опухолях различного гистологического происхождения. Таким образом, MAGEC3 может быть мишенью иммунотерапии рака (Lucas et al., 2000).

Флавопиридол вызывает ингибирование пролиферации опухолевых клеток человека и снижение уровня MAGEF1 в различных клеточных линиях опухолей человека (Lu et al., 2004). MAGEF1 существенно экспрессируется в избытке в тканях колоректального рака (Chung et al., 2010).

Было продемонстрировано, что MAGT1 ассоциируется с предрасположенностью к лимфоме (Chaigne-Delalande et al., 2013).

Полиморфизм гена MANBA ассоциируется с риском возникновения колоректального рака в популяции шведов, но не в популяции китайцев. Другими авторами наблюдались повышенные уровни MANBA при раке пищевода (Sud et al., 2004; Gao et al., 2008).

Уровень экспрессии MCM10, как было показано, был повышен при плоскоклеточной карциноме пищевода и раке шейки матки (Das et al., 2013a; Lu et al., 2014b). Экспрессия MCM10 ассоциируется со степенью злокачественности глиомы и рака шейки матки (Das et al., 2013a; Hua et al., 2014). MCM10 ассоциируется с ранними стадиями рака желудка, рака молочной железы и рака легких (Wu et al., 2012a; Kang et al., 2013). MCM10 может применяться в качестве биомаркера плоскоклеточной карциномы пищевода (Lu et al., 2014b).

Было продемонстрировано, что MCM2 является наиболее чувствительным маркером пролиферации и прогноза на ранних стадиях при раке молочной железы, почечноклеточных карциномах, плоскоклеточной карциноме пищевода и гортани и олигодендроглиоме головного мозга (Wharton et al., 2001; Going et al., 2002; Rodins et al., 2002; Gonzalez et al., 2003; Cai et al., 2012; Joshi et al., 2015).

Исследователями наблюдались более низкие уровни экспрессии MDH2 при параганглиомах. С другой стороны, другими исследователями сообщалось об избыточной экспрессии MDH2 при раке желудка, а также в клеточных линиях рака предстательной железы и препаратах ткани пациентов с этим заболеванием (Liu et al., 2013b; Yao et al., 2015; Cascon et al., 2015). При раке желудка повышенные уровни MDH2 ассоциировались с глубиной инвазии, метастазами в лимфатические узлы, отдаленными метастазами и стадиями по TNM (Yao et al., 2015). MDH2, как было показано, участвует в развитии резистентного к доксорубицину рака матки, тогда как другие исследователи обнаружили, что MDH2 вызывает резистентность

рака предстательной железы к химиотерапии доцетакселом за счет сигнального пути JNK (Liu et al., 2013b; Lo et al., 2015).

MEMO1 ассоциируется с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки щеки (Shah et al., 2013). MEMO1 ассоциируется с миграцией, инвазией и метастазами в легкие при раке молочной железы (MacDonald et al., 2014). Уровень MEMO1, как было показано, повышен в линии клеток PaCa рака поджелудочной железы (Kalinina et al., 2010). MEMO1 является прогностическим фактором ранней стадии развития отдаленных метастазов первичного рака молочной железы (MacDonald et al., 2014).

Избыточная экспрессия MFGE8 была обнаружена при различных видах опухолей, включая рак молочной железы, злокачественную меланому, опухоли мочевого пузыря, рак яичника и плоскоклеточную карциному (Jinushi et al., 2008; Sugano et al., 2011; Carrascosa et al., 2012; Tibaldi et al., 2013; Yamazaki et al., 2014). По-видимому, MFGE8 способен усиливать онкогенность и метастатический потенциал за счет Akt-зависимого и Twist-зависимого сигнальных путей (Jinushi et al., 2008).

Было продемонстрировано, что MGA имеет мутации при аденокарциноме легких (2014). MGA, как было показано, деактивирован при немелкоклеточном раке легких, мелкоклеточном раке легких и хроническом лимфоцитарном лейкозе (De et al., 2013; Romero et al., 2014).

MGRN1 ассоциируется с остеосаркомой (Man et al., 2004).

Было показано, что MKI67IP транс-активирован за счет c-Myc, и сайленсинг MKI67IP приводил к ингибированию пролиферации клеток. Таким образом, MKI67IP может играть роль при раке (Pan et al., 2015).

В одном из исследований было показано, что уровень MKKS повышен при опухолях с одновременным присутствием аденомы (Kim et al., 2008a).

Метилирование и избыточная экспрессия MLF1 связаны с плоскоклеточной карциномой легких, миелолейкозом и раком желудка. В исследованиях генетического профиля ген MLF1 был выявлен при раке пищевода человека (Shi et al., 2012; Matsumoto et al., 2000; Sun et al., 2004b; Chen et al., 2008). При раке желудка метилирование гена MLF1 положительно ассоциировалось с числом метастазов в лимфатические узлы. Тем не менее, он не имеет никакого прогностического значения для пациентов с раком желудка (Shi et al., 2012). Сообщалось, что MLF1 способствует пролиферации клеток рака предстательной железы, образованию ими колоний и значительно ингибирует апоптоз (Zhang et al., 2015h).

MMP7 часто экспрессируется в избытке в раковых тканях человека, включая колоректальный рак, метастатическую карциному легких и рак желудка, и ассоциируется с прогрессированием рака и образованием метастазов (li et al., 2006; Sun et al., 2015b; Han et al., 2015a; Long et al., 2014). MMP7, как было продемонстрировано, играет важные роли в содействии развитию опухоли, такие как деградация белков внеклеточного матрикса, активация пролиферации опухолевых клеток за счет повышения биодоступности инсулиноподобного фактора роста и эпидермального фактора роста, связывающего гепарин, а также индукция апоптоза в окружающих опухоль клетках, посредством отщепления Fas-лиганда, связанного с мембраной (li et al., 2006).

Было продемонстрировано, что MRPL11 иначе экспрессируется при плоскоклеточной карциноме, чем в нормальной ткани (Sugimoto et al., 2009). Экспрессия MRPL11 ассоциируется с выживаемостью без прогрессирования и метастатическим фенотипом рака шейки матки (Lyng et al., 2006).

В нескольких исследованиях сообщалось об ассоциации между метилированием гена MSH2 и различными злокачественными образованиями, такими как гепатоклеточная карцинома, острый лимфобластный лейкоз, светлоклеточная почечноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома пищевода. Напротив, гиперметилирование промотора MSH2 при спорадическом колоректальном раке

было редким явлением (Vlaykova et al., 2011; Ling et al., 2012; Hinrichsen et al., 2014; Wang et al., 2014a; Yoo et al., 2014). В недавних работах было продемонстрировано, что цисплатин может повышать уровень экспрессии MSH2 за счет снижения уровня miR-21 в целях ингибирования пролиферации клеток A549 (Zhang et al., 2013e).

Было показано, что при мезотелиоме MSLN вызывает инвазию опухолевых клеток за счет увеличения секреции MMP-9 (Servais et al., 2012). В нескольких публикациях показана избыточная экспрессия MSLN при различных видах рака, таких как мезотелиома, трижды негативные карциномы молочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, яичника и легких (Chang and Pastan, 1996; Argani et al., 2001; Ho et al., 2007; Tozbikian et al., 2014).

Потеря активности MTAP наблюдалась при многих видах опухолей, таких как рак молочной железы, лейкоз, глиобластома, немелкоклеточный рак легких и рак молочной железы. Более того, считается, что гиперметилирование промотора является доминирующим механизмом деактивации при гепатоклеточных карциномах с дефицитом MTAP (Nobori et al., 1991; Smaaland et al., 1987; Kamatani and Carson, 1980; Stadler et al., 1994; Nobori et al., 1993; Hellerbrand et al., 2006). Повторная экспрессия MTAP в клеточных линиях миксофибросаркомы с дефицитом MTAP ингибировала миграцию, инвазию, пролиферацию клеток, свободное [«безъякорное»] образование колоний и снижала уровень циклина D1 (Li et al., 2014a).

Уровень MTBP, как было продемонстрировано, понижен при гепатоклеточной карциноме (Bi et al., 2015). Уровень MTBP , как было показано, повышен при раке молочной железы и лимфомах (Grieb et al., 2014; Odvody et al., 2010). Было продемонстрировано, что MTBP отрицательно коррелирует с капсулярной/сосудистой инвазией и метастазами в лимфатические узлы при гепатоклеточной карциноме (Bi et al., 2015). MTBP ассоциируется с выживаемостью пациента при раке молочной железы и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (Iwakuma and Agarwal, 2012; Grieb et al., 2014). MTBP может быть потенциальным биомаркером прогрессирования рака при остеосаркоме (Agarwal et al., 2013).

MTCH1 ассоциируется с резистентностью к 5-фтороурацилу в клеточных линиях ContinB и ContinD рака толстой кишки (De Angelis et al., 2006).

Было показано, что уровень MTHFD2 повышен при лимфоме Беркитта, диффузной крупноклеточной лимфоме, раке молочной железы и в клеточной линии saPC-3 рака предстательной железы (Liu et al., 2014b; Patrikainen et al., 2007; Tedeschi et al., 2015). Экспрессия MTHFD2 коррелировала с размером опухоли, гистологической степенью злокачественности, метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами при раке молочной железы (Liu et al., 2014b). MTHFD2 ассоциируется с низкой выживаемостью при раке молочной железы и более высокой предрасположенностью и выживаемостью при раке мочевого пузыря (Nilsson et al., 2014; Andrew et al., 2009). MTHFD2 является прогностическим фактором при раке молочной железы (Liu et al., 2014b).

Избыточная экспрессия MTOR, влияющая на его сигнальные пути, связана с неблагоприятным клиническим исходом при различных видах рака, таких как рак почек, легких, молочной железы, плоскоклеточная карцинома гортани, нейроэндокринные опухоли, аденокарцинома желчевыводящих путей, колоректальный рак, рак шейки матки, яичника, пищевода, злокачественная меланома и плоскоклеточная карцинома головы и шеи (Faried et al., 2006; Hou et al., 2007; Liu et al., 2007; Molinolo et al., 2007; Karbowniczek et al., 2008; Faried et al., 2008; Shao et al., 2014). Исследователи установили, что нокдаун гена MTOR за счет опосредованной лентивирусом MTOR-специфической короткой шпилечной РНК приводил к существенному снижению жизнеспособности и роста клеток рака предстательной железы (Du et al., 2014b).

Исследователями была установлена значимая ассоциация полиморфизмов гена MTR с раком молочной железы, множественной миеломой и плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Zhang et al., 2005b; Kim et al., 2007; Cui et al., 2012; Lopez-Cortes et al., 2013; Hosseini, 2013; Yang et al., 2014a).

MTX2 ассоциируется с распознаванием прогнозов для пациентов среди подгрупп больных острым миелолейкозом (Vey et al., 2004).

Уровень MUC1 был повышен при нескольких видах опухолей, таких как колоректальный рак, рак молочной железы, рак легких и аденокарцинома пищевода (Khodarev et al., 2009; Gronnier et al., 2014; Kesari et al., 2015). При раке поджелудочной железы MUC1 влияет на пролиферацию, миграцию и инвазию клеток за счет целенаправленного воздействия на конкретные сигнальные пути, такие как p42-44 MAPK, Akt, Bcl-2 и MMP13. Другими исследователями наблюдалось, что повышенные уровни MUC1 в клетках меланомы B16 и B16BL6 у мышей опосредуют повышение уровня фосфорилирования Akt (Trehoux et al., 2015; Wang et al., 2015h). Избыточная экспрессия MUC1, как было показано, снижает уровень транслокации Î²-катенина в ядро, уменьшают активность Т-клеточного фактора и ингибируют экспрессию циклина D1 и c-Myc (Wang et al., 2013e).

Первоначально было установлено, что MUC16 экспрессируется в избытке при раке яичника. Он может быть выявлен в сыворотке пациентов с раком яичника и является известным биомаркером этого вида рака. Кроме того, об избыточной экспрессии MUC16 сообщалось при раке поджелудочной железы и раке молочной железы. У больных раком с высокими уровнями MUC16 наблюдается более высокая вероятность рецидива опухоли (Haridas et al., 2014).

MUC20 описывали как прогностический молекулярный биомаркер, уровень которого повышен при некоторых эпителиальных опухолях (Wang et al., 2015b). Было продемонстрировано, что экспрессия MUC20 в комбинации с экспрессией MUC13 является потенциальным прогностическим маркером для пациентов с плоскоклеточной карциномой пищевода, которые получали неоадъювантную химиотерапию перед хирургической операцией (Wang et al., 2015b). Уровень MUC20, как было показано, повышен при колоректальном раке и раке эндометрия (Chen et al., 2013a; Xiao et al., 2013). Было продемонстрировано, что экспрессия MUC20 ассоциируется с рецидивами и неблагоприятным исходом при колоректальном раке. Выживаемость без признаков заболевания и общая

выживаемость были значительно хуже в случае повышенного уровня MUC20 (Xiao et al., 2013). MUC20, как было показано, является прогностическим фактором плохой выживаемости, который также ассоциируется с ростом, миграцией и инвазией клеток при раке эндометрия (Chen et al., 2013a). MUC20, возможно, играет роль в онкогенезе карциносарком (Vekony et al., 2009).

Регуляция уровня MUC5AC нарушена при различных видах рака, включая колоректальный рак, рак желудка, легких и поджелудочной железы. Истощение или низкий уровень экспрессии при колоректальных и желудочных опухолях ассоциируется с более агрессивным поведением и неблагоприятным прогнозом. Избыточная экспрессия при раке легких приводит к росту вероятности развития рецидива и метастазов (Yonezawa et al., 1999; Kocer et al., 2002; Kim et al., 2014b; Yu et al., 1996). Экспрессия MUC5AC регулируется различными сигнальными путями и транскрипционными факторами, включая Sp1, PKC/ERK/AP-1, PKC/JNK/AP-1, CREB, NF-каппаB и ИЛ-1бета/EGFR/Akt/GK-3бета/бета-катенин (Kato et al., 2006; Raja et al., 2012; Chen et al., 2014h).

MUC5B избыточно экспрессируется в различных видах рака, включая колоректальный рак, рак легких и молочной железы и ассоциируется с прогрессированием опухоли (Sonora et al., 2006; Valque et al., 2012; Walsh et al., 2013; Nagashio et al., 2015). Экспрессия MUC5B может быть подавлена под влиянием метилирования, и его уровень может быть повышен за счет ATF-1, c-Myc, NFкаппаB, Sp1, CREB, TTF-11 и GCR (Perrais et al., 2001; Van, I et al., 2000).

MVP экспрессируется в высокой степени в нескольких опухолях центральной нервной системы (Yang et al., 2012b). MVP экспрессируется в высокой степени в раковых клетках и в нескольких химиорезистентных клеточных линиях рака (Szaflarski et al., 2011; Mossink et al., 2003). Уровень экспрессии MVP растет с возрастом и способствует резистентности к апоптозу (Ryu and Park, 2009).

Аллель-специфичная экспрессия гена MX2 после стимуляции липополисахаридом была продемонстрирована в клетках гепатоклеточной карциномы. Кроме того,

однонуклеотидный полиморфизм гена MX2 значимо ассоциировался с множественной первичной меланомой (Park et al., 2014; Gibbs et al., 2015).

Как было показано, уровень MYCBP повышен в клетках карциномы толстой кишки и в клеточных линиях Hep-2, SSC-9 и Tu-177 рака полости рта (Rey et al., 1999; Jung and Kim, 2005). MYCBP ассоциируется с чувствительностью к химиотерапевтическим препаратам при олигодендроглиальных опухолях (Shaw et al., 2011). Было продемонстрировано, что в клеточной линии MCF-7 рака молочной железы MYCBP ассоциируется с выживаемостью раковых клеток в условиях ограниченного доступа глюкозы и кислорода (Sedoris et al., 2010). MYCBP, как было показано, дифференциально экспрессируется при хроническом миелолейкозе (Pizzatti et al., 2006).

MYO1G, как было показано, важен для выживаемости клеток и стабильности лизосом в клеточной линии MCF7 рака молочной железы (Groth-Pedersen et al., 2012).

Было продемонстрировано, что NAF1 взаимодействует с GRIM-1, потенциальным косупрессором опухоли в предстательной железе (Nallar et al., 2011).

Полиморфизмы гена NAMPT были связаны с риском развития плоскоклеточной карциномы пищевода, а также рака мочевого пузыря. Более того, о повышенных уровнях NAMPT сообщалось при колоректальном раке, раке молочной железы, предстательной железы, желудка, щитовидной железы и поджелудочной железы (Shackelford et al., 2010; Dalamaga, 2012; Zhang et al., 2014c; Zhang et al., 2015b; Sawicka-Gutaj et al., 2015). Кроме того, однонуклеотидные полиморфизмы гена NAMPT значимо коррелировали с безрецидивной выживаемостью пациентов с раком всего мочевого пузыря и пациентов с раком мочевого пузыря без инвазии в мышечную стенку (Zhang et al., 2014c).

Как было продемонстрировано, NAPRT1 ассоциируется с раком. Было также показано, что мутации, снижающие уровень экспрессии NAPRT1, могут предсказать

пользу применения никотиновой кислоты при лечении опухоли ингибиторами NAMPT (Duarte-Pereira et al., 2014). Как было показано, во многих видах рака вследствие гиперметилирования промотора наблюдается потеря экспрессии NAPRT1, приводящая к деактивации одного из двух «реутилизационных» путей НАД. Совместное введение ингибитора NAMPT, блокирующего второй «реутилизационный» путь НАД, приводило к синтетической летальности. Таким образом, NAPRT1 представляет собой новый предсказательный биомаркер ингибиторов NAMPT (Shames et al., 2013). Высокая частота потери NAPRT1 описывалась для глиобластом, нейробластом и сарком, что может ассоциироваться с апоптозом опухоли (Cerna et al., 2012). Уровень NARPT1, как было продемонстрировано, понижен при ходжкинской лимфоме (Olesen et al., 2011).

Уровень экспрессии NAT8L повышен приблизительно в 40% случаев аденокарцином и плоскоклеточных карцином. Избыточная экспрессия ведет к повышению уровней N-ацетиласпартата в крови пациентов с НМРЛ, делая его потенциальным биомаркером для выявления рака легких на ранних стадиях (Lou et al., 2016).

Дефицит NBEAL2 ассоциируется с защитой от метастазов от рака у мышей (Guerrero et al., 2014). NBEAL2 является компонентом набора биомаркеров для определения стадии при раке яичника (Kashuba et al., 2012).

Избыточная экспрессия NCAPD2 была обнаружена в развитии рака яичника вместе с его амплификацией и мутацией во время прогрессирования опухоли (Emmanuel et al., 2011).

NCAPD3 является потенциальным биомаркером подтипа 1 рака предстательной железы и для постоперационного биохимического рецидива рака предстательной железы (Jung et al., 2014; Lapointe et al., 2008).

Уровень NCAPG понижен у пациентов с множественной миеломой, острым миелолейкозом и в лейкозных клетках из крови или клетках миеломы (Cohen et al., 2014). NCAPG может быть геном мультирезистентности при колоректальном раке (Li et al., 2012a). Уровень NCAPG сильно повышен при клеточной карциноме человека хромофобного подтипа, но не при обычной почечноклеточной карциноме человека (Kim et al., 2010). Повышенный уровень NCAPG ассоциируется с прогрессированием меланомы (Ryu et al., 2007). NCAPG ассоциируется с увеальной меланомой (Van Ginkel et al., 1998). NCAPG демонстрирует различные уровни экспрессии в клетках различных опухолей (Jager et al., 2000).

Избыточная экспрессия NCKAP1L была связана с неблагоприятным исходом при хроническом лимфоцитарном лейкозе. С другой стороны, пониженный уровень NCKAP1L в клетках пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом приводил к существенному повышению их чувствительности к флударабин-опосредованному уничтожению (Joshi et al., 2007).

Несинонимичный однонуклеотидный полиморфизм NEK10-L513S в локусе 3p24, как было показано, ассоциируется с риском развития рака молочной железы (Milne et al., 2014). Однонуклеотидные полиморфизмы SLC4A7/NEK10 у носителей гена BRCA2, как было показано, ассоциируется с ЭР-положительным раком молочной железы (Mulligan et al., 2011). Описывали, что NEK10 задействован в ответе на повреждение ДНК (Fry et al., 2012). NEK10 был описан как посредник блокировки клеточного цикла в фазе G2/M, ассоциирующийся с участниками ERK1/2, Raf-1 и MEK1 сигнального пути MAPK/ERK (Moniz and Stambolic, 2011).

Как было показано, NFATC2 экспрессируется при раковых заболеваниях человека, таких как рак молочной железы и рак легких. Кроме того, хромосомная транслокация NFATC2 и слияния с онкогеном EWSR1 без сдвига рамки считывания была обнаружена при саркомах Юинга. Более того, ген NFATC2 был сильно амплифицирован при раке поджелудочной железы (Holzmann et al., 2004; Yiu and Toker, 2006; Szuhai et al., 2009; Liu et al., 2013a). При раке молочной железы NFATC2 способен вызывать инвазию за счет индукции COX-2. В других работах сообщается,

что NFATC2 усиливает инвазию клеток рака молочной железы за счет оси LCN2/TWEAKR/TWEAK (Yiu and Toker, 2006; Gaudineau et al., 2012).

Потеря NFE2L3 предрасполагает мышей к развитию лимфомы. Высокие уровни NFE2L3 наблюдались другими исследователями в клетках колоректального рака, тогда как аберрантная экспрессия NFE2L3 была выявлена в лимфоме Ходжкина. Кроме того, гиперметилирование NFE2L3 было выявлено в ЭР-положительных опухолях (Kuppers et al., 2003; Chevillard et al., 2011; Palma et al., 2012; Rauscher et al., 2015).

Повышенные уровни NHP2L1 были обнаружены при опухолях легких, содержащих нейроэндокринные элементы, а также при мелкоклеточном раке легких (Jensen et al., 1994; Harken et al., 1999).

Было продемонстрировано, что уровень NLRC3 снижен при колоректальном раке, и снижение уровня коррелировало с прогрессированием рака (Liu et al., 2015d). NLRC3 описывали как потенциальный негативный регулятор ответа на воспаление, который взаимодействует с различными компонентами инфламмасомы, такими как каспазы 1 и 5 (Gultekin et al., 2015).

Избыточная экспрессия NOA1, как было показано, вызывает апоптоз в клеточной линии MCF-7 аденокарциномы молочной железы человека за счет повышения уровня нитрования тирозина митохондриального белка и высвобождения цитохрома с (Parihar et al., 2008a). Как было показано, NOA1 регулирует апоптоз клеток нейробластомы человека (Parihar et al., 2008b).

NOD2 ассоциируется с колоректальным раком, риском возникновения рака желудка, лимфомы MALT, рака молочной железы, рака легких, рака гортани и рака предстательной железы (Kang et al., 2012; Liu et al., 2014c; Castano-Rodriguez et al., 2014; Ahangari et al., 2014). NOD2 ассоциируется с метастазами в лимфатические узлы при уротелиальном раке мочевого пузыря (Guirado et al., 2012). Полиморфизмы гена NOD2 могут ассоциироваться с изменением риска

заболевания раком яичка, печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы, тонкой кишки, почек и кожи, эндокринными опухолями, кроме щитовидной железы, лимфомой и лейкозом (Kutikhin, 2011).

NPLOC4, как было показано, ассоциируется с p97 и Ufd1 в комплексе, опосредующем альтернативный сигнальный путь NF-kB, который задействован в развитии рака (Zhang et al., 2015o).

NR4A2 экспрессируется в высокой степени при нескольких видах рака, таких как рак мочевого пузыря, колоректальный рак и рак желудка. Напротив, снижение уровня экспрессии NR4A2 наблюдалось при раке молочной железы по сравнению с нормальными тканями молочной железы (Holla et al., 2006; Inamoto et al., 2008; Llopis et al., 2013; Han et al., 2013). При назофарингеальной карциноме высокий уровень цитоплазматической экспрессии NR4A2 значимо коррелировал с размером опухоли, метастазами в лимфатические узлы и клинической стадией заболевания Более того, пациенты с более высоким уровнем цитоплазматической экспрессии NR4A2 демонстрировали значительно более низкий уровень выживаемости по сравнению с теми, кто имел более низкий уровень цитоплазматической экспрессии NR4A2 (Wang et al., 2013f).

миРНК, направленные против MAPK, ингибируют рост клеточной линии рака шейки матки и приводят к снижению уровня NUP188 (Huang et al., 2008; Yuan et al., 2010). NUP188, по-видимому, является мишенью гена-супрессора опухоли BRCA1 при раке молочной железы (Bennett et al., 2008). NUP188 необходим для выравнивания хромосом во время митоза за счет образования K-волокон и привлечения NUMA к полюсам веретена (Itoh et al., 2013).

NUP205 стабилизируется TMEM209. Это взаимодействие является решающим активатором пролиферации рака легких (Fujitomo et al., 2012).

NUP62 ассоциируется с резистентностью к лекарственным средствам в культуре клеток карциномы яичника высокой степени злокачественности (Kinoshita et al., 2012).

Избыточная экспрессия OPA1 была обнаружена при онкоцитарных опухолях щитовидной железы, а также при аденокарциноме легких (Fang et al., 2012; Ferreira-da-Silva et al., 2015). В других работах сообщается, что клетки гепатоклеточной карциномы могут быть сенсибилизированы к индуцированному сорафенибом апоптозу за счет нокдауна миРНК OPA1. Кроме того, ингибирование экспрессии OPA1 приводило к снижению резистентности к цисплатину, увеличению уровня высвобождения цитохрома с и активации каспаза-зависимого пути апоптоза (Fang et al., 2012; Zhao et al., 2013b).

Повышенные уровни ORC2 наблюдались в образцах метастатической светлоклеточной почечноклеточной карциномы (Tan et al., 2008). Исследователи продемонстрировали, что раковые клетки, экспрессирующие мутант ORC2, не фосфорилируемый под действием Plk1, являются более чувствительными к обработке гемцитабином (Song et al., 2013a).

Было продемонстрировано, что OSBPL10 является онкогеном, имеющим мутацию при раке молочной железы (Pongor et al., 2015). Как было показано, OSBPL10 является мишенью аберрантной соматической гипермутации, ассоциированной с первичной лимфомой центральной нервной системы (Vater et al., 2015).

Уровень PAK6, как было показано, повышен в тканях и клеточных линиях рака толстой кишки и при гепатоклеточной карциноме (Chen et al., 2014b; Tian et al., 2015). Пониженный уровень PAK6, как было показано, наблюдается при светлоклеточной почечноклеточной карциноме (Liu et al., 2014e). Как было показано, PAK6 способствует химиорезистентности и прогрессированию рака толстой кишки и подвижности и инвазии клеток рака предстательной железы в линии клеток LNCap (Liu et al., 2013c; Chen et al., 2015b). PAK6 ассоциируется с раком предстательной железы (Zapatero et al., 2014). PAK6 ассоциируется с

неблагоприятной общей выживаемостью и безрецидивной выживаемостью при светлоклеточной почечноклеточной карциноме, неблагоприятным прогнозом при гепатоклеточной карциноме и резистентностью к лекарственным препаратам (гефитиниб) в клеточных линях рака головы и шеи (Chen et al., 2014b; Liu et al., 2014e; Hickinson et al., 2009). PAK6 является прогностическим биомаркером адъювантной химиотерапии 5-FU на II и III стадии рака толстой кишки, общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания при раке толстой кишки и общей выживаемости, а также безрецидивной выживаемости при светлоклеточной почечноклеточной карциноме после нефрэктомии (Liu et al., 2014e; Chen et al., 2015b). PAK6 может быть полезным маркером для различения аденокарциномы шейки матки и плоскоклеточной карциномы шейки матки (Lee et al., 2010).

Как было показано, PARD6B является новым кандидатом в гены-мишени p53 (Garritano et al., 2013). Уровень PARD6B, как было показано, повышен в клеточных линиях рака молочной железы (Cunliffe et al., 2012). Было продемонстрировано, что PARD6B играет роль в морфогенезе клеточной линии Caco-2 эпителиальной колоректальной аденокарциномы человека. (Durgan et al., 2011). Как было показано, PARD6B регулируется коактиватором 3 онкогенного рецептора стероидных гормонов в линии клеток MCF-7 рака молочной железы (Labhart et al., 2005).

Было продемонстрировано, что PARP10 ассоциируется с апоптозом, сигнальным путем NF-kB и репарацией повреждений ДНК и, возможно, имеет функции в биологических процессах при раке (Kaufmann et al., 2015). Было продемонстрировано, что PARP10 является регулятором сигнального пути NF-kB (Verheugd et al., 2013). Как было показано, PARP10 взаимодействует с протоонкогеном c-Myc (Yu et al., 2005).

PARP14 является одним фактором, который опосредует пролиферацию, химиорезистентность и выживаемость клеток метастатического рака предстательной железы (Bachmann et al., 2014). PARP14 экспрессируется на

высоком уровне плазматическими клетками миеломы и ассоциируются с прогрессией заболевания и низкой выживаемостью. PARP14 имеет важнейшую функцию в JNK2-зависимой выживаемости. PARP14, как было установлено, способствует выживаемости клеток миеломы за счет связывания и ингибирования JNK1 (Barbarulo et al., 2013).

Исследователи обнаружили повышенные уровни мРНК и белка PARP3 в тканях первичной глиобластомы. Другой группой был выявлен пониженный уровень PARP3 при раке молочной железы, а также немелкоклеточном раке легких (Frias et al., 2008; Bieche et al., 2013; Quan et al., 2015a). Сайленсинг гена PARP3 приводил к снижению пролиферации клеток и ингибированию роста опухоли *in vivo* в мышиной модели с ксенотрансплантатами глиобластомы. В клеточных линиях рака легких miR-630 снижал уровень апоптоза за счет снижения уровня нескольких модуляторов апоптоза, таких как PARP3 (Cao et al., 2014; Quan et al., 2015a).

Было продемонстрировано, что уровень PARPBP повышен при раке поджелудочной железы (O'Connor et al., 2013). Как было показано, PARPBP имеет потенциальную ассоциацию с раком шейки матки в клеточной линии HeLa (van et al., 2012).

Было продемонстрировано, что уровень PAWR понижен при многих видах рака, включая рак молочной железы, лимфому и почечноклеточную карциному (Cook et al., 1999; Boehrer et al., 2001; Nagai et al., 2010). Более того, пониженная экспрессия PAWR коррелировала с плохим прогнозом для пациентов с раком молочной железы (Nagai et al., 2010; Alvarez et al., 2013). Фосфорилирование PAWR путем Akt приводит к его связыванию и изоляции в цитоплазме, и, следовательно, предотвращению апоптоза в клетках рака предстательной железы (Goswami et al., 2005).

Уровень PBXIP1, как было показано, повышен при колоректальном раке, плоскоклеточной карциноме полости рта, глиоме высокой степени злокачественности, эпендимоме и раке печени (Xu et al., 2013b; van Vuurden et al.,

2014; Okada et al., 2015; Feng et al., 2015b). PBXIP1 ассоциируется с раком молочной железы и гепатоклеточной карциномой (Okada et al., 2015; Bugide et al., 2015; Wang et al., 2008). PBXIP1 стимулирует миграцию и инвазию клеток при колоректальном раке (Feng et al., 2015b). PBXIP1 ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом при колоректальном раке и общей выживаемостью при лейомиосаркоме (Silveira et al., 2013; Feng et al., 2015b).

Было продемонстрировано, что уровень PCBP4 понижен при раке легких (Pio et al., 2004).

PDIA3 может использоваться в качестве биомаркера и в диагностике опухолей (Shishkin et al., 2013). Дифференциальная экспрессия PDIA3 наблюдается в клетках глиом (Deighton et al., 2010). PDIA3 участвует в развитии патологии у человека, включая рак и болезнь Альцгеймера (Coe and Michalak, 2010). PDIA3 является вспомогательным фактором TAP, который нагружает вирусные пептиды и аутопептиды на молекулы MHC I класса (Coe and Michalak, 2010; Abele and Tampe, 2011).

PHB активирует сигнальный путь Raf/MEK/ERK, который задействован в росте и злокачественной трансформации клеток (Rajalingam and Rudel, 2005). PHB является потенциальным биомаркером назофарингеальной карциномы, который предсказывает клинический ответ на лучевую терапию (Chen et al., 2015e). PHB был идентифицирован при протеомном анализе раковых клеток, резистентных к лекарственным препаратам, анализе действия лекарственного препарата и тканей, пораженных заболеванием (Guo et al., 2013). PHB экспрессируется в избытке во многих видах рака (Zhou and Qin, 2013). Капсидный белок вируса гепатита C, который представляет собой основной фактор риска возникновения гепатоклеточной карциномы, вызывает избыточное генерирование окислительного стресса, повреждая прохибитин (Theiss and Sitaraman, 2011; Schrier and Falk, 2011; Koike, 2014). Дифференциальная экспрессия PHB наблюдается в клетках глиом (Deighton et al., 2010).

PHF20L1, как было показано, ассоциируется с раком молочной железы в линии клеток ZR-75-30 (Schulte et al., 2012). PHF20L1 ассоциируется с раком яичника (Wrzeszczynski et al., 2011).

PHKG2 часто метилирован при папиллярном раке щитовидной железы (Kikuchi et al., 2013). Регуляция PHKG2 нарушена при карциномах эндометрия, и он может выполнять функции молекулярного биомаркера (Colas et al., 2011).

PHRF1 ассоциируется с промиелоцитарным миелолейкозом (Prunier et al., 2015). Было продемонстрировано, что PHRF1 удален или ингибирован при раке молочной железы (Ettahar et al., 2013).

Повышенные уровни PI4KA наблюдались при гепатоклеточной карциноме в сравнении с нормальной тканью печени. Более того, ген PI4KA был обнаружен в линии клеток рака поджелудочной железы (Ishikawa et al., 2003; Ilboudo et al., 2014). Пациенты, страдающие гепатоклеточной карциномой с более высокими концентрациями мРНК PI4KA имели более высокий риск рецидива опухоли, а также более короткую выживаемость, связанную с заболеванием (Ilboudo et al., 2014). Недавно было установлено, что ген PI4KA участвует в клеточной пролиферации и развитии резистентности к обработке цисплатином в клеточной линии медуллобластомы. В других работах было установлено, что PI4KA играет незаменимую роль в процессах инвазии и метастазирования при раке поджелудочной железы (Ishikawa et al., 2003; Guerreiro et al., 2011).

Исследователи продемонстрировали применение потери экспрессии ГФИ-заякоренных белков в результате мутации PIGA в качестве новой методики обнаружения фенотипа генов-«мутаторов» (Mut) при раке (Chen et al., 2001). Недавние работы выявили, что PIGA вызывает апоптоз в клетках C6 глиомы крыс. Более того, накопление в цитозоле цитохрома c, активация каспазы-3 и фрагментация ДНК наблюдались в клетках, обработанных PIGA. В других работах сообщается, что клетки лейкоза с мутациями PIGA были менее восприимчивыми,

чем их контрольные эквиваленты, к уничтожению естественными киллерными клетками *in vitro* (Nagakura et al., 2002; Chelli et al., 2005).

Однонуклеотидный полиморфизм гена PIGK был обнаружен у пациентов, больных колоректальным раком. В другом сообщении наблюдался пониженный уровень мРНК PIGK при карциноме мочевого пузыря, гепатоклеточной карциноме и карциноме толстой кишки (Nagpal et al., 2008; Dasgupta et al., 2012).

Было продемонстрировано, что уровень PJA1 повышен при раке желудка (Mishra et al., 2005a).

Избыточная экспрессия PJA2 была обнаружена в лизатах образцов папиллярного рака щитовидной железы и глиобластомы по сравнению с анапластическим раком щитовидной железы (Cantara et al., 2012; Lignitto et al., 2013). Более того, было обнаружено, что мРНК химерного гена PJA2- FER-тирозинкиназы ассоциируются с неблагоприятным прогнозом при немелкоклеточном раке легких (Kawakami et al., 2013). В одной из недавних работ было продемонстрировано, что PJA2 является ключевым элементом в процессе контроля цАМФ-зависимой активности PKA и эндогенных сигнальных путях (Hedrick et al., 2013).

PKHD1L1, как было показано, экспрессируется как гибридный транскрипт при Т-клеточном лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов (Izykowska et al., 2014).

При раке желудка повышенные уровни PLA2G6 коррелировали с размером опухоли, дифференциации опухоли, стадией по TNM, и этот ген был независимым предсказательным фактором выживаемости пациентов с раком желудка (Wang et al., 2013h). Избыточная экспрессия PLA2G6 была обнаружена в ряде раковых заболеваний человека, включая холангиокарциномы, рак желудка, колоректальный рак, рак легких, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря и аденокарциному Барретта (Wu et al., 2002;

Lagorce-Pages et al., 2004; Cai et al., 2013a; Wang et al., 2013h). Бромоеноллактон, ингибитор PLA2G6 вызывал увеличение апоптоза в клетках рака яичника, а также индуцировал блокировку клеточного цикла в фазах S- и G2/M (Song et al., 2007).

В нескольких публикациях продемонстрировано повышение уровня PLAUR при различных опухолях, таких как уротелиальные новообразования мочевого пузыря, колоректальный рак и рак молочной железы (Bianchi et al., 1994; Illemann et al., 2014; Dohn et al., 2015). Избыточная экспрессия PLAUR коррелировала с общей выживаемостью пациентов с колоректальным раком и раком желудка (Yang et al., 2000; Seetoo et al., 2003; Alpizar-Alpizar et al., 2012).

PLCH1 ассоциируется с плоскоклеточной карциномой легких (Zhang et al., 2013d).

Как было продемонстрировано, PLEKHA8 ассоциируется с колоректальным раком (Eldai et al., 2013). Было продемонстрировано, что PLEKHA8 ассоциируется с восприимчивостью к 5-фтороурацилу в культуре клеток первичного рака молочной железы (Tsao et al., 2010).

В недавних работах были идентифицированы соматические миссенс-мутации PLXNC1 и потеря числа копий при протоковых аденокарциномах поджелудочной железы и меланоме. Другая группа показала существенную потерю PLXNC1 при метастатической меланоме по сравнению с первичной меланомой. Другими сообщалось о снижении уровня PLXNC1 при остром миелолейкозе (Stirewalt et al., 2008; Lazova et al., 2009; Balakrishnan et al., 2009). Видимо, PLXNC1 существенно ингибирует миграцию и пролиферацию при меланоме (Chen et al., 2013c).

POLN показал пограничную значимость при раке легких в анализе генетических ассоциаций (Kazma et al., 2012). Было продемонстрировано, что POLN ассоциируется с повышенным риском заболевания меланомой в случае семейной истории меланомы с мутациями CDKN2A и без них (Liang et al., 2012b). POLN, как было показано, задействован в репарации ДНК и ассоциируется с гомологичной рекомбинацией и репарацией поперечных сшивок (Moldovan et al., 2010). Было

показано, что POLN поврежден точками разрыва транслокации при нейробластоме, и поэтому, возможно, играет роль в развитии нейробластомы (Schleiermacher et al., 2005).

Регуляция активности РНК-полимеразы I (Pol I) обычно нарушена при раковых заболеваниях человека. POLR1A выполняет функцию белка крупной каталитической субъединицы Pol I и, таким образом, может представлять собой терапевтическую мишень при раке (Colis et al., 2014). Кроме того, как было показано, вызванное лекарственными препаратами разрушение POLR1A ассоциируется с уничтожением раковых клеток в линиях раковых клеток NCI60 (Peltonen et al., 2014). Помехи для POLR1A, как было показано, ингибируют синтез рРНК и задерживают развитие клеточного цикла с неактивированным p53. Таким образом, POLR1A может быть новой селективной мишенью для создания препятствий для пролиферации раковых клеток с дефицитом p53 (Donati et al., 2011).

Как было показано, POLR1B регулируется протоонкогеном c-Myc (Poortinga et al., 2011). Было продемонстрировано, что POLR1B ассоциируется с патогенезом связанного с лечением острого миелолейкоза (Cahan and Graubert, 2010).

В недавнем исследовании POM121 был идентифицирован как белок, слитый с PAX5, при лейкозе и остром лимфобластном лейкозе у детей (Nebral et al., 2009; Fortschegger et al., 2014).

Низкие уровни PPIP5K1 были обнаружены в линиях клеток MCF7DAP3kd и MDA-MB-231DAP1kd рака молочной железы (Wazir et al., 2015a; Wazir et al., 2015b). Высокие уровни PPIP5K1, как было показано, стимулируют индукцию проапоптотического гена TRAIL, тогда как антиапоптотические гены, такие как BCL2, BIRC3 и PRKCE, были подавлены. Более того, PPIP5K1 способен индуцировать активацию каспазы. В недавней работе было выявлено, что PPIP5K1 за счет деактивации LKB1 индуцирует миграцию, инвазию раковых клеток и метастазирование опухоли (Rao et al., 2015; Kumar et al., 2015).

Мутации гена PPP2R1A связываются с различными видами рака, такими как рак молочной железы, рак предстательной железы и серозными карциномами матки. Другие исследователи наблюдали, что мутации PPP2R1A были нечастыми при карциноме яичника, эндометроидном раке и отсутствовали при подтипах светлоклеточных опухолей и карциносарком (Calin et al., 2000; Shih et al., 2011; Cheng et al., 2011; Nagendra et al., 2012; Rahman et al., 2013). Исследователи продемонстрировали, что

Уровень PRAME, как было показано, повышен в клеточных линиях множественной миеломы, светлоклеточной почечноклеточной карциномы, рака молочной железы, острого миелолейкоза, меланомы, хронического миелолейкоза, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и остеосаркомы (Dannenmann et al., 2013; Yao et al., 2014a; Zou et al., 2012; Szczepanski and Whiteside, 2013; Zhang et al., 2013b; Beard et al., 2013; Abdelmalak et al., 2014; Qin et al., 2014). PRAME ассоциируется с миксоидной и круглоклеточной липосаркомой (Hemminger et al., 2014). PRAME ассоциируется с более коротким периодом выживаемости без прогрессирования заболевания и ответом на химиотерапию при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме с режимом лечения R-CHOP, с маркерами неблагоприятного прогноза при плоскоклеточной карциноме головы и шеи, плохим ответом на химиотерапию при уротелиальной карциноме и неблагоприятным прогнозом и метастазами в легкие при остеосаркоме (Tan et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Szczepanski et al., 2013; Mitsuhashi et al., 2014). PRAME ассоциируется с более низким уровнем рецидивов, смертности и общей выживаемостью при остром лимфобластном лейкозе (Abdelmalak et al., 2014). PRAME может быть прогностическим маркером диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы при лечении по схеме R-CHOP (Mitsuhashi et al., 2014).

В нескольких публикациях показано, что транслокация, обнаруженная при папиллярной почечноклеточной карциноме, приводит к слияния гена PRCC с фактором транскрипции TFE3 (Sidhar et al., 1996; Weterman et al., 1996; Weterman et al., 2001).

Некоторыми исследователями наблюдалось значимое повышение уровня экспрессии PRKAR1A при недифференцированных карциномах щитовидной железы по сравнению с нормальной тканью щитовидной железы и дифференцированными опухолями щитовидной железы. Напротив, о снижении уровня экспрессии PRKAR1A сообщалось в группе одонтогенных опухолей. Другая исследовательская группа выявила причастность PRKAR1A к патогенезу одонтогенных миксом, а также спорадических аденокортикальных аденом (Bertherat et al., 2003; Perdigao et al., 2005; Ferrero et al., 2015; Sousa et al., 2015).

PRKDC – это ген, часто подвергающийся мутации при раке яичника, ассоциированным с эндометриозом, и раке молочной железы (Er et al., 2016; Wheler et al., 2015). Уровень PRKDC повышен в раковых тканях по сравнению с нормальными тканями при колоректальной карциноме. Пациенты с высокими уровнями экспрессии PRKDC демонстрируют худшую общую выживаемость (Sun et al., 2016).

Избыточная экспрессия PRKX была выявлена при кератокистозной одонтогенной опухоли челюстных костей (Kong et al., 2015). Сообщалось, что снижение уровня PRKX сенсибилизирует линии клеток карциномы почек и меланомы к сунитинибу. Аналогично, пониженные уровни PRKX были обнаружены в трех видах резистентных к таксолу клеток назофарингеальной карциномы, обработанных миРНК FOLR1 (Bender and Ullrich, 2012; Song et al., 2015b).

В исследованиях была обнаружена экспрессия PRKY в тканях рака предстательной железы, тогда как при гонадобластоме экспрессия PRKY не обнаруживалась (Dasari et al., 2001; Lau and Zhang, 2000; Su et al., 2006).

PRPF8 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при остром миелолейкозе и лекарственной устойчивостью при Mcl1-зависимой нейробластоме (Laetsch et al., 2014; Kurtovic-Kozaric et al., 2015).

Как было показано, PRRC1 слит с геном с MLL при вторичном остром лимфобластном лейкозе (Douet-Guilbert et al., 2014).

Сообщалось об амплификации и избыточной экспрессии PSAP в ряде клеточных линий андроген-независимого рака предстательной железы, рака молочной железы человека и плоскоклеточной карциномы пищевода человека (Koochekpour et al., 2005b; Pawar et al., 2011; Wu et al., 2012f). Более того, высокие уровни мРНК PSAP имели значимую связь с более коротким периодом выживаемости без прогрессирования заболевания у пациентов, страдающих раком молочной железы с рецидивирующей формой, получавших терапию первой линии тамоксифеном (Meijer et al., 2009). В недавних исследованиях было показано, что PSAP вызывает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток в линиях клеток рака предстательной железы (Lee et al., 2004; Koochekpour et al., 2005a).

Однонуклеотидные полиморфизмы гена PSMA4 ассоциировались с риском заболевания раком легких в популяции ханьцев в Китае. Другими авторами сообщалось, что однонуклеотидные полиморфизмы гена PSMA4 не являются основными причинами предрасположенности к немелкоклеточному раку легких. Более того, избыточная экспрессия PSMA4 наблюдалась в опухолях легких по сравнению с нормальной тканью легких (Liu et al., 2008a; Liu et al., 2009b; Yongjun Zhang et al., 2013; Wang et al., 2015e).

О повышении уровня PSMC2 сообщалось в случае опухолей трансгенных мышей, а также гепатоклеточных карцином человека (Cui et al., 2006). Предполагается, что PSMC2 может играть важную роль в апоптозе и частичной дифференциации клеточной линии острого промиелоцитарного лейкоза (Wang et al., 2003).

PSMC3 был идентифицирован как антиген, ассоциированный с карциномой желудка человека. Более того, PSMC3 был способен реагировать с сывороткой пациентов, страдающих гепатоклеточной карциномой (Zeng et al., 2007; Uemura et al., 2003).

Уровень PSMC4 существенно и отчетливо повышен в клетках карциномы предстательной железы по сравнению с соответствующей прилегающей нормальной тканью предстательной железы (Hellwinkel et al., 2011).

Повышенные уровни PSMD4 были обнаружены в клетках рака толстой кишки, миеломы и гепатоклеточной карциномы (Arlt et al., 2009; Midorikawa et al., 2002; Shaughnessy, Jr. et al., 2011).

Повышенная экспрессия PSMD8 в на периферии легкого может обладать потенциальной информативностью относительно того, какие основные клеточные популяции задействованы в развитии инвазивных типов рака (Zhou et al., 1996).

Уровень PTPLAD2, как было показано, понижен при плоскоклеточной карциноме пищевода, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Zhu et al., 2014b). Было продемонстрировано, что PTPLAD2 взаимодействует с STAT3 и ингибирует пролиферацию опухоли при повышении уровня. Таким образом, PTPLAD2 является потенциальным геном-супрессором опухоли и прогностическим индикатором, а также возможной мишенью в лечении плоскоклеточной карциномы пищевода (Zhu et al., 2014b). PTPLAD2 описывали в качестве нового кандидата в гены-супрессоры опухоли, который локализуется в пределах гомозиготной делеции локуса при глиобластоме (Nord et al., 2009).

Снижение уровня белка PTPN2 наблюдалось в группе клеточных линий рака молочной железы человека. Более того, PTPN2 был удален при всех Т-клеточных острых лимфобластных лейкозах человека. Кроме того, биаллельная деактивация гена PTPN2 была обнаружена в линии клеток SUP-HD1 ходжкинской лимфомы (Kleppe et al., 2010; Kleppe et al., 2011a; Kleppe et al., 2011b; Shields et al., 2013). В недавних работах было показано, что потеря гена PTPN2 и более низкие уровни мРНК коррелируют с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы (Karlsson et al., 2015). По-видимому, PTPN2 выполняет функцию классического гена-супрессора опухоли за счет ингибирования сигнальных путей JAK/STAT (Kleppe et al., 2011b).

Повышенные уровни экспрессии PTPRU были обнаружены в тканях рака желудка, а также при глиоме. Другими авторами сообщалось, что PTPRU функционирует как ген-супрессор опухоли при раке толстой кишки (Yan et al., 2006; Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i). Кроме того, нокдаун PTPRU подавлял рост и подвижность при раке желудка, тогда как при глиоме он подавлял пролиферацию, выживаемость, инвазию, миграцию и адгезию. При раке молочной железы PTPRU предотвращает рост опухоли и развитие метастазов (Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i; Liu et al., 2015f).

Было продемонстрировано, что уровень PWP1 повышен при раке поджелудочной железы (Honore et al., 2002).

Избыточная экспрессия PYGL наблюдалась в линии раковых клеток с мультилекарственной резистентностью. Помимо того, полиморфизмы гена PYGL коррелировали с более высоким риском развития рецидива при остром лимфобластном лейкозе у детей (Heim and Lage, 2005; Yang et al., 2012c).

RAD54L2 ассоциируется с более коротким периодом общей выживаемости при гастроинтестинальных стромальных опухолях (Schoppmann et al., 2013).

Истощение RALGAPB, как было показано, вызывает нарушение расхождения хромосом и снижение уровня митотического циклина B1, тогда как избыточная экспрессия препятствовала делению клеток. Нарушение регуляции RALGAPB, возможно, вызывает геномную нестабильность, приводя к канцерогенезу (Personnic et al., 2014). Подавление ГТФаза-активирующего белка Ral, как было показано, вызывает mTORC1-зависимую инвазию клеток опухолей поджелудочной железы, указывая на перекрестные помехи между сигнальными сетями Ral и mTOR. Сигнальный путь MTOR ассоциируется с раком (Martin et al., 2014).

Несколько публикаций сообщают о наблюдавшемся снижении уровня экспрессии RARRES3 при базальноклеточных карциномах и при распространенной форме

плоскоклеточных карцином (DiSepio et al., 1998; Duvic et al., 2000; Duvic et al., 2003). Более того, было продемонстрировано, что RARRES3 ингибирует сигнальные пути RAS в клетках рака шейки матки (Tsai et al., 2006). При раке кожи, было показано, что RARRES3 вызывает накопление органелл вокруг центросом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня циклина D1, циклина E и циклина A и повышению уровня p21. Более того, в клетках рака яичка RARRES3 значимо ингибировал миграцию и инвазию клеток (Scharadin et al., 2011; Wu et al., 2012b).

RASAL2 является белком, активирующим RAS-ГТФазу, с функциями супрессора опухоли при эстроген-рецептор-положительном раке молочной железы, раке яичника и легких (Huang et al., 2014d; Li and Li, 2014). Напротив, RASAL2 является онкогенным при трижды негативном раке молочной железы и способствует инвазии в мезенхиму и метастазированию (Feng et al., 2014b).

RASGEF1B описывали как промотор активации Ras, который регулируется фактором транскрипции E2F1, ассоциированным с клеточным циклом (Korotayev et al., 2008).

RBM47 ассоциируется с прогрессированием и метастазированием рака молочной железы (Vanharanta et al., 2014).

Недавние работы выявили пониженный уровень RCC1 в линиях слабо дифференцированных клеток желудка и тканях карциномы желудка. Другие авторы сообщали о повышенных уровнях RCC1 в ответ на экспрессию PTEN в линии PTEN-null Т-клеточного лейкоза (Huang et al., 2005b; Lin et al., 2015c). При раке желудка потеря экспрессии RCC1 ассоциировалась с дифференциацией опухоли и глубиной инвазии (Lin et al., 2015c).

REC8 кодирует белок мейотической рекомбинации REC8, член семейства клейзинов белков-партнеров структурной поддержки хромосом (RefSeq, 2002). В недавнем исследовании было выявлено, что ген REC8 гетерогенно экспрессируется у пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи, а также в клеточных

линиях, полученных от пациентов. Другими исследователями было продемонстрировано, что REC8 гиперметилирован при меланоме. Помимо этого, REC8 конститутивно экспрессировался в эндополиплоидных клетках опухоли (Litvinov et al., 2014a; Furuta et al., 2006; Erenpreisa et al., 2009). Гиперметилирование REC8 коррелирует с неблагоприятными клинико-патологическими исходами у пациентов, больных раком щитовидной железы, включая распространенную форму опухоли, со стадиями заболевания и смертностью пациентов (Liu et al., 2015a).

Перегруппировка генома или избыточная экспрессия RFX3 были обнаружены при папиллярных опухолях пинеальной области головного мозга и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме с первичной локализацией в яичке. В других работах сообщалось о низких уровнях экспрессии RFX3 в клетках рака желудка (Twa et al., 2015; Fevre-Montange et al., 2006; Seidl et al., 2010).

Мутации гена RFX5 были обнаружены в очагах поражения колоректальным раком с микросателлитной нестабильностью. Эти факты позволяют предположить, что мутации гена RFX5 представляют собой новый механизм потери экспрессии антигена HLA II класса в опухолевых клетках. В недавних работах было показано, что RFX5 связан с гастроинтестинальным раком (Satoh et al., 2004; Michel et al., 2010; Surmann et al., 2015).

Как было продемонстрировано, RHPN2 ассоциируется с колоректальным раком (He et al., 2015). Полиморфизм RHPN2 может быть прогностическим биомаркером для пациентов после хирургической резекции колоректального рака (He et al., 2015). Было показано, что RHPN2 ассоциируется с исходом относительно выживаемости, худшим прогнозом для выживаемости без признаков заболевания и общей выживаемости при колоректальном раке и уменьшением выживаемости пациентов с глиобластомой (Danussi et al., 2013; Kang et al., 2015a). RHPN2, как было показано, играет роль в развитии функционально-неактивной аденомы гипофиза (Zhan and Desiderio, 2006).

RINT1 описывают как онкоген при мультиформной глиобластоме и как умеренно пенетрантный ген предрасположенности к раку, замеченный при раке молочной железы, а также при раковых заболеваниях, связанных с синдромом Линча (Ngeow and Eng, 2014; Quayle et al., 2012).

Уровень RIPK3, как было показано, понижен при колоректальном раке, раке молочной железы и серозном раке яичника (McCabe et al., 2014; Koo et al., 2015a; Feng et al., 2015a). Экспрессия RIPK3 ассоциируется с клиническим исходом иммунотерапевтических подходов на основе PolyIC при лечении рака шейки матки и лучшей выживаемостью линии клеток U2OS остеосаркомы после фотодинамической терапии, опосредованной 5-аминолевулиновой кислотой (Coupienne et al., 2011; Schmidt et al., 2015). RIPK3 ассоциируется с неходжкинской лимфомой и раком легких (Yang et al., 2005; Fukasawa et al., 2006; Cerhan et al., 2007). RIPK3 является независимым прогностическим фактором для общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания при колоректальном раке (Feng et al., 2015a). RIPK3 является потенциальным маркером для предсказания чувствительности к цисплатину при резистентной к апоптозу распространенной форме рака пищевода (Xu et al., 2014b).

Пониженный уровень RIPK4, как было показано, наблюдается при плоскоклеточной карциноме кожи (Poligone et al., 2015). RIPK4 ассоциируется с миграцией и инвазией в линии клеток Tca-8113 плоскоклеточной карциномы языка, выживаемостью при диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфоме и с общей выживаемостью, а также выживаемостью без признаков заболевания, прогрессированием и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточной карциноме шейки матки (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b; Kim et al., 2008e). RIPK4 ассоциируется с семейным раком поджелудочной железы (Lucito et al., 2007). RIPK4 может быть потенциальным диагностическим и независимым прогностическим биомаркером плоскоклеточной карциномы шейки матки и биомаркером прогноза и успеха лечения при раке языка (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b).

Точечные мутации домена RING гена RNF167 были выявлены в образцах опухоли человека, полностью подавлявших активность и функцию убиквитинлигазы (van Dijk et al., 2014). RNF167 выполняет свою функцию совместно с UbcH6 в качестве убиквитинлигазы для предполагаемого гена-супрессора опухоли TSSC5, мутации которого были обнаружены при определенных видах опухолей. RNF167, совместно с UbcH6, может определять новый убиквитин-протеасомный сигнальный путь, мишенью которого является TSSC5 (Yamada and Gorbsky, 2006).

Уровень RNF20, как было показано, понижен при семиноме яичка и метастатическом раке предстательной железы (Jaaskelainen et al., 2012; Chernikova et al., 2012).

RNF213 ассоциируется с хроническим миелолейкозом (Zhou et al., 2013b). RNF213 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при киназа анапластической лимфомы-положительной анапластической крупноклеточной лимфоме (Moritake et al., 2011).

Было показано, что уровень RNF31 повышен при раке молочной железы и в метастазах в легкие линии клеток остеосаркомы LM8 (Tomonaga et al., 2012; Zhu et al., 2015). RNF31 ассоциируется с подтипом диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы с активированными клетками, подобными B-клеткам (Yang et al., 2014f; Grumati and Dikic, 2014). RNF31 ассоциируется с резистентностью к цисплатину при раке яичника (Mackay et al., 2014).

О снижении уровня RNF40 в сравнении с нормальным семенником сообщалось при семиноме мужских половых клеток. Другими исследователями наблюдался также низкий уровень RNF40 при колоректальном раке (Chernikova et al., 2012; Tarcic et al., 2016). Более того, потеря RNF40 сильно замедляла рост клеток рака предстательной железы (Jaaskelainen et al., 2012).

Недавно была идентифицирована мутация гена RQCD1 при меланоме. Кроме того, избыточная экспрессия RQCD1 была выявлена в препаратах ткани рака молочной

железы, а также в клеточных линиях рака молочной железы (Ajiro et al., 2009; Wong et al., 2015). В линиях клеток молочной железы белок RQCD1, как было продемонстрировано, взаимодействует с белками GIGYF1 и GIGYF2, которые задействованы в регуляции активации Akt. Кроме того, нокдаун RQCD1 приводил к снижению уровня фосфорилирования Akt, которое индуцировалось стимуляцией эпидермального фактора роста (Ajiro et al., 2009; Ajiro et al., 2010).

В одной из недавних работ продемонстрировано, что избыточная экспрессия RTN2 в линиях клеток рака молочной железы человека индуцирует резистентность к эстрогенам (Near et al., 2007; Makkinje et al., 2009).

Избыточная экспрессия RTN3 была выявлена в слюне пациентов, страдающих плоскоклеточным раком полости рта. Аналогично, повышенные уровни RTN3 были обнаружены в сыворотке пациентов с эпителиальной карциномой яичника на всех стадиях, но, в частности, он был самым высоким на стадии III. Высокие уровни RTN3 наблюдались другими авторами при лейкозе и раке мочеполовой системы (Mitchell et al., 1988; Dunzendorfer et al., 1980; Chen et al., 2009c; Jessie et al., 2013). Кроме того, было показано, что RTN3 в системе кровообращения значимо ассоциируется со стадией опухоли и выживаемостью пациентов с эпителиальной карциномой яичника (Zhao et al., 2007).

Как было показано, уровень SAMD9 понижен при раке молочной железы, раке толстой кишки, немелкоклеточном раке легких и фиброматозе (Ma et al., 2014; Li et al., 2007). SAMD9 ассоциируется с инвазией, миграцией и пролиферацией в линии клеток H1299 немелкоклеточного рака легких, инвазией лимфатических узлов и метастазами при плоскоклеточной карциноме пищевода и миелоидных лейкозах (Nagamachi et al., 2013; Tang et al., 2014b; Ma et al., 2014).

Было продемонстрировано, что уровень SAMSN1 повышен при мультиформной глиобластоме (Yan et al., 2013c). Уровень SAMSN1, как было показано, снижен при гепатоклеточной карциноме, множественной миеломе и в клеточной линии Calu-6 крупноклеточной карциномы легких (Noll et al., 2014; Sueoka et al., 2015; Yamada et

al., 2008). SAMSN1 ассоциируется с ассоциированным с язвенным колитом раком и острым миелолейкозом (Watanabe et al., 2011; Claudio et al., 2001). SAMSN1 ассоциируется с более коротким периодом общей выживаемости и выживаемостью без рецидивов при гепатоклеточной карциноме и низкой общей выживаемостью при мультиформной глиобластоме (Yan et al., 2013c; Sueoka et al., 2015). SAMSN1 является независимым прогностическим фактором прогрессирования гепатоклеточной карциномы и потенциальным прогностическим маркером множественной миеломы (Ni et al., 2012; Sueoka et al., 2015).

Повышенный уровень SCARA3, как было показано, наблюдался при карциноме яичника/первичной перитонеальной карциноме (Bock et al., 2012). SCARA3 является предсказательным фактором прогрессирования множественной миеломы и ее ответа на терапию (Brown et al., 2013).

Метилирование SCNN1A было обнаружено в клеточных линиях молочной железы, а также при нейробластоме. В одном из недавних исследований предполагается, что SCNN1A может быть задействован в этиологии опухолей мужских половых клеток, поскольку ретиноевая кислота подавляет онкогенность клеток эмбриональной карциномы (Giuliano et al., 2005; Roll et al., 2008; Caren et al., 2011). При использовании модели пропорциональных рисков Кокса исследователи показали, что SCNN1A может предсказать прогноз для пациентов с аденокарциномой (Endoh et al., 2004).

61A1 ассоциируется с раком предстательной железы (Bull et al., 2001).

Было продемонстрировано, что уровень SEC61G повышен при раке желудка (Tsukamoto et al., 2008). SEC61G ассоциируется с глиомами (Neidert et al., 2013).

SESN3 описывали как уникальный клеточный ингибитор комплекса 1 mTOR (Vakana et al., 2013). Сообщалось, что SESN3 индуцируется за счет супрессора опухоли FOXO3 в контексте детоксикации активных форм кислорода (Hagenbuchner and Ausserlechner, 2013). Подавление SESN3, как было показано, индуцируется за счет

онкогенного Ras в контексте регуляции активных форм кислорода после пролиферации клеток (Zamkova et al., 2013). Как было продемонстрировано, SESN3 регулируется геном-супрессором опухоли p53 при опосредованной фактором роста нервных клеток дифференциации линии клеток PC12 (Brynczka et al., 2007). Было продемонстрировано, что метилирование CpG-островков SESN3 5' является новым маркером, специфическим для рака эндометрия. (Zighelboim et al., 2007).

SETDB1 был идентифицирован исследователями как новый онкоген в модели меланомы данио-рерио, а также при раке легких человека. Кроме того, избыточная экспрессия SETDB1 была выявлена при немелкоклеточном раке легких, раке предстательной железы и глиоме (Ceol et al., 2011; Rodriguez-Paredes et al., 2014; Spyropoulou et al., 2014; Sun et al., 2014d; Sun et al., 2015f). Видимо, SETDB1 способен положительно стимулировать активность сигнального пути WNT-бета-катенина (Sun et al., 2015f). Помимо этого, нокдаун SETDB1 за счет миРНК ингибировал рост, инвазию, миграцию клеток рака предстательной железы, снижал образование колоний и индуцировал блокировку клеточного цикла (Sun et al., 2014d).

Как было показано, уровень SGPP2 понижен при обогащенных сфингозин-1-фосфатом глиобластомах (Abuhusain et al., 2013). Как было продемонстрировано, SGPP2 является NF-kB-зависимым геном, который, таким образом, может быть потенциальным новым элементом в провоспалительных сигнальных реакциях (Mechtcheriakova et al., 2007).

Было продемонстрировано, что уровень SH3GLB2 повышен при метастазах рака предстательной железы (Fasso et al., 2008).

SHISA5 ассоциируется с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Ghosh et al., 2008).

Повышенный уровень экспрессии SIGLEC1 наблюдается при лимфоме маргинальной зоны селезенки, а также при связанной с ВИЧ саркоме Капоши.

Другими авторами было обнаружено, что мутации гена SIGLEC1 связаны с развитием протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (Zhou et al., 2012a; Cornelissen et al., 2003; Marmey et al., 2006). Повышенные уровни экспрессии SIGLEC1 коррелировали с лучшим прогнозом для пациентов, страдающих колоректальной карциномой и злокачественной меланомой (Ohnishi et al., 2013; Saito et al., 2015).

Как было показано, в линии клеток A549 аденокарциномы легких SIN3A ассоциируется с инвазией (Das et al., 2013b). SIN3A ассоциируется с раком молочной железы (Ellison-Zelski and Alarid, 2010). Было продемонстрировано, что уровень SIN3A понижен при немелкоклеточном раке легких (Suzuki et al., 2008).

Избыточная экспрессия SKIL наблюдалась в линиях клеток рака молочной железы, линиях клеток аденокарциномы легких, при меланоме и остеосаркоме. Другими исследователями сообщалось, что SKIL был амплифицирован при первичных плоскоклеточных карциномах пищевода (Imoto et al., 2001; Zhang et al., 2003; Zhu et al., 2007). При раке молочной железы пониженная экспрессия SKIL ассоциировалась с более долгим периодом выживаемости без отдаленного метастазирования у эстроген-рецептор-положительных пациентов (Zhang et al., 2003).

В одном из исследований было выявлено, что наиболее высокие уровни мРНК SLC15A2 наблюдаются в линии клеток LNCaP рака предстательной железы по сравнению с клетками PC-3 и DU145. Другими авторами сообщалось, что геномные варианты гена SLC15A2 могли ассоциироваться с ответом на сорафениб у пациентов, страдающих гепатоклеточной карциномой (Tai et al., 2013; Lee et al., 2015).

SLC15A3 ассоциируется с колоректальным раком (Zhou et al., 2013a). SLC15A3, как было показано, ассоциируется с раком предстательной железы в линиях клеток LNCaP, DU-145, PC-3 и MDA2b рака предстательной железы (Ibragimova et al., 2010).

О пониженном уровне SLC16A2 сообщалось для медуллярных карцином щитовидной железы по сравнению с неопухолевой тканью щитовидной железы (Hudson et al., 2013).

В одной из работ было продемонстрировано, что экспрессия SLC25A14 значимо и отрицательно ассоциируется с опухолями молочной железы человека в постменопаузе с низким соотношением ЭР-альфа/ЭР-бета. Другими исследователями наблюдались повышенные уровни SLC25A14 в клеточных линиях рака молочной железы с низким соотношением ЭР-альфа/ЭР-бета. Помимо этого, высокие уровни SLC25A14 были обнаружены в клетках рака толстой кишки, коррелировавшие с нарушением функции митохондрий (Santandreu et al., 2009; Nadal-Serrano et al., 2012; Sastre-Serra et al., 2013).

Уровень SLC28A3, как было показано, понижен при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a). SLC28A3 ассоциируется с клиническим исходом при метастатическом раке молочной железы после химиотерапии препаратами паклитаксел и гемцитабин, общей выживаемостью после лечения гемцитабином немелкоклеточного рака легких и общей выживаемостью после радиохимиотерапии на основе гемцитабина аденокарциномы поджелудочной железы (Li et al., 2012c; Lee et al., 2014b; Marechal et al., 2009). SLC28A3 ассоциируется с резистентностью к флударабину при хроническом лимфоцитарном лейкозе и лекарственной резистентностью при Т-клеточном лейкозе (Karim et al., 2011; Fernandez-Calotti et al., 2012).

SLC29A3 ассоциируется с общей выживаемостью пациентов с немелкоклеточным раком легких, прошедших курс химиотерапии на основе гемцитабина, и общей выживаемостью пациентов с раком поджелудочной железы, прошедших лечение аналогами нуклеозидов (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a; Chen et al., 2014f). SLC29A3 является потенциальным прогностическим биомаркером для пациентов с распространенной формой немелкоклеточного рака легких, получавших гемцитабин (Chen et al., 2014f).

Экспрессия SLC34A2 существенно различалась в хирургически удаленных образцах немелкоклеточного рака легких и нормальных тканях. Кроме того, низкие уровни экспрессии SLC34A2 были выявлены в линиях клеток аденокарциномы легких. Другими авторами было продемонстрировано, что SLC34A2 может быть мишенью MX35 – антитела, разработанного для лечения рака яичника (Yin et al., 2008; Yang et al., 2014c; Wang et al., 2015k). Более того, повышение уровня SLC34A2 в линиях клеток аденокарциномы легких было в состоянии существенно ингибировать жизнеспособность и инвазию клеток *in vitro* (Wang et al., 2015k). С другой стороны, пониженная экспрессия SLC34A2 сенсибилизировала стволовые клетки рака молочной железы к доксорубицину за счет сигнального пути SLC34A2-Bmi1-ABCC5 (Ge et al., 2015).

SLC35B3 ассоциируется с колоректальной карциномой (Kamiyama et al., 2011). Как было продемонстрировано, SLC35B3 ассоциируется с резистентностью к химиотерапии рака яичника (Cheng et al., 2010).

SLC35E1, как было показано, ассоциируется с ответом на неоадъювантную химиолучевую терапию при карциноме прямой кишки (Rimkus et al., 2008).

О снижении уровня SLC35E2 сообщалось при нейробластоме (Thorell et al., 2009).

Транскрипты SLC35E2B демонстрировали существенно более низкую экспрессию при неблагоприятных случаях нейробластом (Thorell et al., 2009).

Избыточная экспрессия SLC4A2 наблюдалась при раке толстой кишки и гепатоклеточной карциноме. С другой стороны, уровень экспрессии SLC4A2 был понижен при раке желудка (Wu et al., 2006; Yang et al., 2008b; Song et al., 2012). При раке толстой кишки повышенные уровни SLC4A2 коррелировали с неблагоприятным прогнозом (Song et al., 2012). Помимо этого, ингибирование экспрессии SLC4A2 снижало жизнеспособность клеток, блокировало клеточный

цикл в фазе sub-G1, и индуцировало апоптоз клеток в слабо дифференцированных клетках гепатоклеточной карциномы (Hwang et al., 2009).

SLC7A8 ассоциируется с лейомиомой (Xia et al., 2010; Luo et al., 2009). Как было продемонстрировано, в вариантах линии клеток W1 рака яичника SLC7A8 ассоциируется с лекарственной резистентностью (Januchowski et al., 2013). Уровень SLC7A8, как было показано, повышен в линии клеток T-47D эстроген-рецептор-альфа-положительного рака молочной железы (Thakkar et al., 2010).

В нескольких публикациях сообщалось о повышении уровня экспрессии мРНК и белка SMARCC1 при раке предстательной железы, колоректальном раке и интраэпителиальной неоплазии шейки матки. Напротив, экспрессия белка SMARCC1 в линиях клеток рака яичника обнаружена не была (Shadeo et al., 2008; Heeboll et al., 2008; Andersen et al., 2009; DelBove et al., 2011). Кроме того, избыточная экспрессия SMARCC1 ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом и рецидивами при колоректальном раке (Andersen et al., 2009). Исследователи показали, что метилирование SMARCC1 в аргининовом остатке R1064 влияет на способность к образованию колоний клеток MCF7 рака молочной железы. Более того, по-видимому, эта модификация полностью зависит от CARM1 (Wang et al., 2014e).

SLCSMCHD1 ассоциируется с раком кроветворных клеток (Leong et al., 2013).

Было продемонстрировано, что уровень SMG1 повышен при раке поджелудочной железы (Wang et al., 2015d). Уровень SMG1, как было продемонстрировано, понижен при гепатоклеточной карциноме (Han et al., 2014). Было показано, что в линиях клеток рака поджелудочной железы и линии клеток H1299 рака легких SMG1 ассоциируется с чувствительностью к химиотерапевтическим средствам гемцитабин и цисплатин и с резистентностью к сорафенибу – в клеточных линиях гепатоклеточной карциномы (Xia et al., 2011; Nam et al., 2014; Wang et al., 2015d). SMG1 ассоциируется с острым миелолейкозом (Du et al., 2014a). SMG1

ассоциируется с низкой общей выживаемостью при гепатоклеточной карциноме (Han et al., 2014).

Было показано, что SMPD4 ассоциируется с клеточной реакцией на стресс, повреждением ДНК и активацией пути p53, и, как было показано, регуляция его экспрессии нарушена при нескольких видах первичных опухолей. (Corcoran et al., 2008).

Уровень SND1, как было показано, повышен при немелкоклеточном раке легких, раке молочной железы, раке толстой кишки, гепатоклеточной карциноме, глиоме и раке предстательной железы (Cappellari et al., 2014; Emdad et al., 2015; Yu et al., 2015a; Zagryazhskaya et al., 2015). SND1 ассоциируется с химиорезистентностью немелкоклеточного рака легких (Zagryazhskaya et al., 2015). SND1 ассоциируется с раком предстательной железы, первичной злокачественной меланомой кожи и метастазами при злокачественной меланоме кожи (Sowalsky et al., 2015; Sand et al., 2012). SND1 ассоциируется с миграцией и инвазией при гепатоклеточной карциноме (Santhekadur et al., 2014). SND1 ассоциируется с более коротким периодом выживаемости и неблагоприятным прогнозом при раке толстой кишки (Wang et al., 2012b). SND1 – это многообещающий биомаркер рака предстательной железы (Kuruma et al., 2009).

SNRPE экспрессировался в избытке при гепатоклеточной карциноме, как и при раке предстательной железы высокой степени злокачественности (Jia et al., 2011; Anchi et al., 2012; Xu et al., 2015c). Кроме того, повышенные уровни SNRPE коррелировали с худшим прогнозом у пациентов с раком легких (Valles et al., 2012). миРНК-опосредованное истощение SNRPE приводило к снижению жизнеспособности клеток в клеточных линиях рака молочной железы, легких и меланомы (Quidville et al., 2013).

В исследованиях обнаружены высокие уровни сыворотки SORL1 у пациентов с фолликулярной лимфомой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и периферической Т-клеточной лимфомой по сравнению со здоровыми индивидами

контрольной группы. В другом сообщении также наблюдались высокие уровни SORL1 у пациентов с острым лейкозом, тогда как пациенты с острым миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом в период ремиссии демонстрировали существенно пониженные уровни SORL1. Кроме того, пониженный уровень SORL1 наблюдался также при астроцитомах высокой степени злокачественности (MacDonald et al., 2007; Sakai et al., 2012; Bujo, 2012; Fujimura et al., 2014).

Избыточная экспрессия SOS1 была обнаружена у пациентов-египтян, страдающих раком мочевого пузыря, а также в эпителиальных клетках рака предстательной железы. В другом сообщении миссенс-мутации SOS1 были идентифицированы в единственной опухоли поджелудочной железы, одной аденокарциноме легких и клеточной линии Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Zekri et al., 2015; Swanson et al., 2008; Timofeeva et al., 2009). В клетках рака предстательной железы истощение SOS1 приводило к снижению пролиферации, миграции инвазии клеток (Timofeeva et al., 2009).

Было продемонстрировано, что уровень SOX17 снижен при раке молочной железы, карциноме полового члена, гепатоклеточной карциноме, остром миелолейкозе и плоскоклеточной карциноме пищевода (Kuo et al., 2014; Tang et al., 2014a; Yang et al., 2014b; Kuasne et al., 2015; Fu et al., 2015). SOX17 ассоциируется с раком яичника, олигодендроглиомой, меланомой, папиллярной карциномой щитовидной железы и раком желудка (Oishi et al., 2012; Li et al., 2012b; Lu et al., 2014a; Li et al., 2014b; Du et al., 2015b). SOX17 ассоциируется с плохой выживаемостью без признаков заболевания и общей выживаемостью при раке молочной железы, прогрессированием и плохой выживаемостью пациентов с меланомой, более коротким периодом выживаемости при остром миелолейкозе и общей выживаемостью при раке желудка (Balgkouranidou et al., 2013; Tang et al., 2014a; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015). SOX17 является полезным прогностическим биомаркером рака молочной железы, меланомы, рака половых клеток и плоскоклеточной карциномы пищевода (Kuo et al., 2014; van der Zwan et al., 2015; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015).

Повышенный уровень SP140, как было показано, наблюдался при плоскоклеточной карциноме гортан (Zhou et al., 2007). SP140 ассоциируется с хроническим лимфоцитарным лейкозом, множественной миеломой и острым промиелоцитарным лейкозом (Bloch et al., 1996; Lan et al., 2010; Kortum et al., 2015).

Как было показано, уровень SPG11 понижен в линии клеток HSC45-M2 рака желудка в ответ на лечение антителами, конъюгированными с альфа-излучателем (213)Bi, и может быть потенциальной новой мишенью для селективного уничтожения опухолевых клеток (Seidl et al., 2010).

Повышенный уровень экспрессии и активность SPLTC1 была выявлена в злокачественных тканях и ткани рака эндометрия (Carton et al., 2003; Knapp et al., 2010). Более того, SPTLC1 может использоваться как потенциальная терапевтическая мишень в целях снижения резистентности к иматинибу в BCR-ABL-положительных клетках лейкоза (Taouji et al., 2013).

SPTLC3 ассоциируется с инвазивной формой микропапиллярной карциномы молочной железы (Gruel et al., 2014).

Было продемонстрировано, что SRGAP1 ассоциируется с мультиформной глиобластомой в линиях клеток U87-IM3 и U251-IM3, семейными формами немедуллярной аденокарциномы щитовидной железы, папиллярной карциномой щитовидной железы и эпителиальным раком яичника (He et al., 2013; Chen et al., 2014c; Pereira et al., 2015; Koo et al., 2015b).

Было продемонстрировано, что уровень STARD10 повышен при раке молочной железы (Olayioye et al., 2005). STARD10 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы (Murphy et al., 2010).

Исследователи установили, что однонуклеотидные полиморфизмы, а также мутации гена STAT6, задействованы в развитии рака шейки матки и фолликулярной

лимфомы. Более того, избыточная экспрессия STAT6 была отмечена в солитарной фиброзной опухоли, раке предстательной железы и толстой кишки (Ni et al., 2002; Li et al., 2008a; Yoshida et al., 2014; Zhang et al., 2014g; Yildiz et al., 2015). Другими авторами сообщалось, что в клетках HT-29 рака толстой кишки нокдаун STAT6 вызывает ингибирование клеточной пролиферации, блокировку клеточного цикла в фазе G1/S и апоптоз. Напротив, нефосфорилированный STAT6 повышает экспрессию COX-2, тем самым предохраняя от апоптоза клетки немелкоклеточного рака легких (Zhang et al., 2006; Cui et al., 2007).

Нарушение регуляции экспрессии STK17A ассоциируется с различными видами рака. Пониженный уровень экспрессии при раке шейки матки и колоректальном раке связан с проапоптотическим характером STK17A, связанным с прогрессированием опухоли. При глиобластоме и раке головы и шеи STK17A экспрессируется в избытке в зависимости от степени злокачественности, возможно, в результате воздействия других относящихся к опухоли сигнальных путей, таких как TGF-бета (Mao et al., 2013a; Thomas et al., 2013; Park et al., 2015; Bandres et al., 2004). STK17A является непосредственной мишенью гена-супрессора опухоли p53 и модулятором уровня активных форм кислорода (АФК) (Kerley-Hamilton et al., 2005; Mao et al., 2011).

Гиперметилирование STK3 было обнаружено при саркоме мягких тканей, тогда как при плоскоклеточной карциноме головы и шеи оно было наблюдалось реже. Другими исследователями сообщалось, что потеря STK3 приводит к развитию гепатоклеточной карциномы (Seidel et al., 2007; Zhou et al., 2009; Steinmann et al., 2009).

Было продемонстрировано, что STK35 регулирует CDKN2A и ингибирует переход от G1 к S-фазе в эндотелиальных клетках, таким образом, играя роль в связи клеточного цикла и миграции эндотелиальных клеток (Goyal et al., 2011).

STK38 ассоциируется с B-клеточной лимфомой (Bisikirska et al., 2013). STK38, как было показано, ассоциируется с радиочувствительностью в линии клеток HeLa рака

шейки матки (Enomoto et al., 2013). Было продемонстрировано, что уровень STK38 понижен при раке желудка (Cui et al., 2005).

Было продемонстрировано, что уровень STK38L понижен при опухолях кожи человека (Hummerich et al., 2006). STK38L ассоциируется с глиомой (Deng et al., 2005).

STRADA является регуляторным партнером гена-супрессора опухоли LKB1 (Sun et al., 2015a). Было показано, что STRADA играет роль в пролиферации и жизнеспособности клеток линии LNCaP рака предстательной железы и, таким образом, может быть новой мишенью лекарственных препаратов при раке предстательной железы (Dahlman et al., 2012). Как было показано, STRADA задействован в пролиферации клеток и развитии резистентности к цисплатину в клеточных линиях медуллобластомы (Guerreiro et al., 2011). Было продемонстрировано, что уровень STRADA повышен при медуллобластоме (Guerreiro et al., 2011). Было продемонстрировано, что STRADA является антигеном рака молочной железы (Scanlan et al., 2001).

Избыточная экспрессия STX1A была выявлена при раке молочной железы, а также при мелкоклеточной карциноме легких. В недавних работах STX1A был идентифицирован в качестве мишени терапии метастатической остеосаркомы (Graff et al., 2001; Diao et al., 2014; Fernandez-Nogueira et al., 2016). В исследованиях было обнаружено, что экспрессия STX1A значимо ассоциировалась с более короткой общей выживаемостью и выживаемостью без отдаленных метастазов в разных подтипах рака молочной железы (Fernandez-Nogueira et al., 2016). Ингибирование STX1A снижало уровень пролиферации и способность к миграции клеток глиобластомы (Ulloa et al., 2015).

STYXL1 ассоциируется с семейной формой саркомы Юинга (Siligan et al., 2005).

Уровень экспрессии SVIL существенно понижен в ткани рака предстательной железы, в основном, за счет метилирования промотора (Vanaja et al., 2006). SVIL

регулирует выживаемость клеток за счет контроля уровней p53. Экспрессия SVIL необходима для перекрестных взаимодействий между сигнальными путями выживаемости и клеточной подвижности (Fang and Luna, 2013).

Исследователи наблюдали амплификации, увеличение числа копий и избыточную экспрессию мРНК TAF2 при серозном раке яичника высокой степени злокачественности (Ribeiro et al., 2014).

Об амплификациях, увеличении числа копий или повышении уровня мРНК TAF4B сообщается при серозном раке яичника высокой степени злокачественности (Ribeiro et al., 2014). Кроме того, TAF4B совместно с AP-1 способен регулировать ген-мишень интегрин-альфа 6, задействованный в эпителиально-мезенхимальном переходе, изменяя, следовательно, связанные с раком миграционные свойства (Kalogeropoulou et al., 2010).

Было продемонстрировано, что уровень TANC2 повышен при раке молочной железы (Mahmood et al., 2014).

Однонуклеотидные полиморфизмы, а также потеря гена TAP1, видимо, причастны к развитию определенных видов рака, таких как меланома, карцинома шейки матки, колоректальный рак и плоскоклеточная карцинома головы и шеи. С другой стороны, повышение уровня TAP1 наблюдается при раке легких и серозной карциноме яичника (Yang et al., 2003; Meissner et al., 2005; Vermeulen et al., 2007; Yamauchi et al., 2014; Zhang et al., 2015g; Nymoen et al., 2015). Кроме того, экспрессия TAP1 значимо ассоциируется со степенью злокачественности опухоли, клинической стадией, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования у пациентов, больных раком предстательной железы (Tahara et al., 2015). При раке легких потеря экспрессии TAP1 ингибировала клеточную пролиферацию и вызывала блокировку клеточного цикла вне зависимости от p53 (Zhang et al., 2015g).

В некоторых исследованиях не была установлена ассоциация между полиморфизмом гена TAP2 и почечноклеточной карциномой и раком шейки матки. Напротив, другими исследователями наблюдалась корреляция между полиморфизмом гена TAP2 и предрасположенностью к хроническому лимфоидному лейкозу. Кроме того, уровень экспрессии TAP2 был снижен при карциноме молочной железы, раке желудка, мелкоклеточной карциноме легких и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (Restifo et al., 1993; Vitale et al., 1998; Kang et al., 2000; Hodson et al., 2003; Kordi Tamandani et al., 2009; Bandoh et al., 2010; Ozbas-Gerceker et al., 2013).

Как было показано, TCERG1 выполняет функцию транскрипционного корегулятора DACH1, фактора транскрипции, который, как было показано, ассоциируется с различными видами рака (Zhou et al., 2010).

Регуляция экспрессии TELO2 нарушена при различных видах рака, включая лейкозы, рак молочной железы и назофарингеальную карциному (He et al., 2007; Sang et al., 2015; Kawagoe et al., 2004). Избыточная экспрессия TELO2 сокращает продолжительность клеточного цикла, гиперсенсибилизирует клетки к апоптозу и увеличивает длину теломеров. Ингибирование экспрессии TELO2 обратимо останавливает клеточный цикл (Jiang et al., 2003). Активированный TELO2 необходим для стабильности белков семейства PIKK, таких как mTOR, ATM, ATR и SMG-1. TELO2 играет важную роль в регуляции трансляции, роста клеток и сигнальных путях повреждения ДНК (Kaizuka et al., 2010; Horejsi et al., 2010).

Уровень TET3 , как было показано, понижен при гепатоклеточной карциноме, колоректальном раке и раке желудка (Rawluszko-Wieczorek et al., 2015; Sajadian et al., 2015; Du et al., 2015a). Было продемонстрировано, что уровень TET3 повышен при диффузной глиоме ствола головного мозга (Ahsan et al., 2014). TET3, как было показано, ассоциируется с гипоксией опухоли, злокачественностью опухоли и неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы (Wu et al., 2015). Было продемонстрировано, что TET3 ассоциируется с сигнальным путем TNFальфа-p38-MAPK (Wu et al., 2015). TET3 описывали как регулятор 5-гидроксиметилирования,

эпигенетической модификации, ассоциирующейся с злокачественными опухолями. При лейомиоме эпигенетический дисбаланс уровня 5-гидроксиметилирования описывали как результат повышения уровня TET3, что, возможно, может привести к открытию новых терапевтических мишеней при лейомиоме (Navarro et al., 2014). Было продемонстрировано, что TET3 имеет повторные мутации при раке толстой кишки и может представлять собой потенциальную возможность для терапевтического вмешательства (Seshagiri et al., 2012). TET3 описывали как потенциальный регулятор модификации гистонов и сигнальных путей WNT при миелодиспластических синдромах и остром миелолейкозе (Gelsi-Boyer et al., 2009).

Избыточная экспрессия TFAP2C была обнаружена при карциномах молочной железы, а также при опухолях мужских половых клеток (Turner et al., 1998; Hoei-Hansen et al., 2004). Сообщалось, что TFAP2C индуцирует экспрессию p21, блокирует клеточный цикл и подавляет рост опухоли в клетках карциномы молочной железы (Li et al., 2006).

Снижение уровня экспрессии TFDP2 наблюдали в тканях папиллярной карциномы человека, тогда как в других работах сообщалось об избыточной экспрессии TFDP2 при гепатоклеточной карциноме по сравнению с нормальными тканями печени. Более того, варианты TFDP2 связывали с раком яичника (Liu et al., 2003; Lapouge et al., 2005; Cunningham et al., 2009).

TH1L, возможно, играет важную роль в регуляции пролиферации и инвазии при раке молочной железы человека, и он мог бы быть потенциальной мишенью в лечении рака молочной железы человека (Zou et al., 2010).

Некоторые исследователи сообщали об избыточной экспрессии белка и мРНК TIMELESS при гепатоклеточной карциноме, а также при колоректальном раке, раке шейки матки, раке легких и раке предстательной железы. С другой стороны, в другом исследовании сообщалось о снижении уровня TIMELESS при гепатоклеточных карциномах. Более того, однонуклеотидный полиморфизм гена TIMELESS не ассоциировался с риском развития рака предстательной железы, но

коррелировал с риском возникновения рака молочной железы (Lin et al., 2008b; Fu et al., 2012; Mazzoccoli et al., 2011; Yoshida et al., 2013; Mao et al., 2013b; Markt et al., 2015; Elgohary et al., 2015). При раке легких повышенные уровни TIMELESS ассоциировались с низкой общей выживаемостью (Yoshida et al., 2013).

Избыточная экспрессия и эпигенетическая инактивация TLE1 были обнаружены при различных видах рака, включая опухоли легких, синовиальную саркому, злокачественную мезотелиому, лейкоз и лимфому (Allen et al., 2006; Fraga et al., 2008; Matsuyama et al., 2010; Seo et al., 2011; Rekhi et al., 2012). Кроме того, TLE1 подавляет апоптоз, вызванный доксорубицином в клетках синовиальной саркомы. В клеточных линиях рака легких TLE1 был в состоянии усиливать эпителиально-мезенхимальный переход за счет подавления гена-супрессора опухоли E-кадхерина (Seo et al., 2011; Yao et al., 2014b). Кроме того, сделано наблюдение, что трихостатин A существенно ингибирует канцерогенез в легких у трансгенных по TLE1 мышей (Liu et al., 2015c).

Избыточная экспрессия TLE3 наблюдается при некоторых злокачественных менингиомах по сравнению с доброкачественными и атипическим и менингиомами. Другими авторами сообщалось о повышенных уровнях экспрессии сплайс-изоформы TLE3 при опухолях предстательной железы, а также в линиях клеток опухоли предстательной железы (Cuevas et al., 2005; Nakaya et al., 2007). В исследованиях было выявлено, что уровни мРНК TLE3 имеют предсказательную силу для выживаемости без прогрессирования у пациентов с раком молочной железы, получавших тамоксифен. Напротив, другими исследователями сообщалось, что экспрессия TLE3 не представляет собой жизнеспособный биомаркер получения пользы от лечения таксанами при раке молочной железы. В другом сообщении было продемонстрировано, что экспрессия TLE3 предсказывает благоприятный ответ на схемы химиотерапии на основе таксана при карциноме яичника (van et al., 2009; Samimi et al., 2012; Bartlett et al., 2015).

В недавних работах была выявлена миссенс-мутация гена TLE4 при остром миелолейкозе. В других исследованиях показана избыточная экспрессия TLE4 при

колоректальном раке, а также при аденомах (Greif et al., 2011; Ruebel et al., 2006; Wang et al., 2016a). При колоректальном раке повышенные уровни TLE4 коррелировали с более высокой стадией по классификации Дюка, метастазами в лимфатические узлы и неблагоприятным прогнозом при колоректальном раке (Wang et al., 2016a). По-видимому, избыточная экспрессия miR-93 отрицательно регулирует экспрессию мРНК и белка TLE4 (Yu et al., 2011).

В предыдущих исследованиях избыточная экспрессия TLN1 была обнаружена в нескольких опухолях, включая рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному полости рта, серозную карциному яичника и назофарингеальную карциному (Sakamoto et al., 2010; Lai et al., 2011; Tang et al., 2013; Xu et al., 2015d). Избыточная экспрессия TLN1 ассоциировалась со сниженной общей выживаемостью пациентов, страдающих плоскоклеточной карциномой полости рта (Lai et al., 2011). Видимо, фосфорилирование S425 TLN1 играет основную роль в активации интегрина бета-1, клеточной адгезии, миграции, инвазии и метастазировании клеток рака предстательной железы. Более того, повышенные уровни TLN1 коррелируют со снижением инвазии, миграции, а также пониженной злокачественностью в линиях клеток гепатоклеточной карциномы (Fang et al., 2014; Jin et al., 2015).

Уровень TLR7, как было продемонстрировано, повышен при раке поджелудочной железы, плоскоклеточной карциноме полости рта и гепатоклеточной карциноме (Mohamed et al., 2015; Ni et al., 2015; Grimmig et al., 2015). TLR7 ассоциируется с пролиферацией опухолевых клеток и химиорезистентностью при раке поджелудочной железы (Grimmig et al., 2015). Избыточная экспрессия TLR7 ассоциируется с неблагоприятным клиническим исходом и резистентностью к химиотерапии при раке легких и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточной карциноме полости рта (Ni et al., 2015; Dajon et al., 2015). TLR7 ассоциируется с раком мочевого пузыря (Cheng et al., 2014).

TMEM14C ассоциируется с выживаемостью при раке молочной железы (Burleigh et al., 2015). TMEM14C ассоциируется с резистентностью к тамоксифену в линии клеток ZR-75-1 молочной железы (Zarubin et al., 2005).

TMEM189-UBE2V1, изоформа 2 (Uev1B), как было показано, ассоциируется с убиквитином и Hrs, и избыточная экспрессия белка подавлет способность Hrs группироваться с раковоассоциированным белком EGFR (Duex et al., 2010).

TMPRSS13 кодирует члена семейства трансмембранных серинпротеаз II типа, который, как известно, выполняет функцию в развитии, гомеостазе, при инфекциях и в онкогенезе (RefSeq, 2002). TMPRSS13, как было показано, выполняет функцию протеазы, которая трансформирует фактор роста гепатоцитов (HGF), превращая pro-HGF в биологически активную форму HGF. Было показано, что HGF взаимодействует с онкогеном c-Met и ассоциируется с различными видами рака (Hashimoto et al., 2010).

TNFAIP2 кодирует TNF-альфа-индуцируемый белок 2, и предполагается, что он представляет собой ген-мишень ретиноевой кислоты при остром промиелоцитарном лейкозе (RefSeq, 2002). Полиморфизм TNFAIP2 rs8126 значимо ассоциируется с предрасположенностью к плоскоклеточной карциноме головы и шеи, раку желудка и плоскоклеточной карциноме пищевода. Более того, повышенный уровень мРНК и белка TNFAIP2 были обнаружены в опухолевых клетках назофарингеальной карциномы по сравнению с прилегающими нормальными тканями. Другими исследователями избыточная экспрессия TNFAIP2 наблюдалась в образцах глиомы (Chen et al., 2011; Liu et al., 2011; Xu et al., 2013c; Zhang et al., 2014b; Cheng et al., 2015b). Более того, избыточная экспрессия TNFAIP2 коррелировала с более коротким периодом выживаемости без отдаленных метастазов у пациентов с назофарингеальной карциномой (Chen et al., 2011).

Повышение уровня TNXB наблюдается при раке яичника и злокачественной мезотелиоме, тогда как в опухоли оболочки периферических нервов уровень TNXB существенно понижен. В недавней работе TNXB был выявлен в клеточных линиях

мультиформной глиобластомы (Levy et al., 2007; Yuan et al., 2009; Polisetty et al., 2011; Kramer et al., 2015). Исследования показали, что дефицит TNXB приводит к инвазии опухоли и метастазам за счет активации генов MMP2 и MMP9 (Matsumoto et al., 2001).

Низкие уровни TOB1 наблюдаются при раке желудка, легких и молочной железы. Другими авторами было показано, что мыши без TOB1 предрасположены к спонтанному образованию опухолей в различных тканях (Yoshida et al., 2003; Iwanaga et al., 2003; O'Malley et al., 2009; Zhang et al., 2015k). При раке желудка уровни цитоплазматической экспрессии TOB1 коррелировали с глубиной инвазии, степенью дифференциации и стадией по TNM (Zhang et al., 2015k). Со снижением уровня TOB1 увеличивалось метастазирование, инвазия и пролиферация клеток рака желудка (Li et al., 2015a).

В некоторых сообщениях показана высокая степень окрашивания TOMM20 при папиллярном раке щитовидной железы по сравнению с не пораженной раком тканью щитовидной железы. Другие исследователи наблюдали, что клетки эпителиального рака демонстрировали высокие уровни маркера митохондриальной мембраны TOMM20. Напротив, значимых различий в уровне экспрессии мРНК гена TOMM20 в ткани рака предстательной железы установлено не было (Whitaker-Menezes et al., 2011; Asmarinah et al., 2014; Curry et al., 2015). При раке желудка избыточная экспрессия TOMM20 коррелировала со снижением общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания (Zhao et al., 2014c).

Избыточная экспрессия TP53I3 была обнаружена при папиллярной карциноме щитовидной железы, резистентном к гемцитабину немелкоклеточном раке легких, тогда как его уровень был понижен при плоскоклеточной карциноме пищевода и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Более того, вариативность генотипов повторов (TGYCC)n промотора TP53I3 коррелировали с риском развития плоскоклеточной карциномы головы и шеи. Другими авторами сообщалось об ассоциации VNTR промотора TP53I3 с формированием инвазивного рака мочевого пузыря (Dadkhah et al., 2013; Ito et al., 2006; Guan et al., 2013; Zhu et al., 2013a; Zhang

et al., 2013a; Xu et al., 2015b). По наблюдениям исследователей, сайленсинг TP53I3 в линиях клеток папиллярной карциномы щитовидной железы приводил к снижению активности сигнального пути PI3K/AKT/PTEN (Xu et al., 2015b).

Перегруппировка TPR-MET была обнаружена в нескольких клеточных линиях, полученных из опухолей человека негематопоэтического происхождения, а также при карциноме желудка. В одном из исследований гибридный ген TPR-NTRK1 был обнаружен при колоректальном раке, тогда как гибридный ген TPR-ALK был замечен при аденокарциноме легких. Более того, о потери или делеции гена TPR сообщается для рака желудка (Soman et al., 1991; Soman et al., 1990; Cunningham et al., 1997; Yu et al., 2000; Choi et al., 2014; Creancier et al., 2015). В недавних работах было установлено, что истощение TPR ведет к блокировке клеточного цикла в фазе G0/G1, что, в свою очередь, индуцирует развитие фенотипа клеток, подобных стареющим, в линиях клеток опухоли (David-Watine, 2011).

Уровень TPX2, как было показано, повышен при гепатоклеточной карциноме, раке поджелудочной железы, раке шейки матки, медуллярном раке щитовидной железы, раке толстой кишки и раке предстательной железы (Vainio et al., 2012; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Jiang et al., 2014b; Miwa et al., 2015; Liang et al., 2015b). TPX2 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при гепатоклеточной карциноме, низкой общей выживаемостью и более низкой выживаемостью без признаков заболевания при серозном эпителиальном раке яичника высокой степени злокачественности, исходом для пациента и неблагоприятным прогнозом при плоскоклеточной карциноме пищевода, развитием и прогрессированием карциномы мочевого пузыря и низкой 5-летней выживаемостью при аденокарциноме легких (Li et al., 2013c; Yan et al., 2013a; Hsu et al., 2014; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015b). TPX2 ассоциируется с колоректальным раком, немелкоклеточным раком легких, плоскоклеточной карциномой головы и шеи, метастазами при ЭР-положительном раке молочной железы, метастазами при гепатоклеточной карциноме, метастазами и стадией заболевания при медуллярном раке щитовидной железы и метастазами при раке толстой кишки (Martens-de Kemp et al., 2013; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Huang et al., 2014c;

Geiger et al., 2014; Takahashi et al., 2015). TPX2 – это потенциальный биомаркер для постановки диагноза на ранних стадиях и прогноза при гепатоклеточной карциноме и прогноза при серозном эпителиальном раке яичника высокой степени злокачественности и раке толстой кишки (Wei et al., 2013; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015a).

TRIM6, как было показано, регулирует транскрипционную активность протоонкогена Myc (Sato et al., 2012b).

Было продемонстрировано, что в ответе контрольной точки формирования веретена TRIP13 способствует локализации Mad2 в несоединенных кинетохорах (Nelson et al., 2015). Избыточная экспрессия TRIP13 описывалась как важнейший признак раковых клеток, обладающих хромосомной нестабильностью (Wang et al., 2014d). Предполагалось, что преждевременный сайленсинг в митотической контрольной точке, вызванный избыточной экспрессией TRIP13, способствует развитию рака (Wang et al., 2014d). Было показано, что TRIP13 задействован в модулировании подвижности опухолевых клеток при раке молочной железы (Maurizio et al., 2016). Высокая экспрессия TRIP13 при плоскоклеточной карциноме головы и шеи, как было показано, ведет к образованию агрессивных, резистентных к лечению форм опухоли и усиленной репарации поврежденной ДНК и способствует подверженному ошибкам негомологичному объединению концов (Banerjee et al., 2014). TRIP13 описывали как предполагаемый маркер прогрессирования рака предстательной железы, который может использоваться для предсказания рецидива рака предстательной железы, если его использовать в комбинации с дооперационным уровнем ПСА и баллами по Глисону (Larkin et al., 2012). TRIP13 описывали как один из нескольких генов, свидетельствующих о большом количестве изменений числа копий в геноме при немелкоклеточном раке легких ранних стадий (Kang et al., 2008a).

В недавних исследованиях TRPS1 приписывается роль в нескольких видах рака человека, таких как рак молочной железы, рак толстой кишки, остеосаркома, лейкоз, рак эндометрия и рак предстательной железы (Chang et al., 2004; Asou et

al., 2007; Chen et al., 2010; Liang et al., 2012a; Hong et al., 2013; Li et al., 2015f). Более того, экспрессия TRPS1 значимо коррелировала с улучшением выживаемости у пациентов с раком молочной железы (Chen et al., 2010). Кроме того, избыточная экспрессия TRPS1 вызывает ангиогенез, влияя на экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста при раке молочной железы (Hu et al., 2014).

Мутации гена TRRAP были обнаружены при колоректальном раке и меланоме, тогда как при раке щитовидной железы и яичника мутации гена TRRAP отсутствовали (Wei et al., 2011; Murugan et al., 2013; Mouradov et al., 2014; Zou et al., 2015). Кроме того, нокдаун TRRAP приводил к снижению самообновления в культуре клеток, вызывающих опухоль головного мозга, и сенсибилизировал клетки к вызванному темозоломидом апоптозу (Wurdak et al., 2010).

Однонуклеотидный полиморфизм гена TSC2 значимо ассоциировался с раком толстой кишки. Более того, снижение уровня TSC2 наблюдалось у пациентов, страдающих гепатоклеточной карциномой и острым миелолейкозом. В одном случае мутация гена TSC2, видимо, была причиной нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Другими авторами повышенные уровни фосфорилированного TSC2 были отмечены при немелкоклеточной карциноме легких (Xu et al., 2009; Yoshizawa et al., 2010; Slattery et al., 2010; Bombardieri et al., 2013; Huynh et al., 2015). В недавних работах продемонстрировано, что экспрессия TSC2 в клетках ERC-18 повышает чувствительность к апоптозу, вызываемому OKA и ингибитором LY294002 фосфатидилинозитол-3' киназы (Kolb et al., 2005).

TSEN15 является мишенью миРНК-449a, которая действует как супрессор опухоли в нейробластоме. TSEN15 играет важную роль в опосредовании функции миРНК-449a, вызывающей дифференциацию (Zhao et al., 2015c). TSEN15 ассоциируется с потенциалом для дифференциации клеток в зародышевых клетках бедра человека (Mirmalek-Sani et al., 2009).

Уровень TSGA13, как было показано, понижен в большинстве тканей карциномы человека по сравнению с прилегающими нормальными тканями за исключением

глиобластомы и рака легких Следовательно, скорее всего, имеется ассоциация между TSGA13 и злокачественностью опухоли (Zhao et al., 2015a).

Нарушение регуляции экспрессии TUBA1A и некоторых других генов, вызванное хромосомными перестройками в трансформированных облучением и онкогенных клеточных линиях молочной железы, возможно, отражает ранние стадии молекулярных процессов при развитии опухоли молочной железы (Unger et al., 2010). При использовании сравнительного протеомного анализа распространенной карциномы серозного эпителия яичника TUBA1A был идентифицирован как один из потенциальных прогностических факторов химиорезистентности (Kim et al., 2011c).

Дифференцированная экспрессия TUBA1B в комбинации с экспрессией некоторых других генов ассоциировалась с прогнозом при лимфоме из клеток мантийной зоны, предсказанием рецидива среди пациентов с колоректальным раком II стадии и различением увеальных меланом с последующим метастазированием и без него (Blenk et al., 2008; Agesen et al., 2012; Linge et al., 2012). Экспрессия TUBA1B была повышена в тканях гепатоклеточного рака и пролиферирующих клетках гепатоклеточного рака. Повышенный уровень экспрессии TUBA1B ассоциировался с низкой общей выживаемостью и развитием резистентности к паклитакселу у пациентов с гепатоклеточным раком (Lu et al., 2013). В клетках рака яичника низкий уровень экспрессии TUBA1B ассоциировался с резистентностью к оксалиплатину (Tummala et al., 2009).

Как было продемонстрировано, уровень TUBA1C был повышен при остеосаркоме и гепатоклеточном раке, ассоциированном с вирусом гепатита C, и он может быть потенциальным биомаркером онкогенеза остеосаркомы или высокодифференцированного гепатоклеточного рака, ассоциированного с вирусом гепатита C (Li et al., 2010; Kuramitsu et al., 2011).

Сравнительный протеомный анализ плоскоклеточной карциномы пищевода (ПлККП) продемонстрировал повышенный уровень экспрессии TUBA4A (Qi et al., 2005).

В печени мыши TUBA8 индуцировался после лечения фенобарбиталом, негенотоксичным канцерогеном. Как было показано, в клеточных линиях гепатоклеточной карциномы избыточная экспрессия TUBA8 влияет на рост, пролиферацию и миграцию клеток (Kamino et al., 2011).

В нескольких публикациях наблюдалась избыточная экспрессия TYK2 в линиях клеток молочной железы человека, а также при раке предстательной железы и плоскоклеточных карциномах шейки матки. Напротив, недостаток TYK2 у мышей был связан с развитием В лимфоидного лейкоза, вызванного вирусом Абельсона. Более того, однонуклеотидный полиморфизм гена TYK2 ассоциируется с раком прямой кишки (Stoiber et al., 2004; Ide et al., 2008; Song et al., 2008; Zhu et al., 2009; Slattery et al., 2013). В линиях клеток рака предстательной железы подавление Tyk2 под действием миРНК ингибировало способность этих клеток к миграции (Ide et al., 2008).

В недавних работах было идентифицировано увеличение числа копий гена UBE2H при гепатоклеточной карциноме. Другими исследователями наблюдался рост уровней UBE2H при раке молочной железы, тогда как это не имело место быть при раке толстой кишки (Chen and Madura, 2005; Keng et al., 2009).

Снижение уровня UBE2L6 наблюдалось при назофарингеальной карциноме, тогда как при плоскоклеточной карцинома пищевода UBE2L6 экспрессировался в избытке (Dadkhah et al., 2013; Zhou et al., 2015a). Более того, низкие уровни UBE2L6 связаны с неблагоприятным исходом для пациентов, страдающих назофарингеальной карциномой (Zhou et al., 2015a). Более того, как было показано, UBE2L6 разрушает строение F-актина и образование зон фокальной адгезии в линиях клеток молочной железы, а также способствует миграции клеток. Кроме того, восстановленная экспрессия UBE2L6 подавляла пролиферацию и образование колоний клетками назофарингеальной карциномы, в то же самое время вызывая апоптоз (Desai et al., 2012; Zhou et al., 2015a). Исследователи предполагают, что UBE2L6 может

использоваться в качестве биомаркера ответа на лечение бортезомибом у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом (Takenokuchi et al., 2015).

Повышенные уровни экспрессии UBE2V1 были выявлены в образцах рака молочной железы, а также в культурах опухолевых клеток. Более того, было установлено, что ген UBE2V1 ассоциируется с развитием рака предстательной железы (Stubbs et al., 1999; Xiao et al., 1998; Tanner et al., 1995). Исследователи показали, что UBE2V1 вызывает миграцию и инвазию клеток при раке молочной железы. Аналогично, в мышиной модели с ксенотрансплантатами высокие уровни UBE2V1 способствовали росту опухоли и метастазированию. NSC697923, ингибитор UBE2V1, оказался способным ингибировать пролиферацию и выживаемость клеток диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (Pulvino et al., 2012; Wu et al., 2014b).

Некоторые исследователи наблюдали избыточную экспрессию UBE3C в тканях светлоклеточной почечноклеточной карциномы по сравнению с прилегающими нормальными тканями. Другими авторами повышенные уровни UBE3C были выявлены при гепатоклеточной карциноме. Кроме того, о повышении уровня экспрессии гена UBE3C сообщалось для побочных популяций клеток миеломы (Jiang et al., 2014a; Tagawa, 2014; Wen et al., 2015). Более того, избыточная экспрессия UBE3C в тканях гепатоклеточной карциномы ассоциировалась со снижением выживаемости и ранним рецидивированием опухоли после операции у пациентов с гепатоклеточной карциномой (Jiang et al., 2014a).

Исследователями была выявлена мутация гена UBE4B у пациента, страдающего нейробластомой. Исследование ассоциаций генома целиком выявило, что ген UBE4B может быть вовлечен в развитие гепатоклеточной карциномы, связанной с вирусом гепатита В. Другими исследователями сообщалось об избыточной экспрессии UBE4B при раке молочной железы и опухолях головного мозга (Krona et al., 2003; Zhang et al., 2010b; Wu et al., 2011b; Zhang et al., 2014f). Более того, снижение уровня UBE4B коррелировало с неблагоприятным исходом для пациентов с нейробластомой (Zage et al., 2013).

Было продемонстрировано, что UBR4 ассоциируется с инвазивной формой микропапиллярной карциномы молочной железы (Gruel et al., 2014).

Уровень UNC45A, как было показано, повышен при карциноме молочной железы и карциноме яичника (Guo et al., 2011; Bazzaro et al., 2007). UNC45A ассоциируется с метастазами при раке молочной железы (Guo et al., 2011). UNC45A ассоциируется с лекарственной резистентностью при нейробластоме (Epping et al., 2009).

Новые вариации последовательности зародышевой линии клеток гена UNG были обнаружены у пациентов, больных колоректальным раком с семейным анамнезом, подчеркивая, что эти варианты могут быть причастны к развитию предрасположенности к заболеванию. Более того, активность UNG в колоректальной ткани, возможно, выше в опухолевой ткани, чем в нормальном кишечнике (Dusseau et al., 2001; Broderick et al., 2006; Marian et al., 2011; Yin et al., 2014). Кроме того, нокдаун UNG вызывал апоптоз в линиях клеток рака предстательной железы, пониженную пролиферацию клеток и повышал чувствительность клеток к генотоксическому стрессу. Другие исследователи наблюдали, что клетки рака толстой кишки с дефицитом UNG сверхчувствительны к вызванному пеметрекседом накоплению урацила, что ведет к остановке клеточного цикла, образованию двухнитевых разрывов в ДНК и апоптозу (Pulukuri et al., 2009; Weeks et al., 2013).

UQCR11 ассоциируется с почечноклеточная карциномой (Sarto et al., 1997).

USP11 играет основную роль в промиелоцитарном лейкозе и раке поджелудочной железы (Burkhart et al., 2013; Wu et al., 2014a).

Уровень USP28, как было показано, повышен при раке кишечника, раке мочевого пузыря, карциноме толстой кишки и карциноме молочной железы (Guo et al., 2014; Diefenbacher et al., 2014; Popov et al., 2007). USP28 ассоциируется с колоректальным раком и раком молочной железы (Wu et al., 2013b; Diefenbacher et

al., 2014). Избыточная экспрессия USP28 ассоциируется с низкой выживаемостью и неблагоприятным прогнозом для пациентов с немелкоклеточным раком легких (Zhang et al., 2015i). USP28 является потенциальным прогностическим маркером рака мочевого пузыря (Guo et al., 2014).

В нескольких публикациях описана обнаруженная ассоциация между USP9X и различными видами рака, включая рак молочной железы, рак легких, рак толстой кишки, немелкоклеточный рак легких и серозные опухоли яичника низкой степени злокачественности (Deng et al., 2007; Peddaboina et al., 2012; Peng et al., 2015b; Hunter et al., 2015). Кроме того, повышенные уровни USP9X коррелировали с метастатическим поражением лимфатических узлов, клинической стадией и снижением общей выживаемости у пациентов, больных немелкоклеточным раком легких (Wang et al., 2015j). Угнетение экспрессии USP9X с помощью миРНК в линиях клеток гепатоклеточной карциномы приводило к апоптозу клеток, ингибированию клеточного роста и миграции клеток (Hu et al., 2015).

Избыточная экспрессия USP9Y наблюдалась при раке молочной железы и раке предстательной железы. Недавно в популяции китайским пациентов, страдающих раком предстательной железы, было идентифицировано слияние генов USP9Y-TTTY15. Тем не менее, другими было продемонстрировано, что слияние генов USP9Y-TTTY15 не является специфическим для рака предстательной железы, и оно было также выявлено в незлокачественных тканях предстательной железы, а также в незлокачественной ткани других органов (Deng et al., 2007; Dasari et al., 2001; Ren et al., 2012; Ren et al., 2014).

Как было продемонстрировано, VCPIP1 ассоциируется с раком молочной железы (Kuznetsova et al., 2007). Уровень VCPIP1 понижен при раке молочной железы (Kuznetsova et al., 2007). VCPIP1 – это один из деубиквитинирующих ферментов, являющийся членом семейства белков, определяющих наследственную предрасположенность к развитию опухолей яичника (OTU) (Enesa and Evans, 2014).

У пациентов, больных аденокарциномой легких, VPRBP коррелировал с неблагоприятным прогнозом (Wang et al., 2013a). Другие исследователи обнаружили, что снижение уровня VPRBP-опосредованного фосфорилирования гистона 2A (H2AT120p) препятствует пролиферации клеток рака и прогрессированию ксенотрансплантатов опухоли (Kim et al., 2013b).

Было показано, что VPS13D является фосфопептидом, имеющим отношение к онкогенному сигнальному пути фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K), который может регулироваться лекарственными препаратами, ингибирующими путь PI3K (Andersen et al., 2010).

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

VWA1 ассоциируется со светлоклеточным раком яичника (Cicek et al., 2013).

Как было продемонстрировано, VWA2 ассоциируется с колоректальным раком (Hoff et al., 2015). Было продемонстрировано, что VWA2 в высокой степени индуцирован при раке толстой кишки на II, III и IV стадии, аденомах толстой кишки и в линиях клеток рака толстой кишки. Таким образом, VWA2 – новый кандидат для разработок в качестве диагностического сывороточного маркера рака толстой кишки на ранних стадиях (Xin et al., 2005).

Как было продемонстрировано, VWA3A ассоциируется с выживаемостью при раке яичника (Madden et al., 2014).

VWDE имеет мутации и проявляет онкогенный характер у пациентов с раком молочной железы (Pongor et al., 2015).

Было продемонстрировано, что уровень WDFY3 снижен при колоректальном раке (Piepoli et al., 2012).

В последних исследованиях повышенные уровни белка WHSC1 наблюдались при нескольких видах рака человека, таких как карциномы желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок, толстая кишка и анальный канал), мелкоклеточная карцинома легких, рак предстательной железы и опухоли мочевого пузыря, женских гениталий и кожи. Другими авторами сообщалось, что избыточная экспрессия WHSC1 в результате хромосомной транслокации существенно влияла на онкогенность клеток множественной миеломы в модели с ксенотрансплантатом (Lauring et al., 2008; Hudlebusch et al., 2011; Yang et al., 2012d). Нокдаун WHSC1 в линиях клеток рака предстательной железы приводил к снижению уровня пролиферации клеток, образования колоний в мягком агаре, а также к ослабленной миграции и инвазии клеток. Аналогично, при плоскоклеточной карциноме головы и шеи нокдаун WHSC1 приводил к существенному подавлению роста, индукции апоптоза и задержке хода клеточного цикла. Более того, было показано, что экспрессия WHSC1 при множественной миеломе вызывает адгезию, клональный рост клеток и онкогенность (Kassambara et al., 2009; Ezponda et al., 2013; Saloura et al., 2015).

Однонуклеотидные полиморфизмы гена WRN ассоциируются с риском заболевания раком молочной железы, как в популяции немцев, так и австралийцев. Другими была выявлена корреляция между однонуклеотидными полиморфизмами гена WRN и предрасположенностью к колоректальному раку, раку предстательной железы и пищевода. Более того, аберрантное метилирование WRN наблюдалось в препаратах ткани рака яичника (Wirtenberger et al., 2006; Wang et al., 2011; Li et al., 2012d; Masuda et al., 2012; Sun et al., 2015d; Zins et al., 2015). Кроме того, опосредованный миРНК сайленсинг гена WRN подавлял рост клеток карциномы *in vitro* (Arai et al., 2011).

Накопленные свидетельства обнаруживают, что ген WT1 экспрессируется в высокой степени в различных видах опухолей, включая формы острого миелолейкоза, острого лимфоидного лейкоза, гепатоклеточную карциному и плоскоклеточную карциному головы и шеи (Miwa et al., 1992; Perugorria et al., 2009; Li et al., 2015d). Более того, избыточная экспрессия WT1 является значимым положительным прогностическим фактором первичной серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности относительно общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Аналогично, общая выживаемость и выживаемость без признаков заболевания были существенно ниже у пациентов-носителей мутации гена WT1 с миелобластным лейкозом. Другие авторы сообщали о корреляции между вариантом WT1, rs2234593, и рецидивом, а также общей выживаемости при остром миелолейкозе (Niavarani et al., 2015; Taube et al., 2016; Toogeh et al., 2016).

Некоторые исследователи наблюдали низкий уровень экспрессии XDH при гепатоклеточной карциноме, серозном раке яичника и раке молочной железы. Тем не менее, другими сообщалось о значительном росте активности XDH при бильгарциозном раке мочевого пузыря и небильгарциозном раке мочевого пузыря, опухолях головного мозга и мелкоклеточном раке легких и немелкоклеточном раке легких (Kokoglu et al., 1990; Stirpe et al., 2002; Linder et al., 2005; Kaynar et al., 2005; Metwally et al., 2011; Linder et al., 2012). Более того, снижение уровня XDH, как сообщалось, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациентов с

серозным раком яичника и раком молочной железы (Linder et al., 2005; Linder et al., 2012).

Уровень экспрессии XPO4 понижен при метилировании промотора при гепатоклеточном раке и ассоциируется с размером опухоли, гистопатологической классификацией и значительно более неблагоприятным прогнозом по выживаемости пациента (Liang et al., 2011; Zhang et al., 2014a). Мутация каталитической субъединицы PI3K ведет к высокому уровню активации сигнального пути Akt/mTOR и снижению уровня генов-супрессоров опухоли Pten, Xpo4 и Dlc1 (Kudo et al., 2011).

Было показано, что уровень YBX1 повышен при различных видах рака, включая колоректальный рак, рак желудка, множественную миелому и рак молочной железы (Bargou et al., 1997; Chatterjee et al., 2008; Wu et al., 2012g; Yan et al., 2014b). Избыточная экспрессия YBX1 при раке молочной железы не ассоциировалась ни со статусом лимфатических узлов, ни с высокой гистологической степенью, но с негативным статусом по ЭР, положительным статусом по HER2, и она имела неблагоприятное влияние на 5-летнюю общую выживаемость (Wang et al., 2015g). Исследователи продемонстрировали, что YBX1 может способствовать пролиферации, резистентности к апоптозу, инвазии и миграции клеток колоректального рака за счет регуляции эпителиально-мезенхимальном перехода (Yan et al., 2014c).

Как было продемонстрировано, ген ZCCHC6, продуктом которого является TУTаза, привлекается ассоциированным с онкогенезом РНК-связывающим белком Lin28, чтобы блокировать биогенез let-7. Восстановление экспрессии let-7 при раке за счет ингибиторов TУTазы может использоваться в дальнейших разработках лекарственных препаратов (Lin and Gregory, 2015).

ZNF583 описывали как потенциальный биомаркер колоректального рака (Mori et al., 2011).

Как было показано, ZNF700 является антигеном захвата для обнаружения аутоантител при колоректальном раке. В панели с другими белками с доменом «zinc finger» обнаружение ZNF-специфического аутоантитела позволяет выявить колоректальный рак (O'Reilly et al., 2015).

ZNFX1 может выполнять функции нового антигена рака предстательной железы (Dunphy and McNeel, 2005).

Как было продемонстрировано, ZRANB2 избыточно экспрессируется при серозной папиллярной карциноме яичника III степени злокачественности (Schaner et al., 2003; Mangs and Morris, 2008).

Было продемонстрировано, что ZWINT ассоциируется с остановкой хода клеточного цикла клеток рака предстательной железы при ингибировании COX-2 (Bieniek et al., 2014). Экспрессия ZWINT клетками хронического лимфоцитарного лейкоза в лимфатических узлах, как было показано, коррелирует с клиническим исходом (Gilling et al., 2012). ZWINT описывали как ген-мишень андрогенного рецептора, уровень которого, как было показано, повышен при кастрат-резистентном раке предстательной железы (Urbanucci et al., 2012). ZWINT описывали в качестве гена особой предсказательной ценности в прогностической модели аденокарциномы легких (Endoh et al., 2004).

ZYG11A выступает в качестве онкогена при немелкоклеточном раке легких и воздействует на экспрессию CCNE1 (Wang et al., 2016b).

ZZEF1 описывали как потенциально связанный с раком, и он локализован на участке хромосомы, ассоциированном с медуллобластомой (Cvekl, Jr. et al., 2004).

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Стимуляция иммунных ответов зависит от присутствия антигенов, распознаваемых иммунной системой хозяина как чужеродные. Открытие существования опухолеассоциированных антигенов повысило возможность использования

иммунной системы хозяина для вмешательства в рост опухоли. Различные механизмы управления обеими ветвями иммунной системы, как гуморальной, так и клеточной, исследуются в настоящее время для иммунотерапии рака.

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

Все термины, используемые здесь, если не указано иное, имеют значения, данные ниже.

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

Понятие «пептид» в контексте настоящего описания обозначает серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот.

Пептиды предпочтительно имеют длину в 9 аминокислот, но могут быть короче – 8 аминокислот в длину, и длиннее – 10, 11, 12, 13 или 14 или длиннее и в случае пептидов, связанных с молекулами MHC II класса (удлиненные варианты пептидов по изобретению), они могут иметь длину в 15, 16, 17, 18, 19 или 20 или более аминокислот.

Кроме того, понятие «пептид» включает в себя соли серий аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Предпочтительно, если соли являются фармацевтически приемлемыми солями пептидов, такими как, например, хлорид или ацетат (трифторацетат). Было замечено, что соли пептидов в соответствии с настоящим изобретением существенно отличаются от пептидов в их состоянии(ях) *in vivo*, так как пептиды не являются солями *in vivo*.

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

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

Пептид, олигопептид, белок или полинуклеотид, кодирующий такую молекулу, является «иммуногенным» (и, таким образом, «иммуногеном» в рамках настоящего

изобретения), если он способен индуцировать иммунный ответ. В случае настоящего изобретения иммуногенность получает более специфическое определение как способность индуцировать Т-клеточный ответ. Таким образом, «иммуноген» будет представлять собой молекулу, которая способна индуцировать иммунный ответ, и, в случае настоящего изобретения, молекулу, способную индуцировать Т-клеточный ответ. В другом аспекте иммуноген может быть пептидом, комплексом пептида и MHC, олигопептидом и/или белком, используемым для получения специфических антител или ТКР против него.

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

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

Таблица 5: Частоты экспрессии F HLA-A*02 и HLA-A*24 и наиболее частых серологических видов HLA-DR. Частоты экспрессии выведены из частот гаплотипа Gf среди американцев, приводимых в работе Mori и соавт. (Mori et al., 1997), с использованием формулы Харди-Вейнберга $F=1-(1-Gf)^2$. Комбинации A*02 или A*24 с определенными аллелями HLA-DR вследствие неравномерного распределения связей могут быть обогащенными или менее частыми, чем ожидается от их индивидуальных частот выявления. Более подробная информация представлена в работе Chanock и соавт. (Chanock et al., 2004).

| Аллель | Популяция | Рассчитанный фенотип по частоте аллеля |
|---|---|---|
| A*02 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 49,1% |
| A*02 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 34,1% |
| A*02 | Монголоиды (Северная Америка) | 43,2% |
| A*02 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 48,3% |
| DR1 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 19,4% |
| DR2 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 28,2% |
| DR3 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 20,6% |
| DR4 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 30,7% |
| DR5 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 23,3% |
| DR6 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 26,7% |
| DR7 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 24,8% |
| DR8 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 5,7% |
| DR9 | Европеоидная раса (Северная Америка) | 2,1% |
| DR1 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 13,20% |
| DR2 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 29,80% |
| DR3 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 24,80% |
| DR4 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 11,10% |
| DR5 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 31,10% |
| DR6 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 33,70% |
| DR7 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 19,20% |
| DR8 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 12,10% |
| DR9 | Афроамериканцы (Северная Америка) | 5,80% |
| DR1 | Монголоиды (Северная Америка) | 6,80% |
| DR2 | Монголоиды (Северная Америка) | 33,80% |
| DR3 | Монголоиды (Северная Америка) | 9,20% |
| DR4 | Монголоиды (Северная Америка) | 28,60% |
| DR5 | Монголоиды (Северная Америка) | 30,00% |
| DR6 | Монголоиды (Северная Америка) | 25,10% |
| DR7 | Монголоиды (Северная Америка) | 13,40% |
| DR8 | Монголоиды (Северная Америка) | 12,70% |
| DR9 | Монголоиды (Северная Америка) | 18,60% |
| DR1 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 15,30% |
| DR2 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 21,20% |
| DR3 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 15,20% |
| DR4 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 36,80% |
| DR5 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 20,00% |
| DR6 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 31,10% |
| DR7 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 20,20% |

| Аллель | Популяция | Рассчитанный фенотип по частоте аллеля |
|---|---|---|
| DR8 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 18,60% |
| DR9 | Латиноамериканцы (Северная Америка) | 2,10% |
| A*24 | Филиппины | 65% |
| A*24 | Русские ненцы | 61% |
| A*24:02 | Япония | 59% |
| A*24 | Малайзия | 58% |
| A*24:02 | Филиппины | 54% |
| A*24 | Индия | 47% |
| A*24 | Южная Корея | 40% |
| A*24 | Шри-Ланка | 37% |
| A*24 | Китай | 32% |
| A*24:02 | Индия | 29% |
| A*24 | Западная Австралия | 22% |
| A*24 | США | 22% |
| A*24 | Россия, Самара | 20% |
| A*24 | Южная Америка | 20% |
| A*24 | Европа | 18% |

Пептиды по изобретению, предпочтительно когда они включены в состав вакцины по изобретению согласно описанию в настоящем документе, связываются с аллелью A*02. Вакцина также может включать универсальные пептиды, связывающиеся с MHC II класса. Поэтому вакцина по изобретению может применяться для лечения рака у пациентов, которые являются A*02-положительными, причем в связи с универсальной по связыванию природе данных пептидов не нужен подбор аллотипов MHC II класса.

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

Южная Корея – 77%, Япония – 86% (рассчитано по данным www.allelefrequencies.net).

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

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

В контексте настоящего описания понятие «нуклеотид, кодирующий пептид», относится к нуклеотидной последовательности, кодирующей пептид, включая искусственные (сделанные человеком) старт- и стоп-кодоны, совместимые с биологической системой, которой должна экспрессироваться последовательность, например, дендритная клетка или другая клеточная система, пригодная для получения ТКР.

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

Понятие «кодирующая область» относится к тому участку гена, который в естественных или обычных условиях кодирует продукт экспрессии того гена в его

естественном геномном окружении, т. е., участку, кодирующему *in vivo* нативный продукт экспрессии гена.

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

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

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

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

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

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

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

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

предпочтительно, 99,999% или по меньшей мере 99,99% или 99,9%; и даже желательно 99% по массе или более.

Нуклеиновые кислоты и полипептиды как продукты экспрессии, раскрываемые в соответствии с настоящим изобретением, в равной степени, как и векторы экспрессии, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или такие полипептиды, могут быть в «обогащенной форме». Используемый здесь термин «обогащенный» означает, что концентрация материала по меньшей мере приблизительно в 2, 5, 10, 100 или 1000 раз выше его естественной концентрации (например), преимущественно 0,01%, по массе, предпочтительно, по меньшей мере, около 0,1% по массе. Рассматриваются также обогащенные препараты с концентрацией примерно 0,5%, 1%, 5%, 10% и 20% по массе. Последовательности, конструкции, векторы, клоны и другие материалы, включенные в настоящее изобретение, могут быть предпочтительно в обогащенной форме или выделенными. Понятие «активный фрагмент» означает фрагмент - обычно пептида, полипептида или последовательности нуклеиновой кислоты, - который дает иммунный ответ (т.е. обладает иммуногенной активностью), если он введен отдельно или необязательно с подходящим адъювантом или в векторе животному, такому как млекопитающее, например, кролику или мыши, также включая человека; причем такой иммунный ответ принимает форму стимуляции Т-клеточного ответа у животного-реципиента, такого как человек. Альтернативно «активный фрагмент» может также быть использован для инициации ответа Т-клетки *in vitro*.

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

отношению к полинуклеотидам эти понятия относятся к продуктам, полученным при обработке указанных полинуклеотидов любой из эндонуклеаз.

В соответствии с настоящим изобретением понятие «процентная доля идентичности» или «идентичный с процентной долей», если оно относится к последовательности, означает, что последовательность сравнивается с заявленной или описанной последовательностью после выравнивания сравниваемой последовательности («Сравниваемая последовательность») с описанной или заявленной последовательностью («Контрольная последовательность»). Процентная доля идентичности определяется затем по следующей формуле:
процентная доля идентичности = 100 [1 -(C/R)]
где «C» является числом различий между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью по длине выравнивания между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью, где
(i) каждое основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые не имеют соответствующего выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, и
(ii) каждая брешь в Контрольной последовательности и
(iii) каждое выравненное основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые отличаются от выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, представляют собой различие; и
(iiii) выравнивание должно начинаться с позиции 1 выравненных последовательностей;
и «R» - это число оснований или аминокислот в Контрольной последовательности по длине выравнивания со Сравниваемой последовательностью с любой брешью, образующейся в Контрольной последовательности, считающейся также за основание или аминокислоту.

Если существует противопоставление между Сравниваемой последовательностью и Контрольной последовательностью, для которых процентная доля идентичности,

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

Как было упомянуто выше, в настоящем изобретении, таким образом, предложен пептид, включающий последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640 или ее вариант, который на 88% гомологичен последовательностям с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, или их варианту, который индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом. Пептиды по изобретению обладают способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (MHC) I класса или – удлиненные версии упомянутых пептидов – с MHC II класса.

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

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

Под «вариантом» данной аминокислотной последовательности авторы изобретения имеют в виду, что боковые цепи, например, одного или двух аминокислотных остатков, изменены (например, путем их замещения боковой цепью остатка другой встречающейся в природе аминокислоты или какой-либо другой боковой цепью) так, что пептид по-прежнему способен связываться с молекулой HLA по существу таким же путем, как и пептид, состоящий из данной аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640. Например, пептид может быть модифицирован таким образом, что он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность взаимодействовать и связываться со связывающей бороздкой подходящей молекулы MHC, такой как HLA-A*02 или -DR, и, таким образом, он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность связываться с ТКР активированных Т-клеток.

Данные Т-клетки могут затем вступать в перекрестную реакцию с клетками и уничтожать клетки, которые экспрессируют полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах этого изобретения. По информации из научной литературы и банков данных (Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997), конкретные позиции связывающихся с HLA пептидов являются типичными якорными остатками, формирующими центральную последовательность, подходящую к соединительному элементу рецептора HLA, который определяется полярными, электрофизическими, гидрофобными и пространственными свойствами полипептидных цепей, образующих связывающую бороздку. Так, специалист данной области будет в состоянии модифицировать аминокислотные последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, сохраняя известные якорные остатки, и будет в состоянии определить, сохранят ли такие варианты способность связываться с молекулами MHC I или II класса. Варианты по настоящему изобретению сохраняют способность связываться с ТКР активированных Т-клеток, которые могут впоследствии вступать в перекрестную реакцию и уничтожать клетки, экспрессирующие полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах настоящего изобретения.

Исходные (немодифицированные) пептиды, раскрываемые в данном описании, могут быть модифицированы путем замены одного или нескольких остатков в различных, возможно отобранных, участках по длине пептидной цепи, если не заявлено иное. Предпочтительно, если такие замены расположены на конце аминокислотной цепи. Такие замены могут носить консервативный характер, например, когда одна аминокислота заменяется аминокислотой с похожей структурой и характеристиками, так же как при замене гидрофобной аминокислоты на другую гидрофобную аминокислоту. Еще более консервативной будет замена аминокислот одинакового или похожего размера и химического характера, как, например, при замене лейцина на изолейцин. В исследованиях вариаций последовательностей внутри семейств встречающихся в природе гомологичных белков определенные замены аминокислот допускаются чаще, чем другие, и они часто связаны со сходствами по размеру, заряду, полярности и гидрофобности между исходной аминокислотой и ее заменой; и таковой является основа определения «консервативных замен».

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

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

могут неожиданно привести к благоприятным эффектам, не предсказуемым исходя из обычных химических принципов.

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

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

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

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

Таблица 6: Варианты и мотив пептида в соответствии с SEQ ID NO: 20, 40 и 217

| Позиция | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SEQ ID NO. 20 | R | M | I | E | Y | F | I | D | V |
| Варианты | | | | | | | | | I |
| | | | | | | | | | L |
| | | | | | | | | | A |
| | | L | | | | | | | I |
| | | L | | | | | | | L |
| | | L | | | | | | | |
| | | L | | | | | | | A |
| | | A | | | | | | | I |
| | | A | | | | | | | L |
| | | A | | | | | | | |
| | | A | | | | | | | A |
| | | V | | | | | | | I |
| | | V | | | | | | | L |
| | | V | | | | | | | |
| | | V | | | | | | | A |
| | | T | | | | | | | I |
| | | T | | | | | | | L |
| | | T | | | | | | | |
| | | T | | | | | | | A |
| | | Q | | | | | | | I |
| | | Q | | | | | | | L |
| | | Q | | | | | | | |
| | | Q | | | | | | | A |
| Позиция | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| SEQ ID NO. 40 | T | L | L | V | K | V | F | S | V |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Варианты | | I | | | | | | | L |
| | | I | | | | | | | I |
| | | I | | | | | | | |
| | | I | | | | | | | A |
| | | M | | | | | | | L |
| | | M | | | | | | | I |
| | | M | | | | | | | |
| | | M | | | | | | | A |
| | | A | | | | | | | L |
| | | A | | | | | | | I |
| | | A | | | | | | | |
| | | A | | | | | | | A |
| | | V | | | | | | | L |
| | | V | | | | | | | I |
| | | V | | | | | | | |
| | | V | | | | | | | A |
| | | T | | | | | | | L |
| | | T | | | | | | | I |
| | | T | | | | | | | |
| | | T | | | | | | | A |
| | | Q | | | | | | | L |
| | | Q | | | | | | | I |
| | | Q | | | | | | | |
| | | Q | | | | | | | A |
| Позиция | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| SEQ ID NO. 217 | A | L | I | H | P | V | S | T | V |
| Варианты | | | | | | | | | L |
| | | | | | | | | | I |
| | | | | | | | | | A |
| | | M | | | | | | | L |
| | | M | | | | | | | I |
| | | M | | | | | | | |
| | | M | | | | | | | A |
| | | A | | | | | | | L |
| | | A | | | | | | | I |
| | | A | | | | | | | |
| | | A | | | | | | | A |
| | | V | | | | | | | L |
| | | V | | | | | | | I |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | V | | | | | | | |
| | | V | | | | | | | A |
| | | T | | | | | | | L |
| | | T | | | | | | | I |
| | | T | | | | | | | |
| | | T | | | | | | | A |
| | | Q | | | | | | | L |
| | | Q | | | | | | | I |
| | | Q | | | | | | | |
| | | Q | | | | | | | A |

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

Пептиды по изобретению могут быть удлинены с помощью вплоть до четырех аминокислот, это значит, что 1, 2, 3 или 4 аминокислоты могут быть добавлены к одному из концов в любой комбинации, представленной между 4:0 и 0:4. Комбинации элонгаций в соответствии с изобретением могут быть взяты из Таблицы 7.

Таблица 7: Комбинации элонгаций пептидов по изобретению

| C-конец | N-конец |
|---|---|
| 4 | 0 |
| 3 | 0 или 1 |
| 2 | 0 или 1 или 2 |
| 1 | 0 или 1 или 2 или 3 |
| 0 | 0 или 1 или 2 или 3 или 4 |
| N-конец | C-конец |
| 4 | 0 |
| 3 | 0 или 1 |
| 2 | 0 или 1 или 2 |
| 1 | 0 или 1 или 2 или 3 |
| 0 | 0 или 1 или 2 или 3 или 4 |

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

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

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

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

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

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

В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения пептид состоит или по существу состоит из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640.

«Состоит по существу из» подразумевает, что пептид в соответствии с настоящим изобретением, помимо любой из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, или его вариант, содержит дополнительные находящиеся на N- и/или С-конце фрагменты последовательности аминокислот, которые не являются обязательно формирующими часть пептида, которая функционирует как эпитоп для молекул MHC.

Тем не менее, эти фрагменты могут быть важны для обеспечения эффективного введения пептида в соответствии с настоящим изобретением в клетки. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид является частью слитого белка, которая включает, например, 80 N-терминальных аминокислот антиген-ассоциированной инвариантной цепи (p33, в дальнейшем ”Ii”) HLA-DR, как взятый из банка данных NCBI, инвентарный номер - GenBank Accession-number X00497. В других видах слияния пептиды по настоящему изобретению могут быть слиты с антителом, описанным в настоящем документе, или его функциональной частью, в частности встроены в последовательность антитела, так чтобы быть специфической мишенью указанного антитела, или, например, слиты с или

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

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

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

Непептидной связью является, например, $-CH_2-NH$, $-CH_2S-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, $-COCH_2-$, $-CH(OH)CH_2-$ и $-CH_2SO-$. В патенте США № 4 897 445 предлагается метод твердофазного синтеза непептидных связей ($-CH_2-NH$) в полипептидных цепях, который включает полипептиды, синтезированные с использованием стандартной методики, и непептидную связь, синтезированную при реакции аминоальдегида и аминокислоты в присутствии $NaCNBH_3$.

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

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

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

Подобным образом, пептид или вариант по изобретению может быть модифицирован химическим способом посредством реакции отдельных аминокислот как до, так и после синтеза пептида. Примеры таких модификаций хорошо известны из уровня техники и обобщаются, например, в работе R. Lundblad, Chemical Reagents for Protein Modification, 3rd ed. CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004), которая включена в описание по ссылке. Химическая модификация аминокислот включает, но без ограничения, модификацию с помощью ацилирования, амидинирования, пиридоксилирования лизина, восстановительного алкилирования, тринитробензилирования аминных групп 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), амидную модификацию карбоксильных групп и сульфгидрильную модификацию с помощью окисления надмуравьиной кислотой цистеина до цистеиновой кислоты, образование производных ртути, образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями, реакцию с малеимидом, карбоксиметилирование йодоуксусной кислотой или йодацетамидом и карбамоилирование цианатом при щелочном уровне pH, хотя не ограничиваясь ими. В этой связи специалист данной области может проконсультироваться с главой 15 в работе Current Protocols In Protein

Science, Eds. Hassan и соавт. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et al., 1995) для получения более обширной информации о методах, связанных с химической модификацией белков.

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

Распространено также избирательное восстановление дисульфидных связей в белках. Дисульфидные связи могут быть образованы и окислены во время тепловой обработки биофармацевтических средств. К-реагент Вудворда может использоваться для модификации определенных остатков глютаминовой кислоты. N-(3-(диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид может использоваться для образования внутримолекулярных поперечных связей между остатком лизина и остатком глютаминовой кислоты. Например, диэтилпирокарбонат является реагентом для модификации гистидильных остатков в белках. Гистидин может также быть модифицирован при использовании 4-гидрокси-2-ноненаля. Реакция остатков лизина и других α-аминных групп полезна, например, при связывании пептидов с поверхностями или поперечной сшивке белков/пептидов. Лизин является сайтом присоединения полиэтиленгликоля и основным сайтом модификации при гликозилировании белков. Остатки метионина в белках могут быть модифицированы, например, с помощью йодацетамида, бромэтиламина и хлорамина Т.

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

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

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

Пептид или вариант, в котором пептид модифицирован или включает непептидные связи, является предпочтительным вариантом осуществления изобретения. Как правило, пептиды и варианты (по меньшей мере те, что содержат пептидные связи между аминокислотными остатками) могут быть синтезированы Fmoc-полиамидным способом твердофазного синтеза пептидов, как раскрыто у Lukas и соавт. (Lukas et al., 1981) и в прилагающихся ссылках. Временная защита N-аминогруппы производится 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группой. Повторное расщепление этой высоко щелочелабильной защитной группы осуществляется при использовании 20% пиперидина в N, N-диметилформамиде. Функциональные группы боковой цепи могут быть защищены получением таких соединений, как их бутиловые эфиры (в случае серина, треонина и тирозина), бутиловые сложные эфиры (в случае глютаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты), бутилоксикарбонильное производное (в случае лизина и гистидина), тритильное производное (в случае цистеина) и производное 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонила (в случае аргинина). Если глютамин или аспарагин являются C-терминальными остатками, для защиты амидогруппы боковой цепи используется 4,4'-диметоксибензгидрильная группа. Твердофазный носитель

основан на полимере полидиметилакриламиде, состоящем из трех мономеров: диметилакриламида (каркасный мономер), бис-акрилоилэтилендиамина (компонент для перекрестной сшивки, линкер) и метилового эфира акрилоилсаркозина (функционализирующий агент). Для образования легкорасщепляемой связи пептида и смолы используется нестойкое к действию кислот производное 4-гидроксиметилфеноксиуксусной кислоты. Все аминокислотные производные добавляются в виде предварительно синтезированных симметричных ангидридных производных за исключением аспарагина и глютамина, которые добавляются с применением обратной реакции соединения, опосредованной N, N-дициклогексилкарбодиимид/1-гидроксибензотриазолом. Все реакции сочетания и снятия защитных групп отслеживались с помощью методов контроля с применением нингидрина, тринитробензолсульфоновой кислоты или изотина. После завершения синтеза пептиды отщепляются от смолы-носителя с сопутствующим удалением защитных групп боковой цепи при обработке 95% трифторуксусной кислотой, содержащей 50 % смеси поглотителей. Обычно используемые поглотители включают этандитиол, фенол, анизол и воду, окончательный выбор зависит от составляющих аминокислот синтезируемого пептида. Также возможна комбинация твердофазных и жидкофазных методов синтеза пептидов (см., например, (Bruckdorfer et al., 2004), и прилагаемые ссылки).

Трифторуксусную кислоту удаляют выпариванием в вакууме с последующим измельчением с диэтиловым эфиром для получения сырого пептида. Любые присутствующие поглотители удаляются простой технологией экстракции, которая позволяет получить сырой пептид без поглотителей после лиофилизации водной фазы. Реагенты для синтеза пептидов, как правило, имеются в наличии, например, в Calbiochem-Novabiochem (Ноттингем, Великобритания).

Очистка может быть произведена любой методикой или комбинацией таких методик как перекристаллизация, эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография, хроматография гидрофобного взаимодействия и (обычно)

обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с использованием, к примеру, градиентного разделения в системе ацетонитрил/вода.

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

В целях выбора презентируемых в избытке пептидов был рассчитан профиль презентации, позволяющий оценить медианное значение презентации образца, а также вариации повторных измерений. В профиле сравниваются образцы опухолевой формы, представляющей интерес, с фоновым уровнем образцов нормальной ткани. Каждый из этих профилей может быть затем консолидирован в показатель избыточной презентации путем расчета значения p по линейной модели со смешанными эффектами (Pinheiro et al., 2015), скорректировав ее для повторных анализов на уровень ложноположительных результатов (Benjamini and Hochberg, 1995).

Для идентификации и относительной количественной оценки лигандов HLA с помощью масс-спектрометрического анализа молекулы HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были очищены и из них выделены HLA-ассоциированные пептиды. Выделенные пептиды были разделены и последовательности были идентифицированы с помощью методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (LC-MS) с ионизацией электрораспылением (nanoESI) в режиме реального времени. Полученные пептидные последовательности подтверждали сравнением картины фрагментации природных опухолеассоциированных пептидов TUMAP, записанной на образцах рака яичника (N = 20 A*02-положительный образец), с картинами фрагментации соответствующих синтетических контрольных пептидов с идентичными последовательностями. Поскольку пептиды были идентифицированы

непосредственно в качестве лигандов молекул HLA первичных опухолей, то эти результаты дают прямое доказательство естественного процессирования и презентации идентифицированных пептидов на ткани первичной раковой опухоли, полученной от 20 пациентов с раком яичника.

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

Для каждого пептида и образца были подсчитаны уровни презентации, включающие оценки погрешности. Были идентифицированы пептиды, презентируемые исключительно на опухолевой ткани, и пептиды, избыточно презентируемые на опухолевых тканях в сравнении с не пораженными раком тканями и органами.

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

Пептиды TUMAP, идентифицированные на многочисленных тканях рака яичника и нормальных тканях, были подвергнуты количественному анализу с помощью ЖХ/МС без изотопной метки с использованием подсчета ионов. Метод основан на предположении, что площади пика пептида при анализе методом ЖХ/МС коррелируют с его содержанием в образце. Все количественные сигналы пептида в различных экспериментах с использованием ЖХ/МС были нормализованы, исходя из основной тенденции, было вычислено их среднее значение на образец, и сведены в гистограмму в т. н. профиль презентации. В профиле презентации консолидированы различные методы анализа, такие как поиск в банке данных белков, спектральная кластеризация, деконволюция состояния заряда (разряд) и выравнивание времени удерживания и нормализация.

Кроме того, технологическая платформа XPRESIDENT® v2.x позволяет поведение прямого абсолютного количественного определения уровня MHC-, предпочтительно HLA-рестриктированного, пептида на раковых или других пораженных заболеванием тканях. Вкратце, общее число клеток было подсчитано из общего содержания ДНК проанализированного образца ткани. Общее количество пептида TUMAP в образце ткани измеряли с помощью наноЖХ-МС/МС в виде соотношения природного пептида TUMAP и известного количества версии пептида TUMAP с изотопной меткой, так называемого внутреннего стандарта. Эффективность выделения пептида TUMAP определяли методом введения стандартной добавки комплекса пептид-MHC всех выбранных пептидов TUMAP в лизат ткани в самый ранний возможный момент процесса выделения пептида TUMAP и их обнаружением с помощью наноЖХ-МС/МС, за чем следовало завершение процедуры выделения пептида. Общее число клеток и общее количество пептида были подсчитаны по трем повторным измерениям на образец ткани. Пептид-специфическую эффективность выделения подсчитывали как средний показатель из 10 экспериментов с введением стандартных добавок с тремя повторными измерениями для каждого (см. Пример 6 и Таблицу 11).

В дополнение к избыточной презентации пептида была также проанализирована экспрессия мРНК лежащего в основе гена. Данные по мРНК, полученные с

помощью секвенирования РНК (RNASeq) нормальных тканей и раковых тканей (см. Пример 2). Дополнительным источником данных о нормальных тканях служил общедоступный банк данных по экспрессии РНК из приблизительно 3000 образцов нормальных тканей (Lonsdale, 2013). Пептиды, которые получены из белков, демонстрирующих высокую степень экспрессии кодирующей мРНК в раковой ткани, но ее очень низкий уровень или отсутствие в жизненно важных здоровых (нормальных) тканях, были включены в настоящее изобретение в качестве предпочтительных.

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

Многие из исходных генов/белков (называемых также «полноразмерными белками», «белками полной длины» или «базовыми белками»), из которых были получены пептиды, были в высокой степени избыточно экспрессированы в клетках рака по сравнению с нормальными тканями – понятие «нормальные ткани» в связи с настоящим изобретением подразумевает здоровые яичники или другие нормальные клетки ткани, демонстрирующие высокую степень ассоциации исходных генов с опухолью (см. Пример 2). Более того, сами пептиды в высшей степени избыточно презентируются на опухолевой ткани – понятие «опухолевая ткань» в связи с настоящим изобретением подразумевает образец ткани пациента, страдающего от рака яичника, но не на нормальных тканях (см. Пример 1).

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

Было показано, что пептиды по настоящему изобретению способны стимулировать Т-клеточные ответы и/или избыточно презентируются и, поэтому, могут использоваться для получения антител и/или ТКР, такие как растворимые ТКР, в соответствии с настоящим изобретением (см. Пример 3, Пример 4). Кроме того, пептиды, если находятся в комплексе с соответствующей молекулой МНС, могут быть использованы для получения антител и/или ТКР, в частности растворимых ТКР, в соответствии с настоящим изобретением. Соответствующие способы хорошо известны специалисту данной области, а также могут быть найдены в соответствующих литературных источниках Таким образом, пептиды по настоящему изобретению пригодны для генерирования иммунного ответа в организме пациента для уничтожения опухолевых клеток. Иммунный ответ у пациента может быть индуцирован при непосредственном введении описанных пептидов или подходящих веществ-предшественников (к примеру, удлиненных пептидов, белков или нуклеиновых кислот, кодирующих эти пептиды) пациенту, в идеальном случае в комбинации с веществом, усиливающим иммуногенность (т. е. адъювантом). Можно ожидать, что иммунный ответ, вызванный такой терапевтической вакцинацией, будет высоко специфично направлен против опухолевых клеток, так как целевые пептиды по настоящему изобретению не презентируются на нормальных тканях в сравнимом количестве копий, предотвращая, тем самым, риск нежелательных аутоиммунных реакций против нормальных клеток у пациента.

Настоящее описание далее относится к Т-клеточным рецепторам (ТКР), включающим альфа-цепь и бета-цепь («альфа/бета-ТКР»). Также предложены пептиды HAVCR1-001, способные связываться с ТКР и антителами, если они презентируются молекулой МНС. Настоящее описание также относится к нуклеиновым кислотам, векторам и клеткам-хозяевам для экспрессии ТКР и пептидам по настоящему изобретению; и методам их применения.

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

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

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

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

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

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

D/J (TRDD/TRDJ), а понятие «константный домен ТКР-дельта» относится к внеклеточному сегменту TRDC или С-терминальной усеченной последовательности.

ТКР по настоящему изобретению предпочтительно связываются с комплексом пептида HAVCR1-001 и молекулы HLA с аффинностью связывания (KD) около100 мкМ или ниже, около 50 мкМ или ниже, около 25 мкМ или ниже или около 10 мкМ или ниже. Более предпочтительными являются высокоаффинные ТКР с аффинностью связывания, составляющей около 1 мкМ или ниже, около 100 нМ или ниже, около 50 нМ или ниже, около 25 нМ или ниже. Неограничивающие примеры диапазонов предпочтительной аффинности связывания для ТКР по настоящему изобретению включают значения от около 1 нМ до около 10 нМ; от около 10 нМ до около 20 нМ; от около 20 нМдо около 30 нМ; от около 30 нМдо около 40 нМ; от около 40 нМ до около 50 нМ; от около 50 нМ до около 60 нМ; от около 60 нМ до около 70 нМ; от около 70 нМ до около 80 нМ; от около 80 нМ до около 90 нМ; и от около 90 нМ до около 100 нМ.

Понятие «специфическое связывание», используемое в связи с понятием ТКР по настоящему изобретению, и его грамматические варианты используются для обозначения ТКР с аффинностью связывания (KD) для комплекса пептида HAVCR1-001 и молекулы HLA 100 мкМ или ниже.

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

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

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

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

В одном варианте осуществления ТКР, содержащий по меньшей мере одну мутацию в альфа-цепи ТКР и/или бета-цепи ТКР, имеет аффинность связывания по отношению к и/или полупериод связывания по отношению к комплексу пептида HAVCR1-001 и молекулы HLA, которые по меньшей мере вдвое выше, чем у ТКР, содержащего альфа-цепь ТКР без мутаций и/или бета-цепь ТКР без мутаций. Усиление аффинности опухолеспецифических ТКР, а также ее использование, опирается на существование «окна» с оптимальными показателями аффинности для ТКР. Существование такого окна основано на наблюдениях, что ТКР, специфические для HLA-A2-рестриктированных патогенов, обладают показателями KD, которые, в основном, примерно в 10 раз ниже по сравнению с ТКР, специфическими для HLA-A2-рестриктированных опухолеассоциированных аутоантигенгов. Сейчас известно, хотя опухолевые антигены имеют иммуногенный потенциал, поскольку опухоли возникают из собственных клеток индивида, только

мутантные белки или белки с изменениями в трансляционном процессинге будут восприниматься иммунной системой как чужеродные. Антигены, уровень которых повышен или которые экспрессируются в избытке (так называемые аутоантигены), не будут в обязательном порядке вызывать функциональный иммунный ответ против опухоли: Т-клетки, экспрессирующие ТКР, которые являются высоко активными по отношению к данным антигенам, будут подвергаться отрицательному отбору внутри вилочковой железы в процессе, известном как центральная толерантность, что означает, что останутся лишь Т-клетки с низкоаффинными ТКР к аутоантигенам. Поэтому аффинность ТКР или вариантов согласно настоящему описанию по отношению к HAVCR1-001 может быть усилена способами, хорошо известными из уровня техники.

Настоящее описание относится далее к способу идентификации и выделения ТКР в соответствии с настоящим описанием, причем указанный способ включает инкубацию МКПК HLA-A*02-отрицательных здоровых доноров с A2/мономерами HAVCR1-001, инкубацию МКПК с тетрамер-фикоэритрином (PE) и выделение Т-клеток с высокой авидностью с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS)–Calibur.

Настоящее описание относится далее к способу идентификации и выделения ТКР в соответствии с настоящим описанием, причем указанный способ включает получение трансгенной мыши с целыми человеческими локусами гена TCRαβ (1,1 и 0,7 млн. п. н.), Т-клетки которой экспрессируют различные ТКР человека, компенсируя недостаток ТКР у мыши, иммунизацию мыши пептидом HAVCR1-001, инкубацию МКПК, полученных у трансгенной мыши с тетрамер-фикоэритрином (PE) и выделение Т-клеток с высокой авидностью с помощью сортировки клеток с активированной флуоресценцией (FACS)–Calibur.

В одном аспекте для получения Т-клеток, экспрессирующих ТКР согласно настоящему описанию, нуклеиновые кислоты, кодирующие цепи ТКР-альфа и/или ТКР-бета согласно настоящему описанию, клонируют в векторы экспрессии, такие как гамма-ретровирус или -лентивирус. Рекомбинантные вирусы получают и

проводят испытание их функциональности, такой как антигенная специфичность и функциональная авидность. Аликвота конечного продукта затем используется для трансдукции целевой популяции Т-клеток (как правило, очищенных от МКПК пациента), которую культивируют перед инфузией пациенту.

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

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

В дополнение к сильным промоторам экспрессионные кассеты ТКР согласно настоящему описанию могут содержать дополнительные элементы, которые могут усиливать экспрессию трансгена, включая центральный полипуриновый тракт (cPPT), который способствует ядерной транслокации лентивирусных конструкций (Follenzi et al., 2000), и пост-транскрипционный регуляторный элемент вируса гепатита сурков (wPRE), который повышает уровень экспрессии трансгена за счет увеличения стабильности РНК (Zufferey et al., 1999).

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

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

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

Кроме того, нарушение комплементарности между введенными и эндогенными цепями ТКР может привести к приобретению специфичности, которая будет представлять значительный риск для аутоиммунности. Например, формирование смешанных димеров ТКР может снизить число молекул CD3, имеющихся в наличии для формирования правильно спаренных комплексов ТКР, и, таким образом, может

существенно снизить функциональную авидность клеток, экспрессирующих введенный ТКР (Kuball и соавт., 2007).

Для снижения ошибочного спаривания С-концевой домен введенных цепей ТКР согласно настоящему описанию может быть модифицирован в целях стимуляции межцепочечной аффинности, при этом снижая способность введенных цепей спариваться с эндогенным ТКР. Данные стратегии могут включать замещение С-концевых доменов ТКР-альфа и ТКР-бета-цепей человека их мышиными эквивалентами (С-концевой «муринизированный» домен ); получение второй межцепочечной дисульфидной связи в С-концевом домене за счет введения второго остатка цистеина в обе цепи: ТКР-альфа и ТКР-бета введенного ТКР (модификация цистеином); обмен взаимодействующими остатками в С-концевом домене ТКР-альфа и ТКР-бета-цепей («выступ-во-впадину»); и слияние вариабельных доменов цепей ТКР-альфа и ТКР-бета непосредственно в CD3ζ (слияние CD3ζ). (Schmitt et al. 2009).

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

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

Фармацевтические композиции включают пептиды как в свободной форме, так и в форме фармацевтически приемлемой соли (см. также выше). Используемое в контексте данного изобретения понятие «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых пептидов, причем пептид модифицирован путем получения кислых или основных солей вещества. Например, кислые соли получают из свободного основания (как правило, где нейтральная форма лекарственного средства имеет нейтральную группу –NH2) с применением реакции с подходящей кислотой. Подходящие кислоты для получения кислых солей включают как органические кислоты, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту и подобные, так и неорганические кислоты, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобные. И наоборот, приготовление основных солей кислотных компонентов, которые могут присутствовать на пептиде, производится при использовании фармацевтически приемлемого основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, триметиламин и тому подобных.

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

Предпочтительно, если медикамент по настоящему изобретению является иммунотерапевтическим препаратом, таким как вакцина. Она может вводиться непосредственно пациенту, в пораженный орган или системно в/к, в/м, п/к, в/б и в/в или вноситься *ex vivo* в клетки, полученные от пациента, или в человеческую клеточную линию, которые затем могут вводиться пациенту или использоваться *in vitro* для селекции субпопуляции из иммунных клеток, полученных от пациента,

которые после этого вновь вводятся пациенту. Если нуклеиновая кислота введена в клетки *in vitro*, то может быть полезно, чтобы клетки были трансфицированными, чтобы совместно экспрессировать иммуностимулирующие цитокины, такие как интерлейкин-2. Пептид может быть по существу чистым или в комбинации с иммуностимулирующим адъювантом (см. ниже) или использоваться в комбинации с иммуностимулирующими цитокинами или же вводиться с подходящей системой доставки, например, липосомами. Пептид может быть также конъюгирован с подходящим носителем, таким как гемоцианин фиссуреллы (KLH) или маннан (см. WO 95/18145 и (Longenecker et al., 1993)). Пептид может быть также меченым или может быть слитым белком или гибридной молекулой. Пептиды, последовательность которых дана в настоящем изобретении, как ожидается, стимулируют CD4+ или CD8+ Т-клетки. Тем не менее, стимуляция CD8 Т-клеток более эффективна в присутствии поддержки, предоставляемой CD4 хелперными Т-клетками. Таким образом, для эпитопов MHC I класса, которые стимулируют CD8 Т-клетки, партнеры в слиянии или участки гибридной молекулы надлежащим образом предоставляют эпитопы, которые стимулируют CD4-положительные Т-клетки. CD4- и CD8-стимулирующие эпитопы хорошо известны из уровня техники и включают те, что были идентифицированы в настоящем изобретении.

В одном аспекте вакцина включает по меньшей мере один пептид, имеющий аминокислотную последовательность с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No 640, и по меньшей мере один дополнительный пептид, предпочтительно от двух до 50, более предпочтительно от двух до 25, еще более предпочтительно от двух до 20 и, наиболее предпочтительно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать или восемнадцать пептидов. Пептид(ы) может(могут) быть получен(ы) из одного или более специфических ТАА и может(могут) связываться с молекулами MHC I класса.

В еще одном аспекте изобретения предлагается нуклеиновая кислота (например, полинуклеотид), кодирующая пептид или вариант пептида по изобретению. Полинуклеотид может быть, например, ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинациями,

как одно-, так и/или двухнитевыми; природными или стабилизированными формами полинуклеотидов, такими как, например, полинуклеотиды с фосфоротиоатным остовом, и может содержать или не содержать интроны при условии, что полинуклеотид кодирует пептид. Разумеется, только пептиды, которые содержат встречающиеся в природе аминокислотные остатки, присоединенные встречающимися в природе пептидными связями, могут кодироваться полинуклеотидом. В другом аспекте изобретения предложен вектор экспрессии, способный экспрессировать полипептид в соответствии с изобретением.

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

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

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

Затем ДНК (или в случае ретровирусных векторов РНК) может экспрессироваться в подходящем хозяине для получения полипептида, включающего пептид или

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

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

Как правило, ДНК вводится в вектор экспрессии, такой как плазмида, с соответствующей ориентацией и правильной рамкой считывания для экспрессии. Если необходимо, то ДНК может быть соединена с соответствующими нуклеотидными последовательностями, обеспечивающими координацию транскрипции и трансляции, распознаваемыми желательным хозяином, хотя такие контрольные элементы обычно имеются в векторе экспрессии. Вектор вводится затем хозяину стандартными способами. Как правило, не все хозяева трансформируются вектором. Поэтому будет необходимо выделить трансформированные клетки-хозяева. Одна из методик отбора включает введение в вектор экспрессии последовательности ДНК с любыми необходимыми элементами контроля, которая кодирует выбранный признак в трансформированной клетке, такой как устойчивость к антибиотикам.

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

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

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

Типичная клеточная векторная плазмида млекопитающих для конститутивной экспрессии включает промотор CMV или SV40 с подходящим концевым участком поли-A и маркером устойчивости, таким как неомицин. Одним примером является pSVL, имеющимся в наличии в компании Pharmacia, Пискатеуэй, Нью-Джерси, США. Примером индуцируемого вектора экспрессии млекопитающих является pMSG, также имеющийся в наличии в Pharmacia. Пригодными плазмидными векторами дрожжей являются pRS403-406 и pRS413-416, и они, как правило, имеются в наличии у компании Stratagene Cloning Systems, Ла Джолла, Калифорния 92037, США. Плазмиды pRS403, pRS404, pRS405 и pRS406 являются дрожжевыми интегрирующими плазмидами (Yips) и включают дрожжевые селектируемые маркеры HIS3, TRP1, LEU2 и URA3. Плазмиды pRS413-416 являются дрожжевыми плазмидами с центромерами (Ycp). Основанные на промоторе CMV векторы (например, компании Sigma-Aldrich) обеспечивают кратковременную или устойчивую экспрессию, цитоплазмическую экспрессию или секрецию и N-терминальную или C-терминальную маркировку в различных комбинациях FLAG, 3xFLAG, c-myc или MAT. Данные слитые белки позволяют проводить выявление, очистку и анализ рекомбинантного белка. Слияния с двойной меткой обеспечивают гибкость при выявлении.

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

В другом предпочтительном варианте осуществления кодируются два или более пептида или варианта пептидов по изобретению и, таким образом, они экспрессируются последовательно (как в случае структуры типа «бусины на нити»). В этих целях пептиды или варианты пептидов могут быть соединены или слиты воедино с помощью фрагментов линкерных аминокислот, таких как, например, LLLLLL, или же могут быть соединены без какого(их)-либо дополнительного(ых) пептида(ов) между ними. Эти структуры могут быть также использованы в противораковой терапии и, возможно, индуцировать иммунные ответы с участием как молекул MHC I, так и MHC II класса.

Настоящее изобретение относится также к клетке-хозяину, трансформированной с помощью полинуклеотидной векторной конструкции по настоящему изобретению. Клетка-хозяин может быть как прокариотической, так и эукариотической. Бактериальные клетки могут быть, предпочтительно, прокариотическими клетками-хозяевами при некоторых условиях и обычно являются штаммом *E. coli*, таким как, например, *E. coli* штамма DH5, имеющимся в наличии в Bethesda Research Laboratories Inc., Бетесда, Мэриленд, США, и RR1, имеющимся в наличии в

Американской коллекции типовых культур ("American Type Culture Collection" (ATCC), Роквил, Мэриленд, США (№ ATCC 31343). Предпочтительные эукариотические клетки-хозяева включают дрожжи, клетки насекомых и млекопитающих, предпочтительно клетки позвоночных, таких как линии фибробластных клеток и клеток толстой кишки таких видов как мышь, крыса, обезьяна или человек. Дрожжевые клетки-хозяева включают YPH499, YPH500 и YPH501, которые, как правило, имеются в наличии в Stratagene Cloning Systems, Ла Джола, Калифорния 92037, США. Предпочтительные клетки-хозяева млекопитающих включают клетки яичника китайского хомяка (CHO), имеющиеся в наличии в ATCC как CCL61, эмбриональные клетки швейцарской мыши линии NIH/3T3, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1658, клетки COS-1 из почек обезьяны, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1650, и клетки 293, являющиеся эмбриональными клетками почек эмбрионов человека. Предпочтительными клетками насекомых являются клетки Sf9, которые могут трансфицироваться с помощью бакуловирусных векторов экспрессии. Обзор в отношении выбора подходящих клеток-хозяев для экспрессии представлен, например, в учебном пособии авторов Paulina Balbás и Argelia Lorence «Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols », часть первая, второе издание, ISBN 978-1-58829-262-9, и другой литературе, известной специалисту данной области.

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

трансфекции клеток и хорошо известна из уровня техники для трансформации дрожжевых клеток, бактериальных клеток, клеток насекомых и клеток позвоночных.

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

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

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

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

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

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

Медикамент по изобретению может также включать один или более адъювантов. Адъюванты – это вещества, которые неспецифически усиливают или потенцируют

иммунный ответ (например, иммунные ответы, опосредованные CD8-положительными Т-клетками или хелперными Т-клетками (TH) на антиген, и могут, таким образом, рассматриваться как полезные в медикаменте по настоящему изобретению. Подходящие адъюванты включают, но без ограничения, 1018 ISS, соли алюминия, AMPLIVAX®, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, флагеллин или лиганды TLR5, полученные из флагеллина, лиганд FLT3, ГМ-КСФ, IC30, IC31, имиквимод (ALDARA®), резимиквимод, ImuFact IMP321, интерлейкины, такие как ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-21, интерферон-альфа или бета или их пегилированные производные, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, иммуностимулирующие комплексы ISCOM, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, монофосфорил липид A, Монтанид IMS 1312, Монтанид ISA 206, Монтанид ISA 50V, Монтанид ISA-51, эмульсии «вода в масле» и «масло в воде», OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, векторную систему PepTel®, основанные на поли-(лактид когликолиде) [PLG] и декстране микрочастицы, талактоферрин SRL172, виросомы и другие вирусоподобные частицы, YF-17D, VEGF trap, R848, Бета-глюкан, Pam3Cys, стимулон Aquila QS21, который получают из сапонина, микобактериальные экстракты и синтетические имитаторы бактериальных клеточных стенок и другие запатентованные адъюванты, такие как Detox компании Ribi, Quil или Superfos. Предпочтительными адъювантами являются такие как адъювант Фрейнда или ГМ-КСФ. Несколько иммунологических адъювантов (например, MF59), специфических для дендритных клеток, и их получение были описаны ранее (Allison and Krummel, 1995). Также могут использоваться цитокины. Несколько цитокинов были непосредственно соотнесены с влиянием на миграцию дендритных клеток к лимфоидным тканям (например, TNF-□), ускоряя созревание дендритных клеток до эффективных, презентирующих антиген Т-лимфоцитам, клеток (например, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-4) (патент США № 5 849 589, специально включенный сюда в полном объеме путем ссылки) и действуя как иммуноадъюванты (например, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-23, ИЛ-7, ИНФ-альфа, ИНФ-бета) (Gabrilovich et al., 1996).

Об иммуностимулирующих олигонуклеотидах CpG также сообщалось, что они усиливают эффекты адъювантов в составе вакцин. Не желая быть связанными соответствием какой-либо конкретной теории, авторы полагают, что CpG-

олигонуклеотиды при активации врожденной (не приобретенной) иммунной системы действуют с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR), в основном, TLR9. Вызванная CpG активация TLR9 усиливает антиген-специфичные гуморальные и клеточные ответы на широкий спектр антигенов, включая пептидные или белковые антигены, живые или убитые вирусы, вакцины из дендритных клеток, аутологичные клеточные вакцины и полисахаридные конъюгаты как в профилактических, так и терапевтических вакцинах. Более важно то, что улучшается созревание и дифференциация дендритных клеток, приводя к повышенной активации клеток типа TH1 и интенсивной выработке цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) даже при отсутствии помощи со стороны CD4 Т-клеток. Активация TH1, вызванная стимуляцией TLR9, сохраняется даже в присутствии вакцинных адъювантов, таких как квасцы или неполный адъювант Фрейнда (IFA), которые обычно способствуют активации TH2. CpG-олигонуклеотиды проявляют даже бóльшую адъювантную активность, если они входят в состав или вводятся в организм вместе с другими адъювантами или в таких составах как микрочастицы, наночастицы, липидные эмульсии или в подобных составах, которые в особенности необходимы для инициации сильного ответа, если антиген относительно слаб. Они также ускоряют иммунную реакцию и позволяют снизить дозы антигена приблизительно на два порядка в сравнении с ответами антитела на полную дозу вакцины без CpG, что наблюдалось в некоторых экспериментах (Krieg, 2006). В патенте США № 6 406 705 B1 описывается комбинированное применение CpG-олигонуклеотидов, адъювантов, не включающих нуклеиновые кислоты, и антигена для вызывания антиген-специфического иммунного ответа. Антагонистом CpG TLR9 является dSLIM (иммуномодулятор со структурой типа двуцепочечный стебель-петля) компании Mologen (Берлин, Германия), который является предпочтительным компонентом фармацевтической композиции по настоящему изобретению. Также могут быть использованы другие молекулы, связывающиеся с TLR, такие как TLR 7, TLR 8 и/или TLR 9, связывающиеся с РНК.

Другие примеры пригодных к использованию адъювантов включают, но без ограничения, химически модифицированные CpG (например, CpR, Idera), аналоги dsРНК, такие как поли-(I:C) и их производные (например, AmpliGen®, Hiltonol®,

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

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

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

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювант выбран из группы, состоящей из колониестимулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, сарграмостим), циклофосфамид, имиквимод и резиквимод. В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювантом является циклофосфамид, имиквимод или резиквимод. Еще более предпочтительными адъювантами являются монтанид IMS 1312, монтанид ISA 206,

монтанид ISA 50V, монтанид ISA-51, поли-ICLC (Hiltonol®) и моноклональные антитела к CD40 или их комбинации.

Эта композиция используется для парентерального введения, такого как подкожное, внутрикожное, внутримышечное или для перорального введения. Для этого пептиды и – необязательно – другие молекулы растворяют или суспендируют в фармацевтически приемлемом, предпочтительно водном, носителе. Помимо того, композиция может содержать вспомогательные вещества, такие как буферы, связующие агенты, балластные вещества, разбавители, ароматизаторы, смазочные вещества и т.д. Пептиды могут быть также введены вместе с иммуностимулирующими агентами, такими как цитокины. Обширный список вспомогательных веществ, которые могут быть использованы в такой композиции, может быть взят, например, из работы A. Kibbe, «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (Kibbe, 2000). Композиция может использоваться для предупреждения, профилактики и/или лечения аденоматозных или раковых заболеваний. Примеры фармацевтических композиций могут быть взяты, например, из EP2112253.

Важно понимать, что иммунный ответ, вызванный вакциной в соответствии с изобретением, направлен на раковые клетки на различных стадиях клеточного цикла и различных стадиях развития опухоли. Кроме того, атака направлена на различные сигнальные пути, ассоциированные с раковым заболеванием. Это является преимуществом в сравнении с вакцинами, направленными только на одну или немногие мишени, что может привести к тому, что опухоль легко приспособится к такой атаке (ускользание опухоли). Кроме того, не все отдельные опухоли имеют одинаковые паттерны экспрессии антигенов. Поэтому комбинация нескольких опухолеассоциированных пептидов гарантирует, что на каждой отдельной опухоли имеются по меньшей мере некоторые из этих мишеней. Композиция разработана исходя из того, что, как ожидается, каждая опухоль экспрессирует несколько антигенов и охватывает несколько независимых сигнальных путей, необходимых для роста и сохранения опухоли. Таким образом, вакцина в виде «готовой к применению» может быть легко использована для более крупной популяции пациентов. Это означает, что предварительный отбор пациентов для лечения

вакциной может быть ограничен HLA-типированием, не требуя никакого дополнительного анализа биомаркеров экспрессии антигена, однако при этом остается гарантия одновременного воздействия на несколько мишеней в виде индуцированного иммунного ответа, что важно для эффективности (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012).

В контексте настоящего описания понятие «каркас» относится к молекуле, которая специфически связывается с (например, антигенной) детерминантой. В одном варианте осуществления каркас способен направлять единицу, к которой он прикреплен (например, (второй) антиген-связывающий элемент) к сайту-мишени, например, к конкретному виду опухолевых клеток или стромы опухоли, несущих антигенную детерминанту (например, комплекс пептида с MHC в соответствии с настоящей патентной заявкой). В другом варианте осуществления каркас способен активировать пути передачи сигналов за счет его антигена-мишени, например, антигена комплекса Т-клеточного рецептора. Каркасы включают, но без ограничения, антитела и их фрагменты, антигенсвязывающие домены антитела, включающие вариабельный участок тяжелой цепи антитела и вариабельный участок легкой цепи антитела, связывающие белки, включающие по меньшей мере один мотив анкиринового повтора и однодоменные антигенсвязывающие (SDAB) молекулы, аптамеры, (растворимые) TKP и (модифицированные) клетки, такие как аллогенные или аутологичные Т-клетки. Чтобы оценить, является ли молекула каркасом, связывающимся с мишенью, может быть проведен анализ связывания.

«Специфическое» связывание обозначает, что каркас связывается с представляющим интерес комплексом пептида с MHC лучше, чем с другими встречающимися в природе комплексами пептида с MHC, в такой степени, что каркас, снабженный активной молекулой, способной уничтожать клетку, несущую специфическую мишень, не способен уничтожить другую клетку без специфической мишени, но презентирующую другой(ие) комплекс(ы) пептида с MHC. Связывание с другими комплексами пептида с MHC не играет роли, если пептид перекрестно реагирующего комплекса пептида с MHC не является встречающимся в природе, т. е. не образован из человеческого HLA-пептидома. Испытания для оценки

потенциала уничтожения клетки-мишени хорошо известны из уровня техники. Они должны проводиться с использованием клеток-мишеней (первичные клетки или клеточные линии) с неизмененной презентацией комплексов пептида с MHC или клеток, нагруженных пептидами, таким образом, что будет достигаться уровень встречающихся в природе комплексов пептида с MHC.

Каждый каркас может включать метку, которая обеспечивает возможность обнаружения связанного каркаса за счет определения наличия или отсутствия сигнала, подаваемого меткой. Например, каркас может быть помечен флуоресцентным красителем или любой другой применимой маркерной молекулы клетки. Такие маркерные молекулы хорошо известны из области техники. Например, флуоресцентное мечение, например, с помощью флуоресцентного красителя, может обеспечивать визуализацию связанного аптамера посредством флуоресцентной или лазерной сканирующей микроскопии или проточной цитометрии.

Каждый каркас может быть конъюгирован со второй активной молекулой, такой как, например, ИЛ-21, антитело к CD3, антитело к CD28.

Для получения дальнейшей информации о полипептидных каркасах см., например, раздел уровня техники патентной заявки WO 2014/071978A1 и цитируемую в ней литературу.

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

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

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

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

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

Могут быть отобраны аптамеры к сложным мишеням, таким как клетки и ткани и комплексы пептидов, включающих, предпочтительно состоящих из последовательности в соответствии с любой из последовательностей с SEQ ID NO

1 по SEQ ID NO 640, в соответствии с представленным изобретением с молекулой MHC, используя метод cell-SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment - систематическая эволюция лигандов при экспоненциальном обогащении).

Пептиды по настоящему изобретению могут использоваться для получения и разработки специфических антител к комплексам MHC/пептид. Они могут быть использованы в терапии, нацеливающей токсины или радиоактивные вещества на пораженную ткань. Другим видом использования данных антител может быть «нацеливание» радионуклидов на пораженную ткань в целях визуализации, такой как ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография). Это может помочь в обнаружении небольших метастазов или в определении размера и точной локализации пораженных тканей.

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

В другом аспекте изобретения предложено антитело, которое специфически связывается с главным комплексом гистосовместимости человека (MHC) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном, где антитело предпочтительно является поликлональным антителом, моноклональным антителом, биспецифичным антителом и/или химерным антителом.

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

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

Настоящее изобретение относится к пептиду, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 640 или их вариант, который по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, если он идентичен) последовательности с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 640, или их варианту, который индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом, где указанный пептид не является базовым полноразмерным полипептидом.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду, включающему последовательность, которая выбрана из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 640 или их вариант, который по меньшей мере на 88% гомологичен (предпочтительно, если он идентичен) SEQ ID NO 1 по SEQ ID NO 640, где указанный пептид или его вариант имеет общую длину

от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30 и, наиболее предпочтительно, от 8 до 14 аминокислот.

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

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с изобретением, где пептид состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с изобретением, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640 или указанную вариантную аминокислотную последовательность.

Настоящее изобретение далее относится к активированным Т-клеткам, полученным способом в соответствии с настоящим изобретением, где указанные

Т-клетки селективно распознают клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением.

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

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

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

Настоящее изобретение относится далее к применению в соответствии с изобретением, где указанные клетки рака являются клетками рака яичника, или клетками другой солидной или гематологической опухоли, такой как немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак почек, рак головного мозга, рак толстой или прямой кишки, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоз, рак молочной железы, карцинома клеток Меркеля, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков.

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

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

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

Например, кДНК, кодирующая пептид в соответствии с настоящим изобретением, такой как пептид с последовательностью с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640, полипептид или вариант или его фрагмент может быть экспрессирована в

прокариотических клетках (например, бактерий) или эукариотических клетках (например, дрожжей, насекомых или клетках млекопитающих), после чего рекомбинантный белок может быть очищен и использован в получении препарата из моноклональных или поликлональных антител, которые специфически связываются с полипептидным маркером рака яичника, использованным для получения антитела по изобретению.

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

Понятие «моноклональное антитело» в контексте настоящего изобретения обозначает антитело, полученное из, по существу, гомогенной популяции антител, т. е. отдельные антитела внутри популяции идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут быть представлены в небольших количествах. Моноклональные антитела в контексте настоящего изобретения специфически включают «химерные» антитела, в которых участок тяжелой и/или легкой цепи идентичен или гомологичен соответствующим последовательностям антител, полученных из конкретного вида или относящихся к конкретному классу

или подклассу антител, в то время как остальная(ые) часть(и) цепи идентична(ы) или гомологична(ы) соответствующим последовательностям антител, полученных из другого вида или относящихся к другому классу или подклассу антител, в равной степени как и фрагментов таких антител, пока они проявляют желаемую антагонистическую активность (Патент США № 4 816 567, который включен в настоящее описание в полном объеме).

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

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

*In vitro*-методы также подходят для получения моновалентных антител. Расщепление антител для получения их фрагментов, в особенности Fab-фрагментов, может быть произведено при использовании стандартных методик, известных из уровня техники. К примеру, расщепление может производиться при использовании папаина. Примеры расщепления под воздействием папаина описываются в заявке WO 94/29348 и в патенте США № 4 342 566. Расщепление антител под воздействием папаина обычно приводит к двум идентичным фрагментам, связывающимся с антигеном и называемым Fab-фрагментами, каждый из которых имеет отдельный антиген-связывающий сайт и остаточный Fc-

фрагмент. В результате обработки пепсином получается фрагмент F(ab')2 и фрагмент pFc'.

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

Антитела по изобретению могут далее включать гуманизированные антитела или человеческие антитела. Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышиных) антител - это химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab' или другие антиген-связывающие субпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела включают человеческие иммуноглобулины (антитело-реципиент), в которых остатки из определяющего комплементарность участка (CDR) реципиента замещены остатками из CDR биологических видов, не являющихся человеком (донорское антитело), таких как мыши, крысы или кролики, имеющими желаемую специфичность, аффинность и связывающая способность. В некоторых случаях остатки Fv-каркаса (FR) человеческого иммуноглобулина

замещены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Гуманизированные антитела могут также включать остатки, которые не встречаются ни в антителе-реципиенте, ни в импортированном CDR или каркасных последовательностях. Как правило, гуманизированное антитело будет включать по сути все из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все участки CDR соответствуют таковым нечеловеческого иммуноглобулина, и все или по сути все из участков FR являются таковыми консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Оптимально, чтобы гуманизированное антитело содержало также по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, человеческого иммуноглобулина.

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

Использоваться могут трансгенные животные (например, мыши), которые способны при иммунизации вырабатывать полный спектр человеческих антител при отсутствии выработки эндогенного иммуноглобулина. Например, было описано, что гомозиготная делеция гена, кодирующего участок присоединения тяжелой цепи

антитела у химерных и мутантных мышей зародышевой линии, приводит к полному ингибированию выработки эндогенных антител. Перенос генной матрицы иммуноглобулина клеток зародышевой линии человека в таких мутантных мышей зародышевой линии будет приводить к выработке человеческих антител после антигенной стимуляции. Человеческие антитела могут быть также получены в библиотеках фагового отображения.

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

Антитела могут вводиться субъекту, пациенту или в клетку посредством инъекции (например, внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно) или другими способами, такими как вливание, которое гарантирует доставку к кровотоку эффективным образом. Антитела также могут вводиться внутритуморальными или перитуморальными способами, чтобы вызвать местные, а также и системные терапевтические эффекты. Предпочтительными являются местное или внутривенное введение.

Эффективная дозировка и режим введения антител могут быть определены эмпирически, а принятие таковых решений под силу специалисту данной области. Специалистам данной области будет понятно, что дозировка антител, которые

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

В другом аспекте изобретения предложен способ получения растворимого Т-клеточного рецептора (ТКР), распознающего конкретный комплекс пептида и MHC. Такие растворимые Т-клеточные рецепторы могут быть получены из специфических Т-клеточных клонов, и их аффинность может быть повышена за счет мутагенеза, направленного на определяющие комплементарность участки. Для выбора Т-клеточного рецептора может использоваться фаговое отображение (заявка США 2010/0113300, (Liddy et al., 2012)). В целях стабилизации Т-клеточных рецепторов в процессе фагового отображения и в случае практического применения в качестве лекарственного средства альфа- и бета-цепи могут быть связаны, например, посредством не встречающихся в природе дисульфидных связей, других ковалентных связей (одноцепочечный Т-клеточный рецептор) или с помощью доменов димеризации (Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999). В целях выполнения определенных функций на клетках-мишенях Т-клеточный рецептор может быть связан с токсинами, лекарственными средствами, цитокинами (см., например, заявку США 2013/0115191), доменами, рекрутирующими эффекторные клетки, такими как анти-CD3 домен, и т. д. Более того, он может быть экспрессирован на Т-клетках, используемых для адоптивного

переноса. Дополнительную информацию можно найти в патентных заявках WO 2004/033685A1 и WO 2004/074322A1. Комбинация растворимых ТКР описывается в патентной заявке WO 2012/056407A1. Другие способы получения описаны в патентной заявке WO 2013/057586A1.

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

Антитела или ТКР могут также применяться для диагностики *in vivo*. Как правило, антитело помечают радионуклеотидом (таким как $^{111}$In, $^{99}$Tc, $^{14}$C, $^{131}$I, $^{3}$H, $^{32}$ P или $^{35}$ S), так что опухоль может быть локализована с помощью иммуносцинтиграфии. В одном варианте осуществления антитела или их фрагменты связываются с внеклеточными доменами двух или более мишеней белка, выбранного из группы, состоящей из указанных выше белков, при показателе аффинности (Kd) ниже чем 1x10 мкМ.

Антитела для диагностических целей могут помечаться зондами, подходящими для обнаружения различными способами визуализации. Способы обнаружения зондов включают, но без ограничения, флуоресценцию, световую, конфокальную и электронную микроскопию; магнитно-резонансную томографию и спректроскопию; флюороскопию, компьютерную томографию и позитронно-эмиссионную томографию. Подходящие зонды включают, но без ограничения, флуоресцеин, родамин, эозин и другие флюорофоры, радиоизотопы, золото, гадолиний и другие лантаноиды, парамагнитное железо, фтор-18 и другие позитронно-активные радионуклиды. Более того, зонды могут быть би- или мультифункциональными и обнаруживаться более чем одним из приведенных способов. Данные антитела могут быть помечены напрямую или опосредованно указанными зондами. Присоединение зондов к антителам включает ковалентное присоединение зонда, внедрение зонда в антитело и ковалентное присоединение хелатирующего соединения для присоединения зонда, среди других широко признанных методов в

данной области. Для иммуногистохимических исследований образец пораженной ткани может быть свежим или замороженным или может быть залит парафином и зафиксирован таким консервантом как формалин. Зафиксированный или залитый срез приводят в контакт с помеченным первичным антителом и вторичным антителом, где антитело используется для обнаружения экспрессии белков *in situ*.

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

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

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

Предпочтительно, если до трансфекции указанная клетка-хозяин, по существу, не экспрессирует молекулы MHC I класса. Также предпочтительно, если клетка-стимулятор экспрессирует молекулу, важную для обеспечения сигнала костимуляции для Т-клеток, такую как любая из B7.1, B7.2, ICAM-1 и LFA 3.

Последовательности нуклеиновых кислот многочисленных молекул MHC I класса и костимуляторных молекул общедоступны в банках данных GenBank и EMBL.

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

Если антигенпрезентирующая клетка трансфицирована для экспрессии такого эпитопа, то предпочтительно, чтобы клетка включала вектор экспрессии, способный экспрессировать пептид, содержащий последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 640 или вариант такой аминокислотной последовательности.

Для получения Т-клеток in vitro могут быть использованы многие другие способы. Например, для получения ЦТЛ используются аутологичные опухоль-инфильтрующие лимфоциты. Plebanski и соавт. (Plebanski et al., 1995) для получения Т-клеток использовали аутологичные лимфоциты периферической крови (ЛПК). Кроме того, возможно получение аутологичных Т-клеток посредством нагрузки дендритных клеток пептидом или полипептидом или посредством инфицирования рекомбинантным вирусом. Для получения аутологичных Т-клеток также можно использовать В-клетки. Кроме того, для получения аутологичных Т-клеток могут быть использованы макрофаги, нагруженные пептидом или полипептидом или инфицированные рекомбинантным вирусом. S. Walter и соавт. (Walter et al., 2003) описывают прайминг Т-клеток in vitro с использованием искусственных антигенпрезентирующих клеток (иАПК), что является также подходящим способом получения Т-клеток против выбранного пептида. В настоящем изобретении иАПК были получены прикреплением предварительно образованных комплексов MHC-пептид к поверхности полистироловых частиц (микросфер) с помощью биохимического способа с биотином-стрептавидином. Данная система допускает точный контроль плотности MHC на иАПК, который позволяет селективно вызвать высоко- или низкоавидные антигенспецифические Т-клеточные ответы с высокой эффективностью в образцах крови. Кроме комплексов MHC-пептид, иАПК должны нести другие белки с костимуляторной активностью, такие как антитела к CD28, прикрепленные к их поверхности. Кроме

того, такая основанная на иАПК система часто требует добавления соответствующих растворимых факторов, к примеру, цитокинов, таких как интерлейкин-12.

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

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

Активированные Т-клетки, полученные с помощью приведенного выше способа, будут селективно распознавать клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO 640.

Предпочтительно, чтобы Т-клетка распознавала клетку при взаимодействии посредством ее ТКР с комплексом HLA/пептид (например, при связывании). Т-клетки пригодны для способа уничтожения клеток-мишеней у пациента, клетки-мишени которого аберрантно экспрессируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность по изобретению, где пациенту вводится эффективное число активированных Т-клеток. Т-клетки, которые введены пациенту, могут быть получены от пациента и активироваться, как описывалось выше (т.е. они являются аутологичными Т-клетками). Альтернативно Т-клетки

получают не от пациента, а от другого индивида. Разумеется, предпочтительно, если индивид является здоровым индивидом. Под «здоровым индивидом» авторы изобретения имеют в виду, что индивид имеет хорошее общее состояние здоровья, предпочтительно, чтобы он имел компетентную иммунную систему и, более предпочтительно, не страдал ни одним заболеванием, которое можно легко проконтролировать и выявить.

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

Т-клетки по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в терапевтической композиции. Таким образом, в изобретении предложен также способ уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность по изобретению, причем способ включает введение пациенту эффективного числа Т-клеток, как определено выше.

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

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

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

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

Любая молекула по изобретению, т. е. пептид, нуклеиновая кислота, антитело, вектор экспрессии, клетка, активированная Т-клетка, Т-клеточный рецептор или нуклеиновая кислота, кодирующая его, пригодна для лечения нарушений, характеризующихся клетками, ускользающими от иммунного ответа. Поэтому любая молекула по настоящему изобретению может применяться в качестве лекарственного средства или в производстве лекарственного средства. Молекула может быть использована сама по себе или в комбинации с другой(ими) молекулой(ами) по изобретению или известной(ыми) молекулой(ами).

В настоящем изобретении предложен также медикамент, который полезен в лечении рака, в частности, рака яичника и других злокачественных заболеваний.

В настоящем изобретении также предложен набор, включающий:
(а) контейнер, который содержит фармацевтическую композицию, как описанная выше, в виде раствора или в лиофилизированной форме;
(б) необязательно – второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава; и
(в) необязательно – инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению раствора и/или по применению лиофилизированного состава.

Кроме того, набор может также включать один или более (iii) буферов, (iv) разбавителей, (v) фильтров, (vi) игл или (vii) шприцев. Контейнер является,

предпочтительно, бутылью, флаконом, шприцем или пробиркой; и он может быть контейнером многоразового применения. Фармацевтическая композиция предпочтительно является лиофилизированной.

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

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

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

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

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

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

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

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

Кроме того, настоящее изобретение далее относится к способу получения персонализированного фармацевтического препарата для отдельного пациента, включающий производство фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере один пептид, выбранный из хранилища предварительно прошедших скрининг пептидов TUMAP, где по меньшей мере один пептид, используемый в фармацевтической композиции, выбран по его пригодности для отдельного пациента. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция является вакциной. Способ может быть адаптирован для получения Т-клеточных клонов для дальнейшего применения, например, при выделении ТКР или растворимых антител или других методов лечения.

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

В контексте настоящего изобретения термин «хранилище» относится к группе или набору пептидов, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и/или избыточную презентацию в конкретном виде опухоли. Понятие «хранилище» не подразумевает, что конкретные пептиды, включенные в вакцину, были изготовлены заблаговременно и хранились в реальном помещении, хотя эта

возможность также принимается во внимание. Во внимание определенно принимается тот факт, что пептиды могут быть изготовлены *de novo* для каждой производимой индивидуализированной вакцины, или могут быть получены заранее и находиться на хранении. Хранилище (например, в форме банка данных) состоит из опухолеассоциированных пептидов, которые в высокой степени избыточно экспрессировались в опухолевой ткани пациентов с раком яичника с различными HLA-A, HLA-B и HLA-C-аллелями. Оно может содержать пептиды, связанные с молекулами MHC I класса и MHC II класса или удлиненные пептиды, связанные с молекулами MHC I класса. Помимо опухолеассоциированных пептидов, собранных из нескольких тканей рака яичника, хранилище может содержать маркерные пептиды, связанные с HLA-A*02 и HLA-A*24. Эти пептиды позволяют произвести количественное сравнение интенсивности Т-клеточного иммунного ответа, индуцированного пептидами TUMAP, и, следовательно, позволяют сделать важный вывод о способности вакцины вызывать противоопухолевые ответы. Во-вторых, они выполняют функцию важных пептидов положительного контроля, полученных «не из собственного» антигена в случае, если у пациента не наблюдаются вызванные вакциной Т-клеточные ответы на пептиды TUMAP, полученные из «собственных» антигенов. И в-третьих, оно может позволить сделать заключения относительно статуса иммунокомпетентности пациента.

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

1. HLA-лиганды из злокачественного материала идентифицировали с помощью масс-спектрометрии.

2. Для идентификации экспрессированных в избытке генов в злокачественной ткани (рак яичника) по сравнению с рядом нормальных органов и тканей применяли анализ экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома.
3. Идентифицированные HLA-лиганды сравнивали с данными по экспрессии генов. Пептиды, презентируемые в избытке или селективно презентируемые на опухолевой ткани, предпочтительно кодируемые селективно экспрессированными или экспрессированными в избытке генами, выявленными на этапе 2, считали подходящими TUMAP-кандидатами для мультипептидной вакцины.
4. Было произведено изучение литературы для выявления дополнительных свидетельств, подтверждающих релевантность идентифицированных в качестве TUMAP пептидов.
5. Релевантность избыточной экспрессии на уровне мРНК подтверждали повторным обнаружением выбранных на этапе 3 пептидов TUMAP на опухолевой ткани и отсутствием (или нечастым обнаружением) на здоровых тканях.
6. В целях оценки того, может ли быть осуществима индукция *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, были проведены анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров, а также пациентов, больных раком яичника.

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

Этот способ является предпочтительным для редких видов рака и пациентов с редким профилем экспрессии. В отличие от мультипептидных коктейлей с постоянным составом, уже разработанных на данное время, «хранилище» позволяет достигнуть существенно более высокого соответствия фактической

экспрессии антигенов в опухоли составу вакцины. Выбранные отдельные пептиды или комбинации из нескольких «готовых к применению» пептидов будут использоваться для каждого пациента в рамках мультитаргетного подхода. Теоретически, подход, основанный на выборе, например, 5 различных антигенных пептидов из библиотеки из 50 экземпляров, уже приведет приблизительно к 17 миллионам возможных составов лекарственного препарата (ЛП).

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

Фенотип HLA, данные транскриптомики и протеомики собирают с опухолевого материала и образцов крови пациентов для идентификации наиболее подходящих пептидов для каждого пациента, в состав которых входят пептиды TUMAP как из хранилища, так и уникальные для пациента (т. е. мутированные). Выбирать будут те пептиды, которые селективно или избыточно экспрессируются в опухолях пациентов и, где это возможно, проявляют сильную иммуногенность *in vitro* при анализе с индивидуальными МКПК пациента.

Предпочтительно, чтобы пептиды, включенные в вакцину, были идентифицированы способом, включающим: (а) идентификацию опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента; (б) сравнение идентифицированных на этапе (а) пептидов с хранилищем (банком данных) пептидов, как описано выше; и (в) выбор по меньшей мере одного пептида из хранилища (банка данных), который коррелирует с опухолеассоциированным пептидом, идентифицированным у пациента. Например, пептиды TUMAP, презентируемые опухолевым образцом, идентифицируют с помощью: (а1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и (а2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с

молекулами MHC I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов MHC, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью. Предпочтительно, если последовательности лигандов MHC идентифицируются с помощью элюирования связанных пептидов из молекул MHC, выделенных из опухолевого образца, и секвенирования элюированных лигандов. Предпочтительно, если опухолевый образец и нормальная ткань получены от одного и того же пациента.

Помимо этого, или в качестве альтернативы этому, при выборе пептидов с использованием модели хранилища (банка данных) пептиды TUMAP могут быть идентифицированы у пациента *de novo* и затем быть включены в вакцину. В качестве одного примера: пептиды-кандидаты TUMAP могут быть идентифицированы у пациента с помощью (a1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и (a2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов MHC, связанных с молекулами MHC I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов MHC, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью. В качестве другого примера: могут быть идентифицированы белки, имеющие мутации, являющиеся уникальными для опухолевого образца, соотносимого с соответствующей нормальной тканью отдельного пациента, и могут быть идентифицированы пептиды TUMAP, специфической мишенью которых является мутация. Например, геном опухоли и соответствующей нормальной ткани могут быть секвенированы методом полногеномного секвенирования: для обнаружения несинонимичных мутаций на кодирующих белок участках генов геномную ДНК и РНК экстрагируют из опухолевых тканей, а нормальную, не имеющую мутаций геномную ДНК зародышевой линии экстрагируют из мононуклеарных клеток периферической крови (МПК). Применяемый подход секвенирования нового поколения (NGS) заключается в повторном секвенировании кодирующих белок участков (повторное секвенирование экзома). В этих целях экзонную ДНК из человеческих образцов

фиксируют с помощью поставляемых изготовителем наборов для обогащения целевыми фрагментами, за чем следует секвенирование, например, с помощью системы HiSeq2000 (Illumina). В дополнение к этому опухолевую мРНК секвенируют для прямого количественного определения генной экспрессии и подтверждения того, что мутировавшие гены экспрессированы в опухолях пациентов. Считывание полученных в результате миллионов последовательностей осуществляется алгоритмами программного обеспечения. Получаемый список содержит мутации и экспрессию генов. Опухолеспецифические соматические мутации определяют сравнением с вариантами зародышевой линии из МПК и устанавливают приоритетность. Идентифицированные *de novo* пептиды могут быть затем испытаны на иммуногенность, как описывается выше в случае хранилища, и пептиды-кандидаты TUMAP, обладающие подходящей иммуногенностью, выбирают для включения в вакцину.

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

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

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

Каждый пептид, включаемый в продукт, растворяют в ДМСО. Концентрация отдельных пептидных растворов должна выбираться в зависимости от числа пептидов, предназначенных для включения в продукт. Растворы отдельных пептидов в ДМСО смешивают в равном соотношении для получения раствора, содержащего все пептиды, предназначенные для включения в продукт, с концентрацией ~2,5 мг/мл на пептид. Смешанный раствор затем разбавляют водой для инъекций в соотношении 1:3 для достижения концентрации 0,826 мг/мл на пептид в 33% ДМСО. Разбавленный раствор фильтруют через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Получают конечный нерасфасованный раствор.

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

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

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

Присутствие групп пептидов может позволить классифицировать или выделить подклассы пораженных тканей.

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

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

Настоящее изобретение будет описано ниже с помощью примеров, которые описывают его предпочтительные варианты осуществления, со ссылкой на сопровождающие фигуры, тем не менее, не ограничивая объема изобретения. В

соответствии с целями настоящего изобретения все цитируемые источники включены в данное описание во всей полноте путем ссылки.

**ФИГУРЫ**

На Фигурах 1A–AE представлена избыточная презентация различных пептидов в нормальных тканях (белые столбцы) и тканях рака яичника (черные столбцы). Фигура 1A) символ гена: CLSR2, пептид: VLVSDGVHSV (SEQ ID NO.: 6); ткани слева направо: 1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника, 20 раков яичника. Кроме того, этот пептид был выявлен на клетках 1/6 раков молочной железы, 1/2 карцином клеток Меркеля, 3/17 раков пищевода, 3/91 рака легких, 10/29 раков головного мозга, 1/22 раков почек и 1/15 мелкоклеточных раков легких (не показано). Фигура 1B) символ гена: CCNA1, пептид: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO.: 1); ткани слева направо: 1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника, 20 раков яичника. Кроме того, этот пептид был выявлен на клетках 1/2 ОМЛ, 1/28 колоректальных раков, 2/17 раков пищевода, 7/91 рака легких, 1/29 раков головного мозга, 1/22 раков почек и 2/15 мелкоклеточных раков легких (не показано). Фигура

1C) символ гена: VTCN1, пептид: ALLPLSPYL (SEQ ID NO.: 427); ткани слева направо: 1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника, 20 раков яичника. Кроме того, пептид был обнаружен на клетках 4/43 раков предстательной железы, 3/6 раков молочной железы, 4/16 раков печени, 1/17 раков пищевода, 4/19 раков поджелудочной железы, 19/91 рака легких, 1/15 мелкоклеточных раков легких, 1/4 раков мочевого пузыря и 3/4 раков матки (не показано). Фигура 1D) символ гена: AP1B1, пептид: FLDTLKDLI SEQ ID NO.: 514); ткани слева направо: 6 клеточных линий (1 лимфоцитарная, 1 почка, 1 поджелудочная железа, 2 МКПК, K562-A2), 4 нормальные ткани (2 костных мозга, 2 селезенки), 49 раковых тканей (1 рак молочной железы, 3 рака толстой кишки, 2 рака пищевода, 1 рак желчного пузыря, 2 лейкоза, 3 рака печени, 21 рак легких, 7 раков яичника, 23 рака прямой кишки, 1 рак кожи, 4 рака желудка, 1 рак яичка, 1 рак мочевого пузыря). Проанализированная панель нормальных тканей и клеточные линии рака и ксенотрансплантаты были теми же, что и на Фигурах 1A–C, и состояли из следующих образцов: 1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника, 20 раков яичника. Кроме того, пептид был обнаружен на клетках 2/12 хронических лимфоцитарных лейкозов, 5/28

колоректальных раков, 2/16 раков печени, 1/2 меланом, 2/17 раков пищевода, 17/91 рака легких, 4/46 раков желудка, 4/15 мелкоклеточных раков легких и 1/4 раков мочевого пузыря. Несоответствия относительно списка видов опухолей между фигурой 1D и таблицей 4, возможно, обусловлены более строгими критериями отбора, применявшимся в случае таблицы 4 (более подробная информация представлена в таблице 4). На Фигуре 1D представлены все образцы с поддающейся обнаружению презентацией пептида Y, вне зависимости от параметров избыточной презентации и технической проверки качества образца. Фигура 1E) символ(ы) гена(ов): CELSR2, пептид: VLVSDGVHSV (SEQ ID NO.: 6). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 15/34 раков головного мозга, 3/18 раков молочной железы, 3/18 раков пищевода, 4/12 раков головы и шеи, 1/23 раков почек, 6/107 раков легких, 5/18 раков кожи, 5/15 раков мочевого пузыря, 3/16 раков матки. Фигура 1F) символ(ы) гена(ов): SUCO, пептид: LLLDITPEI (SEQ ID NO.: 143). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 2/34 раков головного мозга, 4/18 раков молочной железы, 2/18 раков пищевода, 1/12 раков

головы и шеи, 2/21 рака печени, 6/107 раков легких, 2/18 раков кожи, 1/45 раков желудка, 2/15 раков мочевого пузыря. Фигура 1G) символ(ы) гена(ов): PLAUR, пептид: RLWEEGEELEL (SEQ ID NO.: 150). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 4/17 раков желчного пузыря и желчных протоков, 1/18 раков молочной железы, 1/29 раков толстой кишки, 2/18 раков пищевода, 1/12 рака головы и шеи, 10/107 раков легких, 2/18 раков кожи, 1/16 раков матки. Фигура 1H) символ(ы) гена(ов): HEATR2, пептид: SLNDEVPEV (SEQ ID NO.: 157). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 1/17 раков желчных протоков, 5/34 раков головного мозга, 1/18 раков молочной железы, 1/29 раков толстой кишки, 2/18 раков пищевода, 1/12 раков головы и шеи, 2/23 раков почек, 1/21 рака печени, 4/107 раков легких, 2/20 раков лимфатических узлов, 1/18 раков кожи, 1/15 раков мочевого пузыря, 1/16 раков матки. Фигура 1I) символ(ы) гена(ов): VTCN1, пептид: ALLPLSPYL (SEQ ID NO.: 427). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов,

2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 7/17 раков желчного пузыря и желчных протоков, 9/18 раков молочной железы, 2/18 раков пищевода, 1/12 раков головы и шеи, 7/21 рака печени, 22/107 раков легких, 4/19 раков поджелудочной железы, 4/87 раков предстательной железы, 2/15 раков мочевого пузыря, 11/16 раков матки. Фигура 1J) символ(ы) гена(ов): DDX11, DDX12P, LOC642846, пептид: GLLRDEALAEV (SEQ ID NO.: 444). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 2/18 раков молочной железы, 3/29 раков толстой или прямой кишки, 1/18 раков пищевода, 1/12 раков головы и шеи, 1/23 раков почек, 2/17 лейкоцитарных лейкозов, 9/107 раков легких, 6/20 раков лимфатических узлов, 1/18 раков миелоидных клеток, 2/18 раков кожи, 2/15 раков мочевого пузыря, 1/16 раков матки. Фигура 1K) символ(ы) гена(ов): KDM1B, пептид: KLAEGLDIQL (SEQ ID NO.: 449). Ткани слева направо: 6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи,

9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток, 20 образцов рака яичника. Кроме того, пептид был выявлен на клетках 3/29 раков толстой или прямой кишки, 6/107 раков легких, 1/20 раков лимфатических узлов. Фигура 1L) символ(ы) гена(ов): CCNA1, пептид: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO.: 1). Ткани слева направо: 1 клеточная линия рака, 1 нормальная ткань (1 лимфатический узел), 45 раковых тканей (3 рака костного мозга, 1 рак головного мозга, 1 рак молочной железы, 2 рака пищевода, 1 рак головы и шеи, 1 рак почек, 3 лейкоцитарных лейкоза, 12 раков легких, 1 рак миелоидных клеток, 11 раков яичника, 2 рака мочевого пузыря, 7 раков матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1M) символ(ы) гена(ов): CT45A5, LOC101060208, CT45A3, CT45A1, LOC101060211, CT45A6, CT45A4, LOC101060210, CT45A2, пептид: KIFEMLEGV (SEQ ID NO.: 11). Ткани слева направо: 3 нормальные ткани (1 головной мозг, 1 легкое, 1 мочеточник), 21 раковая ткань (1 рак желчных протоков, 1 рак пищевода, 1 рак печени, 10 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака матки); Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1N) символ(ы) гена(ов): FGFR1OP, пептид: KLDDLTQDLTV (SEQ ID NO.: 32). Ткани слева направо: 1 клеточная линия, 1 нормальная ткань (1 печень), 29 раковых тканей (2 рака желчных протоков, 1 рак пищевода, 2 рака головы и шеи, 4 рака печени, 4 рака легких, 3 рака лимфатических узлов, 8 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1O) символ(ы) гена(ов): TSEN15, пептид: FLLEDDIHVS (SEQ ID NO.: 38). Ткани слева направо: 1 первичная культура, 1 нормальная ткань (1 трахея), 28 раковых тканей (2 рака молочной железы, 1 рак головы и шеи, 4 лейкоцитарных лейкоза, 5 раков легких, 6 раков лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 2 рака яичника, 1 рак прямой кишки, 3 рака кожи, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1P) символ(ы) гена(ов): ZNF527, ZNF829, ZNF383, ZNF850, ZNF583, пептид: SLLEQGKEPWMV (SEQ ID NO.: 54). Ткани слева направо: 1 клеточная линия, 18 раковых тканей (2 рака головного мозга, 1 рак молочной

железы, 1 рак желчного пузыря, 1 лейкоцитарный лейкоз, 2 рака печени, 7 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 2 рака яичника, 1 рак мочевого пузыря). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1Q) символ(ы) гена(ов): CAMSAP1, пептид: TLAELQPPVQL (SEQ ID NO.: 57). Ткани слева направо: 4 клеточные линии и первичные культуры, 32 раковые ткани (1 рак желчных протокоы, 1 рак головного мозга, 2 рака пищевода, 3 рака головы и шеи, 2 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 9 раков легких, 4 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1R) символ(ы) гена(ов): STK38L, пептид: ILVEADGAWVV (SEQ ID NO.: 77). Ткани слева направо: 4 клеточные линии, 19 раковых тканей (1 рак головного мозга, 2 рака молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 лейкоцитарный лейкоз, 4 рака легких, 3 рака лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1S) символ(ы) гена(ов): PIGA, пептид: ALNPEIVSV (SEQ ID NO.: 148). Ткани слева направо: 3 клеточные линии, 20 раковых тканей (1 рак пищевода, 2 рака головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 5 раков легких, 3 рака лимфатических узлов, 2 рака яичника, 2 рака кожи, 4 рака мочевого пузыря). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1T) символ(ы) гена(ов): NPLOC4, пептид: YLNHLEPPV (SEQ ID NO.: 166). Ткани слева направо: 2 клеточные линии, 20 раковых тканей (3 рака головного мозга, 1 рак молочной железы, 1 рак пищевода, 3 лейкоцитарных лейкоза, 2 рака печени, 4 рака легких, 2 рака лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 3 рака яичника). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1U) символ(ы) гена(ов): RNF213, пептид: YLMDINGKMWL (SEQ ID NO.: 184). Ткани слева направо: 1 клеточная линия, 19 раковых тканей (1 рак молочной железы, 1 рак желчного пузыря, 1 лейкоцитарный лейкоз, 6 раков легких, 2 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1V) символ(ы) гена(ов): SKIL, пептид: KTINKVPTV (SEQ ID NO.: 198). Ткани слева направо: 2 клеточные линии и первичные культуры, 1 нормальная ткань (1

легкое), 36 раковых тканей (3 рака головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака толстой кишки, 1 рак головы и шеи, 1 рак печени, 14 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 8 раков яичника, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1W) символ(ы) гена(ов): SEC24C, пептид: FLFPNQYVDV (SEQ ID NO.: 248). Ткани слева направо: 3 клеточные линии и первичные культуры, 1 нормальная ткань (1 селезенка), 24 раковые ткани (1 рак желчных протоков, 2 рака молочной железы, 2 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 9 раков легких, 2 рака лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 2 рака кожи, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1X) символ(ы) гена(ов): PDIK1L, STK35, пептид: ALLENPKMEL (SEQ ID NO.: 441). Ткани слева направо: 5 клеточных линий и первичных культур, 1 нормальная ткань (1 надпочечная железа), 26 раковых тканей (1 рак молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 рак пищевода, 1 рак головы и шеи, 2 рака печени, 10 раков легких, 5 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1Y) символ(ы) гена(ов): EMC10, пептид: SLVESHLSDQLTL (SEQ ID NO.: 463). Ткани слева направо: 1 первичная культура, 32 раковые ткани (1 рак желчных протоков, 2 рака головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака головы и шеи, 3 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 8 раков легких, 3 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1Z) символ(ы) гена(ов): ZYG11A, пептид: VLIANLEKL (SEQ ID NO.: 466). Ткани слева направо: 5 клеточных линий, 17 раковых тканей (3 рака молочной железы, 2 рака пищевода, 1 рак печени, 2 рака легких, 5 раков лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак мочевого пузыря). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1AA) символ(ы) гена(ов): CEP192, пептид: SLFGNSGILENV (SEQ ID NO.: 479). Ткани слева направо: 7 клеточных линий, 1 нормальная ткань (1 селезенка), 33 раковые ткани (1 рак молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 рак пищевода, 1 рак головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 3 рака печени, 10 раков легких, 1 рак

лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 7 раков яичника, 2 рака кожи, 3 рака мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1AB) символ(ы) гена(ов): CCNA1, пептид: SLSEIVPCL (SEQ ID NO.: 512). Ткани слева направо: 9 раковых тканей (1 рак головы и шеи, 2 рака легких, 1 рак миелоидных клеток, 3 рака яичника, 2 рака матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1AC) символ(ы) гена(ов): GNB1, пептид: ALWDIETGQQTTT (SEQ ID NO.: 560), ткани слева направо: 5 клеточных линий и первичных культур, 26 раковых тканей (1 рак головного мозга, 1 рак пищевода, 1 рак пищевода и желудка, 1 рак желчного пузыря, 2 рака головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 1 рак печени, 5 раков легких, 6 раков лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1AD) символ(ы) гена(ов): KLHL14, пептид: VMNDRLYAI (SEQ ID NO.: 587), ткани слева направо: 5 нормальных тканей (1 поджелудочная железа, 3 селезенки, 1 щитовидная железа), 38 раковых тканей (14 лейкоцитарных лейкозов, 10 раков лимфатических узлов, 9 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 4 рака матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K. Фигура 1AE) символ(ы) гена(ов): URB1, пептид: KLLNKIYEA (SEQ ID NO.: 620), ткани слева направо: 3 клеточные линии и первичные культуры, 2 нормальные ткани (1 легкое, 1 матка), 27 раковых тканей (5 раков головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака пищевода, 5 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 5 раков яичника, 3 рака предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки). Панель проанализированных нормальных тканей была такой же, как и на Фигурах 1E–K.

На Фигурах 2A–D представлены примеры профилей экспрессии исходных генов настоящего изобретения, которые в высокой степени экспрессированы в избытке или исключительно экспрессированы при раке яичника в ряду нормальных тканей (белые столбцы) и 20 образцах рака яичника (черные столбцы). Ткани слева направо: 7 артерий, 1 головной мозг, 1 сердце, 2 печени, 2 легких, 2 вены, 1 жировая

ткань, 1 надпочечная железа, 4 костных мозга, 1 толстая кишка, 2 пищевода, 2 желчных пузыря, 1 почка, 6 лимфатических узлов, 1 поджелудочная железа, 1 гипофиз, 1 прямая кишка, 1 скелетная мышца, 1 кожа, 1 тонкая кишка, 1 селезенка, 1 желудок, 1 вилочковая железа, 1 щитовидная железа, 5 трахей, 1 мочевой пузырь, 1 молочная железа, 3 яичника, 3 плаценты, 1 предстательная железа, 1 семенник, 1 матка. Фигура 2A) CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1, Фигура 2B) CLDN16; Фигура 2C) ESR1; Фигура 2D) IDO1.

На Фигурах 3A–F показаны типичные данные по иммуногенности: результаты проточного цитометрического анализа после пептид-специфического окрашивания мультимеров. CD8+ Т-клетки примировали с помощью искусственных АПК, стимулированных моноклональными антителами к CD28 и HLA-A*02 в комплексе с пептидом с последовательностью SeqID No 662 (A, левая секция), SeqID No 663 (B, левая секция), пептидом SeqID No 11 (C, левая секция), пептидом SeqID No 198 (D, левая секция), пептидом SeqID No 587 (E, левая секция) и пептидом SeqID No 427 (F, левая секция), соответственно. После трех циклов стимуляции обнаружение клеток, реагирующих с пептидом, производилось с помощью окрашивания димеров, используя A*02/SeqID No 662 (A),A*02/SeqID No 663 (B), A*02/SeqID No 11 (C), A*02/SeqID No 198 (D), A*02/SeqID No 587 (E) или A*02/SeqID No 427 (C). Правые секции (A, B, C D, E и F) представляют собой контрольное окрашивание клеток, простимулированных нерелевантными комплексами пептида и A*02. Из числа отдельных жизнеспособных клеток путем гейтирования выделяли CD8+ лимфоциты. Гейты Буля помогали исключить ложно-положительные ответы, обнаруженные с помощью мультимеров, специфических в отношении различных пептидов. Указывается частота выявления специфических мультимер+ клеток среди CD8+ лимфоцитов.

## ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1:

Идентификация и количественное определение опухолеассоциированных пептидов, презентируемых на поверхности клетки

Образцы тканей

Опухолевые ткани пациентов были получены из компаний Asterand (Детройт, США и Ройстон, Хартфордшир, Великобритания); Университетской клиники Валь д'Хеброн (Барселона); компании ProteoGenex Inc., (Кальвер-Сити, Калифорния, США); Стэнфордского онкологического центра (Стэнфорд, Калифорния, США); Университетской клиники г. Тюбинген. Нормальные (здоровые) ткани были получены из компаний Asterand (Детройт, США и Ройстон, Хартфордшир, Великобритания); Bio-Options Inc., Калифорния, США; BioServe, Белтсвиль, Мэриленд, США; Capital BioScience Inc., Роквиль, Мэриленд, США; Geneticist Inc., Глендейл, Калифорния, США; Университетской клиники г. Женевы; Университетской клиники г. Гейдельберг; Университетской клиники г. Мюнхена; компании ProteoGenex Inc., Кальвер-Сити, Калифорния, США; Университетской клиники г. Тюбинген, Медицинского университета префектуры Киото. Перед проведением хирургического операции или аутопсии было получено информированное согласие всех пациентов в письменной форме. Сразу же после удаления ткани были подвергнуты шоковой заморозке и хранились до выделения TUMAP-пептидов при температуре -70°C или ниже.

Выделение пептидов HLA из образцов тканей

Пулы пептидов HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были получены методом иммунопреципитации из плотных тканей в соответствии с незначительно измененным протоколом (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) при использовании HLA-A*02-специфического антитела BB7.2 или HLA-A, -B, -C-специфического антитела W6/32, CNBr-активированной сефарозы, кислотной обработки и ультрафильтрации.

Масс-спектрометрический анализ

Полученные пулы комплексов пептид-HLA были разделены в соответствии с их гидрофобностью обратнофазовой хроматографией (nanoAcquity UPLC system, Waters), и элюированные пептиды анализировали на гибридных масс-спектрометрах LTQ-velos и -fusion (ThermoElectron), снабженном источником ESI.

Пулы пептидов наносили непосредственно на аналитическую микрокапиллярную колонку из плавленого кварца (75 мкм в/д x 250 мм) с обращеннофазовым сорбентом 1,7 мкм C18 (Waters) с применением скорости потока в 400 нл в минуту. Затем пептиды разделяли с использованием двухэтапного 180-минутного бинарного градиента от 10% до 33% растворителя B при скорости потока 300 нл в минуту. Для создания градиента использовали растворитель A (0,1% муравьиной кислоты в воде) и растворитель B (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Позолоченный стеклянный капилляр (PicoTip, New Objective) использовали для введения в источник наноESI. Масс-спектрометры LTQ-Orbitrap работали в информационно-зависимом режиме с применением стратегии TOP5. Вкратце, цикл сканирования начинался с полного сканирования с высокой точностью масс на спектрометре Orbitrap (R = 30 000), за чем следовало сканирование MC/MC также на Orbitrap (R = 7500) на 5 особенно многочисленных ионах-предшественниках с динамическим исключением отобранных ранее ионов. Тандемные масс-спектры интерпретировали при помощи программы SEQUEST с дополнительным контролем вручную. Идентифицированную пептидную последовательность подтверждали сравнением полученной картины фрагментации природного пептида с картиной фрагментации синтетического контрольного пептида с идентичной последовательностью.

Относительное количественное определение методом ЖХ/МС без изотопных меток проводили путем подсчета ионов, т. е. с помощью экстракции и анализа результатов ЖХ/МС (Mueller et al., 2007). Этот метод основан на предположении, что площадь пика ЖХ/МС сигнала пептида коррелирует с его концентрацией в образце. Извлеченные характеристики обрабатывали с помощью деконволюционного анализа состояния заряда и путем выравнивания времени удерживания (Mueller et al., 2008; Sturm et al., 2008). Наконец, все результаты спектров ЖХ/МС были сопоставлены методом перекрестных ссылок с результатами по идентификации последовательности, чтобы объединить количественные данные различных образцов и тканей в профили презентации пептидов. Количественные данные были нормализованы с применением двухуровневой системы в соответствии с центральной тенденцией с целью учета

вариабельности внутри технических и биологических повторных измерений. Таким образом, каждый идентифицированный пептид может быть ассоциирован с количественными данными, позволяющими провести относительную количественную оценку образцов и тканей. Кроме того, все количественные данные, полученные для пептидов-кандидатов, были проконтролированы вручную в целях обеспечения взаимосогласованности данных и для проверки точности автоматического метода анализа. Для каждого пептида был рассчитан профиль презентации, показывающий средний уровень презентации в образце, а также вариабельность репликатов. В профиле сравниваются образцы раковой ткани яичника с фоновым уровнем образцов нормальной ткани. Профили презентации типичных пептидов, презентируемых в избытке, показаны на Фигуре 1. Показатели презентации отдельных пептидов показаны в Таблице 8.

Таблица 8: Показатели презентации. В таблице представлены пептиды, которые в очень высокой степени избыточно презентируются на опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (+++), в высокой степени избыточно презентируются на опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (++) или избыточно презентируются на опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (+). Панель нормальных тканей состояла из: жировой ткани, надпочечной железы, артерии, вены, костного мозга, головного мозга, центрального и периферического нерва, толстой кишки, прямой кишки, тонкой кишки, включая двенадцатиперстную кишку, пищевода, желчного пузыря, сердца, почки, печени, легкого, лимфатического узла, мононуклеарных лейкоцитов, поджелудочной железы, брюшины, гипофиза, плевры, слюнной железы, скелетной мышцы, кожи, селезенки, желудка, вилочковой железы, щитовидной железы, трахеи, мочеточника, мочевого пузыря.

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 1 | SLMEPPAVLLL | +++ |
| 2 | SLLEADPFL | +++ |
| 3 | SLASKLTTL | +++ |
| 4 | GIMEHITKI | +++ |
| 5 | HLTEVYPEL | +++ |
| 6 | VLVSDGVHSV | +++ |
| 7 | SLVGLLLYL | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 8 | FTLGNVVGMYL | +++ |
| 9 | GAAKDLPGV | ++ |
| 10 | FLATFPLAAV | +++ |
| 11 | KIFEMLEGV | +++ |
| 12 | SLWPDPMEV | +++ |
| 13 | YLMDESLNL | +++ |
| 14 | AAYGGLNEKSFV | +++ |
| 15 | VLLTFKIFL | +++ |
| 16 | VLFQGQASL | ++ |
| 17 | GLLPGDRLVSV | +++ |
| 18 | YLVAKLVEV | +++ |
| 20 | RMIEYFIDV | +++ |
| 21 | VLDELDMEL | +++ |
| 23 | VLLDDIFAQL | +++ |
| 24 | SLSDGLEEV | ++ |
| 25 | FLPDEPYIKV | +++ |
| 26 | ALLELAEEL | +++ |
| 27 | ILADIVISA | + |
| 28 | QLLDETSAITL | +++ |
| 29 | KMLGIPISNILMV | ++ |
| 30 | LILDWVPYI | ++ |
| 31 | YLAPELFVNV | +++ |
| 32 | KLDDLTQDLTV | +++ |
| 33 | VLLSLLEKV | ++ |
| 34 | ILVEADSLWVV | +++ |
| 35 | KINDTIYEV | +++ |
| 36 | YVLEDLEVTV | +++ |
| 37 | LLWDVVTGQSV | +++ |
| 38 | FLLEDDIHVS | +++ |
| 39 | SVAPNLPAV | +++ |
| 40 | TLLVKVFSV | +++ |
| 41 | SLMPHIPGL | +++ |
| 42 | VLLQKIVSA | +++ |
| 43 | VLSSLEINI | + |
| 44 | ILDPISSGFLL | +++ |
| 45 | SLWQDIPDV | +++ |
| 46 | ILTEENIHL | +++ |
| 47 | ILLSVPLLVV | +++ |
| 48 | ALAELYEDEV | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 50 | SLSELEALM | +++ |
| 51 | LLPDLEFYV | +++ |
| 52 | FLLAHGLGFLL | +++ |
| 53 | KMIETDILQKV | +++ |
| 54 | SLLEQGKEPWMV | +++ |
| 55 | SLLDLETLSL | +++ |
| 56 | KLYEGIPVLL | +++ |
| 57 | TLAELQPPVQL | +++ |
| 58 | FLDTLKDLI | ++ |
| 59 | IMEDIILTL | +++ |
| 60 | SLTIDGIYYV | +++ |
| 61 | FLQGYQLHL | +++ |
| 62 | VLLDVSAGQLLM | +++ |
| 63 | YLLPSGGSVTL | +++ |
| 64 | YAAPGGLIGV | + |
| 65 | LKVNQGLESL | +++ |
| 67 | TLLAEALVTV | +++ |
| 68 | SLMELPRGLFL | +++ |
| 69 | FQLDPSSGVLVTV | +++ |
| 70 | GLLDYPVGV | +++ |
| 71 | GILARIASV | +++ |
| 72 | SLLELDGINL | +++ |
| 73 | NIFDLQIYV | +++ |
| 74 | ALLDPEVLSIFV | +++ |
| 75 | GLLEVMVNL | +++ |
| 76 | ILIDSIYKV | +++ |
| 77 | ILVEADGAWVV | +++ |
| 78 | SLFSSLEPQIQPV | +++ |
| 79 | SLFIGEKAVLL | ++ |
| 81 | FLFSQLQYL | +++ |
| 82 | FLSSVTYNL | +++ |
| 83 | ILAPTVMMI | +++ |
| 84 | VTFGEKLLGV | +++ |
| 86 | NLIGKIENV | + |
| 87 | ALPEAPAPLLPHIT | +++ |
| 88 | FLLVGDLMAV | +++ |
| 89 | YILPTETIYV | +++ |
| 90 | TLLQIIETV | +++ |
| 91 | IMQDFPAEIFL | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 92 | YLIPFTGIVGL | +++ |
| 93 | LLQAIKLYL | +++ |
| 94 | YLIDIKTIAI | +++ |
| 96 | YIFTDNPAAV | +++ |
| 97 | SLINGSFLV | +++ |
| 98 | LIIDQADIYL | +++ |
| 99 | ALVSKGLATV | +++ |
| 100 | YLLSTNAQL | +++ |
| 101 | ILVGGGALATV | +++ |
| 102 | YLFESEGLVL | +++ |
| 103 | TLAEEVVAL | +++ |
| 105 | LLLEHSFEI | ++ |
| 106 | LLYDAVHIVSV | +++ |
| 107 | FLQPVDDTQHL | +++ |
| 108 | ALFPGVALLLA | +++ |
| 109 | IILSILEQA | +++ |
| 110 | FLSQVDFEL | +++ |
| 111 | YVWGFYPAEV | +++ |
| 112 | FLITSNNQL | +++ |
| 113 | GLLPTPLFGV | +++ |
| 114 | SLVGEPILQNV | +++ |
| 116 | YHIDEEVGF | +++ |
| 117 | ILPDGEDFLAV | +++ |
| 118 | KLIDNNINV | +++ |
| 119 | FLYIGDIVSL | ++ |
| 120 | ALLGIPLTLV | +++ |
| 122 | FLLAEDDIYL | +++ |
| 123 | NLWDLTDASVV | +++ |
| 124 | ALYETELADA | +++ |
| 125 | VQIHQVAQV | +++ |
| 126 | VLAYFLPEA | + |
| 127 | KIGDEPPKV | ++ |
| 129 | GLLDGGVDILL | ++ |
| 130 | FLWNGEDSALL | +++ |
| 131 | FVPPVTVFPSL | +++ |
| 132 | LLVEQPPLAGV | +++ |
| 134 | YLQELIFSV | +++ |
| 135 | ALSEVDFQL | +++ |
| 136 | YLADPSNLFVV | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 137 | TLVLTLPTV | +++ |
| 138 | YQYPRAILSV | +++ |
| 139 | SVMEVNSGIYRV | +++ |
| 141 | YLDFSNNRL | +++ |
| 142 | FLFATPVFI | +++ |
| 143 | LLLDITPEI | +++ |
| 144 | YIMEPSIFNTL | ++ |
| 145 | FLATSGTLAGI | +++ |
| 146 | SLATAGDGLIEL | +++ |
| 147 | SLLEAVSFL | + |
| 148 | ALNPEIVSV | +++ |
| 149 | NLLELFVQL | +++ |
| 150 | RLWEEGEELEL | +++ |
| 151 | KILQQLVTL | +++ |
| 152 | ILFEDIFDV | +++ |
| 153 | FLIANVLYL | +++ |
| 155 | RVANLHFPSV | + |
| 156 | AISQGITLPSL | +++ |
| 157 | SLNDEVPEV | +++ |
| 158 | KLFDVDEDGYI | +++ |
| 159 | GLVGNPLPSV | +++ |
| 160 | FLFDEEIEQI | ++ |
| 161 | ALLEGVNTV | +++ |
| 162 | YQQAQVPSV | +++ |
| 163 | ALDEMGDLLQL | +++ |
| 164 | ALLPQPKNLTV | +++ |
| 165 | SLLDEIRAV | +++ |
| 166 | YLNHLEPPV | +++ |
| 167 | KVLEVTEEFGV | ++ |
| 168 | KILDADIQL | +++ |
| 169 | NLPEYLPFV | +++ |
| 170 | RLQETLSAA | +++ |
| 171 | LLLPLQILL | +++ |
| 172 | VLYSYTIITV | +++ |
| 173 | LLDSASAGLYL | +++ |
| 174 | ALAQYLITA | ++ |
| 175 | YLFENISQL | +++ |
| 176 | YLMEGSYNKVFL | +++ |
| 177 | YLLPEEYTSTL | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 178 | ALTEIAFVV | + |
| 179 | KVLNELYTV | +++ |
| 180 | FQIDPHSGLVTV | +++ |
| 181 | LLWAGTAFQV | +++ |
| 182 | MLLEAPGIFL | +++ |
| 183 | FGLDLVTEL | ++ |
| 184 | YLMDINGKMWL | +++ |
| 185 | FLIDDKGYTL | +++ |
| 186 | TLFFQQNAL | + |
| 187 | RQISIRGIVGV | +++ |
| 188 | GLFPVTPEAV | + |
| 189 | ALQRKLPYV | +++ |
| 190 | FLSSLTETI | +++ |
| 191 | LLQEGQALEYV | +++ |
| 192 | KMLDGASFTL | +++ |
| 193 | QLLDADGFLNV | +++ |
| 194 | ALPLFVITV | +++ |
| 196 | YLYSVEIKL | +++ |
| 197 | ALGPEGGRV | ++ |
| 198 | KTINKVPTV | +++ |
| 199 | ALQDVPLSSV | +++ |
| 200 | LLFGSVQEV | +++ |
| 201 | RLVDYLEGI | +++ |
| 202 | ALLDQQGSRWTL | +++ |
| 203 | VLLEDAHSHTL | +++ |
| 204 | KIAENVEEV | +++ |
| 205 | SLYPGTETMGL | +++ |
| 206 | VLQEGKLQKLAQL | +++ |
| 208 | KISPVTFSV | +++ |
| 209 | KLIESKHEV | +++ |
| 210 | LLLNAVLTV | ++ |
| 211 | LLWPGAALL | +++ |
| 212 | ALWDQDNLSV | +++ |
| 213 | VTAAYMDTVSL | ++ |
| 215 | QLINHLHAV | +++ |
| 216 | NLWEDPYYL | +++ |
| 217 | ALIHPVSTV | +++ |
| 218 | SALEELVNV | +++ |
| 219 | KLSDIGITV | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 220 | LLQKFVPEI | +++ |
| 221 | ALYEEGLLL | +++ |
| 222 | NLIENVQRL | ++ |
| 223 | ALLENIALYL | +++ |
| 224 | TLIDAQWVL | +++ |
| 225 | SLLKVLPAL | +++ |
| 226 | MLYVVPIYL | +++ |
| 227 | ALMNTLLYL | +++ |
| 228 | AMQEYIAVV | + |
| 229 | RLPGPLGTV | ++ |
| 230 | ILVDWLVEV | +++ |
| 231 | FLSPQQPPLLL | +++ |
| 232 | ALLEAQDVELYL | +++ |
| 233 | VLSETLYEL | ++ |
| 234 | ALMEDTGRQML | +++ |
| 235 | YLNDLHEVLL | +++ |
| 236 | GLLEAKVSL | +++ |
| 237 | ALLEASGTLLL | +++ |
| 238 | YLISFQTHI | +++ |
| 239 | AAFAGKLLSV | +++ |
| 240 | ILLEQAFYL | +++ |
| 241 | SLVEVNPAYSV | +++ |
| 242 | AIAYILQGV | +++ |
| 243 | LLLNELPSV | ++ |
| 244 | SLFGGTEITI | +++ |
| 245 | SMIDDLLGV | +++ |
| 246 | LLWEVVSQL | +++ |
| 247 | VLLPNDLLEKV | +++ |
| 248 | FLFPNQYVDV | + |
| 249 | LLDGFLVNV | +++ |
| 251 | ALYTGFSILV | +++ |
| 252 | LLIGTDVSL | +++ |
| 253 | GLDAATATV | +++ |
| 254 | TLLAFIMEL | +++ |
| 255 | VLASYNLTV | +++ |
| 256 | FLPPEHTIVYI | +++ |
| 257 | SIFSAFLSV | +++ |
| 259 | TLMRQLQQV | ++ |
| 261 | YVLEFLEEI | + |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 263 | LLVSNLDFGV | +++ |
| 267 | ALQDFLLSV | +++ |
| 271 | LVYPLELYPA | ++ |
| 274 | SLLFSLFEA | + |
| 275 | YLVYILNEL | + |
| 277 | LLPPLESLATV | + |
| 278 | QLLDVVLTI | + |
| 279 | ALWGGTQPLL | ++ |
| 280 | VLPDPEVLEAV | + |
| 281 | ILRESTEEL | + |
| 282 | LLADVVPTT | + |
| 285 | QLLHVGVTV | + |
| 288 | NLINEINGV | +++ |
| 289 | VLLEIEDLQV | + |
| 292 | LLWEAGSEA | + |
| 296 | FMEGAIIYV | ++ |
| 298 | VMITKLVEV | ++ |
| 303 | AILPQLFMV | + |
| 307 | ALPVSLPQI | + |
| 308 | SQYSGQLHEV | + |
| 311 | RLYTGMHTV | + |
| 315 | YLQDVVEQA | ++ |
| 318 | GLINTGVLSV | + |
| 319 | SLEPQIQPV | + |
| 320 | KMFEFVEPLL | + |
| 321 | GLFEDVTQPGILL | ++ |
| 322 | TLMTSLPAL | ++ |
| 323 | IQIGEETVITV | + |
| 325 | FIMPATVADATAV | +++ |
| 327 | GLAPFTEGISFV | ++ |
| 328 | ALNDQVFEI | + |
| 331 | KVDTVWVNV | + |
| 332 | YLISELEAA | + |
| 333 | FLPDANSSV | ++ |
| 334 | TLTKVLVAL | + |
| 338 | SVLEDPVHAV | + |
| 341 | SQIALNEKLVNL | + |
| 342 | HIYDKVMTV | + |
| 343 | SLLEVNEESTV | + |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 345 | VIWKALIHL | ++ |
| 346 | LLDSKVPSV | ++ |
| 348 | ILLDVKTRL | +++ |
| 351 | SLIPNLRNV | +++ |
| 352 | SLLELLHIYV | + |
| 356 | KLLGKLPEL | ++ |
| 357 | SMHDLVLQV | ++ |
| 358 | ALDEYTSEL | + |
| 359 | YLLPESVDL | + |
| 360 | ALDJGASLLHL | + |
| 363 | KVLDVSDLESV | ++ |
| 368 | ILLEEVSPEL | + |
| 370 | SLLQDLVSV | + |
| 372 | TMLLNIPLV | +++ |
| 373 | SLLEDKGLAEV | + |
| 375 | SLTETIEGV | +++ |
| 379 | IMEGTLTRV | + |
| 382 | ALQNYIKEA | + |
| 384 | ILFANPNIFV | + |
| 385 | SLLEQGLVEA | + |
| 386 | ILFRYPLTI | ++ |
| 390 | ALFMKQIYL | ++ |
| 394 | LLAVIGGLVYL | + |
| 395 | ALALGGIAVV | ++ |
| 396 | ALLPDLPAL | ++ |
| 397 | YLFGERLLEC | + |
| 398 | KLLEEDGTIITL | + |
| 399 | YLFEPLYHV | +++ |
| 401 | ILLDDTGLAYI | + |
| 403 | KLYDRILRV | ++ |
| 404 | AIDIJGRDPAV | + |
| 406 | SVQGEDLYLV | ++ |
| 410 | VLSDVIPJI | ++ |
| 411 | LLAHLSPEL | + |
| 413 | TLLEKVEGC | ++ |
| 414 | YVDDIFLRV | + |
| 415 | LLDKVYSSV | + |
| 418 | ALAELENIEV | + |
| 419 | GQYEGKVSSV | + |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 420 | FMYDTPQEV | ++ |
| 421 | RLPETLPSL | ++ |
| 423 | GLDGPPPTV | +++ |
| 424 | TLLDALYEI | + |
| 425 | FLYEKSSQV | + |
| 427 | ALLPLSPYL | +++ |
| 428 | KLGHTDILVGV | ++ |
| 429 | GLVNDLARV | + |
| 430 | HLYSSIEHLTT | + |
| 431 | SLVNVVPKL | + |
| 432 | TLIEESAKV | +++ |
| 433 | AMLNEPWAV | +++ |
| 434 | KVSNSGITRV | +++ |
| 435 | WLMPVIPAL | +++ |
| 436 | HLAEVSAEV | +++ |
| 437 | SMAPGLVIQAV | +++ |
| 438 | KLLPLAGLYL | +++ |
| 439 | YLLQEIYGI | +++ |
| 440 | ALADGVTMQV | +++ |
| 441 | ALLENPKMEL | +++ |
| 442 | GLLGGGGVLGV | +++ |
| 443 | GLWEIENNPTV | ++ |
| 444 | GLLRDEALAEV | +++ |
| 446 | QLIPALAKV | +++ |
| 447 | QLVPALAKV | +++ |
| 448 | NLLETKLQL | ++ |
| 450 | FMIDASVHPTL | +++ |
| 451 | LLLLDTVTMQV | +++ |
| 454 | KLPPPPPQA | +++ |
| 455 | SLLKEPQKVQL | + |
| 456 | LLIGHLERV | ++ |
| 457 | SLLPGNLVEKV | +++ |
| 458 | SLIDKLYNI | +++ |
| 459 | ALITEVVRL | +++ |
| 460 | AMLEKNYKL | +++ |
| 461 | VMFRTPLASV | +++ |
| 462 | KLAKQPETV | +++ |
| 463 | SLVESHLSDQLTL | +++ |
| 464 | ALNDCIYSV | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 465 | QLCDLNAEL | +++ |
| 466 | VLIANLEKL | +++ |
| 468 | YLRSVGDGETV | + |
| 470 | MLQDSIHVV | +++ |
| 471 | YLYNNMIAKI | +++ |
| 472 | KLLEVSDDPQV | ++ |
| 473 | AMATESILHFA | +++ |
| 474 | YLDPALELGPRNV | + |
| 475 | LLLNEEALAQI | +++ |
| 476 | ALMERTGYSMV | +++ |
| 477 | ALLPASGQIAL | +++ |
| 478 | YLLHEKLNL | +++ |
| 479 | SLFGNSGILENV | + |
| 480 | ALLEDSCHYL | + |
| 481 | GLIEDYEALL | +++ |
| 482 | SLAPAGIADA | +++ |
| 483 | ALTDIVSQV | + |
| 486 | AVMESIQGV | ++ |
| 487 | LLINSVFHV | + |
| 488 | FLAEDPKVTL | + |
| 489 | KMWEELPEVV | +++ |
| 490 | FLLQHVQEL | +++ |
| 491 | GLNDRSDAV | +++ |
| 492 | SLFDGFADGLGV | +++ |
| 494 | ALQPEPIKV | +++ |
| 495 | FIFSEKPVFV | + |
| 496 | FLVEKQPPQV | +++ |
| 497 | GLLEKLTAI | + |
| 498 | KLWTGGLDNTV | + |
| 499 | KIFDIDEAEEGV | +++ |
| 500 | SLMEDQVLQL | + |
| 501 | LLDPNVKSIFV | ++ |
| 502 | RLLAQVPGL | +++ |
| 503 | SLNHFTHSV | + |
| 504 | GLSDGNPSL | +++ |
| 505 | SLAPGDVVRQV | +++ |
| 506 | KLLGKVETA | +++ |
| 507 | KLIDDQDISISL | + |
| 508 | ILAQEQLVVGV | +++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 509 | FLFDTKPLIV | +++ |
| 510 | KLYSVVSQL | +++ |
| 511 | FLDPYCSASV | +++ |
| 512 | SLSEIVPCL | +++ |
| 513 | SLWPSPEQL | +++ |
| 514 | ILVDWLVQV | +++ |
| 515 | LLQELVLFL | +++ |
| 516 | AVGPASILKEV | +++ |
| 517 | LLMPIPEGLTL | + |
| 518 | KLNAEVACV | +++ |
| 519 | GLLHLTLLL | +++ |
| 520 | LAVHPSGVAL | ++ |
| 521 | MLLTKLPTI | ++ |
| 522 | TLWYRSPEV | +++ |
| 523 | YQIPRTFTL | + |
| 525 | VLLEAGEGLVTI | + |
| 526 | RLAEVGQYEQV | + |
| 527 | FLLEPGNLEV | +++ |
| 528 | SVAEGRALMSV | + |
| 529 | LLADELITV | ++ |
| 530 | VMYADIGGMDI | + |
| 531 | YTLPIASSIRL | + |
| 538 | LLLAHIIAL | ++ |
| 539 | ALFDAQAQV | ++ |
| 540 | ALIPETTTLTV | ++ |
| 541 | SMLEPVPEL | + |
| 543 | GLLPTPITQQASL | + |
| 545 | LLADLLHNV | + |
| 546 | VMIAGKVAVV | + |
| 550 | FLYDEIEAEVNL | + |
| 551 | KLYESLLPFA | ++ |
| 554 | LLMPSSEDLLL | ++ |
| 557 | KLYDDMIRL | + |
| 558 | GLLENIPRV | ++ |
| 560 | ALWDIETGQQTTT | + |
| 561 | YLQLTQSEL | +++ |
| 563 | WLLPYNGVTV | + |
| 564 | TVTNAVVTV | ++ |
| 565 | ALQETPTSV | ++ |

| SEQ ID No. | Последовательность | Презентация пептида |
|---|---|---|
| 566 | VIADGGIQNV | ++ |
| 568 | TLYDIAHTPGV | ++ |
| 570 | ALANQIPTV | + |
| 574 | YLLQEPPRTV | + |
| 575 | YLISQVEGHQV | + |
| 576 | ILLNNSGQIKL | ++ |
| 579 | NLMEMVAQL | ++ |
| 586 | KLKPGDLVGV | + |
| 588 | SLLPLSHLV | + |
| 589 | KLYPQLPAEI | + |
| 590 | SLIEKLWQT | + |
| 591 | SMAELDIKL | ++ |
| 593 | GLPRFGIEMV | + |
| 595 | VLLSIYPRV | + |
| 597 | KLLEGQVIQL | + |
| 599 | YLLNDASLISV | ++ |
| 601 | SAFPFPVTV | + |
| 603 | FLIEPEHVNTV | + |
| 606 | ALWETEVYI | ++ |
| 610 | LLAPTPYIIGV | + |
| 613 | RLLPPGAVVAV | ++ |
| 618 | VLFDSESIGIYV | + |
| 619 | ALQDRVPLA | + |
| 625 | VVLEGASLETV | + |
| 626 | LLMATILHL | ++ |
| 627 | KLLETELLQEI | + |
| 629 | HLLNESPML | ++ |
| 630 | LLSHVIVAL | + |
| 631 | FLDVFLPRV | + |
| 632 | YLIPDIDLKL | ++ |
| 634 | VVAEFVPLI | + |
| 637 | SIYGGFLLGV | ++ |
| 638 | KLIQESPTV | + |
| 639 | SLFQNCFEL | + |
| 640 | YLFSEALNAA | + |

ПРИМЕР 2:

Определение профиля экспрессии генов, кодирующих пептиды по изобретению

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

Источники и приготовление РНК

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

Суммарная РНК здоровых тканей человека для экспериментов по секвенированию РНК (RNASeq) была получена из: компаний Asterand, Детройт, США и Ройстон, Хартфордшир, Великобритания; ProteoGenex Inc., Кальвер-Сити, Калифорния, США; Geneticist Inc., Глендейл, Калифорния, США; Istituto Nazionale Tumori «Pascale», Отделение молекулярной биологии и вирусной онкологии, (IRCCS), Неаполь, Италия, Университетской клиники г. Гейдельберг, Германия, компании BioCat GmbH, Гейдельберг, Германия.

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

Эксперименты по секвенированию РНК

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

Типичные профили экспрессии исходных генов, предложенных в настоящем изобретении, которые в высокой степени экспрессированы в избытке или исключительно экспрессированы в клетках рака легких, представлены на Фигурах 2A–D. Показатели экспрессии других отдельных генов показаны в Таблице 9.

Таблица 9: Показатели экспрессии. В таблице представлены пептиды, полученные из генов, которые в очень высокой степени избыточно экспрессируется в опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (+++), в высокой степени избыточно

экспрессируется в опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (++) или избыточно экспрессируется в опухолях в сравнении с панелью нормальных тканей (+). Фоновый уровень данного балла рассчитывали по измерениям следующих нормальных тканей: жировая ткань, надпочечник, артерия, костный мозг, головной мозг, толстая кишка, пищевод, желчные пузыри, сердце, почка, печень, легкие, лимфатический узел, поджелудочная железа, гипофиз, прямая кишка, скелетная мышца, кожа, тонкая кишка, селезенка, желудок, вилочковая железа, щитовидная железа, трахея, мочевой пузырь, вена.

| SEQ ID No. | Название гена | Последовательность | Символ гена Экспрессия |
|---|---|---|---|
| 1 | CCNA1 | SLMEPPAVLLL | +++ |
| 2 | CCNA1 | SLLEADPFL | +++ |
| 3 | MUC16 | SLASKLTTL | +++ |
| 4 | MUC16 | GIMEHITKI | +++ |
| 5 | MUC16 | HLTEVYPEL | +++ |
| 11 | CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1 | KIFEMLEGV | +++ |
| 15 | GPR64 | VLLTFKIFL | +++ |
| 21 | IFI30 | VLDELDMEL | + |
| 25 | CLDN16 | FLPDEPYIKV | +++ |
| 41 | TDRD9 | SLMPHIPGL | + |
| 42 | TDRD9 | VLLQKIVSA | + |
| 45 | ARHGEF19 | SLWQDIPDV | ++ |
| 67 | MUC20 | TLLAEALVTV | + |
| 69 | FAT2 | FQLDPSSGVLVTV | +++ |
| 72 | VWDE | SLLELDGINL | +++ |
| 81 | NUP205 | FLFSQLQYL | + |
| 101 | GPD2 | ILVGGGALATV | + |
| 102 | GAS2L3 | YLFESEGLVL | ++ |

| SEQ ID No. | Название гена | Последовательность | Символ гена Экспрессия |
|---|---|---|---|
| 113 | BPIFB3 | GLLPTPLFGV | +++ |
| 114 | BPIFB3 | SLVGEPILQNV | +++ |
| 115 | AQP5 | AIAGAGILYGV | ++ |
| 116 | IDO1 | YHIDEEVGF | +++ |
| 118 | ITGB8 | KLIDNNINV | ++ |
| 126 | MCM2 | VLAYFLPEA | + |
| 171 | KLK7 | LLLPLQILL | +++ |
| 173 | KIF15 | LLDSASAGLYL | +++ |
| 181 | KIAA1324 | LLWAGTAFQV | + |
| 183 | RNF213 | FGLDLVTEL | ++ |
| 184 | RNF213 | YLMDINGKMWL | ++ |
| 193 | CLSPN | QLLDADGFLNV | +++ |
| 194 | SLC28A3 | ALPLFVITV | ++ |
| 195 | MROH6 | GLFADLLPRL | + |
| 197 | SOX17 | ALGPEGGRV | ++ |
| 210 | UNG | LLLNAVLTV | + |
| 215 | BHLHE41 | QLINHLHAV | ++ |
| 230 | CCNA2, CCNA1, CCNB3 | ILVDWLVEV | +++ |
| 233 | TIMELESS | VLSETLYEL | ++ |
| 235 | CCNE1 | YLNDLHEVLL | ++ |
| 239 | RSAD2 | AAFAGKLLSV | + |
| 244 | PKHD1L1 | SLFGGTEITI | +++ |
| 258 | NCAPD2 | ELAERVPAI | ++ |
| 259 | C20orf96 | TLMRQLQQV | + |
| 266 | ESR1 | KITDTLIHL | +++ |
| 310 | GGT6 | FLVDTPLARA | + |
| 311 | SGPP2 | RLYTGMHTV | + |
| 317 | FAT2 | SLAALVVHV | ++ |

| SEQ ID No. | Название гена | Последовательность | Символ гена Экспрессия |
|---|---|---|---|
| 327 | APOL2 | GLAPFTEGISFV | ++ |
| 335 | IGHG1, IGHG4, IGHG3, IGHG2 | YSLSSVVTV | +++ |
| 339 | HDGF | GLWEIENNPTVKA | + |
| 342 | VWA2 | HIYDKVMTV | ++ |
| 350 | LAMA5 | ALLDVTHSELTV | ++ |
| 371 | RNF213 | FLQAHLHTA | ++ |
| 372 | RNF213 | TMLLNIPLV | ++ |
| 387 | ALMS1 | ALFQATAEV | + |
| 393 | EPPK1 | GLLDTQTSQVLTA | ++ |
| 395 | ARID5B | ALALGGIAVV | + |
| 408 | KLHL14 | VLDDSIYLV | +++ |
| 409 | KLHL14 | LLDAMNYHL | +++ |
| 421 | SCNN1A | RLPETLPSL | +++ |
| 423 | TNFAIP2 | GLDGPPPTV | ++ |
| 426 | NCAPD2 | RLADKSVLV | + |
| 427 | VTCN1 | ALLPLSPYL | +++ |
| 432 | ABCC4 | TLIEESAKV | + |
| 442 | BPIFB4 | GLLGGGGVLGV | ++ |
| 443 | HDGF, HDGFL1 | GLWEIENNPTV | + |
| 446 | EYA4, EYA1, EYA2 | QLIPALAKV | +++ |
| 456 | NUP205 | LLIGHLERV | + |
| 465 | KIFC1 | QLCDLNAEL | ++ |
| 466 | ZYG11A | VLIANLEKL | ++ |
| 467 | MX2 | FLAKDFNFL | ++ |
| 484 | KIF15 | SLIEKVTQL | +++ |
| 494 | SORL1 | ALQPEPIKV | ++ |
| 495 | SORL1 | FIFSEKPVFV | + |

| SEQ ID No. | Название гена | Последовательность | Символ гена Экспрессия |
|---|---|---|---|
| 509 | CANX | FLFDTKPLIV | + |
| 512 | CCNA1 | SLSEIVPCL | +++ |
| 519 | NFE2L3 | GLLHLTLLL | +++ |
| 523 | GAB2 | YQIPRTFTL | +++ |
| 551 | NCAPD3 | KLYESLLPFA | + |
| 579 | CHD7 | NLMEMVAQL | ++ |
| 580 | ASUN | LLMENAERV | + |
| 587 | KLHL14 | VMNDRLYAI | +++ |
| 588 | RNF213 | SLLPLSHLV | + |
| 595 | TAP1 | VLLSIYPRV | ++ |
| 602 | ERMP1 | YLLEQIKLIEV | ++ |
| 609 | HELZ2 | ALWKQLLEL | + |
| 614 | UBE2L6 | LLLPDQPPYHL | ++ |
| 616 | TRIP13 | VLIDEVESL | ++ |
| 629 | NUP205 | HLLNESPML | + |
| 631 | PRKDC | FLDVFLPRV | + |
| 632 | SMARCC1 | YLIPDIDLKL | + |

ПРИМЕР 3:

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

Для получения информации об иммуногенности пептидов TUMAP по настоящему изобретению заявители провели исследования с использованием прайминга Т-клеток *in vitro* на основе повторных стимуляций CD8+ Т-клеток искусственными антигенпрезентирующими клетками (иАПК), нагруженными комплексами пептид-MHC и антителом к CD28. Таким образом заявители могли показать иммуногенность для пока что 22 рестриктированных по HLA-A*0201 пептидов TUMAP по изобретению, демонстрируя, что эти пептиды являются Т-клеточными

эпитопами, против которых у человека имеются CD8+ Т-клетки-предшественники (Таблица 10).

Прайминг CD8+ Т-клеток *in vitro*

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

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

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

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

pMHC, использованные для положительных и отрицательных контрольных стимуляций, были A*0201/MLA-001 (пептид ELAGIGILTV (SEQ ID NO. 664) из модифицированного Melan-A/MART-1) и A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI из DDX5, SEQ ID NO. 665), соответственно.

800 000 микросфер / 200 мкл вносили в лунки 96-луночного планшета в присутствии 4 x 12,5 нг другого биотинилированного комплекса pMHC, промывали и затем добавляли 600 нг биотинилированных антител к CD28 в объеме 200 мкл. Стимуляцию проводили в 96-луночных планшетах путем совместной инкубации $1x10^6$ CD8+ Т-клеток с $2x10^5$ промытых покрытых микросфер в 200 мкл среды TCM с добавлением 5 нг/мл ИЛ-12 (PromoCell) в течение 3 дней при 37°C. Половина среды была затем заменена на свежую среду TCM с добавлением 80 Ед/мл ИЛ-2, и инкубация была продолжена в течение 4 дней при 37°C. Данный цикл стимуляций производили в общей сложности три раза. Для считывания с pMHC-мультимеров использовали 8 различных молекул pMHC на цикл. Использовался двумерный комбинаторный подход к кодировке, как было описано ранее (Andersen et al., 2012) с незначительными изменениями, относящимися к мечению с 5 различными флуорохромами. Наконец, проводили анализ мультимеров посредством окрашивания клеток набором для определения жизнеспособности клеток при воздействии ближнего ИК-излучения с красителем Live/dead (Invitrogen, Карлсруэ, Германия), клоном SK1 антител CD8-FITC (BD, Гейдельберг, Германия) и мультимерами pMHC с флуоресцентными метками. Для анализа использовали цитометр BD LSRII SORP, снабженный подходящими лазерами и фильтрами. Пептид-специфические клетки были подсчитаны как процентная доля от всех CD8+ клеток. Оценку результатов анализа мультимеров проводили с помощью программы FlowJo (Tree Star, Орегон, США). Прайминг *in vitro* специфических мультимер-положительных CD8+ лимфоцитов оценивали сравнением со стимуляциями отрицательного контроля. Иммуногенность для заданного антигена была определена, если было обнаружено, что по меньшей мере в одной подлежащей оценке простимулированной *in vitro* лунке одного здорового донора содержалась специфическая CD8+ Т-клеточная линия после стимуляции *in vitro*

(т. е. когда данная лунка содержала по меньшей мере 1% специфичных мультимер-положительных среди CD8-положительных Т-клеток и процентная доля специфичных мультимер-положительных клеток была по меньшей мере в 10 раз выше медианного значения стимуляций отрицательного контроля).

Иммуногенность in vitro для пептидов рака яичника

Для проанализированных пептидов, связанных с молекулами HLA I класса, иммуногенность *in vitro* могла быть продемонстрирована генерированием пептид-специфических Т-клеточных линий. Типичные результаты проточного цитометрического анализа после TUMAP-специфического окрашивания мультимеров для двух пептидов по изобретению показаны на Фиг. 3 вместе с соответствующими отрицательными контролями. Результаты для шести пептидов по изобретению обобщаются в Таблице 10 A и B.

Таблица 10A: Иммуногенность *in vitro* пептидов HLA I класса по изобретению. Отдельные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителем для пептидов по изобретению. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 %= +++; >= 70 % = ++++

| SEQ ID NO: | Последовательность | лунки | доноры |
|---|---|---|---|
| 283 | ALYIGDGYVIHLA | + | +++ |
| 648 | LLWGNAIFL | ++ | +++ |
| 652 | TLWYRAPEV | +++ | ++++ |
| 659 | ILFPDIIARA | + | +++ |
| 662 | KIQEILTQV | + | +++ |
| 663 | KIQEMQHFL | + | +++ |

Таблица 10B: Иммуногенность *in vitro* дополнительных пептидов HLA I класса по изобретению Отдельные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителем для рестриктированных по HLA-A*02 пептидов по изобретению. Указаны результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*. Процентные доли положительных лунок и доноров (среди подлежащих оценке)

обобщены согласно следующему критерию: <20 % = +; 20 %-49 % = ++; 50 %-69 %= +++; >= 70 %= ++++

| SEQ ID NO: | Последовательность | Положительные лунки [%] |
|---|---|---|
| 2 | SLLEADPFL | "+" |
| 3 | SLASKLTTL | "+" |
| 5 | HLTEVYPEL | "+++" |
| 7 | SLVGLLLYL | "++" |
| 8 | FTLGNVVGMYL | "+" |
| 11 | KIFEMLEGV | "+" |
| 17 | GLLPGDRLVSV | "++" |
| 19 | FMVDNEAIYDI | "++" |
| 36 | YVLEDLEVTV | "+" |
| 38 | FLLEDDIHVS | "+" |
| 40 | TLLVKVFSV | "++" |
| 48 | ALAELYEDEV | "+" |
| 49 | YLPAVFEEV | "++" |
| 56 | KLYEGIPVLL | "+" |
| 60 | SLTIDGIYYV | "++++" |
| 61 | FLQGYQLHL | "++" |
| 79 | SLFIGEKAVLL | "+" |
| 108 | ALFPGVALLLA | "++" |
| 113 | GLLPTPLFGV | "+" |
| 118 | KLIDNNINV | "+" |
| 141 | YLDFSNNRL | "+" |
| 143 | LLLDITPEI | "+" |
| 150 | RLWEEGEELEL | "+" |
| 152 | ILFEDIFDV | "++" |
| 157 | SLNDEVPEV | "+++" |
| 166 | YLNHLEPPV | "++++" |
| 191 | LLQEGQALEYV | "+++" |
| 198 | KTINKVPTV | "++" |
| 199 | ALQDVPLSSV | "+" |
| 215 | QLINHLHAV | "++" |
| 242 | AIAYILQGV | "+++" |
| 247 | VLLPNDLLEKV | "+" |
| 319 | SLEPQIQPV | "+" |
| 384 | ILFANPNIFV | "+" |
| 395 | ALALGGIAVV | "+++" |
| 443 | GLWEIENNPTV | "+" |

| SEQ ID NO: | Последовательность | Положительные лунки [%] |
|---|---|---|
| 446 | QLIPALAKV | "++" |
| 454 | KLPPPPPQA | "++" |
| 460 | AMLEKNYKL | "+" |
| 463 | SLVESHLSDQLTL | "++" |
| 489 | KMWEELPEVV | "+" |
| 499 | KIFDIDEAEEGV | "+" |
| 511 | FLDPYCSASV | "+" |
| 518 | KLNAEVACV | "++" |
| 603 | FLIEPEHVNTV | "+" |

ПРИМЕР 4:

Синтез пептидов

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

ПРИМЕР 5:

Анализ связывания MHC

Пептиды-кандидаты для Т-клеточной терапии в соответствии с настоящим изобретением далее были испытаны на их способность связываться с MHC (аффинность). Отдельные комплексы пептида и молекулы MHC были получены с помощью реакции обмена лигандами под воздействием УФ-излучения, при которой УФ-чувствительный пептид расщепляется под воздействием УФ-излучения, и получается продукт обмена с исследуемым пептидом. Только пептиды-кандидаты, которые могут эффективно связываться и стабилизировать восприимчивые к пептиду молекулы MHC, предотвращают диссоциацию комплексов с MHC. Для определения выхода продукта реакции обмена проводили анализ методом ELISA

на основе обнаружения легкой цепи (β2m) стабилизированных комплексов с MHC. Этот анализ производили, в основном, как описано у Rodenko и соавт. (Rodenko et al., 2006).

В 96-луночные планшеты MAXISorp (NUNC) на ночь вносили 2 мкг/мл стрептавидина в PBS при комнатной температуре, промывали 4 раза и блокировали в течение 1 часа при 37°C в 2% БСА, содержащем блокирующий буфер. Полученные в результате рефолдинга мономеры HLA-A*02:01/MLA-001 служили в качестве стандарта, покрывающего диапазон 15-500 нг/мл. Мономерные комплексы пептид-MHC после реакции обмена под воздействием УФ-излучения100-кратно разводили в блокирующем буфере. Образцы инкубировали в течение 1 ч при 37°C, промывали четыре раза, инкубировали в течение 1 ч при 37°C с 2 мкг/мл пероксидазы хрена, конъюгированной с антителом к β2m, снова промывали и проводили обнаружение с помощью раствора ТМБ; реакцию останавливали NH2SO4. Величину поглощения измеряли при длине волны 450 нм. Пептиды-кандидаты, которые демонстрировали высокий выход реакции обмена (предпочтительно более 50%, наиболее предпочтительно, более 75 %) обычно являются предпочтительными для генерирования и получения антител или их фрагментов и/или Т-клеточных рецепторов или их фрагментов, поскольку они проявляют достаточную авидность по отношению к молекулам MHC и предотвращают диссоциацию комплексов MHC.

Таблица 11: Показатели связывания с молекулами MHC I класса. Связывание рестриктированных по молекулам HLA I класса пептидов с HLA-A*02:01 распределено по выходу пептидного обмена: ≥10% = +; ≥20% = ++; ≥50 = +++; ≥ 75% = ++++

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 1 | SLMEPPAVLLL | "+++" |
| 2 | SLLEADPFL | "+++" |
| 3 | SLASKLTTL | "++++" |
| 4 | GIMEHITKI | "++++" |
| 5 | HLTEVYPEL | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 6 | VLVSDGVHSV | "+++" |
| 7 | SLVGLLLYL | "++++" |
| 8 | FTLGNVVGMYL | "++++" |
| 9 | GAAKDLPGV | "++" |
| 10 | FLATFPLAAV | "++++" |
| 11 | KIFEMLEGV | "+++" |
| 12 | SLWPDPMEV | "+++" |
| 13 | YLMDESLNL | "+++" |
| 14 | AAYGGLNEKSFV | "+++" |
| 15 | VLLTFKIFL | "++" |
| 16 | VLFQGQASL | "+++" |
| 17 | GLLPGDRLVSV | "+++" |
| 18 | YLVAKLVEV | "++" |
| 19 | FMVDNEAIYDI | "++++" |
| 20 | RMIEYFIDV | "+++" |
| 21 | VLDELDMEL | "++" |
| 22 | IMEENPGIFAV | "+++" |
| 23 | VLLDDIFAQL | "+++" |
| 24 | SLSDGLEEV | "++" |
| 25 | FLPDEPYIKV | "+++" |
| 26 | ALLELAEEL | "+++" |
| 27 | ILADIVISA | "+++" |
| 28 | QLLDETSAITL | "+++" |
| 29 | KMLGIPISNILMV | "+++" |
| 30 | LILDWVPYI | "+++" |
| 31 | YLAPELFVNV | "++" |
| 32 | KLDDLTQDLTV | "++" |
| 33 | VLLSLLEKV | "++" |
| 34 | ILVEADSLWVV | "+++" |
| 35 | KINDTIYEV | "+++" |
| 36 | YVLEDLEVTV | "++" |
| 38 | FLLEDDIHVS | "+++" |
| 39 | SVAPNLPAV | "+++" |
| 40 | TLLVKVFSV | "+++" |
| 41 | SLMPHIPGL | "+++" |
| 42 | VLLQKIVSA | "+++" |
| 43 | VLSSLEINI | "++" |
| 44 | ILDPISSGFLL | "++" |
| 45 | SLWQDIPDV | "+++" |
| 46 | ILTEENIHL | "+++" |
| 47 | ILLSVPLLVV | "++" |
| 48 | ALAELYEDEV | "+++" |
| 49 | YLPAVFEEV | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 50 | SLSELEALM | "+++" |
| 51 | LLPDLEFYV | "++++" |
| 52 | FLLAHGLGFLL | "++++" |
| 53 | KMIETDILQKV | "++++" |
| 54 | SLLEQGKEPWMV | "+++" |
| 55 | SLLDLETLSL | "++++" |
| 56 | KLYEGIPVLL | "++++" |
| 57 | TLAELQPPVQL | "+++" |
| 58 | FLDTLKDLI | "+++" |
| 59 | IMEDIILTL | "+++" |
| 60 | SLTIDGIYYV | "++++" |
| 61 | FLQGYQLHL | "++++" |
| 62 | VLLDVSAGQLLM | "++++" |
| 63 | YLLPSGGSVTL | "++" |
| 64 | YAAPGGLIGV | "++" |
| 66 | FLDENIGGVAV | "+++" |
| 67 | TLLAEALVTV | "+++" |
| 68 | SLMELPRGLFL | "++++" |
| 69 | FQLDPSSGVLVTV | "+++" |
| 70 | GLLDYPVGV | "+++" |
| 71 | GILARIASV | "+++" |
| 72 | SLLELDGINL | "+++" |
| 73 | NIFDLQIYV | "+++" |
| 74 | ALLDPEVLSIFV | "+++" |
| 75 | GLLEVMVNL | "+++" |
| 76 | ILIDSIYKV | "+++" |
| 77 | ILVEADGAWVV | "++++" |
| 78 | SLFSSLEPQIQPV | "+++" |
| 79 | SLFIGEKAVLL | "+++" |
| 80 | FLYDNLVESL | "++" |
| 81 | FLFSQLQYL | "++" |
| 82 | FLSSVTYNL | "+++" |
| 83 | ILAPTVMMI | "+++" |
| 84 | VTFGEKLLGV | "++" |
| 85 | KMSELRVTL | "+++" |
| 86 | NLIGKIENV | "+++" |
| 87 | ALPEAPAPLLPHIT | "++" |
| 88 | FLLVGDLMAV | "+++" |
| 89 | YILPTETIYV | "++++" |
| 90 | TLLQIIETV | "+++" |
| 91 | IMQDFPAEIFL | "++++" |
| 92 | YLIPFTGIVGL | "++" |
| 93 | LLQAIKLYL | "++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 94 | YLIDIKTIAI | "++" |
| 95 | SVIPQIQKV | "+++" |
| 96 | YIFTDNPAAV | "+++" |
| 97 | SLINGSFLV | "+++" |
| 98 | LIIDQADIYL | "+++" |
| 99 | ALVSKGLATV | "++" |
| 100 | YLLSTNAQL | "++++" |
| 101 | ILVGGGALATV | "+++" |
| 102 | YLFESEGLVL | "+++" |
| 103 | TLAEEVVAL | "+++" |
| 104 | STMEQNFLL | "++++" |
| 106 | LLYDAVHIVSV | "+++" |
| 107 | FLQPVDDTQHL | "+++" |
| 108 | ALFPGVALLLA | "++++" |
| 109 | IILSILEQA | "++++" |
| 110 | FLSQVDFEL | "+++" |
| 111 | YVWGFYPAEV | "+++" |
| 113 | GLLPTPLFGV | "+++" |
| 114 | SLVGEPILQNV | "++" |
| 115 | AIAGAGILYGV | "++" |
| 116 | YHIDEEVGF | "+" |
| 117 | ILPDGEDFLAV | "+++" |
| 118 | KLIDNNINV | "+++" |
| 119 | FLYIGDIVSL | "++++" |
| 120 | ALLGIPLTLV | "+++" |
| 121 | GVVDPRAISVL | "++" |
| 122 | FLLAEDDIYL | "+++" |
| 123 | NLWDLTDASVV | "+++" |
| 124 | ALYETELADA | "++" |
| 125 | VQIHQVAQV | "+++" |
| 126 | VLAYFLPEA | "++++" |
| 127 | KIGDEPPKV | "++" |
| 128 | YLFDDPLSAV | "++" |
| 129 | GLLDGGVDILL | "+++" |
| 130 | FLWNGEDSALL | "+++" |
| 131 | FVPPVTVFPSL | "++" |
| 132 | LLVEQPPLAGV | "+++" |
| 133 | KVLSNIHTV | "++" |
| 134 | YLQELIFSV | "+++" |
| 135 | ALSEVDFQL | "+++" |
| 136 | YLADPSNLFVV | "+++" |
| 137 | TLVLTLPTV | "++++" |
| 138 | YQYPRAILSV | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 139 | SVMEVNSGIYRV | "+++" |
| 140 | YMDAPKAAL | "++" |
| 141 | YLDFSNNRL | "++" |
| 142 | FLFATPVFI | "+++" |
| 143 | LLLDITPEI | "++++" |
| 144 | YIMEPSIFNTL | "+++" |
| 145 | FLATSGTLAGI | "++" |
| 146 | SLATAGDGLIEL | "++" |
| 147 | SLLEAVSFL | "+++" |
| 148 | ALNPEIVSV | "++" |
| 149 | NLLELFVQL | "+++" |
| 150 | RLWEEGEELEL | "+++" |
| 151 | KILQQLVTL | "+++" |
| 152 | ILFEDIFDV | "+++" |
| 153 | FLIANVLYL | "+" |
| 154 | ALDDGTPAL | "++" |
| 155 | RVANLHFPSV | "+++" |
| 157 | SLNDEVPEV | "++" |
| 158 | KLFDVDEDGYI | "+++" |
| 159 | GLVGNPLPSV | "++++" |
| 160 | FLFDEEIEQI | "+++" |
| 161 | ALLEGVNTV | "+++" |
| 162 | YQQAQVPSV | "+++" |
| 163 | ALDEMGDLLQL | "+++" |
| 164 | ALLPQPKNLTV | "+++" |
| 165 | SLLDEIRAV | "+++" |
| 166 | YLNHLEPPV | "+++" |
| 167 | KVLEVTEEFGV | "+++" |
| 168 | KILDADIQL | "++++" |
| 169 | NLPEYLPFV | "+++" |
| 170 | RLQETLSAA | "+++" |
| 171 | LLLPLQILL | "+++" |
| 172 | VLYSYTIITV | "++" |
| 173 | LLDSASAGLYL | "+++" |
| 174 | ALAQYLITA | "+++" |
| 175 | YLFENISQL | "+++" |
| 176 | YLMEGSYNKVFL | "++" |
| 177 | YLLPEEYTSTL | "++++" |
| 178 | ALTEIAFVV | "++++" |
| 179 | KVLNELYTV | "+++" |
| 180 | FQIDPHSGLVTV | "++" |
| 181 | LLWAGTAFQV | "+++" |
| 182 | MLLEAPGIFL | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 183 | FGLDLVTEL | "+++" |
| 184 | YLMDINGKMWL | "+++" |
| 185 | FLIDDKGYTL | "++" |
| 186 | TLFFQQNAL | "++" |
| 187 | RQISIRGIVGV | "+++" |
| 188 | GLFPVTPEAV | "+++" |
| 189 | ALQRKLPYV | "+++" |
| 190 | FLSSLTETI | "+++" |
| 191 | LLQEGQALEYV | "++" |
| 192 | KMLDGASFTL | "+++" |
| 193 | QLLDADGFLNV | "+++" |
| 194 | ALPLFVITV | "+++" |
| 195 | GLFADLLPRL | "+++" |
| 196 | YLYSVEIKL | "++++" |
| 197 | ALGPEGGRV | "++" |
| 198 | KTINKVPTV | "+++" |
| 199 | ALQDVPLSSV | "+++" |
| 200 | LLFGSVQEV | "+++" |
| 201 | RLVDYLEGI | "+++" |
| 202 | ALLDQQGSRWTL | "+++" |
| 204 | KIAENVEEV | "++" |
| 205 | SLYPGTETMGL | "+++" |
| 206 | VLQEGKLQKLAQL | "+++" |
| 207 | GLTSTNAEV | "++" |
| 208 | KISPVTFSV | "+++" |
| 209 | KLIESKHEV | "++" |
| 210 | LLLNAVLTV | "++" |
| 211 | LLWPGAALL | "++" |
| 212 | ALWDQDNLSV | "++" |
| 214 | FLLDLDPLLL | "+++" |
| 215 | QLINHLHAV | "+++" |
| 216 | NLWEDPYYL | "+++" |
| 217 | ALIHPVSTV | "++" |
| 218 | SALEELVNV | "++" |
| 219 | KLSDIGITV | "+++" |
| 220 | LLQKFVPEI | "++" |
| 221 | ALYEEGLLL | "++" |
| 222 | NLIENVQRL | "++" |
| 223 | ALLENIALYL | "+++" |
| 224 | TLIDAQWVL | "+++" |
| 225 | SLLKVLPAL | "+++" |
| 226 | MLYVVPIYL | "++" |
| 227 | ALMNTLLYL | "++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 228 | AMQEYIAVV | "++" |
| 229 | RLPGPLGTV | "++" |
| 230 | ILVDWLVEV | "+" |
| 231 | FLSPQQPPLLL | "++" |
| 232 | ALLEAQDVELYL | "++" |
| 233 | VLSETLYEL | "++" |
| 234 | ALMEDTGRQML | "++" |
| 235 | YLNDLHEVLL | "++++" |
| 236 | GLLEAKVSL | "+++" |
| 237 | ALLEASGTLLL | "++++" |
| 238 | YLISFQTHI | "+++" |
| 239 | AAFAGKLLSV | "+++" |
| 240 | ILLEQAFYL | "+++" |
| 241 | SLVEVNPAYSV | "+++" |
| 242 | AIAYILQGV | "++" |
| 243 | LLLNELPSV | "+++" |
| 244 | SLFGGTEITI | "+++" |
| 245 | SMIDDLLGV | "+++" |
| 246 | LLWEVVSQL | "+++" |
| 247 | VLLPNDLLEKV | "+++" |
| 248 | FLFPNQYVDV | "+++" |
| 249 | LLDGFLVNV | "+++" |
| 250 | ALSEEGLLVYL | "+++" |
| 251 | ALYTGFSILV | "++" |
| 252 | LLIGTDVSL | "+++" |
| 253 | GLDAATATV | "++" |
| 254 | TLLAFIMEL | "+++" |
| 255 | VLASYNLTV | "+++" |
| 256 | FLPPEHTIVYI | "+++" |
| 257 | SIFSAFLSV | "+++" |
| 258 | ELAERVPAI | "++" |
| 261 | YVLEFLEEI | "++" |
| 262 | LLWGDLIWL | "+++" |
| 263 | LLVSNLDFGV | "+++" |
| 264 | SLQEQLHSV | "+++" |
| 265 | LLFGGTKTV | "++" |
| 266 | KITDTLIHL | "+++" |
| 267 | ALQDFLLSV | "+++" |
| 269 | RVLEVGALQAV | "++" |
| 270 | LLLDEEGTFSL | "++" |
| 271 | LVYPLELYPA | "+++" |
| 272 | ALGNTVPAV | "+++" |
| 273 | NLFQSVREV | "++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 274 | SLLFSLFEA | "++" |
| 275 | YLVYILNEL | "++" |
| 276 | ALFTFSPLTV | "+++" |
| 277 | LLPPLESLATV | "++" |
| 278 | QLLDVVLTI | "++" |
| 279 | ALWGGTQPLL | "++" |
| 280 | VLPDPEVLEAV | "+++" |
| 281 | ILRESTEEL | "+++" |
| 282 | LLADVVPTT | "+++" |
| 283 | ALYIGDGYVIHLA | "+++" |
| 284 | ILLSQTTGV | "+++" |
| 285 | QLLHVGVTV | "+++" |
| 286 | YLFPGIPEL | "+++" |
| 287 | FLNEFFLNV | "+++" |
| 288 | NLINEINGV | "+++" |
| 289 | VLLEIEDLQV | "++++" |
| 295 | VLDRESPNV | "+++" |
| 296 | FMEGAIIYV | "+++" |
| 297 | VLADIELAQA | "+++" |
| 298 | VMITKLVEV | "+++" |
| 299 | YLLETSGNL | "+++" |
| 300 | ALLGQTFSL | "+++" |
| 301 | FLVEDLVDSL | "+++" |
| 302 | ALLQEGEVYSA | "+++" |
| 303 | AILPQLFMV | "++++" |
| 304 | MTLGQIYYL | "+++" |
| 305 | SIANFSEFYV | "++++" |
| 306 | ALVNVQIPL | "+++" |
| 307 | ALPVSLPQI | "+++" |
| 308 | SQYSGQLHEV | "+++" |
| 309 | GLFDGVPTTA | "+++" |
| 310 | FLVDTPLARA | "++++" |
| 311 | RLYTGMHTV | "+++" |
| 312 | IISDLTIAL | "+++" |
| 313 | VLFDDELLMV | "+++" |
| 314 | ALIAEGIALV | "+++" |
| 315 | YLQDVVEQA | "+++" |
| 316 | ILLERLWYV | "+++" |
| 317 | SLAALVVHV | "+++" |
| 318 | GLINTGVLSV | "++" |
| 319 | SLEPQIQPV | "++" |
| 320 | KMFEFVEPLL | "++++" |
| 321 | GLFEDVTQPGILL | "++++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 322 | TLMTSLPAL | "+++" |
| 324 | FLYDEIEAEV | "+++" |
| 325 | FIMPATVADATAV | "+++" |
| 326 | FLPEALDFV | "+++" |
| 327 | GLAPFTEGISFV | "+++" |
| 328 | ALNDQVFEI | "+++" |
| 329 | FLVTLNNVEV | "++++" |
| 330 | QLALKVEGV | "+++" |
| 331 | KVDTVWVNV | "+++" |
| 332 | YLISELEAA | "+++" |
| 333 | FLPDANSSV | "++" |
| 334 | TLTKVLVAL | "+++" |
| 335 | YSLSSVVTV | "+++" |
| 336 | ILLTAIVQV | "+++" |
| 337 | HLLSELEAAPYL | "++++" |
| 339 | GLWEIENNPTVKA | "++++" |
| 340 | ALLSMTFPL | "++++" |
| 341 | SQIALNEKLVNL | "+++" |
| 342 | HIYDKVMTV | "+++" |
| 343 | SLLEVNEESTV | "+++" |
| 344 | YLQDQHLLLTV | "+++" |
| 345 | VIWKALIHL | "+++" |
| 346 | LLDSKVPSV | "+++" |
| 347 | SLFKHDPAAWEA | "++++" |
| 348 | ILLDVKTRL | "++++" |
| 349 | SLTEYLQNV | "++++" |
| 350 | ALLDVTHSELTV | "+++" |
| 351 | SLIPNLRNV | "+++" |
| 352 | SLLELLHIYV | "+++" |
| 353 | YLFEMDSSL | "++" |
| 354 | LILEGVDTV | "++" |
| 355 | SIQQSIERLLV | "++" |
| 356 | KLLGKLPEL | "+++" |
| 357 | SMHDLVLQV | "+++" |
| 358 | ALDEYTSEL | "++++" |
| 359 | YLLPESVDL | "+++" |
| 361 | ALYELEGTTV | "+++" |
| 362 | TLYGLSVLL | "+++" |
| 363 | KVLDVSDLESV | "++" |
| 364 | LLQNEQFEL | "+++" |
| 365 | YVIDQGETDVYV | "+++" |
| 366 | RLLDMGETDLML | "+++" |
| 367 | SLQNHNHQL | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 369 | GLFPEHLIDV | "+++" |
| 370 | SLLQDLVSV | "+++" |
| 371 | FLQAHLHTA | "++++" |
| 372 | TMLLNIPLV | "++" |
| 373 | SLLEDKGLAEV | "++" |
| 374 | FLLQQHLISA | "++" |
| 375 | SLTETIEGV | "++" |
| 376 | AMFESSQNVLL | "++" |
| 377 | FLLDSSASV | "++" |
| 378 | ALGYFVPYV | "+++" |
| 379 | IMEGTLTRV | "++" |
| 380 | TLIEDEIATI | "++" |
| 381 | FIDEAYVEV | "++" |
| 382 | ALQNYIKEA | "++" |
| 383 | ALLELENSVTL | "+++" |
| 384 | ILFANPNIFV | "+++" |
| 385 | SLLEQGLVEA | "++" |
| 386 | ILFRYPLTI | "+++" |
| 387 | ALFQATAEV | "++++" |
| 388 | SLTIDGIRYV | "+++" |
| 389 | LLADVTHLL | "++" |
| 390 | ALFMKQIYL | "+++" |
| 391 | YVYPQRLNFV | "+++" |
| 392 | ALLHPQGFEV | "++" |
| 393 | GLLDTQTSQVLTA | "++" |
| 394 | LLAVIGGLVYL | "+++" |
| 395 | ALALGGIAVV | "++++" |
| 396 | ALLPDLPAL | "+++" |
| 397 | YLFGERLLEC | "+++" |
| 398 | KLLEEDGTIITL | "++" |
| 399 | YLFEPLYHV | "+++" |
| 400 | SLLTEQDLWTV | "++" |
| 401 | ILLDDTGLAYI | "+++" |
| 402 | VLFSGALLGL | "++" |
| 403 | KLYDRILRV | "++" |
| 405 | ALYDVFLEV | "++" |
| 407 | YLMDLINFL | "+++" |
| 408 | VLDDSIYLV | "++" |
| 409 | LLDAMNYHL | "++" |
| 412 | YLDDLNEGVYI | "++" |
| 426 | RLADKSVLV | "+++" |
| 427 | ALLPLSPYL | "+++" |
| 428 | KLGHTDILVGV | "++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 429 | GLVNDLARV | "++" |
| 430 | HLYSSIEHLTT | "+++" |
| 431 | SLVNVVPKL | "++" |
| 432 | TLIEESAKV | "++" |
| 433 | AMLNEPWAV | "+++" |
| 434 | KVSNSGITRV | "++" |
| 436 | HLAEVSAEV | "+++" |
| 437 | SMAPGLVIQAV | "+++" |
| 438 | KLLPLAGLYL | "++++" |
| 439 | YLLQEIYGI | "+++" |
| 440 | ALADGVTMQV | "++" |
| 441 | ALLENPKMEL | "+++" |
| 442 | GLLGGGGVLGV | "+++" |
| 443 | GLWEIENNPTV | "+++" |
| 444 | GLLRDEALAEV | "+++" |
| 446 | QLIPALAKV | "+++" |
| 447 | QLVPALAKV | "++" |
| 448 | NLLETKLQL | "+++" |
| 449 | KLAEGLDIQL | "+++" |
| 450 | FMIDASVHPTL | "+++" |
| 451 | LLLLDTVTMQV | "++" |
| 452 | ILLEHGADPNL | "+++" |
| 453 | KLLEATSAV | "++" |
| 454 | KLPPPPPQA | "+++" |
| 455 | SLLKEPQKVQL | "++" |
| 456 | LLIGHLERV | "+++" |
| 457 | SLLPGNLVEKV | "+++" |
| 458 | SLIDKLYNI | "++" |
| 459 | ALITEVVRL | "++" |
| 460 | AMLEKNYKL | "++++" |
| 461 | VMFRTPLASV | "++" |
| 462 | KLAKQPETV | "+++" |
| 463 | SLVESHLSDQLTL | "+++" |
| 464 | ALNDCIYSV | "+++" |
| 465 | QLCDLNAEL | "+++" |
| 466 | VLIANLEKL | "++++" |
| 467 | FLAKDFNFL | "+++" |
| 468 | YLRSVGDGETV | "+++" |
| 469 | YLASDEITTV | "+++" |
| 471 | YLYNNMIAKI | "+++" |
| 472 | KLLEVSDDPQV | "+++" |
| 473 | AMATESILHFA | "+++" |
| 474 | YLDPALELGPRNV | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 475 | LLLNEEALAQI | "+++" |
| 476 | ALMERTGYSMV | "+++" |
| 477 | ALLPASGQIAL | "+++" |
| 478 | YLLHEKLNL | "+++" |
| 479 | SLFGNSGILENV | "+++" |
| 480 | ALLEDSCHYL | "+++" |
| 481 | GLIEDYEALL | "+++" |
| 484 | SLIEKVTQL | "+++" |
| 485 | NVPDSFNEV | "+++" |
| 486 | AVMESIQGV | "+++" |
| 487 | LLINSVFHV | "+++" |
| 488 | FLAEDPKVTL | "+++" |
| 489 | KMWEELPEVV | "+++" |
| 490 | FLLQHVQEL | "+++" |
| 491 | GLNDRSDAV | "++" |
| 492 | SLFDGFADGLGV | "+++" |
| 493 | GLLGEKTQDLIGV | "+++" |
| 494 | ALQPEPIKV | "++" |
| 495 | FIFSEKPVFV | "+++" |
| 496 | FLVEKQPPQV | "+++" |
| 497 | GLLEKLTAI | "+++" |
| 498 | KLWTGGLDNTV | "+++" |
| 499 | KIFDIDEAEEGV | "++" |
| 500 | SLMEDQVLQL | "+++" |
| 501 | LLDPNVKSIFV | "+++" |
| 502 | RLLAQVPGL | "+++" |
| 503 | SLNHFTHSV | "+++" |
| 504 | GLSDGNPSL | "++" |
| 505 | SLAPGDVVRQV | "++" |
| 506 | KLLGKVETA | "+++" |
| 507 | KLIDDQDISISL | "+++" |
| 508 | ILAQEQLVVGV | "+++" |
| 509 | FLFDTKPLIV | "+++" |
| 510 | KLYSVVSQL | "++" |
| 511 | FLDPYCSASV | "++" |
| 512 | SLSEIVPCL | "+++" |
| 513 | SLWPSPEQL | "++" |
| 514 | ILVDWLVQV | "+++" |
| 515 | LLQELVLFL | "+++" |
| 516 | AVGPASILKEV | "++" |
| 517 | LLMPIPEGLTL | "+++" |
| 518 | KLNAEVACV | "+++" |
| 519 | GLLHLTLLL | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 520 | LAVHPSGVAL | "+" |
| 521 | MLLTKLPTI | "+++" |
| 522 | TLWYRSPEV | "++" |
| 523 | YQIPRTFTL | "++" |
| 524 | ALIENLTHQI | "++" |
| 525 | VLLEAGEGLVTI | "+++" |
| 526 | RLAEVGQYEQV | "++" |
| 527 | FLLEPGNLEV | "++++" |
| 528 | SVAEGRALMSV | "+++" |
| 529 | LLADELITV | "+++" |
| 530 | VMYADIGGMDI | "+++" |
| 531 | YTLPIASSIRL | "+++" |
| 537 | TLAPGEVLRSV | "+++" |
| 538 | LLLAHIIAL | "++" |
| 539 | ALFDAQAQV | "+++" |
| 541 | SMLEPVPEL | "+++" |
| 542 | RVWDISTVSSV | "+++" |
| 543 | GLLPTPITQQASL | "+++" |
| 544 | LLWDVPAPSL | "+++" |
| 545 | LLADLLHNV | "+++" |
| 546 | VMIAGKVAVV | "+++" |
| 547 | TLDITPHTV | "+++" |
| 548 | ALWENPESGEL | "++" |
| 549 | AMLENASDIKL | "+++" |
| 550 | FLYDEIEAEVNL | "+++" |
| 551 | KLYESLLPFA | "+++" |
| 552 | GLLDLPFRVGV | "++++" |
| 553 | SLLNQDLHWSL | "++++" |
| 554 | LLMPSSEDLLL | "+++" |
| 555 | YVLEGLKSV | "+++" |
| 556 | FLTDLEDLTL | "+++" |
| 557 | KLYDDMIRL | "+++" |
| 558 | GLLENIPRV | "+++" |
| 559 | VTVPPGPSL | "++" |
| 560 | ALWDIETGQQTTT | "+++" |
| 561 | YLQLTQSEL | "+++" |
| 562 | YLEELPEKLKL | "+++" |
| 563 | WLLPYNGVTV | "+++" |
| 564 | TVTNAVVTV | "+++" |
| 565 | ALQETPTSV | "++" |
| 566 | VIADGGIQNV | "++" |
| 567 | SLLPLDDIVRV | "+++" |
| 568 | TLYDIAHTPGV | "++++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 569 | KLVDRTWTL | "+++" |
| 570 | ALANQIPTV | "++" |
| 571 | LLLTTIPQI | "+++" |
| 572 | ALADLIEKELSV | "+++" |
| 573 | ILVANAIVGV | "+++" |
| 574 | YLLQEPPRTV | "++" |
| 575 | YLISQVEGHQV | "+++" |
| 576 | ILLNNSGQIKL | "++++" |
| 577 | VMFEDGVLMRL | "+++" |
| 578 | FLDPGGPMMKL | "+++" |
| 579 | NLMEMVAQL | "++" |
| 580 | LLMENAERV | "++" |
| 582 | TLCDVILMV | "+++" |
| 583 | ILANDGVLLAA | "+++" |
| 584 | ALAEVAAMENV | "+++" |
| 585 | ALWDLAADKQTL | "++++" |
| 586 | KLKPGDLVGV | "+++" |
| 587 | VMNDRLYAI | "+++" |
| 588 | SLLPLSHLV | "+++" |
| 589 | KLYPQLPAEI | "+++" |
| 590 | SLIEKLWQT | "++" |
| 591 | SMAELDIKL | "+++" |
| 592 | RLLJAAENFL | "+++" |
| 593 | GLPRFGIEMV | "+++" |
| 594 | IMLKGDNITL | "+++" |
| 595 | VLLSIYPRV | "+++" |
| 596 | ALLDQTKTLAESAL | "+++" |
| 597 | KLLEGQVIQL | "+++" |
| 598 | FLFPHSVLV | "+++" |
| 599 | YLLNDASLISV | "+++" |
| 600 | ALAAPDIVPAL | "+++" |
| 601 | SAFPFPVTV | "+++" |
| 602 | YLLEQIKLIEV | "++++" |
| 603 | FLIEPEHVNTV | "++" |
| 604 | SILDRDDIFV | "+++" |
| 605 | KLYEAVPQL | "+++" |
| 606 | ALWETEVYI | "+++" |
| 607 | RLYSGISGLEL | "+++" |
| 608 | SLLSVSHAL | "+++" |
| 609 | ALWKQLLEL | "+++" |
| 610 | LLAPTPYIIGV | "+++" |
| 611 | YLLDDGTLVV | "++++" |
| 612 | YLYNEGLSV | "+++" |

| SEQ ID | Последовательность | Пептидный обмен |
|---|---|---|
| 613 | RLLPPGAVVAV | "+++" |
| 614 | LLLPDQPPYHL | "+++" |
| 615 | VLPPDTDPA | "++" |
| 616 | VLIDEVESL | "+++" |
| 617 | ALMYESEKVGV | "+++" |
| 618 | VLFDSESIGIYV | "+++" |
| 619 | ALQDRVPLA | "+++" |
| 620 | KLLNKIYEA | "++++" |
| 621 | VLMDRLPSLL | "++++" |
| 622 | RLLGEEVVRVLQA | "+++" |
| 623 | YLVEDIQHI | "+++" |
| 635 | SLDSTLHAV | "+++" |

ПРИМЕР 6:

Абсолютное количественное определение опухолеассоциированных пептидов, презентируемых на поверхности клетки

Получение связывающих компонентов, таких как антитела и/или ТКР, является лабораторным процессом, который может проводиться лишь для ряда выбранных мишеней. В случае опухолеассоциированных и -специфических пептидов, критерии отбора включали, но не были ограничены, исключительностью презентации и плотностью пептида, презентируемого на поверхности клеток. В дополнение к выделению и относительному количественному определению пептидов, описанных в ПРИМЕРЕ 1, заявители анализировали абсолютное число копий пептида на клетку, как описано в патентной заявке PCT/EP2015/79873. Количественное определение копий TUMAP на клетку в образцах солидных опухолей требует абсолютного количественного определения выделенного пептида TUMAP, эффективности выделения TUMAP и числа клеток проанализированного образца ткани. Этапы экспериментов описаны ниже.

Количественное определение пептида с помощью наноЖХ-МС/МС

Для точного количественного определения пептидов методом масс-спектрометрии проводили построение калибровочной кривой для каждого пептида при

использовании метода внутреннего стандарта. Внутренний стандарт является вариантом каждого пептида с двойными изотопными метками, т. е. во время синтеза TUMAP были введены две аминокислоты с изотопными метками. От опухолеассоциированного пептида он отличается лишь по своей массе, но не имеет различий по другим физико-химическим свойствам (Anderson et al., 2012). Внутренний стандарт добавляли в известном количестве в каждый МС-образец, и все МС-сигналы были нормализованы относительно МС-сигнала внутреннего стандарта, чтобы сгладить потенциальные технические вариации МС-экспериментов.

Калибровочные кривые были построены по меньшей мере в трех разных матрицах, т. е. элюатах пептида HLA из природных образцов, подобных обычным образцам для МС, и каждый препарат прошел два цикла измерений на МС. В целях оценки проводили нормализацию МС-сигналов относительно сигнала внутреннего стандарта и расчет калибровочной кривой методом логистической регрессии.

Для количественного определения опухолеассоциированных пептидов из образцов тканей в соответствующие образцы также добавляли известное количество внутреннего стандарта; проводили нормализацию МС-сигналов относительно внутреннего стандарта и проводили количественное определение с помощью калибровочной кривой пептида.

Эффективность выделения комплексов пептид/MHC

Как в случае любого процесса очистки белков, выделение белков из образцов ткани связано с определенными потерями исследуемого белка. Для определения эффективности выделения пептида TUMAP для всех пептидов TUMAP, выбранных для абсолютного количественного определения, были получены комплексы пептид-MHC. Чтобы отличить комплексы пептид-MHC со стандартными добавками от комплексов с природным пептидом, использовали версии пептидов TUMAP с одной изотопной меткой, т. е. во время синтеза TUMAP вводили одну аминокислоту с изотопной меткой. Данные комплексы добавляли в качестве стандартной добавки

в свежеприготовленные лизаты тканей, т. е. в самый ранний возможный момент процесса выделения пептида TUMAP, а затем проводили улавливание, как природных комплексов пептид-MHC в процессе последующей аффинной очистки. Таким образом, измерение степени извлечения однократно меченых пептидов TUMAP позволяет сделать заключения относительно эффективности выделения отдельных природных пептидов TUMAP.

Эффективность выделения анализировали на небольшом числе образцов, и она была сопоставимой среди этих образцов тканей. Напротив, эффективность выделения отдельных пептидов различна. Поэтому можно предположить, что эффективность выделения, хотя она определялась только для ограниченного числа образцов тканей, может быть экстраполирована на любой другой препарат ткани. Тем не менее, необходимо проанализировать каждый пептид TUMAP в отдельности, поскольку эффективность выделения не может быть экстраполирована с одного пептида на другие.

Определение числа клеток в твердой замороженной ткани

В целях определения числа клеток образцов тканей, подлежащих абсолютному количественному определению пептида, авторы изобретения применяли анализ содержания ДНК. Этот метод применим к широкому диапазону образцов различного происхождения и, что наиболее важно, к замороженным образцам (Alcoser et al., 2011; Forsey and Chaudhuri, 2009; Silva et al., 2013). Во время выполнения протокола выделения образец ткани обрабатывают до получения гомогенного лизата, из которого берут небольшую аликвоту лизата. Аликвоту делят на три части, из которых выделяют ДНК (набор QiaAmp DNA Mini Kit, Qiagen, Хильден, Германия). Общее содержание ДНК из каждой процедуры выделения ДНК подвергается количественному определению с помощью количественного анализа ДНК на основе флуоресценции (набор для количественного анализа Qubit dsDNA HS, Life Technologies, Дармштадт, Германия) по меньшей мере на двух повторных циклах.

В целях расчета числа клеток по аликвотам отдельных здоровых клеток крови строят стандартную кривую для ДНК с диапазоном заданных количеств клеток. Стандартная кривая используется для расчета общего содержания клеток из общего содержания ДНК для каждой процедуры выделения ДНК. Среднее общее число клеток образца ткани, используемого для выделения пептида, экстраполируют с учетом известного объема аликвот лизата и общего объема лизата.

Число копий пептида на одну клетку

С помощью данных перечисленных ранее экспериментов авторы изобретения рассчитали число копий пептидов TUMAP на клетку, разделив общее количество пептида на общее число клеток в образце, а затем поделив на эффективность выделения. Число копий клеток для выбранных пептидов показано в Таблице 12.

Таблица 12: Абсолютное число копий. В таблице указаны результаты абсолютного количественного определения пептидов в опухолевых образцах НМРЛ. Медианное число копий на клетку указано для каждого пептида: <100 = +; >=100 = ++; >=1,000 +++; >=10,000 = ++++. Указано число образцов, для которых имеются поддающиеся оценке, высококачественные данные МС.

| Seq ID | Последовательность | Категория числа копий | Кол-во образцов, поддающихся колич. определению |
|---|---|---|---|
| 11 | KIFEMLEGV | ++ | 32 |
| 198 | KTINKVPTV | ++ | 14 |
| 408 | VLDDSIYLV | ++ | 17 |
| 427 | ALLPLSPYL | +++ | 13 |
| 587 | VMNDRLYAI | ++ | 18 |

**Далее представлены варинаты изобретения**

Один из вариантов раскрытвает пептид, включающий аминокислотную последовательность, выбранную из группы последовательностей, состоящей из SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640 или вариантные последовательности, которые по меньшей мере на 88% гомологичны последовательностям с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640, и где указанный вариант связывается с молекулой(ами) главного комплекса гистосовместимости MHC и/или индуцирует Т-клеточную перекрестную реакцию с указанным вариантным пептидом; и его фармацевтически приемлемая соль, где указанный пептид не является полноразмерным полипептидом.

При этом пептид имеет способность связываться с молекулой MHC I или II класса, и где указанный пептид, когда он связан с указанной молекулой MHC, в состоянии распознаваться Т-клетками CD4 и/или CD8.

При этом у пептида или его варианта согласно предыдущим варинтам, аминокислотная последовательность включает непрерывный фрагмент аминокислот по любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640.

При этом пептид или его вариант согласно предыдущим варинтам, имеет общую длину от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30, и более предпочтительно от 8 до 16 аминокислот, и, наиболее предпочтительно, где пептид состоит или состоит по существу из аминокислотной последовательности по любой из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640.

В следующем варианте пептид или его вариант модифицирован и/или включает непептидные связи.

В следующем варианте пептид или его вариант является частью слитого белка, в частности, включающим N-терминальные аминокислоты антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii) HLA-DR.

В следующем варианте раскрыта нуклеиновая кислота, кодирующая пептид или его вариант, необязательно связанная с гетерологичной последовательностью промотора. Другой вариант относится к вектору экспрессии, экспрессирующему нуклеиновую кислоту.

В следующем варианте раскрыта рекомбинантная клетка-хозяин, включающая пептид, нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии, где указанная клетка-хозяин

предпочтительно является антигенпрезентирующей клеткой, такой как дендритная клетка.

Другой вариант относится к способу получения пептида или его варианта 6, где способ включает культивирование клетки-хозяина, которая презентирует пептид по или экспрессирует нуклеиновую кислоту или несет вектор экспрессии, и выделение пептида или его варианта из клетки-хозяина или его культуральной среды.

Другой вариант относится к способу получения активированных Т-лимфоцитов *in vitro*, где способ включает контактирование Т-клеток *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами MHC человека I или II класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной конструкции, имитирующей антигенпрезентирующую клетку, на период времени, достаточный для активации указанных Т-клеток антиген-специфическим образом, где указанный антиген является вышеуказанным пептидом.

Другой вариант относится к активированному Т-лимфоциту, который селективно распознает клетку, которая презентирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность, приведенную выше.

Другой вариант относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени презентируют полипептид, где способ включает введение пациенту эффективного числа активированных Т-клеток.

Другой вариант предусматривает антитело, в частности растворимое или связанное с мембраной антитело, которое специфически распознает пептид или его вариант как указано выше, предпочтительно пептид или его вариант, когда он связан с молекулой MHC.

Другой вариант предусматривает применение пептида как указано выше, нуклеиновой кислоты как указано выше, вектора экспрессии как указано выше, клетки как указано выше, активированного Т-лимфоцита как указано выше или антитела как указано выше в диагностике и/или лечении рака или в производстве лекарственного средства против рака. При этом указанный рак выбран из группы: рак яичника, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, рак почек, рак головного мозга, рак толстой или прямой кишки, рак желудка, рак печени, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, лейкоз, рак молочной

железы, карцинома клеток Меркеля, меланома, рак пищевода, рак мочевого пузыря, рак матки, рак желчного пузыря, рак желчных протоков и другие опухоли, которые демонстрируют избыточную экспрессию белка, из которого получен пептид с последовательностью с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640.

как указано выше

Другой вариант предусматривает набор, включающий:

(а) контейнер, включающий фармацевтическую композицию, содержащую пептид(ы) или вариант, нуклеиновую(ые) кислоту(ы), вектор(ы) экспрессии, клетку(и), активированный(ые) Т-лимфоцит(ы) или антитело как указано выше в виде раствора или в лиофилизированной форме;

(б) необязательно – второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава;

(в) необязательно – по меньшей мере еще один пептид, выбранный из группы, состоящей из пептидов по SEQ ID No. 1 по 663, и

(г) необязательно – инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению и/или по применению лиофилизированного состава.

Набор может дополнительно включать один или более (iii) буферов, (iv) разбавителей, (v) фильтров, (vi) игл или (v) шприцев.

Другой вариант предусматривает способ получения персонализированной противораковой вакцины для медикаментозной и/или клеточной терапии для отдельного пациента, где указанный способ включает:

а) идентификацию опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом указанного отдельного пациента;

б) сравнение пептидов, идентифицированных на этапе а) с хранилищем пептидов, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и/или/ избыточную презентацию в опухолях по сравнению с нормальными тканями;

в) выбор по меньшей мере одного пептида из хранилища, который соответствует пептиду TUMAP, идентифицированному у пациента; и

г) производство или приготовление лекарственной формы лекарственной формы персонализированной вакцины на основании этапа в).

При этом способ предусматривает идентификацию указанных пептидов TUMAP способом, включающим:

a1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными образца нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и

a2) установление корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов MHC, связанных с молекулами MHC I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов MHC, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью.

При этом последовательности лигандов MHC возможно идентифицируют с помощью элюирования связанных пептидов из молекул MHC, выделенных из опухолевого образца, и секвенирования элюированных лигандов.

При этом нормальную ткань, соответствующую типу ткани опухолевого образца, возможно получают у одного и того же пациента.

При этом способ предусматривает идентификацию пептидов, включенных в хранилище на основании следующих этапов:

aa. Проведение анализа экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома с помощью методов с высокой степенью параллелизма, таких как выявление профилей экспрессии на основе микрочипов или секвенирования, включающих идентификацию генов, которые в избытке экспрессируются в злокачественной ткани по сравнению с нормальной тканью или тканями;

ab. Выбор пептидов, обнаруженных на этапе aa., которые кодируются генами, экспрессируемыми селективно или в избытке, и

ac. Определение индукции *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, включая анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров или указанного пациента; или

ba. Идентификация HLA-лигандов из указанного опухолевого образца с помощью масс-спектрометрии;

bb. Проведение анализа экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома с помощью методов с высокой степенью параллелизма, таких

как выявление профилей экспрессии на основе микрочипов или секвенирования, включающих идентификацию генов, которые в избытке экспрессируются в злокачественной ткани по сравнению с нормальной тканью или тканями;

bc. Сравнение идентифицированных HLA-лигандов с данными экспрессии указанных генов;

bd. Выбор пептидов, которые кодируются генами, экспрессируемыми селективно или в избытке, обнаруженными на этапе bc;

be. Повторное обнаружение отобранных пептидов TUMAP этапа бг. на опухолевой ткани и нечастое обнаружение или их отсутствие на здоровых тканях и подтверждение релевантности избыточной экспрессии на уровне мРНК; и

bf. Определение индукции *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, включая анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров или указанного пациента.

При этом иммуногенность пептидов, включенных в хранилище, определяют способом, включающим анализ иммуногенности *in vitro*, контроль иммунного статуса пациента на наличие связывания отдельных пептидов с молекулами HLA, окрашивание MHC-мультимеров, анализ методом ELISPOT и/или внутриклеточное окрашивание цитокинов. Указанное хранилище может выключать множество пептидов, выбранных из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID No 1 по SEQ ID No 663. При этом способ может дополнительно включать идентификацию по меньшей мере одной мутации, являющейся уникальной для опухолевого образца по сравнению с нормальной соответствующей тканью отдельного пациента, и выбор пептида, который коррелирует с мутацией, для включения в вакцину или получения средств клеточной терапии, где, возможно, указанную по меньшей мере одну мутацию идентифицируют методом полногеномного секвенирования.

Другой вариант предусматривает фармацевтическую композицию, которая включает по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из

а) пептида, как указано выше;

b) Т-клеточного рецептора, реагирующего с пептидом и/или комплексом пептида и MHC по a);

c) слитого белка, включающего пептид по a) и N-терминальных аминокислот 1–80 антиген-ассоциированной инвариантной цепи HLA-DR (Ii);

d) нуклеиновой кислоты, кодирующей любой из ингредиентов с a) по c), или вектора экспрессии, включающего указанную нуклеиновую кислоту,

e) клетки-хозяина, включающей вектор экспрессии по d),

f) активированного Т-лимфоцита, полученного способом, включающим контактирование Т-клеток in vitro с пептидом по a), экспрессированным на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки в течение периода времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом указанной Т-клетки, а также способ переноса этих активированных Т-клеток в аутологичных или других пациентов;

g) антитела или растворимого Т-клеточного рецептора, реагирующего с пептидом и/или комплексом пептида и MHC по a) и/или клеткой, презентирующей пептид по a), и потенциально модифицированной посредством слияния, например, с доменами или токсинами, обладающими иммуноактивирующими свойствами,

h) аптамера, распознающего пептид, выбранный из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640 и/или комплекса пептида, выбранного из группы, состоящей из последовательностей с SEQ ID No. 1 по SEQ ID No. 640, с молекулой MHC,

i) конъюгированного или меченого пептида или каркаса по любому из пунктов a)–h) и фармацевтически приемлемого носителя и, необязательно, фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или стабилизаторов.

Список цитируемой литературы

Nature **511** (2014): 543-550
Abba, M. C. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007): 881-890
Abdelmalak, C. A. et al., Clin Lab **60** (2014): 55-61
Abele, R. et al., Essays Biochem. **50** (2011): 249-264
Abetamann, V. et al., Clin Cancer Res **2** (1996): 1607-1618
Abuhusain, H. J. et al., J Biol Chem **288** (2013): 37355-37364
Adam, A. P. et al., Cancer Res **69** (2009): 5664-5672

Addou-Klouche, L. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 213
Adelaide, J. et al., Cancer Res **67** (2007): 11565-11575
Adelman, C. A. et al., Nature **502** (2013): 381-384
Adhikary, S. et al., Cell **123** (2005): 409-421
Agarwal, A. K. et al., J Lipid Res **51** (2010): 2143-2152
Agarwal, N. et al., Oncogene **32** (2013): 462-470
Agesen, T. H. et al., Gut **61** (2012): 1560-1567
Ahangari, F. et al., Med.Oncol **31** (2014): 173
Ahsan, S. et al., Acta Neuropathol.Commun. **2** (2014): 59
Aissani, B. et al., Genes Immun. **15** (2014): 424-429
Aissani, B. et al., Fertil.Steril. **103** (2015): 528-534
Ajiro, M. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 673-681
Ajiro, M. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 1085-1093
Akao, Y. et al., Cancer Res **55** (1995): 3444-3449
Akino, K. et al., Cancer Sci. **98** (2007): 88-95
Akisawa, Y. et al., Virchows Arch. **442** (2003): 66-70
Al-haidari, A. A. et al., Int.J Colorectal Dis. **28** (2013): 1479-1487
Albulescu, R., Biomark.Med. **7** (2013): 203
Alimirah, F. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007): 251-259
Allen, T. et al., Cancer Res **66** (2006): 1294-1301
Allera-Moreau, C. et al., Oncogenesis. **1** (2012): e30
Allison, J. P. et al., Science **270** (1995): 932-933
Alpizar-Alpizar, W. et al., Int.J Cancer **131** (2012): E329-E336
Alvarez, J. V. et al., Cancer Cell **24** (2013): 30-44
Aly, R. M. et al., Blood Cells Mol.Dis. **53** (2014): 185-188
Amini, S. et al., Anat.Cell Biol **47** (2014): 1-11
Amos, C. I. et al., Hum.Mol.Genet. **20** (2011): 5012-5023
An, C. H. et al., Pathol.Oncol Res **21** (2015): 181-185
Anchi, T. et al., Oncol Lett. **3** (2012): 264-268
Andersen, C. L. et al., Br.J Cancer **100** (2009): 511-523
Andersen, J. B. et al., Br.J Cancer **94** (2006): 1465-1471
Andersen, J. N. et al., Sci.Transl.Med. **2** (2010): 43ra55
Andersen, R. S. et al., Nat.Protoc. **7** (2012): 891-902
Anderson, K. S. et al., J Proteome.Res **10** (2011): 85-96
Andrade, V. C. et al., Exp.Hematol. **37** (2009): 446-449
Andrew, A. S. et al., Hum.Genet. **125** (2009): 527-539
Angele, S. et al., Br.J Cancer **91** (2004): 783-787
Ansari, D. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 369-380
Antony-Debre, I. et al., Cancer Cell **27** (2015): 609-611
Appay, V. et al., Eur.J Immunol. **36** (2006): 1805-1814

Arai, A. et al., Cancer Res **71** (2011): 4598-4607
Arai, E. et al., Int.J Cancer **135** (2014): 1330-1342
Arbabian, A. et al., FEBS J **280** (2013): 5408-5418
Arbitrio, M. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **77** (2016): 205-209
Argani, P. et al., Clin Cancer Res **7** (2001): 3862-3868
Arlt, A. et al., Oncogene **28** (2009): 3983-3996
Arsenic, R. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 784
Asahara, S. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 291
Asmarinah, A. et al., Int.J Oncol **45** (2014): 1489-1496
Asou, N. et al., Blood **109** (2007): 4023-4027
Aviles, Velastegui J. et al., Minerva Chir **46** (1991): 533-537
Ayala, F. et al., Breast Cancer Res Treat. **80** (2003): 145-154
Aylon, Y. et al., Mol.Oncol **5** (2011): 315-323
Azimi, A. et al., Br.J Cancer **110** (2014): 2489-2495
Azzimonti, B. et al., Histopathology **45** (2004): 560-572
Babron, M. C. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1523-1527
Bachmann, S. B. et al., Mol Cancer **13** (2014): 125
Bacsi, K. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 317
Bagheri, F. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014): 7387-7394
Balakrishnan, A. et al., Hum.Mutat. **30** (2009): 1167-1174
Baldini, E. et al., Andrologia **42** (2010): 260-267
Balgkouranidou, I. et al., Clin Chem Lab Med. **51** (2013): 1505-1510
Ball, A. R., Jr. et al., Mol.Cell Biol **22** (2002): 5769-5781
Banat, G. A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0139073
Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274
Band, A. M. et al., J Mammary.Gland.Biol Neoplasia. **16** (2011): 109-115
Bandoh, N. et al., Oncol Rep. **23** (2010): 933-939
Bandres, E. et al., Oncol Rep. **12** (2004): 287-292
Banerjee, R. et al., Nat Commun. **5** (2014): 4527
Bao, B. Y. et al., Clin Cancer Res. **17** (2011): 928-936
Bar-Peled, L. et al., Science **340** (2013): 1100-1106
Barbarulo, A. et al., Oncogene **32** (2013): 4231-4242
Bargou, R. C. et al., Nat Med. **3** (1997): 447-450
Bartlett, J. M. et al., Br.J Cancer **113** (2015): 722-728
Bauer, M. et al., Oncol Rep. **11** (2004): 677-680
Bazzaro, M. et al., Am.J Pathol. **171** (2007): 1640-1649
Beales, P. L. et al., Nephrol.Dial.Transplant. **15** (2000): 1977-1985
Beard, R. E. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 4941-4950
Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282
Bednarska, K. et al., Immunobiology **221** (2016): 323-332

Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109
Behrens, P. et al., Anticancer Res **21** (2001): 2413-2417
Behrens, P. et al., Apoptosis. **8** (2003): 39-44
Bekker-Jensen, S. et al., Nat Cell Biol **12** (2010): 80-86
Benada, J. et al., Biomolecules. **5** (2015): 1912-1937
Bender, C. et al., Int.J Cancer **131** (2012): E45-E55
Benjamini, Y. et al., Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological), **Vol.57** (1995): 289-300
Bennett, C. B. et al., PLoS.One. **3** (2008): e1448
Berger, C. et al., Curr.Mol.Med. **13** (2013): 1229-1240
Bertherat, J. et al., Cancer Res **63** (2003): 5308-5319
Bessho, Y. et al., Oncol Rep. **21** (2009): 263-268
Bhan, S. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1498-1502
Bhattacharya, C. et al., Mol Cancer **11** (2012): 82
Bi, Q. et al., Clin Exp.Metastasis **32** (2015): 301-311
Bi, W. et al., Oncol Rep. **29** (2013): 1533-1539
Bianchi, E. et al., Cancer Res **54** (1994): 861-866
Bidkhori, G. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67552
Bieche, I. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 2791-2800
Bieniek, J. et al., Prostate **74** (2014): 999-1011
Bierkens, M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 56-68
Bilbao-Aldaiturriaga, N. et al., Pediatr.Blood Cancer **62** (2015): 766-769
Bin Amer, S. M. et al., Saudi.Med.J **29** (2008): 507-513
Bisgrove, D. A. et al., J Biol Chem **275** (2000): 30668-30676
Bish, R. et al., Mol.Cells **37** (2014): 357-364
Bisikirska, B. C. et al., Oncogene **32** (2013): 5283-5291
Blanco, I. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120020
Blenk, S. et al., Cancer Inform. **3** (2007): 399-420
Blenk, S. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 106
Bloch, D. B. et al., J Biol Chem **271** (1996): 29198-29204
Bock, A. J. et al., Hum.Pathol. **43** (2012): 669-674
Bode, P. K. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 899-905
Boehrer, S. et al., Hematol.J **2** (2001): 103-107
Boehringer, J. et al., Biochem.J **448** (2012): 55-65
Bogush, T. A. et al., Antibiot.Khimioter. **54** (2009): 41-49
Boland, A. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 1289-1297
Bombardieri, R. et al., Endocr.Pract. **19** (2013): e124-e128
Borel, F. et al., Hepatology **55** (2012): 821-832
Bossi, D. et al., Mol.Oncol **8** (2014): 221-231
Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711

Bourdon, V. et al., Cancer Res **62** (2002): 6218-6223
Bourguignon, L. Y. et al., J Biol Chem **287** (2012): 32800-32824
Brandacher, G. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1144-1151
Brandenberger, R. et al., Nat Biotechnol. **22** (2004): 707-716
Braulke, T. et al., Arch.Biochem.Biophys. **298** (1992): 176-181
Braumuller, H. et al., Nature (2013)
Brendle, A. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 1394-1399
Brocke, K. S. et al., Cancer Biol Ther. **9** (2010): 455-468
Broderick, P. et al., BMC.Cancer **6** (2006): 243
Brody, J. R. et al., Cell Cycle **8** (2009): 1930-1934
Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599
Brouland, J. P. et al., Am.J Pathol. **167** (2005): 233-242
Brown, C. O. et al., Leuk.Res **37** (2013): 963-969
Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43
Brule, H. et al., Biochemistry **43** (2004): 9243-9255
Brynczka, C. et al., BMC.Genomics **8** (2007): 139
Bubnov, V. et al., Exp.Oncol **34** (2012): 370-372
Buch, S. C. et al., Mol Carcinog. **51 Suppl 1** (2012): E11-E20
Budowle, B. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **5** (1982): 247-251
Bueno, R. C. et al., Ann.Oncol **25** (2014): 69-75
Bugide, S. et al., Oncogene **34** (2015): 4601-4612
Bujo, H., Rinsho Byori **60** (2012): 469-476
Bull, J. H. et al., Br.J Cancer **84** (2001): 1512-1519
Burger, H. et al., Leukemia **8** (1994): 990-997
Burkhart, R. A. et al., Mol.Cancer Res **11** (2013): 901-911
Burleigh, A. et al., Breast Cancer Res **17** (2015): 4
Burton, J. D. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 6606-6611
Butz, H. et al., Clin Chem **60** (2014): 1314-1326
Caballero, O. L. et al., PLoS.One. **5** (2010)
Caceres-Gorriti, K. Y. et al., PLoS.One. **9** (2014): e91000
Cahan, P. et al., BMC.Genomics **11** (2010): 638
Cai, H. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e57081
Cai, H. et al., Cell Commun.Signal. **11** (2013): 31
Cai, K. et al., Lin.Chung Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi. **26** (2012): 425-428
Cai, W. et al., Cancer **119** (2013b): 1486-1494
Caldarelli, A. et al., Leukemia **27** (2013): 2301-2310
Calin, G. A. et al., Oncogene **19** (2000): 1191-1195
Callahan, M. J. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 7667-7673
Camgoz, A. et al., Leuk.Lymphoma **54** (2013): 1279-1287
Campone, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **109** (2008): 491-501

Cantara, S. et al., J Clin Endocrinol.Metab **97** (2012): 4253-4259
Cao, J. X. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1426
Cao, L. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **333** (2005): 1050-1059
Cappellari, M. et al., Oncogene **33** (2014): 3794-3802
Card, K. F. et al., Cancer Immunol Immunother. **53** (2004): 345-357
Caren, H. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 66
Carrascosa, C. et al., Oncogene **31** (2012): 1521-1532
Carton, J. M. et al., J Histochem.Cytochem. **51** (2003): 715-726
Cascon, A. et al., J Natl.Cancer Inst. **107** (2015)
Castano-Rodriguez, N. et al., Front Immunol. **5** (2014): 336
Castle, J. C. et al., BMC.Genomics **15** (2014): 190
Castro, M. et al., J Transl.Med. **8** (2010): 86
Ceol, C. J. et al., Nature **471** (2011): 513-517
Cerhan, J. R. et al., Blood **110** (2007): 4455-4463
Cerna, D. et al., J Biol Chem **287** (2012): 22408-22417
Cerveira, N. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 518
Chae, S. W. et al., Yonsei Med.J **52** (2011): 445-453
Chaigne-Delalande, B. et al., Science **341** (2013): 186-191
Chan, A. O. et al., Gut **48** (2001): 808-811
Chan, S. H. et al., Int.J Cancer **129** (2011): 565-573
Chandramouli, A. et al., Carcinogenesis **28** (2007): 2028-2035
Chang, C. C. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014a): 6826-6831
Chang, C. M. et al., Carcinogenesis **34** (2013): 2512-2520
Chang, G. T. et al., Endocr.Relat Cancer **11** (2004): 815-822
Chang, H. et al., Breast Cancer Res Treat. **125** (2011): 55-63
Chang, K. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **93** (1996): 136-140
Chang, L. C. et al., Anticancer Drugs **25** (2014b): 456-461
Chang, Y. C. et al., J Biol Chem **287** (2012): 4376-4385
Chang, Y. T. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014c): 14463-14471
Chanock, S. J. et al., Hum.Immunol. **65** (2004): 1211-1223
Chatterjee, M. et al., Haematologica **98** (2013): 1132-1141
Chatterjee, M. et al., Blood **111** (2008): 3714-3722
Chelli, B. et al., Chembiochem. **6** (2005): 1082-1088
Chen, C. H. et al., Mol.Cancer **14** (2015a): 83
Chen, C. H. et al., Oncogene **28** (2009a): 2723-2737
Chen, C. H. et al., Oncotarget. **5** (2014a): 6300-6311
Chen, C. H. et al., J Transl.Med. **10** (2012a): 93
Chen, C. H. et al., Gynecol.Oncol **128** (2013a): 560-567
Chen, H. et al., J Surg.Res **189** (2014b): 81-88
Chen, H. J. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013b): 3130-3133

Chen, H. S. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **11** (2003): 145-148
Chen, J. et al., Int.J Cancer **122** (2008): 2249-2254
Chen, J. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 355-367
Chen, J. Q. et al., Horm.Cancer **1** (2010): 21-33
Chen, K. et al., Nat Commun. **5** (2014c): 4682
Chen, K. G. et al., Pigment Cell Melanoma Res **22** (2009b): 740-749
Chen, L. et al., Oncol Rep. **34** (2015c): 447-454
Chen, L. et al., Cell Mol.Biol (Noisy.-le-grand) **60** (2014d): 1-5
Chen, L. et al., Cancer Res **65** (2005): 5599-5606
Chen, L. C. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 175-184
Chen, Q. et al., PLoS.One. **9** (2014e): e88386
Chen, R. et al., Cancer Res **61** (2001): 654-658
Chen, W. T. et al., Elife. **4** (2015d)
Chen, X. et al., Pathol.Res Pract. **208** (2012b): 437-443
Chen, X. et al., Med.Oncol **31** (2014f): 865
Chen, X. P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014g): 7741-7746
Chen, Y. et al., J Cell Biochem. **100** (2007): 1337-1345
Chen, Y. et al., Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol **306** (2014h): L797-L807
Chen, Y. et al., Int.J Cancer **91** (2001): 41-45
Chen, Y. et al., J Hematol.Oncol **2** (2009c): 37
Chen, Y. et al., Oncogene **32** (2013c): 4941-4949
Chen, Y. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014i): 1465-1472
Chen, Y. T. et al., Int.J Cancer **124** (2009d): 2893-2898
Chen, Y. T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 7940-7945
Chen, Z. T. et al., Int.J Mol.Sci. **16** (2015e): 15497-15530
Cheng, A. N. et al., Cancer Lett. **337** (2013a): 218-225
Cheng, A. S. et al., Gastroenterology **144** (2013b): 122-133
Cheng, L. et al., Gynecol.Oncol **117** (2010): 159-169
Cheng, S. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 8118-8126
Cheng, Y. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 375-381
Cheng, Y. et al., Clin Transl.Sci. **8** (2015a): 320-325
Cheng, Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015b): 27
Chernikova, S. B. et al., Cancer Res **72** (2012): 2111-2119
Chevillard, G. et al., Blood **117** (2011): 2005-2008
Chi, L. M. et al., Mol.Cell Proteomics. **8** (2009): 1453-1474
Chin, S. F. et al., Genome Biol **8** (2007): R215
Chittasupho, C. et al., Mol.Pharm. **7** (2010): 146-155
Cho, H. J. et al., DNA Cell Biol **35** (2016): 71-80
Cho, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **108** (2011): 20778-20783
Choi, Y. L. et al., J Thorac.Oncol **9** (2014): 563-566

Choi, Y. W. et al., Int.J Gynecol.Cancer **17** (2007): 687-696
Choschzick, M. et al., Hum.Pathol. **41** (2010): 358-365
Chou, J. L. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 1
Chowdhury, S. K. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **333** (2005): 1139-1145
Chowdhury, S. K. et al., Free Radic.Res **41** (2007): 1116-1124
Chu, X. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **447** (2014): 158-164
Chuang, J. Y. et al., Oncogene **31** (2012): 4946-4959
Chung, F. Y. et al., J Surg.Oncol **102** (2010): 148-153
Chung, K. Y. et al., Hepatology **54** (2011): 307-318
Cicek, M. S. et al., Hum.Mol.Genet. **22** (2013): 3038-3047
Cieply, B. et al., Cancer Res **72** (2012): 2440-2453
Ciruelos Gil, E. M., Cancer Treat.Rev **40** (2014): 862-871
Clarke, L. E. et al., J Cutan.Pathol. **36** (2009): 433-438
Claudio, J. O. et al., Oncogene **20** (2001): 5373-5377
Coe, H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **42** (2010): 796-799
Cohen, C. J. et al., J Mol Recognit. **16** (2003a): 324-332
Cohen, C. J. et al., J Immunol **170** (2003b): 4349-4361
Cohen, S. N. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **69** (1972): 2110-2114
Cohen, Y. et al., Hematology. **19** (2014): 286-292
Colak, D. et al., PLoS.One. **8** (2013): e63204
Colas, E. et al., Int.J Cancer **129** (2011): 2435-2444
Colbert, L. E. et al., Cancer Res **74** (2014): 2677-2687
Cole, S. P. et al., Science **258** (1992): 1650-1654
Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)
Colis, L. et al., J Med.Chem **57** (2014): 4950-4961
Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738
Colombo, J. et al., Oncol Rep. **21** (2009): 649-663
Condomines, M. et al., J Immunol. **178** (2007): 3307-3315
Confalonieri, S. et al., Oncogene **28** (2009): 2959-2968
Cong, X. et al., Hum.Pathol. **45** (2014): 1370-1378
Cook, J. et al., Oncogene **18** (1999): 1205-1208
Coppola, D. et al., J Geriatr.Oncol **5** (2014): 389-399
Coradeghini, R. et al., Oncol Rep. **15** (2006): 609-613
Corcoran, C. A. et al., Mol.Cancer Res **6** (2008): 795-807
Cornelissen, M. et al., BMC.Cancer **3** (2003): 7
Couch, F. J. et al., Cancer Res **65** (2005): 383-386
Coupienne, I. et al., Lasers Surg.Med. **43** (2011): 557-564
Creancier, L. et al., Cancer Lett. **365** (2015): 107-111
Cubillos-Rojas, M. et al., J Biol Chem **289** (2014): 14782-14795
Cuevas, I. C. et al., Cancer Res **65** (2005): 5070-5075

Cuevas, R. et al., Cancer Res **73** (2013): 1400-1410
Cui, D. X. et al., World J Gastroenterol. **11** (2005): 1273-1282
Cui, F. et al., Proteomics. **6** (2006): 498-504
Cui, L. H. et al., Med.Oncol **29** (2012): 1837-1842
Cui, X. et al., Oncogene **26** (2007): 4253-4260
Cunliffe, H. E. et al., Am.J Cancer Res **2** (2012): 478-491
Cunningham, J. D. et al., Am.J Surg. **173** (1997): 521-522
Cunningham, J. M. et al., Br.J Cancer **101** (2009): 1461-1468
Curry, J. M. et al., Laryngoscope (2015)
Cvekl, A., Jr. et al., Eur.J Cancer **40** (2004): 2525-2532
Dadkhah, E. et al., Arch.Iran Med. **16** (2013): 463-470
Dahlman, K. B. et al., PLoS.One. **7** (2012): e34414
Dajon, M. et al., Oncoimmunology **4** (2015): e991615
Dalamaga, M., Med.Hypotheses **79** (2012): 617-621
Daly, R. J. et al., Oncogene **21** (2002): 5175-5181
Dannenmann, S. R. et al., Cancer Immunol.Res. **1** (2013): 288-295
Danussi, C. et al., Cancer Res **73** (2013): 5140-5150
Das, A. et al., J Cell Sci. **127** (2014): 686-699
Das, M. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e69607
Das, T. K. et al., Oncogene **32** (2013b): 3184-3197
Dasari, V. K. et al., J Urol. **165** (2001): 1335-1341
Dasgupta, S. et al., Int.J Oncol **41** (2012): 1405-1410
Datta, M. W. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **8** (2000): 210-215
Davalieva, K. et al., Prostate **75** (2015): 1586-1600
David-Watine, B., PLoS.One. **6** (2011): e22423
Davidson, B. et al., J Cell Mol.Med. **15** (2011): 535-544
Davydova, E. et al., J Biol Chem **289** (2014): 30499-30510
De Angelis, P. M. et al., Mol.Cancer **5** (2006): 20
de Leon, F. C. et al., Childs Nerv.Syst. **31** (2015): 141-146
De, Paoli L. et al., Leuk.Lymphoma **54** (2013): 1087-1090
De, S. et al., Cancer Res **69** (2009): 8035-8042
Debauve, G. et al., Cell Mol Life Sci. **65** (2008): 591-604
Deighton, R. F. et al., Brain Pathol. **20** (2010): 691-703
DelBove, J. et al., Epigenetics. **6** (2011): 1444-1453
Demelash, A. et al., Mol.Biol Cell **23** (2012): 2856-2866
Demokan, S. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 2351-2359
Deng, S. et al., Breast Cancer Res Treat. **104** (2007): 21-30
Deng, Y. C. et al., Ai.Zheng. **24** (2005): 680-684
Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4163-4170
Denkberg, G. et al., J Immunol **171** (2003): 2197-2207

Desai, S. D. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **237** (2012): 38-49
Diao, C. Y. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 1817-1822
Diefenbacher, M. E. et al., J Clin Invest **124** (2014): 3407-3418
Diggle, C. P. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004577
DiSepio, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **95** (1998): 14811-14815
Dobashi, Y. et al., Int.J Cancer **110** (2004): 532-541
Dohn, L. H. et al., Urol.Oncol **33** (2015): 165-24
Doldan, A. et al., Mol.Carcinog **47** (2008a): 235-244
Doldan, A. et al., Mol.Carcinog **47** (2008b): 806-813
Domanitskaya, N. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 696-707
Dominguez-Sanchez, M. S. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 77
Donati, G. et al., J Cell Sci. **124** (2011): 3017-3028
Dong, P. et al., Cancer Lett. **243** (2006): 120-127
Dong, Q. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 156432
Dong, W. et al., Tumour.Biol (2015)
Donnellan, R. et al., FASEB J **13** (1999): 773-780
Dorman, S. N. et al., Mol.Oncol (2015)
Dormeyer, W. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 2936-2951
Douet-Guilbert, N. et al., Leuk.Res **38** (2014): 1316-1319
Downie, D. et al., Clin Cancer Res. **11** (2005): 7369-7375
Drazkowska, K. et al., Nucleic Acids Res **41** (2013): 3845-3858
Du, C. et al., Gastric.Cancer **18** (2015a): 516-525
Du, L. et al., Tumori **101** (2015b): 384-389
Du, Y. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014a): 17065-17076
Du, Y. F. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014b): 923-931
Duan, X. L. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **21** (2013): 7-11
Duarte-Pereira, S. et al., Sci.Rep. **4** (2014): 6311
Duex, J. E. et al., Exp.Cell Res **316** (2010): 2136-2151
Dun, B. et al., Am.J Transl.Res **6** (2013a): 28-42
Dun, B. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013b): 2880-2886
Dunn, G. P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014): 1102-1107
Dunphy, E. J. et al., J Immunother. **28** (2005): 268-275
Dunzendorfer, U. et al., Eur.Urol. **6** (1980): 232-236
Durgan, J. et al., J Biol Chem **286** (2011): 12461-12474
Dusseau, C. et al., Int.J Oncol **18** (2001): 393-399
Duursma, A. et al., Mol.Cell Biol **25** (2005): 6937-6947
Duvic, M. et al., Clin Cancer Res **6** (2000): 3249-3259
Duvic, M. et al., J Invest Dermatol. **121** (2003): 902-909
Dyrskjot, L. et al., Br.J Cancer **107** (2012): 116-122
Dzikiewicz-Krawczyk, A. et al., J Hematol.Oncol **7** (2014): 43

Eggers, J. P. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 6140-6150
Eldai, H. et al., PLoS.One. **8** (2013): e76251
Elgohary, N. et al., Int.J Oncol **46** (2015): 597-606
Elias, D. et al., Oncogene **34** (2015): 1919-1927
Ellison-Zelski, S. J. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 263
Emdad, L. et al., Neuro.Oncol **17** (2015): 419-429
Emmanuel, C. et al., PLoS.One. **6** (2011): e17617
Endoh, H. et al., J Clin Oncol **22** (2004): 811-819
Enesa, K. et al., Adv.Exp.Med.Biol. **809** (2014): 33-48
Eng, K. H. et al., Genes Cancer **6** (2015): 399-407
Enomoto, A. et al., Eur.J Cancer **49** (2013): 3547-3558
Epping, M. T. et al., Mol.Cancer Res **7** (2009): 1861-1870
Er, T. K. et al., J Mol.Med.(Berl) (2016)
Erb, H. H. et al., Endocr.Relat Cancer **20** (2013): 677-689
Erdogan, E. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1527-1533
Erenpreisa, J. et al., Exp.Cell Res **315** (2009): 2593-2603
Escobar-Hoyos, L. F. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 621-630
Esseghir, S. et al., J Pathol. **210** (2006): 420-430
Estrella, J. S. et al., Pancreas **43** (2014): 996-1002
Ettahar, A. et al., Cell Rep. **4** (2013): 530-541
Evans, T. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e110255
Exertier, P. et al., Oncotarget. **4** (2013): 2302-2316
Ezponda, T. et al., Oncogene **32** (2013): 2882-2890
Fackler, M. et al., FEBS J **281** (2014): 2123-2135
Fagin, J. A., Mol.Endocrinol. **16** (2002): 903-911
Fairfield, K. M. et al., Int.J Cancer **110** (2004): 271-277
Falk, K. et al., Nature **351** (1991): 290-296
Falvella, F. S. et al., Oncogene **27** (2008): 3761-3764
Fan, J. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2908-2918
Fan, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 6768-6775
Fang, H. Y. et al., Hum.Pathol. **43** (2012): 105-114
Fang, K. P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 2655-2661
Fang, Z. et al., J Biol Chem **288** (2013): 7918-7929
Faried, L. S. et al., Mol.Carcinog **47** (2008): 446-457
Faried, L. S. et al., Oncol Rep. **16** (2006): 57-63
Faronato, M. et al., Oncotarget. (2015)
Fasso, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008): 3509-3514
Feldmann, G. et al., Cancer Res **70** (2010): 4460-4469
Feng, H. et al., J Clin Invest **124** (2014a): 3741-3756
Feng, M. et al., J Clin Invest **124** (2014b): 5291-5304

Feng, X. et al., Neoplasma **62** (2015a): 592-601
Feng, Y. et al., Sci.Rep. **5** (2015b): 9429
Fernandez-Calotti, P. X. et al., Haematologica **97** (2012): 943-951
Fernandez-Nogueira, P. et al., Oncotarget. **7** (2016): 5313-5326
Ferreira-da-Silva, A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0122308
Ferrero, S. et al., Histol.Histopathol. **30** (2015): 473-478
Fevre-Montange, M. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 1395-1407
Fevre-Montange, M. et al., J Neuropathol.Exp.Neurol. **65** (2006): 675-684
Fitzgerald, J. et al., FEBS Lett. **517** (2002): 61-66
Fluge, O. et al., Thyroid **16** (2006): 161-175
Fokas, E. et al., Cell Death.Dis. **3** (2012): e441
Folgiero, V. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2052-2064
Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814
Fortschegger, K. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 595-606
Fraga, M. F. et al., Cancer Res **68** (2008): 4116-4122
Frasor, J. et al., Mol.Cell Endocrinol. **418 Pt 3** (2015): 235-239
Frias, C. et al., Lung Cancer **60** (2008): 416-425
Fry, A. M. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4423-4433
Fu, A. et al., Mol.Carcinog **51** (2012): 923-929
Fu, D. Y. et al., Tumour.Biol (2015)
Fu, J. et al., Cancer Sci. **104** (2013a): 508-515
Fu, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013b): 2185-2191
Fu, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013c): 2515-2522
Fu, Z. et al., Breast Cancer Res Treat. **127** (2011): 265-271
Fujimura, K. et al., Clin Chim.Acta **430** (2014): 48-54
Fujitomo, T. et al., Cancer Res **72** (2012): 4110-4118
Fujiuchi, N. et al., J Biol Chem **279** (2004): 20339-20344
Fukasawa, M. et al., J Hum.Genet. **51** (2006): 368-374
Fukushima, Y. et al., Eur.J Cancer **35** (1999): 935-938
Fuqua, S. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **144** (2014): 11-19
Furukawa, T. et al., Sci.Rep. **1** (2011): 161
Furuta, J. et al., Cancer Res **66** (2006): 6080-6086
Gaba, R. C. et al., J Vasc.Interv.Radiol. **26** (2015): 723-732
Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103
Galamb, O. et al., Cell Oncol **31** (2009): 19-29
Gallmeier, E. et al., Gastroenterology **130** (2006): 2145-2154
Gantsev, S. K. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013): 363-366
Gao, F. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **431** (2013): 610-616
Gao, J. et al., Acta Oncol **47** (2008): 372-378
Gao, W. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 367

Gao, Y. B. et al., Nat Genet. **46** (2014): 1097-1102
Gao, Z. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **407** (2011): 271-276
Garcia-Baquero, R. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 5777-5786
Garritano, S. et al., Oncogenesis. **2** (2013): e54
Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393
Gatza, M. L. et al., Nat Genet. **46** (2014): 1051-1059
Gaudineau, B. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4475-4486
Ge, G. et al., Tumour.Biol (2015)
Geiger, T. R. et al., PLoS.One. **9** (2014): e111813
Gelebart, P. et al., J Biol Chem **277** (2002): 26310-26320
Gelsi-Boyer, V. et al., Br.J Haematol. **145** (2009): 788-800
Gentile, M. et al., Oncogene **20** (2001): 7753-7760
Geoffroy-Perez, B. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 288-293
Georgiou, G. K. et al., World J Surg.Oncol **11** (2013): 213
Ghosh, S. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 2594-2604
Gibbs, D. C. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **24** (2015): 992-997
Gil-Henn, H. et al., Oncogene **32** (2013): 2622-2630
Gilling, C. E. et al., Br.J Haematol. **158** (2012): 216-231
Giuliano, C. J. et al., Biochim.Biophys.Acta **1731** (2005): 48-56
Glaser, R. et al., PLoS.One. **6** (2011): e25160
Gnjatic, S. et al., Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A **100** (2003): 8862-8867
Godkin, A. et al., Int.Immunol **9** (1997): 905-911
Going, J. J. et al., Gut **50** (2002): 373-377
Gold, D. V. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **4** (2010): 1-12
Goldenson, B. et al., Oncogene **34** (2015): 537-545
Gong, X. et al., PLoS.One. **7** (2012): e37137
Gonzalez, M. A. et al., J Clin Oncol **21** (2003): 4306-4313
Goodman, S. L. et al., Biol Open. **1** (2012): 329-340
Goswami, A. et al., Mol.Cell **20** (2005): 33-44
Goto, Y. et al., J Invest Dermatol. **130** (2010): 221-229
Gou, W. F. et al., Oncol Rep. **31** (2014): 232-240
Govindaraj, V. et al., Horm.Mol.Biol Clin Investig. **9** (2012): 173-178
Goyal, P. et al., PLoS.One. **6** (2011): e16249
Grady, W. M., Cancer Metastasis Rev **23** (2004): 11-27
Graff, L. et al., Cancer Res **61** (2001): 2138-2144
Grant, R. C. et al., Hum.Genomics **7** (2013): 11
Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)
Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)
Greif, P. A. et al., Leukemia **25** (2011): 821-827
Greuber, E. K. et al., Nat Rev Cancer **13** (2013): 559-571

Grieb, B. C. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1216-1224
Grimm, M. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 569
Grimmig, T. et al., Int.J Oncol **47** (2015): 857-866
Grinberg-Rashi, H. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1755-1761
Gronnier, C. et al., Biochim.Biophys.Acta **1843** (2014): 2432-2437
Groth-Pedersen, L. et al., PLoS.One. **7** (2012): e45381
Gruel, N. et al., Breast Cancer Res **16** (2014): R46
Grumati, P. et al., Cancer Discov **4** (2014): 394-396
Gu, X. H. et al., Zhonghua Fu Chan Ke.Za Zhi. **44** (2009): 754-759
Gu, Y. et al., Mol.Carcinog **55** (2016): 292-299
Guan, G. et al., Arch.Biochem.Biophys. **417** (2003): 251-259
Guan, X. et al., Carcinogenesis **34** (2013): 812-817
Gueddari, N. et al., Biochimie **75** (1993): 811-819
Guerreiro, A. S. et al., Mol.Cancer Res **9** (2011): 925-935
Guerrero, J. A. et al., Blood **124** (2014): 3624-3635
Guerrero-Preston, R. et al., Oncol Rep. **32** (2014): 505-512
Guin, S. et al., J Natl.Cancer Inst. **106** (2014)
Guirado, M. et al., Hum.Immunol. **73** (2012): 668-672
Gultekin, Y. et al., J Innate.Immun. **7** (2015): 25-36
Guo, F. et al., Mol.Biol Rep. **37** (2010): 3819-3825
Guo, G. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 4017-4022
Guo, J. T. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **31** (2009): 528-531
Guo, S. et al., Drug Des Devel.Ther. **7** (2013): 1259-1271
Guo, W. et al., J Mol.Biol **412** (2011): 365-378
Guo, X. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 1711-1720
Gust, K. M. et al., Neoplasia. **11** (2009): 956-963
Gutierrez, M. L. et al., PLoS.One. **6** (2011): e22315
Gutierrez-Camino, A. et al., Pediatr.Res **75** (2014): 767-773
Guyonnet, Duperat, V et al., Biochem.J **305 ( Pt 1)** (1995): 211-219
Gylfe, A. E. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 2974-2980
Hagenbuchner, J. et al., Front Physiol **4** (2013): 147
Haidar, A. et al., Am.J Case.Rep. **16** (2015): 87-94
Halama, N. et al., Int.J Oncol **31** (2007): 205-210
Hall, C. L. et al., J Neurooncol. **26** (1995): 221-229
Hall, C. L. et al., Cell **82** (1995): 19-26
Halldorsdottir, A. M. et al., Am.J Hematol. **87** (2012): 361-367
Hammam, O. et al., J Egypt.Soc.Parasitol. **44** (2014): 733-740
Han, J. C. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015a): 5
Han, L. L. et al., Oncol Rep. **31** (2014): 2569-2578
Han, Y. et al., Cancer **119** (2013): 3436-3445

Han, Z. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 13149-13163
Hansen-Petrik, M. B. et al., Cancer Lett. **175** (2002): 157-163
Hao, J. et al., Oncol Lett. **9** (2015): 2525-2533
Haque, M. A. et al., J Exp.Med. **195** (2002): 1267-1277
Haridas, D. et al., FASEB J **28** (2014): 4183-4199
Harken, Jensen C. et al., Tumour.Biol **20** (1999): 256-262
Hartmann, T. B. et al., Int.J Cancer **114** (2005): 88-93
Hasegawa, H. et al., Arch.Pathol.Lab Med. **122** (1998): 551-554
Hashimoto, T. et al., FEBS J **277** (2010): 4888-4900
Hast, B. E. et al., Cancer Res **73** (2013): 2199-2210
Hatfield, K. J. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **18** (2014): 1237-1251
Hayama, S. et al., Cancer Res **67** (2007): 4113-4122
Hayashi, H. et al., Int.J Cancer **126** (2010): 2563-2574
Hayashi, J. et al., Int.J Oncol **21** (2002): 847-850
Hayashi, S. I. et al., Endocr.Relat Cancer **10** (2003): 193-202
Hayatsu, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **368** (2008): 217-222
Hazelett, C. C. et al., PLoS.One. **7** (2012): e39602
He, D. et al., Biomed.Pharmacother. **74** (2015): 164-168
He, H. et al., J Clin Endocrinol.Metab **98** (2013): E973-E980
He, J. et al., Cancer Biol Ther. **6** (2007): 76-82
He, Y. et al., Mol Carcinog. (2014)
Hedrick, E. D. et al., J Mol.Signal. **8** (2013): 10
Heeboll, S. et al., Histol.Histopathol. **23** (2008): 1069-1076
Hegyi, K. et al., Pathobiology **79** (2012): 314-322
Heidenblad, M. et al., BMC.Med.Genomics **1** (2008): 3
Heim, S. et al., In Vivo **19** (2005): 583-590
Heimerl, S. et al., Melanoma Res **17** (2007): 265-273
Hellerbrand, C. et al., Carcinogenesis **27** (2006): 64-72
Hellwinkel, O. J. et al., Prostate Cancer Prostatic.Dis. **14** (2011): 38-45
Hemminger, J. A. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1238-1245
Hennard, C. et al., J Pathol. **209** (2006): 430-435
Hennig, E. E. et al., J Mol.Med.(Berl) **90** (2012): 447-456
Hickinson, D. M. et al., Clin Transl.Sci. **2** (2009): 183-192
Hider, J. L. et al., BMC.Evol.Biol. **13** (2013): 150
Hinrichsen, I. et al., PLoS.One. **9** (2014): e84453
Hirota, Y. et al., Nucleic Acids Res **28** (2000): 917-924
Hlavac, V. et al., Pharmacogenomics. **14** (2013): 515-529
Hlavata, I. et al., Mutagenesis **27** (2012): 187-196
Ho, M. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 1571-1575
Hodi, F. S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **99** (2002): 6919-6924

Hodson, I. et al., Int.J Oncol **23** (2003): 991-999
Hoei-Hansen, C. E. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 8521-8530
Hoellein, A. et al., J Cancer Res Clin Oncol **136** (2010): 403-410
Hoff, A. M. et al., Oncotarget. (2015)
Holla, V. R. et al., J Biol Chem **281** (2006): 2676-2682
Holleman, A. et al., Blood **107** (2006): 769-776
Holm, C. et al., Leuk.Res **30** (2006): 254-261
Holzmann, K. et al., Cancer Res **64** (2004): 4428-4433
Hong, J. et al., Biomed.Res Int. **2013** (2013): 454085
Honore, B. et al., Oncogene **21** (2002): 1123-1129
Hoque, M. O. et al., Cancer Res **68** (2008): 2661-2670
Horani, A. et al., Am J Hum.Genet. **91** (2012): 685-693
Horejsi, Z. et al., Mol.Cell **39** (2010): 839-850
Horst, B. et al., Am.J Pathol. **174** (2009): 1524-1533
Hosseini, M., Pol.J Pathol. **64** (2013): 191-195
Hosseini, S. et al., Clin Lab **61** (2015): 475-480
Hou, G. et al., Cancer Lett. **253** (2007): 236-248
Hou, J. et al., Mol.Oncol **9** (2015): 1312-1323
Hou, X. et al., Ann.Surg.Oncol **21** (2014): 3891-3899
Hou, Y. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3498-3503
Hour, T. C. et al., Int.J Biol Markers **24** (2009): 171-178
Hovnanian, A., Subcell.Biochem. **45** (2007): 337-363
Hsu, P. K. et al., J Gastroenterol. **49** (2014): 1231-1240
Hsu, W. H. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0121298
Hu, H. et al., Oncol Lett. **10** (2015): 268-272
Hu, J. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **239** (2014): 423-429
Hu, S. et al., Pediatr.Hematol.Oncol **28** (2011): 140-146
Hua, C. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 526
Huang, C. et al., Cell Biol Int. **32** (2008): 1081-1090
Huang, H. et al., Clin Cancer Res **11** (2005a): 4357-4364
Huang, H. et al., Beijing Da.Xue.Xue.Bao. **46** (2014a): 183-189
Huang, H. et al., Int.J Oncol **38** (2011): 1557-1564
Huang, L. N. et al., Clin Chim.Acta **413** (2012): 663-668
Huang, X. et al., APMIS **122** (2014b): 1070-1079
Huang, Y. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014c): 18148-18161
Huang, Y. et al., Oncogene **24** (2005b): 3819-3829
Huang, Y. et al., Oncotarget. **5** (2014d): 6734-6745
Hudlebusch, H. R. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2919-2933
Hudson, J. et al., Exp.Mol.Pathol. **95** (2013): 62-67
Hui, L. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 2627-2635

Hummerich, L. et al., Oncogene **25** (2006): 111-121
Hunecke, D. et al., J Pathol. **228** (2012): 520-533
Hungermann, D. et al., J Pathol. **224** (2011): 517-528
Hunter, S. M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 37663-37677
Hussein, Y. M. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3055-3062
Huynh, H. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 1224-1235
Hwang, C. F. et al., PLoS.One. **8** (2013): e84218
Hwang, J. M. et al., Mol.Cell Biochem. **327** (2009): 135-144
Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838
Iacovazzi, P. A. et al., Immunopharmacol.Immunotoxicol. **32** (2010): 160-164
Iakovlev, V. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 1135-1142
Ibragimova, I. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **3** (2010): 1084-1092
Ida-Yonemochi, H. et al., Mod.Pathol. **25** (2012): 784-794
Idbaih, A. et al., J Neurooncol. **90** (2008): 133-140
Ide, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **369** (2008): 292-296
Ii, M. et al., Exp.Biol.Med.(Maywood.) **231** (2006): 20-27
Iio, A. et al., Biochim.Biophys.Acta **1829** (2013): 1102-1110
Ijichi, N. et al., J Steroid Biochem.Mol.Biol **123** (2011): 1-7
Ikeda, R. et al., Int.J Oncol **38** (2011): 513-519
Ikonomov, O. C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **440** (2013): 342-347
Ilboudo, A. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 7
Illemann, M. et al., Cancer Med. **3** (2014): 855-864
Imai, K. et al., Br.J Cancer **104** (2011): 300-307
Imoto, I. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **286** (2001): 559-565
Inamoto, T. et al., Mol.Cancer Ther. **7** (2008): 3825-3833
Ino, K. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 2310-2317
Inoda, S. et al., Am.J Pathol. **178** (2011a): 1805-1813
Inoda, S. et al., J Immunother. **32** (2009): 474-485
Inoda, S. et al., Exp.Mol.Pathol. **90** (2011b): 55-60
Ioachim, H. L. et al., Am.J Surg.Pathol. **20** (1996): 64-71
Iscan, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **70** (2001): 47-54
Ishida, T. et al., Leukemia **20** (2006): 2162-2168
Ishigami, S. et al., Cancer Lett. **168** (2001): 87-91
Ishigami, S. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 106
Ishikawa, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **22** (2003): 299-306
Issaq, S. H. et al., Mol.Cancer Res **8** (2010): 223-231
Ito, K. et al., Protein Cell **2** (2011): 755-763
Ito, M. et al., Jpn.J Clin Oncol **36** (2006): 116-120
Ito, Y. et al., Oncology **59** (2000): 68-74
Itoh, G. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 871-879

Ivyna Bong, P. N. et al., Mol.Cytogenet. **7** (2014): 24
Iwakuma, T. et al., Cancer Metastasis Rev **31** (2012): 633-640
Iwanaga, K. et al., Cancer Lett. **202** (2003): 71-79
Izykowska, K. et al., Eur.J Haematol. **93** (2014): 143-149
Jaaskelainen, T. et al., Mol.Cell Endocrinol. **350** (2012): 87-98
Jackson, R. S. et al., Cell Cycle **6** (2007): 95-103
Jacob, F. et al., BMC.Mol.Biol **15** (2014): 24
Jacques, C. et al., J Clin Endocrinol.Metab **90** (2005): 2314-2320
Jager, D. et al., Cancer Res **60** (2000): 3584-3591
Jaggi, M. et al., Prostate **66** (2006): 193-199
Jais, J. P. et al., Leukemia **22** (2008): 1917-1924
Jakobsson, J. et al., Pharmacogenomics.J **4** (2004): 245-250
Jalava, S. E. et al., Int.J Cancer **124** (2009): 95-102
Jang, S. G. et al., BMC.Cancer **7** (2007): 16
Januchowski, R. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013): 240-245
Janus, J. R. et al., Laryngoscope **121** (2011): 2598-2603
Jayaram, H. N. et al., Curr.Med.Chem **6** (1999): 561-574
Jayarama, S. et al., J Cell Biochem. **115** (2014): 261-270
Jeffery, J. et al., FASEB J **29** (2015a): 1999-2009
Jeffery, J. et al., Oncogene (2015b)
Jensen, C. H. et al., Eur.J Biochem. **225** (1994): 83-92
Jensen, S. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014): 5682-5687
Jessie, K. et al., Electrophoresis **34** (2013): 2495-2502
Ji, P. et al., Oncogene **24** (2005): 2739-2744
Jia, D. et al., Hepatology **54** (2011): 1227-1236
Jiang, J. H. et al., Ai.Zheng. **23** (2004): 672-677
Jiang, J. H. et al., Hepatology **59** (2014a): 2216-2227
Jiang, N. et al., J Biol Chem **278** (2003): 21678-21684
Jiang, P. et al., Mol.Med.Rep. **9** (2014b): 2347-2351
Jiang, Q. et al., Histopathology **64** (2014c): 722-730
Jiao, X. et al., Genes Chromosomes.Cancer **51** (2012): 480-489
Jin, J. K. et al., Oncogene **34** (2015): 1811-1821
Jinawath, N. et al., Oncogene **28** (2009): 1941-1948
Jing, Z. et al., J Immunol. **185** (2010): 6719-6727
Jinushi, M. et al., Cancer Res **68** (2008): 8889-8898
Johansson, P. et al., J Biol Chem **289** (2014): 18514-18525
Johnson, D. P. et al., Oncotarget. **6** (2015): 4863-4887
Joosse, S. A. et al., Clin Cancer Res **18** (2012): 993-1003
Jose-Eneriz, E. S. et al., Br.J Haematol. **142** (2008): 571-582
Joshi, A. D. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 5295-5304

Joshi, S. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 546
Judson, H. et al., Hum.Genet. **106** (2000): 406-413
Junes-Gill, K. S. et al., J Neurooncol. **102** (2011): 197-211
Junes-Gill, K. S. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 920
Jung, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A **84** (1987): 4611-4615
Jung, H. C. et al., Life Sci. **77** (2005): 1249-1262
Jung, W. Y. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **22** (2014): 652-657
Juszczynski, P. et al., Mol.Cell Biol **26** (2006): 5348-5359
Kabbage, M. et al., J Biomed.Biotechnol. **2008** (2008): 564127
Kaizuka, T. et al., J Biol Chem **285** (2010): 20109-20116
Kalin, T. V. et al., Cancer Res **66** (2006): 1712-1720
Kalinichenko, V. V. et al., Genes Dev. **18** (2004): 830-850
Kalinina, T. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 295
Kalogeropoulou, M. et al., Mol.Cancer Res **8** (2010): 554-568
Kamatani, N. et al., Cancer Res **40** (1980): 4178-4182
Kamino, H. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 382-391
Kamiyama, S. et al., Glycobiology **21** (2011): 235-246
Kanda, A. et al., Oncogene **24** (2005): 7266-7272
Kandoth, C. et al., Nature **497** (2013): 67-73
Kang, B. W. et al., PLoS.One. **10** (2015a): e0119649
Kang, G. et al., PLoS.One. **8** (2013): e82770
Kang, J. K. et al., Int.J Oncol **16** (2000): 1159-1163
Kang, J. M. et al., Cancer Res **75** (2015b): 3087-3097
Kang, J. U. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 327-335
Kang, J. U. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **182** (2008a): 1-11
Kang, M. J. et al., Prostate **72** (2012): 1351-1358
Kang, S. K. et al., Am.J Pathol. **173** (2008b): 518-525
Kang, X. et al., Oncogene **28** (2009): 565-574
Kapoor, A. et al., Nature **468** (2010): 1105-1109
Karahatay, S. et al., Cancer Lett. **256** (2007): 101-111
Karbowniczek, M. et al., J Invest Dermatol. **128** (2008): 980-987
Karess, R. E. et al., Int.Rev Cell Mol.Biol **306** (2013): 223-273
Karim, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **411** (2011): 156-161
Karlsson, E. et al., Breast Cancer Res Treat. **153** (2015): 31-40
Karytinos, A. et al., J Biol Chem **284** (2009): 17775-17782
Kashuba, V. et al., Int.J Mol.Sci. **13** (2012): 13352-13377
Kashyap, V. et al., Mol Oncol **7** (2013): 555-566
Kassambara, A. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **379** (2009): 840-845
Kato, I. et al., Pathol.Int. **59** (2009): 38-43
Kato, S. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 33-40

Katoh, M. et al., Int.J Oncol **25** (2004): 1495-1500
Katoh, Y. et al., Int.J Mol.Med. **18** (2006): 523-528
Katz, T. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **146** (2014): 99-108
Kaufmann, M. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. **384** (2015): 167-188
Kaur, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e50249
Kawagoe, H. et al., Cancer Res **64** (2004): 6091-6100
Kawahara, R. et al., Proteomics. **16** (2016): 159-173
Kawakami, K. et al., Int.J Oncol (2015)
Kawakami, M. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 1447-1454
Kaynar, H. et al., Cancer Lett. **227** (2005): 133-139
Kazma, R. et al., Carcinogenesis **33** (2012): 1059-1064
Ke, J. Y. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **15** (2014a): 1032-1038
Ke, R. H. et al., J Neurooncol. **118** (2014b): 369-376
Kearns, P. R. et al., Br.J Haematol. **120** (2003): 80-88
Keng, V. W. et al., Nat Biotechnol. **27** (2009): 264-274
Kerley-Hamilton, J. S. et al., Oncogene **24** (2005): 6090-6100
Kesari, M. V. et al., Indian J Gastroenterol. **34** (2015): 63-67
Khan, J. et al., PLoS.One. **6** (2011): e26512
Khodarev, N. N. et al., Cancer Res **69** (2009): 2833-2837
Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients **rd** (2000)
Kiessling, A. et al., Oncogene **28** (2009): 2606-2620
Kikuchi, Y. et al., Front Genet. **4** (2013): 271
Killian, A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **45** (2006): 874-881
Kim, B. H. et al., Ann.Surg.Oncol **21** (2014a): 2020-2027
Kim, D. H., Yonsei Med.J **48** (2007): 694-700
Kim, D. S. et al., J Proteome.Res **9** (2010): 3710-3719
Kim, H. E. et al., PLoS.One. **7** (2012a): e43223
Kim, H. J. et al., J Proteome.Res **8** (2009a): 1368-1379
Kim, H. N. et al., Am.J Hematol. **82** (2007): 798-801
Kim, I. M. et al., Cancer Res **66** (2006): 2153-2161
Kim, J. et al., Genes Chromosomes.Cancer **54** (2015a): 681-691
Kim, J. C. et al., Int.J Radiat.Oncol Biol Phys. **86** (2013a): 350-357
Kim, J. C. et al., World J Gastroenterol. **14** (2008a): 6662-6672
Kim, J. H. et al., Cancer **85** (1999): 546-553
Kim, J. H. et al., BMB.Rep. **44** (2011a): 523-528
Kim, J. W. et al., Int.J Oncol **35** (2009b): 129-137
Kim, K. et al., Mol.Cell **52** (2013b): 459-467
Kim, M. et al., Mol Cancer Res **6** (2008b): 222-230
Kim, M. S. et al., Oncogene **27** (2008c): 3624-3634
Kim, M. S. et al., Histopathology **58** (2011b): 660-668

Kim, R. et al., PLoS.One. **10** (2015b): e0126670
Kim, S. H. et al., Investig.Clin Urol. **57** (2016): 63-72
Kim, S. J. et al., Acta Haematol. **120** (2008d): 211-216
Kim, S. J. et al., Mol.Carcinog **54** (2015c): 1748-1757
Kim, S. M. et al., Int.J Cancer **134** (2014b): 114-124
Kim, S. W. et al., OMICS. **15** (2011c): 281-292
Kim, S. W. et al., Blood **111** (2008e): 1644-1653
Kim, Y. D. et al., Int.J Mol.Med. **29** (2012b): 656-662
Kim, Y. W. et al., PLoS.One. **7** (2012c): e40960
Kindt, N. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014): 937-947
Kinoshita, Y. et al., Am.J Pathol. **180** (2012): 375-389
Kitange, G. J. et al., J Neurooncol. **100** (2010): 177-186
Klatka, J. et al., Eur.Arch.Otorhinolaryngol. **270** (2013): 2683-2693
Kleppe, M. et al., Nat Genet. **42** (2010): 530-535
Kleppe, M. et al., Blood **117** (2011a): 7090-7098
Kleppe, M. et al., Haematologica **96** (2011b): 1723-1727
Kleylein-Sohn, J. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 5391-5402
Knapp, P. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat. **92** (2010): 62-66
Ko, H. W. et al., Dev.Cell **18** (2010): 237-247
Kobayashi, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **467** (2015a): 121-127
Kobayashi, M. et al., Lung Cancer **90** (2015b): 342-345
Kobayashi, Y. et al., Placenta **34** (2013): 110-118
Kocer, B. et al., Pathol.Int. **52** (2002): 470-477
Kogo, R. et al., Int.J Oncol **39** (2011): 155-159
Kohno, T. et al., Nat Med. **18** (2012): 375-377
Kohrt, D. et al., Cell Cycle **13** (2014): 62-71
Koike, K., Recent Results Cancer Res **193** (2014): 97-111
Kokoglu, E. et al., Cancer Lett. **50** (1990): 179-181
Kolb, T. M. et al., Toxicol.Sci. **88** (2005): 331-339
Kollmann, K. et al., Cancer Cell **24** (2013): 167-181
Kong, L. et al., Shanghai Kou Qiang.Yi.Xue. **24** (2015): 89-93
Koo, G. B. et al., Cell Res **25** (2015a): 707-725
Koo, S. et al., Anticancer Res **35** (2015b): 3209-3215
Koochekpour, S. et al., Asian J Androl **7** (2005a): 147-158
Koochekpour, S. et al., Genes Chromosomes.Cancer **44** (2005b): 351-364
Kordi Tamandani, D. M. et al., J Assist.Reprod.Genet. **26** (2009): 173-178
Korosec, B. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **171** (2006): 105-111
Korotayev, K. et al., Cell Signal. **20** (2008): 1221-1226
Kortum, K. M. et al., Ann.Hematol. **94** (2015): 1205-1211
Koshikawa, K. et al., Oncogene **21** (2002): 2822-2828

Kozlowski, L. et al., Arch.Dermatol.Res **292** (2000): 68-71
Kraemer, N. et al., Cell Mol Life Sci. **68** (2011): 1719-1736
Kramer, M. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 208017
Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484
Krona, C. et al., Oncogene **22** (2003): 2343-2351
Kuang, S. Q. et al., Leukemia **22** (2008): 1529-1538
Kuasne, H. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 46
Kubota, H. et al., Cell Stress.Chaperones. **15** (2010): 1003-1011
Kudo, Y. et al., J Hepatol. **55** (2011): 1400-1408
Kuhn, E. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1014-1019
Kulkarni, A. A. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2417-2425
Kumar, S. et al., Cell Death.Dis. **6** (2015): e1758
Kumarakulasingham, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 3758-3765
Kuo, I. Y. et al., Int.J Cancer **135** (2014): 563-573
Kuo, S. J. et al., Oncol Rep. **24** (2010): 759-766
Kuphal, S. et al., Oncogene **25** (2006): 103-110
Kuppers, R. et al., J Clin Invest **111** (2003): 529-537
Kuramitsu, Y. et al., Anticancer Res **31** (2011): 3331-3336
Kurtovic-Kozaric, A. et al., Leukemia **29** (2015): 126-136
Kuruma, H. et al., Am.J Pathol. **174** (2009): 2044-2050
Kutikhin, A. G., Hum.Immunol. **72** (2011): 955-968
Kuznetsova, E. B. et al., Mol.Biol.(Mosk) **41** (2007): 624-633
Kwon, J. et al., Int J Oncol **43** (2013): 1523-1530
La, Vecchia C., Eur.J Cancer Prev. **10** (2001): 125-129
Labhart, P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 1339-1344
Laetsch, T. W. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1072
Lage, H. et al., FEBS Lett. **494** (2001): 54-59
Lagorce-Pages, C. et al., Virchows Arch. **444** (2004): 426-435
Lai, J. M. et al., Methods Mol.Biol **623** (2010): 231-242
Lai, M. T. et al., J Pathol. **224** (2011): 367-376
Lake, S. L. et al., Invest Ophthalmol.Vis.Sci. **52** (2011): 5598-5604
Lan, H. et al., Int.J Clin Exp.Med. **7** (2014): 665-672
Lan, Q. et al., Eur.J Haematol. **85** (2010): 492-495
Lane, J. et al., Int.J Mol.Med. **12** (2003): 253-257
Langemeijer, S. M. et al., Cell Cycle **8** (2009): 4044-4048
Lapointe, J. et al., Am.J Surg.Pathol. **32** (2008): 205-209
Lapouge, G. et al., Cell Mol.Life Sci. **62** (2005): 53-64
Lara, P. C. et al., Radiat.Oncol **6** (2011): 148
Larkin, S. E. et al., Br.J Cancer **106** (2012): 157-165
Laske, K. et al., Cancer Immunol.Res **1** (2013): 190-200

Lau, L. F., Cell Mol.Life Sci. **68** (2011): 3149-3163
Lau, Y. F. et al., Mol.Carcinog **27** (2000): 308-321
Lauring, J. et al., Blood **111** (2008): 856-864
Lazova, R. et al., Am.J Dermatopathol. **31** (2009): 177-181
Leal, J. F. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 2089-2095
Ledet, E. M. et al., Prostate **73** (2013): 614-623
Lee, B. H. et al., Cancer Res **73** (2013a): 1211-1218
Lee, E. J. et al., Oncol Res **18** (2010): 401-408
Lee, E. K. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013b): 4422-4433
Lee, J. H. et al., Ann.Surg. **249** (2009): 933-941
Lee, M. J. et al., J Proteome.Res **13** (2014a): 4878-4888
Lee, S. Y. et al., Eur.J Cancer **50** (2014b): 698-705
Lee, T. J. et al., Mol.Cancer **3** (2004): 31
Lee, Y. S. et al., Oncotarget. **6** (2015): 16449-16460
Leong, H. S. et al., Cancer Res **73** (2013): 1591-1599
Leong, S. R. et al., Mol.Pharm. **12** (2015): 1717-1729
Levi, E. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **67** (2011): 1401-1413
Levy, P. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 398-407
Li, B. H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **369** (2008a): 554-560
Li, B. S. et al., Oncogene **34** (2015a): 2556-2565
Li, C. F. et al., Oncotarget. **5** (2014a): 11428-11441
Li, C. F. et al., BMC.Genomics **8** (2007): 92
Li, C. M. et al., Am.J Pathol. **160** (2002): 2181-2190
Li, H. et al., Neoplasia. **8** (2006): 568-577
Li, J. et al., Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi. **43** (2014b): 546-550
Li, J. F. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **15** (2012a): 388-391
Li, J. Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **125** (2012b): 3526-3531
Li, L. et al., Clin Cancer Res **19** (2013a): 4651-4661
Li, L. et al., Pharmacogenet.Genomics **22** (2012c): 105-116
Li, L. C. et al., Am.J Obstet.Gynecol. **205** (2011a): 362-25
Li, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 1809-1814
Li, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **455** (2014): 358-362
Li, Q. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014c): 2409-2417
Li, S. et al., J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci. **28** (2008b): 93-96
Li, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014d): 6970-6975
Li, T. et al., J Thorac.Oncol **7** (2012d): 448-452
Li, W. et al., Cancer Cell Int. **15** (2015b): 17
Li, W. et al., Med.Oncol **31** (2014e): 208
Li, W. Q. et al., Carcinogenesis **34** (2013b): 1536-1542
Li, X. et al., Curr.Protein Pept.Sci. **16** (2015c): 301-309

Li, X. et al., Pancreas **40** (2011b): 753-761
Li, X. et al., BMC.Cancer **15** (2015d): 342
Li, X. et al., Cancer Res (2016)
Li, Y. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **198** (2010): 97-106
Li, Y. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015e): 1316-1322
Li, Y. et al., Clin Cancer Res **17** (2011c): 3830-3840
Li, Y. et al., Lung Cancer **80** (2013c): 91-98
Li, Z. et al., Diagn.Pathol. **10** (2015f): 167
Li, Z. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **33** (2013d): 1483-1488
Lian, Z. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015): 750-755
Liang, B. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **95** (2015a): 408-411
Liang, B. et al., Dig.Dis.Sci. **60** (2015b): 2360-2372
Liang, H. et al., Genome Res **22** (2012a): 2120-2129
Liang, Q. et al., Sci.Rep. **3** (2013): 2932
Liang, X. S. et al., Int.J Cancer **130** (2012b): 2062-2066
Liang, X. T. et al., J Gastroenterol.Hepatol. **26** (2011): 544-549
Liang, Y. et al., BMC.Cancer **6** (2006): 97
Liang, Y. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 5814-5819
Liao, C. F. et al., J Exp.Clin Cancer Res **27** (2008): 15
Liao, F. et al., Med.Oncol **27** (2010): 1219-1226
Liao, Y. et al., BMC.Cancer **14** (2014a): 487
Liao, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e99907
Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987
Lignitto, L. et al., Nat Commun. **4** (2013): 1822
Lim, B. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1020-1027
Lim, S. O. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **291** (2002): 1031-1037
Lin, D. C. et al., Nat Genet. **46** (2014): 467-473
Lin, F. et al., Cancer Biol Ther. **7** (2008a): 1669-1676
Lin, H. S. et al., Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. **130** (2004): 311-316
Lin, P. et al., Mol.Biol Rep. **38** (2011): 1741-1747
Lin, P. H. et al., J Biomed.Sci. **22** (2015a): 44
Lin, S. et al., RNA.Biol **12** (2015): 792-800
Lin, W. Y. et al., Hum.Mol.Genet. **24** (2015b): 285-298
Lin, Y. L. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015c): 14257-14269
Lin, Y. M. et al., Mol.Carcinog **47** (2008b): 925-933
Lin, Y. W. et al., Oral Oncol **48** (2012): 629-635
Lindberg, D. et al., Neuroendocrinology **86** (2007): 112-118
Linder, N. et al., Gynecol.Oncol **124** (2012): 311-318
Linder, N. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 4372-4381
Ling, Z. Q. et al., Eur.J Surg.Oncol **38** (2012): 326-332

Linge, A. et al., Invest Ophthalmol.Vis.Sci. **53** (2012): 4634-4643
Lips, E. H. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 314
Lipson, D. et al., Nat Med. **18** (2012): 382-384
Litvinov, I. V. et al., Clin.Cancer Res. **20** (2014a): 3799-3808
Litvinov, I. V. et al., Oncoimmunology **3** (2014b): e970025
Liu, B. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **293** (2002a): 1396-1404
Liu, C. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014a): 690-698
Liu, D. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 39211-39224
Liu, D. Q. et al., Sci.Rep. **5** (2015b): 11955
Liu, F. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 8685-8690
Liu, J. et al., PLoS.One. **9** (2014c): e89340
Liu, J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **463** (2015c): 1230-1236
Liu, J. F. et al., Cancer Cell Int. **13** (2013a): 41
Liu, L. X. et al., World J Gastroenterol. **8** (2002b): 631-637
Liu, L. X. et al., Oncol Rep. **10** (2003): 1771-1775
Liu, L. Z. et al., Cancer Res **67** (2007): 6325-6332
Liu, M. et al., Cancer Res **66** (2006): 3593-3602
Liu, P. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008a): 1326-1330
Liu, Q. et al., Prostate **73** (2013b): 1028-1037
Liu, Q. et al., Med.Oncol **31** (2014d): 882
Liu, R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008b): 7570-7575
Liu, R. et al., Oncotarget. **6** (2015d): 33456-33469
Liu, S. Y. et al., Zhonghua Wai Ke.Za Zhi. **47** (2009a): 1732-1735
Liu, W. et al., Ann.Surg.Oncol **21 Suppl 4** (2014e): S575-S583
Liu, W. et al., J Biol.Chem. **279** (2004): 10167-10175
Liu, W. et al., Mol.Clin Oncol **2** (2014f): 219-225
Liu, X. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e77367
Liu, X. et al., Pathol.Res Pract. **210** (2014g): 256-263
Liu, X. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **94** (2014h): 2008-2012
Liu, X. et al., Med.Oncol **30** (2013d): 735
Liu, Y. et al., Cancer Res **69** (2009b): 7844-7850
Liu, Y. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015e): 2659-2664
Liu, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014i): 5750-5761
Liu, Y. X. et al., Oncol Lett. **4** (2012): 847-851
Liu, Z. et al., Oncol Rep. **33** (2015f): 1908-1914
Liu, Z. et al., BMC.Cancer **14** (2014j): 274
Liu, Z. et al., Carcinogenesis **32** (2011): 1668-1674
Ljunggren, H. G. et al., J Exp.Med. **162** (1985): 1745-1759
Llopis, S. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 139
Lo, Y. W. et al., J Cell Mol.Med. **19** (2015): 744-759

Long, Z. W. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 11415-11426
Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. **690** (1993): 276-291
Lonsdale, J., Nat.Genet. **45** (2013): 580-585
Lopez-Cortes, A. et al., Am.J Med.Sci. **346** (2013): 447-454
Lou, T. F. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **9** (2016): 43-52
Lozupone, F. et al., Oncogene (2015)
Lu, C. et al., Mol.Cell Biochem. **312** (2008): 71-80
Lu, C. et al., Dig.Dis.Sci. **58** (2013): 2713-2720
Lu, J. et al., Oncol Rep. **32** (2014a): 2571-2579
Lu, J. J. et al., Chin J Nat Med. **13** (2015): 673-679
Lu, P. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e88918
Lu, X. et al., Mol.Cancer Ther. **3** (2004): 861-872
Lu, X. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 3287-3296
Lucas, S. et al., Int.J Cancer **87** (2000): 55-60
Lucito, R. et al., Cancer Biol Ther. **6** (2007): 1592-1599
Ludwig, A. et al., Anticancer Res **22** (2002): 3213-3221
Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **78** (1981): 2791-2795
Luker, K. E. et al., Cancer Res **61** (2001): 6540-6547
Luksch, H. et al., Anticancer Res **31** (2011): 3181-3192
Lum, D. F. et al., Int.J Cancer **83** (1999): 162-166
Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification **3rd** (2004)
Luo, X. et al., J Clin Endocrinol.Metab **94** (2009): 4533-4539
Lv, T. et al., PLoS.One. **7** (2012): e35065
Lyng, H. et al., BMC.Genomics **7** (2006): 268
Ma, G. F. et al., Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci. **19** (2015): 578-585
Ma, Q. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **454** (2014): 157-161
MacDonald, G. et al., Sci.Signal. **7** (2014): ra56
MacDonald, T. J. et al., Methods Mol.Biol **377** (2007): 203-222
Mackay, C. et al., Cancer Res **74** (2014): 2246-2257
Madden, S. F. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 241
Madhavan, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015): 45
Magold, A. I. et al., PLoS.One. **4** (2009): e6952
Mahmood, S. F. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 670-682
Makkinje, A. et al., Cell Signal. **21** (2009): 1423-1435
Malta-Vacas, J. et al., Clin Chem Lab Med. **47** (2009): 427-431
Malumbres, M. et al., Curr.Opin.Genet.Dev. **17** (2007): 60-65
Man, T. K. et al., BMC.Cancer **4** (2004): 45
Mang, J. et al., Transl.Oncol **8** (2015): 487-496
Mangs, A. H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **40** (2008): 2353-2357
Mano, Y. et al., Cancer Sci. **98** (2007): 1902-1913

Mantia-Smaldone, G. M. et al., Hum.Vaccin.Immunother. **8** (2012): 1179-1191
Mao, J. et al., Cancer Sci. **99** (2008): 2120-2127
Mao, P. et al., J Biol Chem **286** (2011): 19381-19391
Mao, P. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e81803
Mao, Y. et al., BMC.Cancer **13** (2013b): 498
Marechal, R. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2913-2919
Marian, C. et al., Eur.J Clin Nutr. **65** (2011): 683-689
Marini, F. et al., J Biol Chem **277** (2002): 8716-8723
Markt, S. C. et al., Cancer Causes Control **26** (2015): 25-33
Marlow, L. A. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4253-4263
Marmey, B. et al., Hum.Pathol. **37** (2006): 68-77
Marques Filho, M. F. et al., Braz.J Otorhinolaryngol. **72** (2006): 25-30
Martens-de Kemp, S. R. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 1994-2003
Martin, L. et al., Oncogene **31** (2012): 4076-4084
Martin, T. A. et al., J Cell Biochem. **105** (2008): 41-52
Martin, T. A. et al., Methods Mol.Biol **762** (2011): 383-407
Martin, T. D. et al., Mol.Cell **53** (2014): 209-220
Martinez-Trillos, A. et al., Blood **123** (2014): 3790-3796
Masuda, K. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1146-1152
Masuda, T. A. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 5693-5698
Masugi, Y. et al., Lab Invest **95** (2015): 308-319
Matejcic, M. et al., PLoS.One. **6** (2011): e29366
Mathew, M. et al., Apoptosis. **18** (2013): 882-895
Matovina, M. et al., Gynecol.Oncol **113** (2009): 120-127
Matsumoto, K. et al., Genes Cells **6** (2001): 1101-1111
Matsumoto, N. et al., Leukemia **14** (2000): 1757-1765
Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. **459** (2011): 539-545
Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. **457** (2010): 577-583
Matsuyama, R. et al., Cancer Sci. **107** (2016): 28-35
Maurizio, E. et al., Mol.Cell Proteomics. **15** (2016): 109-123
Maxwell, C. A. et al., J Cell Sci. **121** (2008): 925-932
Mayne, M. et al., Eur.J Immunol. **34** (2004): 1217-1227
Mazan-Mamczarz, K. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004105
Mazzoccoli, G. et al., Chronobiol.Int. **28** (2011): 841-851
McCabe, K. E. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1496
McClung, J. K. et al., Exp.Gerontol. **30** (1995): 99-124
McDonald, J. M. et al., Mol.Cancer **4** (2005): 35
Mechtcheriakova, D. et al., Cell Signal. **19** (2007): 748-760
Mehta, A. et al., Breast **23** (2014): 2-9
Mehta, J. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120622

Meier, C. et al., J Pathol. **234** (2014): 351-364
Meijer, D. et al., Breast Cancer Res Treat. **113** (2009): 253-260
Meissner, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 2552-2560
Men, W. et al., Cancer Genomics Proteomics. **12** (2015): 1-8
Meng, F. et al., Int J Oncol **43** (2013): 495-502
Meng, J. et al., Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai) **42** (2010): 52-57
Mertens-Walker, I. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 164
Messai, Y. et al., Cancer Res **74** (2014): 6820-6832
Metwally, N. S. et al., Cancer Cell Int. **11** (2011): 8
Meziere, C. et al., J Immunol **159** (1997): 3230-3237
Michel, S. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 889-898
Midorikawa, Y. et al., Jpn.J Cancer Res **93** (2002): 636-643
Mikami, T. et al., Oral Oncol **47** (2011): 497-503
Mikami, T. et al., Virchows Arch. **466** (2015): 559-569
Milanovich, S. et al., Exp.Hematol. **43** (2015): 53-64
Miller, R. K. et al., J Am.Soc.Nephrol. **22** (2011): 1654-1664
Milne, R. L. et al., Hum.Mol.Genet. **23** (2014): 6096-6111
Min, K. W. et al., Int.J Gynecol.Pathol. **32** (2013): 3-14
Mino, K. et al., Biosci.Biotechnol.Biochem. **78** (2014): 1010-1017
Mirmalek-Sani, S. H. et al., J Cell Mol.Med. **13** (2009): 3541-3555
Mishra, L. et al., Cancer Biol Ther. **4** (2005a): 694-699
Mishra, S. et al., FEBS J **277** (2010): 3937-3946
Mishra, S. et al., Trends Mol.Med. **11** (2005b): 192-197
Mitchell, R. J. et al., Hum.Hered. **38** (1988): 144-150
Mitra, R. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2934-2946
Mitsuhashi, K. et al., Int.J Hematol. **100** (2014): 88-95
Mittal, R. D. et al., Indian J Cancer **41** (2004): 115-119
Miwa, H. et al., Leukemia **6** (1992): 405-409
Miwa, T. et al., Cancer Med. **4** (2015): 1091-1100
Miyaji, K. et al., J Viral Hepat. **10** (2003): 241-248
Miyoshi, Y. et al., Med.Mol.Morphol. **43** (2010): 193-196
Mo, L. et al., Anticancer Res **30** (2010): 3413-3420
Mohamed, F. E. et al., Liver Int. **35** (2015): 1063-1076
Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **72** (2013a): 669-682
Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Pancreas **42** (2013b): 707-716
Moldovan, G. L. et al., Mol.Cell Biol **30** (2010): 1088-1096
Molinolo, A. A. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 4964-4973
Moniz, L. S. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 30-42
Monji, M. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 6047-6057
Morgan, R. A. et al., Science **314** (2006): 126-129

Mori, M. et al., Transplantation **64** (1997): 1017-1027
Mori, Y. et al., Endocr.Relat Cancer **18** (2011): 465-478
Moritake, H. et al., Am.J Hematol. **86** (2011): 75-78
Moriya, Y. et al., J Hum.Genet. **57** (2012): 38-45
Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. **12** (2006): 3435-3443
Moss, S. F. et al., Gut **45** (1999): 723-729
Mossink, M. H. et al., Oncogene **22** (2003): 7458-7467
Mostafa, W. Z. et al., J Cutan.Pathol. **37** (2010): 68-74
Motaghed, M. et al., Int.J Mol.Med. **33** (2014): 8-16
Mouradov, D. et al., Cancer Res **74** (2014): 3238-3247
Mueller, L. N. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 51-61
Mueller, L. N. et al., Proteomics. **7** (2007): 3470-3480
Muir, K. et al., Cancer Res **73** (2013): 4722-4731
Mulligan, A. M. et al., Breast Cancer Res **13** (2011): R110
Mumberg, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96** (1999): 8633-8638
Munoz, I. M. et al., Mol.Cell **35** (2009): 116-127
Murphy, N. C. et al., Int.J Cancer **126** (2010): 1445-1453
Murray, G. I. et al., Histopathology **57** (2010): 202-211
Murrin, L. C. et al., J Neuroimmune.Pharmacol. **2** (2007): 290-295
Murugan, A. K. et al., Oncol Lett. **6** (2013): 437-441
Muto, Y. et al., Cell Cycle **7** (2008): 2738-2748
Mydlikova, Z. et al., Neoplasma **57** (2010): 287-290
Naba, A. et al., Elife. **3** (2014): e01308
Nadal-Serrano, M. et al., J Cell Biochem. **113** (2012): 3178-3185
Nagai, M. et al., Cancer Res **51** (1991): 3886-3890
Nagai, M. A. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 41-49
Nagakura, S. et al., Blood **100** (2002): 1031-1037
Nagamachi, A. et al., Cancer Cell **24** (2013): 305-317
Nagashio, R. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 8649
Nagata, M. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 410
Nagendra, D. C. et al., Mol.Carcinog **51** (2012): 826-831
Nagi, C. et al., Breast Cancer Res Treat. **94** (2005): 225-235
Nagpal, J. K. et al., Mod.Pathol. **21** (2008): 979-991
Nakagawa, Y. et al., Br.J Cancer **80** (1999): 914-917
Nakaya, H. I. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **364** (2007): 918-923
Nakayama, K. et al., Cancer Res **67** (2007): 8058-8064
Nallar, S. C. et al., PLoS.One. **6** (2011): e24082
Nam, S. H. et al., Oncotarget. **6** (2015): 21655-21674
Nam, S. W. et al., Int.J Oncol **45** (2014): 1450-1456
Nam-Cha, S. H. et al., Mod.Pathol. **22** (2009): 1006-1015

Nantajit, D. et al., PLoS.One. **5** (2010): e12341
Narita, T. et al., Mol Cell Biol. **23** (2003): 1863-1873
Navarro, A. et al., J Clin Endocrinol.Metab **99** (2014): E2437-E2445
Naylor, D. J. et al., J Biol Chem **273** (1998): 21169-21177
Near, R. I. et al., J Cell Physiol **212** (2007): 655-665
Nebral, K. et al., Leukemia **23** (2009): 134-143
Neidert, M. C. et al., J Neurooncol. **111** (2013): 285-294
Nelson, C. R. et al., J Cell Biol **211** (2015): 503-516
Nelson, M. A. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **108** (1999): 91-99
Neumann, M. et al., Blood **121** (2013): 4749-4752
Neveling, K. et al., Cytogenet.Genome Res **118** (2007): 166-176
Ng, Y. et al., J Biol Chem **279** (2004): 34156-34164
Ngeow, J. et al., Cancer Discov. **4** (2014): 762-763
Nguyen, T. B. et al., J Biol Chem **277** (2002): 41960-41969
Ni, I. B. et al., Hematol.Rep. **4** (2012): e19
Ni, Y. H. et al., Histopathology (2015)
Ni, Z. et al., J Urol. **167** (2002): 1859-1862
Niavarani, A. et al., Ann.Hematol. (2015)
Niimi, R. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 309
Nikonova, A. S. et al., Cell Mol.Life Sci. **70** (2013): 661-687
Nikpour, P. et al., Med.Oncol **31** (2014): 955
Nilsson, R. et al., Nat Commun. **5** (2014): 3128
Nishi, T. et al., Pathol.Int. **62** (2012): 802-810
Nishikata, M. et al., Mol.Carcinog **46** (2007): 208-214
Niu, N. et al., Genome Res **20** (2010): 1482-1492
Niu, N. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 422
Nobori, T. et al., Cancer Res **51** (1991): 3193-3197
Nobori, T. et al., Cancer Res **53** (1993): 1098-1101
Noll, J. E. et al., Neoplasia. **16** (2014): 572-585
Nooter, K. et al., Br.J Cancer **76** (1997): 486-493
Nord, H. et al., Neuro.Oncol **11** (2009): 803-818
Norris, M. D. et al., N.Engl.J Med. **334** (1996): 231-238
Noske, A. et al., Exp.Mol.Pathol. **98** (2015): 47-54
Novikov, L. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 4244-4255
Nowarski, R. et al., Blood **120** (2012): 366-375
Nymoen, D. A. et al., Gynecol.Oncol **139** (2015): 30-39
O'Connor, K. W. et al., Cancer Res **73** (2013): 2529-2539
O'Gorman, D. B. et al., Endocrinology **143** (2002): 4287-4294
O'Malley, S. et al., Int.J Cancer **125** (2009): 1805-1813
O'Reilly, J. A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0123469

Oberg, E. A. et al., J Biol Chem **287** (2012): 43378-43389
Obuchowska, I. et al., Klin.Oczna **101** (1999): 167-168
Odvody, J. et al., Oncogene **29** (2010): 3287-3296
Oehler, V. G. et al., Blood **114** (2009): 3292-3298
Ogawa, C. et al., J Biol Chem **278** (2003): 1268-1272
Ogawa, R. et al., Dis.Esophagus. **21** (2008): 288-297
Oguri, T. et al., Mol.Cancer Ther. **7** (2008): 1150-1155
Ohba, K. et al., J Urol. **174** (2005): 461-465
Ohnishi, K. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 1237-1244
Ohshima, K. et al., Mol Biol.Evol. **27** (2010): 2522-2533
Oishi, Y. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 383-393
Okada, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008): 8649-8654
Okada, S. et al., J Oral Pathol.Med. **44** (2015): 115-125
Okosun, J. et al., Nat Genet. **48** (2016): 183-188
Olayioye, M. A. et al., J Biol Chem **280** (2005): 27436-27442
Oleksowicz, L. et al., Cancer J Sci.Am. **4** (1998): 247-253
Olesen, U. H. et al., APMIS **119** (2011): 296-303
Olkhanud, P. B. et al., Cancer Res **69** (2009): 5996-6004
Olsson, L. et al., Leukemia **28** (2014): 302-310
Olsson, M. et al., Prostate **67** (2007): 1439-1446
Ooe, A. et al., Breast Cancer Res Treat. **101** (2007): 305-315
Orchel, J. et al., Int.J Gynecol.Cancer **22** (2012): 937-944
Ostrow, K. L. et al., Clin Cancer Res **16** (2010): 3463-3472
Ota, T. et al., Cancer Res **62** (2002): 5168-5177
Ottaviani, S. et al., Cancer Immunol.Immunother. **55** (2006): 867-872
Ou, C. Y. et al., J Biol Chem **284** (2009): 20629-20637
Ozaki, Y. et al., Oncol Rep. **12** (2004): 1071-1077
Ozawa, H. et al., Ann.Surg.Oncol **17** (2010): 2341-2348
Ozbas-Gerceker, F. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013): 5213-5217
Ozgur, S. et al., RNA.Biol **10** (2013): 528-539
Palma, M. et al., BMC.Clin Pathol. **12** (2012): 2
Pan, B. et al., Mol.Biol Rep. **40** (2013): 27-33
Pan, W. A. et al., RNA.Biol **12** (2015): 255-267
Pandey, R. N. et al., Oncogene **29** (2010): 3715-3722
Pankratz, V. S. et al., J Thorac.Oncol **6** (2011): 1488-1495
Pannu, V. et al., Oncotarget. **6** (2015): 6076-6091
Papadakis, M. et al., Fam.Cancer **14** (2015): 599-602
Papp, B. et al., Biomolecules. **2** (2012): 165-186
Parihar, A. et al., Life Sci. **82** (2008a): 1077-1082
Parihar, M. S. et al., Biochim.Biophys.Acta **1780** (2008b): 921-926

Parikh, R. A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **53** (2014): 25-37
Park, E. et al., Mol.Cell **50** (2013): 908-918
Park, H. J. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 1138-1150
Park, S. H. et al., Clin Cancer Res. **13** (2007): 858-867
Park, S. J. et al., Oncogene **35** (2016): 1292-1301
Park, Y. et al., Oncogene **34** (2015): 5037-5045
Park, Y. M. et al., Gene **551** (2014): 236-242
Patil, A. A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 6414-6424
Patrick, A. N. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 447-453
Patrikainen, L. et al., Eur.J Clin Invest **37** (2007): 126-133
Paulo, P. et al., Neoplasia. **14** (2012): 600-611
Pavelec, D. M. et al., Genetics **183** (2009): 1283-1295
Pawar, H. et al., Cancer Biol Ther. **12** (2011): 510-522
Pawar, S. et al., J Ovarian.Res **7** (2014): 53
Peddaboina, C. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 541
Peeters, M. C. et al., Cell Signal. **27** (2015): 2579-2588
Peltonen, K. et al., Cancer Cell **25** (2014): 77-90
Pelttari, L. M. et al., Fam.Cancer (2015)
Pender-Cudlip, M. C. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 760-764
Peng, D. F. et al., Gut **58** (2009): 5-15
Peng, H. X. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015a): 326981
Peng, J. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. **46** (2015b): 413-416
Peng, Y. et al., Cancer Res **75** (2015c): 378-386
Perdigao, P. F. et al., Genes Chromosomes.Cancer **44** (2005): 204-211
Pereira, J. S. et al., Endocrine. **49** (2015): 204-214
Pereira, P. M. et al., Org.Biomol.Chem. **12** (2014): 1804-1811
Perez, A. et al., Cancers (Basel) **6** (2014): 179-192
Perez-Tomas, R., Curr.Med.Chem **13** (2006): 1859-1876
Perrais, M. et al., J Biol Chem **276** (2001): 15386-15396
Perrotti, D. et al., Lancet Oncol **14** (2013): e229-e238
Personnic, N. et al., FEBS J **281** (2014): 2977-2989
Perugorria, M. J. et al., Cancer Res **69** (2009): 1358-1367
Pestov, D. G. et al., Mol.Cell Biol **21** (2001): 4246-4255
Peters, D. G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **14** (2005): 1717-1723
Peyrard, M. et al., Hum.Mol.Genet. **3** (1994): 1393-1399
Peyre, M. et al., PLoS.One. **5** (2010): e12932
Phipps-Yonas, H. et al., Front Immunol. **4** (2013): 425
Phongpradist, R. et al., Curr.Pharm.Des **16** (2010): 2321-2330
Piccolo, S. et al., Cancer Res **73** (2013): 4978-4981
Piepoli, A. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **237** (2012): 1123-1128

Pils, D. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 178
Pinheiro, J. et al., nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (http://CRAN.R-project.org/packe=nlme) (2015)
Pio, R. et al., Cancer Res **64** (2004): 4171-4179
Pissimissis, N. et al., Anticancer Res **29** (2009): 371-377
Pizzatti, L. et al., Biochim.Biophys.Acta **1764** (2006): 929-942
Placke, T. et al., Blood **124** (2014): 13-23
Pleasance, E. D. et al., Nature **463** (2010): 184-190
Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787
Pohl, A. et al., Pharmacogenomics.J **11** (2011): 93-99
Poligone, B. et al., J Invest Dermatol. **135** (2015): 869-876
Polisetty, R. V. et al., J Proteomics. **74** (2011): 1918-1925
Pongor, L. et al., Genome Med. **7** (2015): 104
Poomsawat, S. et al., J Oral Pathol.Med. **39** (2010): 793-799
Poortinga, G. et al., Nucleic Acids Res **39** (2011): 3267-3281
Popov, N. et al., Nat Cell Biol **9** (2007): 765-774
Porkka, K. P. et al., Genes Chromosomes.Cancer **39** (2004): 1-10
Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955
Possuelo, L. G. et al., Rev Bras.Ginecol.Obstet. **35** (2013): 569-574
Pozo, K. et al., Cancer Cell **24** (2013): 499-511
Pradhan, M. P. et al., BMC.Syst.Biol **7** (2013): 141
Prasad, M. L. et al., Head Neck **26** (2004): 1053-1057
Prasad, N. K. et al., Carcinogenesis **29** (2008a): 25-34
Prasad, N. K. et al., Tumour.Biol **29** (2008b): 330-341
Prunier, C. et al., Cell Rep. (2015)
Pu, H. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015): 323
Puig-Butille, J. A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 1439-1451
Puls, F. et al., Am.J Surg.Pathol. **38** (2014): 1307-1318
Pulukuri, S. M. et al., Mol.Cancer Res **7** (2009): 1285-1293
Pulvino, M. et al., Blood **120** (2012): 1668-1677
Purrington, K. S. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1012-1019
Qi, J. et al., Gut (2015)
Qi, L. et al., Cancer Res **74** (2014): 1301-1306
Qi, Y. et al., Proteomics. **5** (2005): 2960-2971
Qian, Y. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 176
Qian, Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 111
Qin, Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **127** (2014): 1666-1671
Quan, J. J. et al., Tumour.Biol **36** (2015a): 8617-8624
Quan, Y. et al., J Cancer **6** (2015b): 342-350
Quayle, S. N. et al., Neuro Oncol **14** (2012): 1325-1331

Quek, H. H. et al., DNA Cell Biol. **16** (1997): 275-280
Quidville, V. et al., Cancer Res **73** (2013): 2247-2258
Rahman, M. et al., Anticancer Res **33** (2013): 113-118
Raja, S. B. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 703-713
Rajalingam, K. et al., Cell Cycle **4** (2005): 1503-1505
Rajasagi, M. et al., Blood **124** (2014): 453-462
Rajkumar, T. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 80
Ramachandran, C., Curr.Pharm.Biotechnol. **8** (2007): 99-104
Rammensee, H. G. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219
Ran, Q. et al., PLoS.One. **9** (2014): e85328
Rangel, L. B. et al., Oncogene **22** (2003): 7225-7232
Rao, C. V. et al., Carcinogenesis **30** (2009): 1469-1474
Rao, F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **112** (2015): 1773-1778
Rappa, G. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1840-1850
Rasinpera, H. et al., Gut **54** (2005): 643-647
Rastetter, R. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 638
Rausch, M. P. et al., Mol.Immunol. **68** (2015): 124-128
Rauscher, G. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 816
Rawluszko-Wieczorek, A. A. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 1379-1392
RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/
Rekhi, B. et al., Indian J Med.Res **136** (2012): 766-775
Remmelink, M. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 247-258
Ren, G. et al., OMICS. **18** (2014): 615-624
Ren, S. et al., Cell Res **22** (2012): 806-821
Resende, C. et al., Helicobacter. **15 Suppl 1** (2010): 34-39
Restifo, N. P. et al., J Exp.Med. **177** (1993): 265-272
Reuschenbach, M. et al., Fam.Cancer **9** (2010): 173-179
Rey, O. et al., Oncogene **18** (1999): 827-831
Ribeiro, J. R. et al., Front Oncol **4** (2014): 45
Rieger-Christ, K. M. et al., Hum.Pathol. **32** (2001): 18-23
Ries, J. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 817-824
Rimkus, C. et al., Clin Gastroenterol.Hepatol. **6** (2008): 53-61
Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74
Risch, H. A. et al., J Natl.Cancer Inst. **98** (2006): 1694-1706
Ritterson, Lew C. et al., Nat Rev Urol. **12** (2015): 383-391
Roberts, N. J. et al., Cancer Discov **2** (2012): 41-46
Robin, T. P. et al., Mol.Cancer Res **10** (2012): 1098-1108
Robles, L. D. et al., J Biol Chem **277** (2002): 25431-25438
Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921

Rocken, C., Pathologe **34** (2013): 403-412
Rodins, K. et al., Clin Cancer Res **8** (2002): 1075-1081
Rodriguez-Paredes, M. et al., Oncogene **33** (2014): 2807-2813
Rohrbeck, A. et al., PLoS.One. **4** (2009): e7315
Rohrmoser, M. et al., Mol.Cell Biol **27** (2007): 3682-3694
Roll, J. D. et al., Mol.Cancer **7** (2008): 15
Romero, O. A. et al., Cancer Discov **4** (2014): 292-303
Rondeau, S. et al., Br.J Cancer **112** (2015): 1059-1066
Rosado, I. V. et al., RNA. **10** (2004): 1073-1083
Ross, H. M. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 390-395
Rothe, M. et al., Am.J Pathol. **157** (2000): 1597-1604
Rudland, P. S. et al., Am.J Pathol. **176** (2010): 2935-2947
Ruebel, K. H. et al., Endocrine. **29** (2006): 435-444
Rumiato, E. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **72** (2013): 483-488
Ruminy, P. et al., Leukemia **25** (2011): 681-688
Russell, R. et al., Nat Commun. **6** (2015): 7677
Ryu, B. et al., PLoS.One. **2** (2007): e594
Ryu, H. S. et al., Thyroid **24** (2014): 1232-1240
Ryu, S. J. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **13** (2009): 479-484
S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, **032-035OL**, (2013)
Saddoughi, S. A. et al., Adv.Cancer Res. **117** (2013): 37-58
Saeki, N. et al., Genes Chromosomes.Cancer **48** (2009): 261-271
Saelee, P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **10** (2009): 501-506
Safadi, R. A. et al., Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol. **121** (2016): 402-411
Safarinejad, M. R. et al., Urol.Oncol **31** (2013): 1193-1203
Sahab, Z. J. et al., J Cancer **1** (2010): 14-22
Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491
Saito, Y. et al., J Cancer Res Clin Oncol **139** (2013): 585-594
Saito, Y. et al., Cancer Immunol.Res **3** (2015): 1356-1363
Sajadian, S. O. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 98
Sakai, S. et al., Clin Chim.Acta **413** (2012): 1542-1548
Sakamoto, S. et al., Cancer Res **70** (2010): 1885-1895
Sakurikar, N. et al., J Biol Chem **287** (2012): 39193-39204
Salon, C. et al., J Pathol. **213** (2007): 303-310
Saloura, V. et al., Mol.Cancer Res **13** (2015): 293-304
Samimi, G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 273-279
Sand, M. et al., Cell Tissue Res **350** (2012): 119-126
Sang, Y. et al., Oncotarget. (2015)
Sankar, S. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 4448-4460
Sankaran, D. et al., J Biol Chem **287** (2012): 5483-5491

Santandreu, F. M. et al., Cell Physiol Biochem. **24** (2009): 379-390
Santhekadur, P. K. et al., FEBS Open.Bio **4** (2014): 353-361
Saraon, P. et al., Mol.Cell Proteomics. **12** (2013): 1589-1601
Sarbia, M. et al., Am.J Clin Pathol. **128** (2007): 255-259
Sarto, C. et al., Electrophoresis **18** (1997): 599-604
Sastre-Serra, J. et al., Free Radic.Biol Med. **61** (2013): 11-17
Sato, F. et al., Int.J Mol.Med. **30** (2012a): 495-501
Sato, T. et al., PLoS.One. **8** (2013): e59444
Sato, T. et al., J Cell Sci. **125** (2012b): 1544-1555
Satoh, A. et al., Oncogene **23** (2004): 8876-8886
Sattler, M. et al., Cancer Cell **1** (2002): 479-492
Savoy, R. M. et al., Endocr.Relat Cancer **20** (2013): R341-R356
Sawicka-Gutaj, N. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 7859-7863
Sayagues, J. M. et al., Med.Clin (Barc.) **128** (2007): 226-232
Scagliotti, G. V. et al., Ann.Oncol **10 Suppl 5** (1999): S83-S86
Scanlan, M. J. et al., Cancer Immun. **1** (2001): 4
Scanlan, M. J. et al., Cancer Res **62** (2002): 4041-4047
Schaner, M. E. et al., Mol.Biol Cell **14** (2003): 4376-4386
Scharadin, T. M. et al., PLoS.One. **6** (2011): e23230
Scheffer, G. L. et al., Curr.Opin.Oncol **12** (2000): 550-556
Schiffmann, S. et al., Carcinogenesis **30** (2009): 745-752
Schimanski, C. C. et al., Oncogene **24** (2005): 3100-3109
Schleiermacher, G. et al., Oncogene **24** (2005): 3377-3384
Schlumbrecht, M. P. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 453-462
Schmidt, S. V. et al., Oncotarget. **6** (2015): 8635-8647
Schoppmann, S. F. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 5329-5339
Schraders, M. et al., Br.J Haematol. **143** (2008): 210-221
Schramm, A. et al., Nat Genet. **47** (2015): 872-877
Schrier, S. A. et al., Curr.Opin.Ophthalmol. **22** (2011): 325-331
Schuetz, J. M. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 2272-2274
Schulte, I. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 719
Scott, A. F. et al., Genes (Basel) **5** (2014): 366-384
Scotto, L. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 755-765
Sears, D. et al., Cell Death.Dis. **1** (2010): e93
Sedoris, K. C. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 157
Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576
Seeling, J. M. et al., Science **283** (1999): 2089-2091
Seetoo, D. Q. et al., J Surg.Oncol **82** (2003): 184-193
Seidel, C. et al., Mol.Carcinog **46** (2007): 865-871
Seidl, C. et al., Invest New Drugs **28** (2010): 49-60

Sekine, I. et al., Jpn.J Clin Oncol **37** (2007): 329-336
Selamat, S. A. et al., PLoS.One. **6** (2011): e21443
Seliger, B., Methods Mol.Biol **1102** (2014): 367-380
Seliger, B. et al., Proteomics. **5** (2005): 2631-2640
Seo, S. W. et al., J Orthop.Res **29** (2011): 1131-1136
Seol, H. S. et al., Cancer Lett. **353** (2014): 232-241
Seriramalu, R. et al., Electrophoresis **31** (2010): 2388-2395
Servais, E. L. et al., Clin Cancer Res **18** (2012): 2478-2489
Seshagiri, S. et al., Nature **488** (2012): 660-664
Shackelford, R. E. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **3** (2010): 522-527
Shadeo, A. et al., BMC.Genomics **9** (2008): 64
Shah, S. P. et al., Nature **461** (2009): 809-813
Shah, T. M. et al., Oral Oncol **49** (2013): 604-610
Shames, D. S. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 6912-6923
Shan, T. et al., Oncol Rep. **32** (2014): 1564-1570
Shang, B. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1285
Shao, J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e97085
Sharma, A. et al., Tumour.Biol **34** (2013): 3249-3257
Shaughnessy, J. D., Jr. et al., Blood **118** (2011): 3512-3524
Shaw, E. J. et al., Cell Oncol (Dordr.) **34** (2011): 355-367
Shen, C. et al., Cancer Res **73** (2013): 3393-3401
Shen, Y. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 20396-20403
Shen, Y. et al., Cancer Cell Microenviron. **2** (2015b)
Sheng, S. H. et al., Clin Transl.Oncol **16** (2014): 153-157
Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)
Shi, D. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **450** (2014a): 1241-1246
Shi, H. et al., World J Surg.Oncol **12** (2014b): 188
Shi, J. et al., Oncogene **25** (2006): 4923-4936
Shi, J. et al., Am.J Cancer Res **2** (2012): 116-129
Shi, J. L. et al., Oncotarget. **6** (2015): 5299-5309
Shields, B. J. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 557-570
Shih, IeM et al., Am.J Pathol. **178** (2011): 1442-1447
Shin, E. M. et al., J Clin Invest **124** (2014): 3807-3824
Shiraishi, T. et al., J Transl.Med. **9** (2011): 153
Shishkin, S. S. et al., Biochemistry (Mosc.) **78** (2013): 1415-1430
Shruthi, D. K. et al., J Oral Maxillofac.Pathol. **18** (2014): 365-371
Shtutman, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **108** (2011): 12449-12454
Shu, G. S. et al., Cancer Biomark. **11** (2012): 107-114
Shu, J. et al., Cancer Res. **66** (2006): 5077-5084
Sidhar, S. K. et al., Hum.Mol.Genet. **5** (1996): 1333-1338

Siligan, C. et al., Oncogene **24** (2005): 2512-2524
Silva, J. M. et al., Cell **137** (2009): 1047-1061
Silveira, S. M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67643
Simaga, S. et al., Eur.J Cancer **34** (1998): 399-405
Simaga, S. et al., Gynecol.Oncol **91** (2003): 194-200
Simonova, O. A. et al., Mol.Biol (Mosk) **49** (2015): 667-677
Simons, A. L. et al., Lab Invest **93** (2013): 711-719
Singh, G., Pharmaceuticals.(Basel) **7** (2014): 192-206
Singh, H. et al., Am.J Obstet.Gynecol. **198** (2008): 303-306
Singh, P. K. et al., Immunobiology **220** (2015): 103-108
Singh, R. et al., FEBS J **281** (2014): 1629-1641
Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195
Sinha, S. et al., Mol.Oncol **5** (2011): 454-464
Skandalis, S. S. et al., Matrix Biol **35** (2014): 182-193
Slattery, M. L. et al., Carcinogenesis **31** (2010): 1604-1611
Slattery, M. L. et al., Mol.Carcinog **52** (2013): 155-166
Slipicevic, A. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 276
Smaaland, R. et al., Breast Cancer Res Treat. **9** (1987): 53-59
Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094
Smetsers, S. et al., Fam.Cancer **11** (2012): 661-665
Smith, B. et al., Cell Rep. **2** (2012): 580-590
Smith, J. B. et al., Gynecol.Oncol **134** (2014): 181-189
Sohr, S. et al., Cell Cycle **7** (2008): 3448-3460
Soman, N. R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **88** (1991): 4892-4896
Soman, N. R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **87** (1990): 738-742
Song, B. et al., Mol.Cancer Ther. **12** (2013a): 58-68
Song, J. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013b): 4127-4136
Song, L. J. et al., J Mol.Med.(Berl) **90** (2012): 707-718
Song, N. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **14** (2013c): 451-459
Song, T. et al., Oncol Lett. **9** (2015a): 2799-2804
Song, X. et al., Monoclon.Antib.Immunodiagn.Immunother. **33** (2014a): 246-253
Song, X. C. et al., Mol.Cell Proteomics. **7** (2008): 163-169
Song, Y. et al., Nature **509** (2014b): 91-95
Song, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015b): 11314-11322
Song, Y. et al., Biochem.J **406** (2007): 427-436
Sonora, C. et al., J Histochem.Cytochem. **54** (2006): 289-299
Soupene, E. et al., J Lipid Res. **49** (2008): 1103-1112
Sousa, S. F. et al., Endocr.Relat Cancer **22** (2015): 399-408
Sowalsky, A. G. et al., Cancer Res **71** (2011): 758-767
Sowalsky, A. G. et al., Mol.Cancer Res. **13** (2015): 98-106

Sporn, J. C. et al., Am.J Pathol. **180** (2012): 2516-2526
Spyropoulou, A. et al., Neuromolecular.Med. **16** (2014): 70-82
Srinivasan, D. et al., Cancer Res **66** (2006): 5648-5655
Srinivasan, D. et al., Oncogene **27** (2008): 1095-1105
St-Denis, N. et al., Mol.Cell Proteomics. **14** (2015): 946-960
Stacey, S. N. et al., Nat Commun. **6** (2015): 6825
Stadler, W. M. et al., Cancer Res **54** (1994): 2060-2063
Stangel, D. et al., J Surg.Res **197** (2015): 91-100
Stary, S. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 33-43
Stawerski, P. et al., Pol.J Pathol. **61** (2010): 219-223
Stefanska, B. et al., Clin Cancer Res **20** (2014): 3118-3132
Steffen, J. S. et al., Virchows Arch. **461** (2012): 355-365
Steinbach, D. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4357-4363
Steinestel, K. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 145
Steinestel, K. et al., Pathologe **34 Suppl 2** (2013): 189-194
Steinmann, K. et al., Oncol Rep. **22** (2009): 1519-1526
Stirewalt, D. L. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 8-20
Stirpe, F. et al., Am.J Gastroenterol. **97** (2002): 2079-2085
Stoiber, D. et al., J Clin Invest **114** (2004): 1650-1658
Stone, B. et al., Gene **267** (2001): 173-182
Stransky, N. et al., Nat Commun. **5** (2014): 4846
Strock, C. J. et al., Cancer Res **66** (2006): 7509-7515
Strojnik, T. et al., Anticancer Res **26** (2006): 2887-2900
Strojnik, T. et al., Anticancer Res **29** (2009): 3269-3279
Stubbs, A. P. et al., Am.J Pathol. **154** (1999): 1335-1343
Sturm, M. et al., BMC.Bioinformatics. **9** (2008): 163
Su, M. T. et al., Gynecol.Oncol **103** (2006): 357-360
Su, Y. F. et al., J Biomed.Sci. **21** (2014): 67
Subramanian, M. et al., J Clin Endocrinol.Metab **94** (2009): 1467-1471
Suchy, J. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 112
Sud, N. et al., Int.J Cancer **112** (2004): 905-907
Sudo, H. et al., Genomics **95** (2010): 210-216
Sueoka, S. et al., Ann.Surg.Oncol (2015)
Sugano, G. et al., Oncogene **30** (2011): 642-653
Sugimoto, K. J. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 8980-8987
Sugimoto, T. et al., Genes Chromosomes.Cancer **48** (2009): 132-142
Suh, J. H. et al., Mol.Endocrinol. **22** (2008): 33-46
Sukocheva, O. A. et al., World J Gastroenterol. **21** (2015): 6146-6156
Sullivan, G. F. et al., J Clin Invest **105** (2000): 1261-1267
Sun, A. et al., Prostate (2015a)

Sun, D. W. et al., Cancer Epidemiol. (2015b)
Sun, H. et al., J BUON. **20** (2015c): 296-308
Sun, J. Y. et al., Zhonghua Kou Qiang.Yi.Xue.Za Zhi. **39** (2004a): 114-117
Sun, K. et al., Tumour.Biol **36** (2015d): 1549-1559
Sun, N. K. et al., Oncotarget. **6** (2015e): 27065-27082
Sun, Q. Y. et al., J Pathol. **235** (2015f): 559-570
Sun, S. et al., Gene **584** (2016): 90-96
Sun, S. et al., J Proteome.Res **9** (2010): 70-78
Sun, W. et al., Cancer Lett. **212** (2004b): 83-93
Sun, X. et al., Int.J Oncol **44** (2014a): 1678-1684
Sun, Y. et al., Oncogene **34** (2015g): 2527-2537
Sun, Y. et al., Carcinogenesis **35** (2014b): 1941-1950
Sun, Y. et al., Eur.J Cancer Prev. **23** (2014c): 418-424
Sun, Y. et al., Asian J Androl **16** (2014d): 319-324
Sung, W. W. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 951
Surmann, E. M. et al., Cancer Immunol.Immunother. **64** (2015): 357-366
Suzuki, H. et al., Lung Cancer **59** (2008): 24-31
Svendsen, J. M. et al., Cell **138** (2009): 63-77
Svojgr, K. et al., Immunol.Lett. **122** (2009): 185-192
Svojgr, K. et al., Exp.Hematol. **40** (2012): 379-385
Swanson, K. D. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 253-259
Swift, M. et al., N.Engl.J Med. **316** (1987): 1289-1294
Symes, A. J. et al., PLoS.One. **8** (2013): e84295
Szabo, P. M. et al., Virchows Arch. **455** (2009): 133-142
Szaflarski, W. et al., Postepy Biochem. **57** (2011): 266-273
Szczepanski, M. J. et al., Oral Oncol **49** (2013): 144-151
Szczepanski, M. J. et al., Biomark.Med. **7** (2013): 575-578
Szuhai, K. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2259-2268
Tagawa, H., Nihon Rinsho **72** (2014): 1052-1057
Tahara, H. et al., Prostate Cancer Prostatic.Dis. **18** (2015): 56-62
Tahara, K. et al., Cancer **85** (1999): 1234-1240
Tahara, T. et al., Gastroenterology **146** (2014): 530-538
Tai, C. J. et al., Int.J Biol Markers **27** (2012): e280-e284
Tai, W. et al., Mol.Pharm. **10** (2013): 477-487
Takahashi, K. et al., Int.J Oncol **28** (2006): 321-328
Takahashi, Y. et al., Ann.Oncol **26** (2015): 935-942
Takao, M. et al., Oncol Rep. **17** (2007): 1333-1339
Takaoka, N. et al., BMC.Mol.Biol **12** (2011): 31
Takashima, S. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 4257-4265
Takata, A. et al., Hepatology **57** (2013a): 162-170

Takata, K. et al., Nat Commun. **4** (2013b): 2338
Takayanagi, S. et al., J Exp.Ther.Oncol **4** (2004): 239-246
Takeda, S. et al., J Toxicol.Sci. **39** (2014): 711-716
Takemoto, H. et al., Int.J Cancer **91** (2001): 783-788
Takenokuchi, M. et al., Anticancer Res **35** (2015): 3307-3316
Takeyama, K. et al., J Biol Chem **278** (2003): 21930-21937
Talieri, M. et al., Thromb.Haemost. **91** (2004): 180-186
Tamir, A. et al., J Ovarian.Res **7** (2014): 109
Tan, J. A. et al., Mol.Cell Endocrinol. **382** (2014): 302-313
Tan, P. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **419** (2012): 801-808
Tan, X. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 1080-1088
Tanahashi, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **243** (1998): 229-232
Tanaka, M. et al., Cancer Sci. **99** (2008a): 979-985
Tanaka, Y. et al., J Hepatol. **49** (2008b): 746-757
Tang, C. Y. et al., Clin Chem Lab Med. **52** (2014a): 1843-1850
Tang, H. et al., Int.J Mol.Med. **32** (2013): 381-388
Tang, N. et al., Sheng Li Xue.Bao. **62** (2010): 196-202
Tang, S. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. **30** (2014b): 411-413
Taniuchi, K. et al., Cancer Res **65** (2005): 105-112
Tanner, M. M. et al., Clin Cancer Res **1** (1995): 1455-1461
Tano, K. et al., FEBS Lett. **584** (2010): 4575-4580
Tao, F. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014a): 9564-9569
Tao, J. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 4389-4399
Tao, T. et al., Cell Res **23** (2013): 620-634
Taouji, S. et al., J Biol Chem **288** (2013): 17190-17201
Tarcic, O. et al., Cell Rep. **14** (2016): 1462-1476
Tatidis, L. et al., J Lipid Res **38** (1997): 2436-2445
Tatsuka, M. et al., Cancer Res **58** (1998): 4811-4816
Taube, E. T. et al., Gynecol.Oncol **140** (2016): 494-502
Tedeschi, P. M. et al., Mol.Cancer Res (2015)
Teh, M. T. et al., Cancer Res **62** (2002): 4773-4780
Terada, T., Int.J Clin Exp.Pathol. **5** (2012): 596-600
Teufel, R. et al., Cell Mol Life Sci. **62** (2005): 1755-1762
Thakkar, A. D. et al., Biomark.Cancer **2** (2010): 1-15
Thang, N. D. et al., Oncotarget. **6** (2015): 14290-14299
Theiss, A. L. et al., Biochim.Biophys.Acta **1813** (2011): 1137-1143
Thomas, A. et al., Cancer Med. **2** (2013): 836-848
Thome, C. H. et al., Mol.Cell Proteomics. **11** (2012): 1898-1912
Thompson, D. A. et al., Eur.J Biochem. **252** (1998): 169-177
Thorell, K. et al., BMC.Med.Genomics **2** (2009): 53

Tian, X. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 707-714
Tibaldi, L. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72708
Timofeeva, O. A. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 751-760
Tomiyama, L. et al., Oncogene **34** (2015): 1141-1149
Tomonaga, M. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 409-417
Tong, W. G. et al., Epigenetics. **5** (2010): 499-508
Toogeh, G. et al., Clin Lymphoma Myeloma.Leuk. **16** (2016): e21-e26
Torres-Reyes, L. A. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 7409-7418
Tozbikian, G. et al., PLoS.One. **9** (2014): e114900
Tran, E. et al., Science **344** (2014): 641-645
Travis, R. C. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 1901-1910
Trehoux, S. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **456** (2015): 757-762
Trifonov, V. et al., BMC.Syst.Biol **7** (2013): 25
Tripodi, D. et al., BMC.Med.Genomics **2** (2009): 65
Trotta, C. R. et al., Nature **441** (2006): 375-377
Tsai, F. M. et al., Cell Signal. **18** (2006): 349-358
Tsao, D. A. et al., DNA Cell Biol **29** (2010): 285-293
Tsao, T. Y. et al., Mol.Cell Biochem. **327** (2009): 163-170
Tsou, J. H. et al., J Pathol. **225** (2011): 243-254
Tsujikawa, T. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 2755-2766
Tsukamoto, Y. et al., J Pathol. **216** (2008): 471-482
Tsuruga, T. et al., Oncol Res **16** (2007): 431-435
Tu, L. C. et al., Mol.Cell Proteomics. **6** (2007): 575-588
Tucci, M. et al., Curr.Top.Med.Chem **9** (2009): 218-224
Tummala, R. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **64** (2009): 1187-1194
Tung, M. C. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **18** (2009): 1570-1577
Tung, P. Y. et al., Stem Cells **31** (2013): 2330-2342
Turner, A. et al., PLoS.One. **8** (2013): e56817
Turner, B. C. et al., Cancer Res **58** (1998): 5466-5472
Turtoi, A. et al., J Proteome.Res **10** (2011): 4302-4313
Twa, D. D. et al., J Pathol. **236** (2015): 136-141
Uchikado, Y. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 1337-1347
Uchiyama, K. et al., J Cell Biol. **159** (2002): 855-866
Uemura, M. et al., Cancer **97** (2003): 2474-2479
Ulloa, F. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0119707
Unger, K. et al., Endocr.Relat Cancer **17** (2010): 87-98
Urbanucci, A. et al., Oncogene **31** (2012): 2153-2163
Uyama, H. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 6043-6048
Vahedi, S. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 43-50
Vainio, P. et al., PLoS.One. **7** (2012): e39801

Vairaktaris, E. et al., Anticancer Res **27** (2007): 4121-4125
Vaites, L. P. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 4513-4523
Vakana, E. et al., PLoS.One. **8** (2013): e78780
Valles, I. et al., PLoS.One. **7** (2012): e42086
Valque, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e46699
van de Rijn, M. et al., Am.J Pathol. **161** (2002): 1991-1996
van den Heuvel-Eibrink MM et al., Int.J Clin Pharmacol.Ther. **38** (2000): 94-110
van der Zwan, Y. G. et al., Eur.Urol. **67** (2015): 692-701
van Dijk, J. R. et al., Biochem.J **459** (2014): 27-36
Van Ginkel, P. R. et al., Biochim.Biophys.Acta **1448** (1998): 290-297
van Vuurden, D. G. et al., Neuro.Oncol **16** (2014): 946-959
van, Agthoven T. et al., J Clin Oncol **27** (2009): 542-549
van, Dam S. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 535
Van, Seuningen, I et al., Biochem.J **348 Pt 3** (2000): 675-686
Vanaja, D. K. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1128-1136
Vanderstraeten, A. et al., Cancer Immunol.Immunother. **63** (2014): 545-557
Vanharanta, S. et al., Elife. **3** (2014)
Vanneste, D. et al., Curr.Biol. **19** (2009): 1712-1717
Vasca, V. et al., Oncol Lett. **8** (2014): 2501-2504
Vater, I. et al., Leukemia **29** (2015): 677-685
Vavougios, G. D. et al., Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol **309** (2015): L677-L686
Veigaard, C. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 516-521
Vekony, H. et al., Oral Oncol **45** (2009): 259-265
Venere, M. et al., Sci.Transl.Med. **7** (2015): 304ra143
Verheugd, P. et al., Nat Commun. **4** (2013): 1683
Vermeulen, C. F. et al., Gynecol.Oncol **105** (2007): 593-599
Vey, N. et al., Oncogene **23** (2004): 9381-9391
Vincent, A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2575-2587
Vincent-Chong, V. K. et al., Oral Dis. **18** (2012): 469-476
Viswanathan, M. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 1057-1062
Vitale, M. et al., Cancer Res **58** (1998): 737-742
Vlaykova, T. et al., J BUON. **16** (2011): 265-273
Vogetseder, A. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 2362-2371
Volkmer, J. P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **109** (2012): 2078-2083
Vrabel, D. et al., Klin.Onkol. **27** (2014): 340-346
Walker, F. et al., Biol Chem **395** (2014): 1075-1086
Walsh, M. D. et al., Mod.Pathol. **26** (2013): 1642-1656
Walter, S. et al., J Immunol **171** (2003): 4974-4978
Walter, S. et al., Nat Med. **18** (2012): 1254-1261
Wang, B. S. et al., Clin Sci.(Lond) **124** (2013a): 203-214

Wang, B. S. et al., Cell Stress.Chaperones. **18** (2013b): 359-366
Wang, C. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007a): 1031-1039
Wang, C. et al., Nucleic Acids Res **43** (2015a): 4893-4908
Wang, C. et al., Clin Cancer Res **4** (1998): 567-576
Wang, C. J. et al., Mol.Biol Rep. **40** (2013c): 6525-6531
Wang, C. X. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014a): 355-362
Wang, D. et al., J Biol.Chem. **277** (2002): 36216-36222
Wang, E. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **110** (2013d): 3901-3906
Wang, F. et al., Oncol Rep. **30** (2013e): 260-268
Wang, G. et al., Biochem.J **446** (2012a): 415-425
Wang, G. R. et al., Acta Pharmacol.Sin. **30** (2009a): 1436-1442
Wang, H. et al., J Biol.Chem **289** (2014b): 4009-4017
Wang, H. et al., J Biol Chem **289** (2014c): 23123-23131
Wang, H. et al., Chin Med.J (Engl.) **116** (2003): 1074-1077
Wang, H. et al., J Cancer Res Ther. **11 Suppl 1** (2015b): C74-C79
Wang, J. et al., Oncotarget. **6** (2015c): 16527-16542
Wang, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013f): 2805-2809
Wang, J. W. et al., Oncogene **23** (2004): 4089-4097
Wang, K. et al., J Biol Chem **289** (2014d): 23928-23937
Wang, L. et al., Acta Med.Okayama **65** (2011): 315-323
Wang, L. et al., Int.J Cancer **124** (2009b): 1526-1534
Wang, L. et al., Cancer Cell **25** (2014e): 21-36
Wang, M. et al., Int.J Mol.Med. **33** (2014f): 1019-1026
Wang, N. et al., Mol.Biol Rep. **39** (2012b): 10497-10504
Wang, P. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **12** (2009c): 875-878
Wang, Q. et al., Cell **138** (2009d): 245-256
Wang, Q. et al., Mol.Med.Rep. **12** (2015d): 475-481
Wang, S. S. et al., PLoS.One. **5** (2010): e8667
Wang, S. Y. et al., Oncotarget. **7** (2016a): 2878-2888
Wang, T. et al., Clin Transl.Oncol **17** (2015e): 564-569
Wang, V. W. et al., Head Neck **35** (2013g): 831-835
Wang, W. W. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015f): 3063-3071
Wang, W. X. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. **40** (2009e): 857-860
Wang, X. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015g): 1780-1791
Wang, X. et al., Hum.Pathol. **44** (2013h): 2020-2027
Wang, X. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015h): 2590-2604
Wang, X. et al., J Biol Chem **290** (2015i): 3925-3935
Wang, X. et al., Oncotarget. **7** (2016b): 8029-8042
Wang, X. et al., Hum.Immunol. **75** (2014g): 1203-1209
Wang, X. et al., Biochim.Biophys.Acta **1783** (2008): 1220-1228

Wang, X. et al., Int.J Biol Markers **29** (2014h): e150-e159
Wang, X. X. et al., Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int. **12** (2013i): 540-545
Wang, X. X. et al., PLoS.One. **9** (2014i): e96501
Wang, Y. et al., J Thorac.Dis. **7** (2015j): 672-679
Wang, Y. et al., Oncogene **31** (2012c): 2512-2520
Wang, Y. et al., J Biomed.Sci. **22** (2015k): 52
Wang, Y. et al., Pathol.Oncol Res. **20** (2014): 611-618
Wang, Y. F. et al., Tumour.Biol **34** (2013j): 1685-1689
Wang, Z. et al., Cancer Res **67** (2007b): 8293-8300
Warfel, N. A. et al., Cell Cycle **12** (2013): 3689-3701
Waseem, A. et al., Oral Oncol **46** (2010): 536-542
Watanabe, M. et al., Proteomics.Clin Appl. **2** (2008): 925-935
Watanabe, T. et al., Clin Colorectal Cancer **10** (2011): 134-141
Waters, M. G. et al., Nature **349** (1991): 248-251
Watson, P. J. et al., Traffic. **5** (2004): 79-88
Watts, C. A. et al., Chem Biol **20** (2013): 1399-1410
Wazir, U. et al., Cancer Genomics Proteomics. **10** (2013): 69-73
Wazir, U. et al., Oncol Rep. **33** (2015a): 1450-1458
Wazir, U. et al., Oncol Rep. **33** (2015b): 2575-2582
Weber, A. M. et al., Pharmacol.Ther (2014)
Weeks, L. D. et al., Mol.Cancer Ther. **12** (2013): 2248-2260
Wegiel, B. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008): 1022-1036
Wei, P. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 313
Wei, X. et al., Nat Genet. **43** (2011): 442-446
Wei, Y. P. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. **28** (2012): 354-357
Weidle, U. H. et al., Clin Exp.Metastasis **32** (2015): 623-635
Weigert, O. et al., Cancer Discov **2** (2012): 47-55
Wen, J. L. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0115622
Wenzel, J. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 2605-2615
Werner, S. et al., J Biol Chem **288** (2013): 22993-23008
Weterman, M. A. et al., Cytogenet.Cell Genet. **92** (2001): 326-332
Weterman, M. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **93** (1996): 15294-15298
Wharton, S. B. et al., Neuropathol.Appl.Neurobiol. **27** (2001): 305-313
Wheler, J. J. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 442
Whitaker-Menezes, D. et al., Cell Cycle **10** (2011): 4047-4064
White, C. D. et al., BMC.Gastroenterol. **10** (2010): 125
Wijdeven, R. H. et al., Cancer Res **75** (2015): 4176-4187
Wikman, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer **42** (2005): 193-199
Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423
Williams, K. A. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004809

Wilson, I. M. et al., Oncogene **33** (2014): 4464-4473
Wilting, S. M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 890-905
Wirtenberger, M. et al., Carcinogenesis **27** (2006): 1655-1660
Wissing, M. D. et al., Oncotarget. **5** (2014): 7357-7367
Wong, N. et al., J Hepatol. **38** (2003): 298-306
Wong, S. Q. et al., Oncotarget. **6** (2015): 1115-1127
Woo, J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **367** (2008): 291-298
Wood, L. M. et al., Cancer Immunol.Immunother. **61** (2012): 689-700
Wright, D. G. et al., Anticancer Res **16** (1996): 3349-3351
Wrzeszczynski, K. O. et al., PLoS.One. **6** (2011): e28503
Wu, C. et al., BMC.Bioinformatics. **13** (2012a): 182
Wu, C. C. et al., Proteomics.Clin Appl. **2** (2008): 1586-1595
Wu, C. C. et al., Biochim.Biophys.Acta **1823** (2012b): 2227-2236
Wu, C. Y. et al., J Biomed.Sci. **18** (2011a): 1
Wu, H. et al., Nat Med. **17** (2011b): 347-355
Wu, H. C. et al., Nat Commun. **5** (2014a): 3214
Wu, J. et al., Oncogene **31** (2012c): 333-341
Wu, J. et al., ACS Chem Biol **8** (2013a): 2201-2208
Wu, M. Z. et al., Cancer Res **75** (2015): 3912-3924
Wu, T. et al., Hepatology **36** (2002): 363-373
Wu, T. T. et al., Chin J Physiol **49** (2006): 192-198
Wu, W. et al., Cancer Res **67** (2007): 951-958
Wu, X. et al., Hum.Mol.Genet. **21** (2012d): 456-462
Wu, Y. et al., Biomed.Res **33** (2012e): 75-82
Wu, Y. et al., Cancer Sci. **103** (2012f): 1820-1825
Wu, Y. et al., Cell Rep. **5** (2013b): 224-236
Wu, Y. et al., J Surg.Oncol **105** (2012g): 724-730
Wu, Z. et al., Neoplasia. **11** (2009): 66-76
Wu, Z. et al., Breast Cancer Res **16** (2014b): R75
Wu, Z. B. et al., J Immunol.Res **2014** (2014c): 131494
Wu, Z. Y. et al., Scand.J Immunol. **74** (2011c): 561-567
Wurdak, H. et al., Cell Stem Cell **6** (2010): 37-47
Xia, Luo et al., Reprod.Sci. **17** (2010): 791-797
Xia, Q. S. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **91** (2011): 554-559
Xiang, X. et al., PLoS.One. **7** (2012): e50781
Xiang, Y. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e109449
Xiao, F. et al., Hum.Genet. **133** (2014): 559-574
Xiao, J. et al., J Biol.Chem. **276** (2001): 6105-6111
Xiao, W. et al., Nucleic Acids Res **26** (1998): 3908-3914
Xiao, X. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 151

Xin, B. et al., Oncogene **24** (2005): 724-731
Xin, H. et al., Oncogene **22** (2003): 4831-4840
Xin, Z. et al., Virchows Arch. **465** (2014): 35-47
Xing, Q. T. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014): 881-885
Xu, C. et al., Biomarkers **20** (2015a): 271-274
Xu, C. Z. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013a): 2745-2756
Xu, H. et al., J Clin Oncol **30** (2012): 751-757
Xu, J. et al., Oncol Rep. **34** (2015b): 1424-1430
Xu, L. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **14** (2011): 727-732
Xu, W. et al., Med.Oncol **32** (2015c): 96
Xu, X. et al., IUBMB.Life **65** (2013b): 873-882
Xu, X. et al., Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi. **43** (2014a): 177-183
Xu, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e100127
Xu, Y. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e64973
Xu, Y. et al., Oncol Lett. **7** (2014c): 1474-1478
Xu, Y. F. et al., BMC.Cancer **15** (2015d): 332
Xu, Z. et al., Leuk.Res **33** (2009): 891-897
Xu, Z. et al., Anat.Rec.(Hoboken.) **295** (2012): 1446-1454
Xue, L. Y. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **32** (2010): 838-844
Yakimchuk, K. et al., Mol.Cell Endocrinol. **375** (2013): 121-129
Yamada, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 810-818
Yamada, H. Y. et al., Oncogene **25** (2006): 1330-1339
Yamada, R. et al., Tissue Antigens **81** (2013): 428-434
Yamada, Y. et al., Jpn.J Cancer Res **90** (1999): 987-992
Yamamoto, S. et al., Ann.Surg.Oncol **14** (2007): 2141-2149
Yamashita, J. et al., Acta Derm.Venereol. **92** (2012): 593-597
Yamauchi, T. et al., Environ.Health Prev.Med. **19** (2014): 265-270
Yamazaki, M. et al., Lab Invest **94** (2014): 1260-1272
Yamazoe, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 53
Yan, C. et al., J Ovarian.Res **7** (2014a): 78
Yan, H. X. et al., J Biol Chem **281** (2006): 15423-15433
Yan, L. et al., Tumour.Biol **34** (2013a): 4089-4100
Yan, Q. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013b): 845-857
Yan, X. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014b): 8715-8723
Yan, X. B. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014c): 2720-2728
Yan, Y. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e81905
Yang, H. et al., Cancer Res **68** (2008a): 2530-2537
Yang, H. Y. et al., J Proteomics. **75** (2012a): 3639-3653
Yang, J. et al., Neurosurg.Clin N.Am. **23** (2012b): 451-458
Yang, J. et al., Cell Biochem.Biophys. **70** (2014a): 1943-1949

Yang, J. J. et al., Blood **120** (2012c): 4197-4204
Yang, J. L. et al., Int.J Cancer **89** (2000): 431-439
Yang, P. et al., Mol.Cell Biol **32** (2012d): 3121-3131
Yang, P. et al., Curr.Pharm.Des **21** (2015a): 1292-1300
Yang, P. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **93** (2013): 5-7
Yang, T. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 11199-11207
Yang, T. et al., J Biol Chem **278** (2003): 15291-15296
Yang, W. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014c): 1205-1214
Yang, X. et al., Pathol.Oncol Res **20** (2014d): 641-648
Yang, Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **332** (2005): 181-187
Yang, Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **450** (2014e): 899-905
Yang, Y. et al., Cancer Discov **4** (2014f): 480-493
Yang, Y. et al., Exp.Oncol **30** (2008b): 81-87
Yang, Y. et al., Mol.Cell **58** (2015b): 47-59
Yang, Y. L. et al., Leuk.Res **34** (2010): 18-23
Yang, Y. M. et al., Cancer Sci. **102** (2011): 1264-1271
Yang, Z. et al., Int.J Med.Sci. **12** (2015c): 256-263
Yao, J. et al., Cancer Immunol.Res. **2** (2014a): 371-379
Yao, X. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **455** (2014b): 277-284
Yao, Y. S. et al., Clin Transl.Sci. **8** (2015): 137-142
Yasen, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 7354-7361
Yasen, M. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 789-797
Ye, C. et al., J Neurochem. **133** (2015): 273-283
Ye, Z. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015): 3707-3715
Yeates, L. C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **238** (1997): 66-70
Yeh, I. et al., Am.J Surg.Pathol. **39** (2015): 581-591
Yeh, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **97** (2000): 11256-11261
Yen, L. C. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 4508-4513
Yi, C. H. et al., Cancer Lett. **284** (2009): 149-156
Yildiz, M. et al., Blood **125** (2015): 668-679
Yin, B. W. et al., Cancer Immun. **8** (2008): 3
Yin, J. et al., Med.Oncol **31** (2014): 272
Yiu, G. K. et al., J Biol Chem **281** (2006): 12210-12217
Yokota, T. et al., Acta Neuropathol. **111** (2006): 29-38
Yonezawa, S. et al., Pathol.Int. **49** (1999): 45-54
Yongjun Zhang, M. M. et al., J Cancer Res Ther. **9** (2013): 660-663
Yoo, K. H. et al., Oncol Lett. **8** (2014): 2135-2139
Yoon, D. H. et al., Eur.J Haematol. **88** (2012): 292-305
Yoon, S. Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **326** (2005): 7-17
Yoshida, A. et al., Am.J Surg.Pathol. **38** (2014): 552-559

Yoshida, K. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 171-177
Yoshida, Y. et al., Genes Dev. **17** (2003): 1201-1206
Yoshizawa, A. et al., Clin Cancer Res **16** (2010): 240-248
Young, A. N. et al., Am.J Pathol. **158** (2001): 1639-1651
Yu, C. J. et al., Int.J Cancer **69** (1996): 457-465
Yu, J. et al., Cancer **88** (2000): 1801-1806
Yu, L. et al., Cancer Res **75** (2015a): 1275-1286
Yu, M. et al., Oncogene **24** (2005): 1982-1993
Yu, W. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 1717-1724
Yu, X. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 967-972
Yu, X. F. et al., World J Gastroenterol. **17** (2011): 4711-4717
Yu, Z. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014): 1583-1589
Yuan, B. et al., Cancer Sci. **106** (2015): 819-824
Yuan, J. Y. et al., Oncol Lett. **1** (2010): 649-655
Yuan, Y. et al., Am.J Surg.Pathol. **33** (2009): 1673-1682
Zage, P. E. et al., Cancer **119** (2013): 915-923
Zagryazhskaya, A. et al., Oncotarget. **6** (2015): 12156-12173
Zamkova, M. et al., Cell Cycle **12** (2013): 826-836
Zang, H. et al., Zhonghua Shi Yan.He.Lin.Chuang.Bing.Du Xue.Za Zhi. **26** (2012): 285-287
Zapatero, A. et al., Urol.Oncol **32** (2014): 1327-1332
Zaravinos, A. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 4987-5005
Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577
Zarubin, T. et al., Cell Res **15** (2005): 439-446
Zekri, A. et al., Oncol Res **20** (2012): 241-250
Zekri, A. R. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 3543-3549
Zeng, X. et al., Ai.Zheng. **26** (2007): 1080-1084
Zhai, W. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. **18** (2014): 1354-1360
Zhan, X. et al., Anal.Biochem. **354** (2006): 279-289
Zhang, B. et al., J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci. **30** (2010a): 322-325
Zhang, C. et al., J Surg.Res **197** (2015a): 301-306
Zhang, C. et al., BMC.Gastroenterol. **15** (2015b): 49
Zhang, C. Y. et al., Asian J Androl **17** (2015c): 106-110
Zhang, F. et al., J Viral Hepat. **21** (2014a): 241-250
Zhang, F. et al., Cancer Res **63** (2003): 5005-5010
Zhang, G. et al., Oncol Rep. **33** (2015d): 1147-1154
Zhang, H. et al., Tumour.Biol **36** (2015e): 997-1002
Zhang, H. et al., Nat Genet. **42** (2010b): 755-758
Zhang, H. H. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013a): 1734-1746
Zhang, J. et al., Hum.Pathol. **46** (2015f): 1331-1340

Zhang, J. et al., Tumour.Biol **36** (2015g): 2163-2168
Zhang, J. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e109318
Zhang, K. et al., Tumour.Biol **35** (2014c): 4031-4040
Zhang, L. et al., Med.Oncol **32** (2015h): 454
Zhang, L. et al., Mol.Cancer Ther. **6** (2007): 1661-1672
Zhang, L. et al., J Cell Mol.Med. **19** (2015i): 799-805
Zhang, L. et al., Cancer Res **65** (2005a): 925-932
Zhang, M. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015j): 60
Zhang, M. et al., Cancer Lett. **243** (2006): 38-46
Zhang, N. et al., Oncotarget. (2016a)
Zhang, P. et al., Genome **57** (2014d): 253-257
Zhang, S. Q. et al., Mol.Med.Rep. **12** (2015k): 1177-1182
Zhang, W. et al., Epigenetics. **10** (2015l): 736-748
Zhang, W. et al., Acta Haematol. **130** (2013b): 297-304
Zhang, W. et al., Tumour.Biol (2015m)
Zhang, W. et al., J Biol Chem **286** (2011): 35899-35905
Zhang, W. et al., Biochem.J (2016b)
Zhang, X. et al., Oncotarget. **5** (2014e): 6178-6190
Zhang, X. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e72458
Zhang, X. et al., Leuk.Res **39** (2015n): 1448-1454
Zhang, Y. et al., Clin Lung Cancer **14** (2013d): 45-49
Zhang, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014f): e90154
Zhang, Y. J. et al., Cancer Lett. **275** (2009): 277-284
Zhang, Y. X. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013e): 97-102
Zhang, Z. et al., Gynecol.Oncol **135** (2014g): 69-73
Zhang, Z. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **14** (2005b): 1188-1193
Zhang, Z. et al., J Biol Chem **290** (2015o): 19558-19568
Zhao, C. et al., Neoplasia. **9** (2007): 1-7
Zhao, C. et al., Endocrine. **36** (2009): 224-232
Zhao, H. et al., Cancer Gene Ther. **21** (2014a): 448-455
Zhao, H. et al., Cell Tissue Res (2015a)
Zhao, H. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **10** (2002): 100-102
Zhao, Q. et al., Exp.Ther.Med. **5** (2013a): 942-946
Zhao, X. et al., Cancer Res **65** (2005): 2125-2129
Zhao, X. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014b): 343-351
Zhao, X. et al., Lab Invest **93** (2013b): 8-19
Zhao, Y. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015b): 421-425
Zhao, Y. et al., Hum.Pathol. **44** (2013c): 365-373
Zhao, Z. et al., Eur.J Surg.Oncol **40** (2014c): 1361-1368
Zhao, Z. et al., RNA.Biol **12** (2015c): 538-554

Zhao, Z. K. et al., Tumour.Biol. **34** (2013d): 173-180
Zheng, C. X. et al., Int.J Oncol **43** (2013): 755-764
Zheng, M. et al., Ai.Zheng. **23** (2004): 771-776
Zhou, B. et al., Cancer Biol.Ther **13** (2012a): 871-879
Zhou, D. et al., Cancer Cell **16** (2009): 425-438
Zhou, D. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e53310
Zhou, J. et al., Lung Cancer **14** (1996): 85-97
Zhou, J. et al., J Biol Chem **285** (2010): 40342-40350
Zhou, J. et al., J Surg.Res **188** (2014a): 129-136
Zhou, J. B. et al., Mol.Med.Rep. **7** (2013b): 591-597
Zhou, J. R. et al., Zhonghua Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi. **42** (2007): 934-938
Zhou, L. et al., Clin Transl.Oncol **16** (2014b): 906-913
Zhou, T. B. et al., J Recept.Signal.Transduct.Res **33** (2013): 28-36
Zhou, X. et al., Arch.Med.Res **42** (2011): 589-595
Zhou, X. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 41077-41091
Zhou, Y. et al., Am.J Clin Pathol. **138** (2012b): 744-750
Zhou, Z. et al., Exp.Cell Res **331** (2015b): 399-407
Zhu, F. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **21** (2013a): 396-398
Zhu, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013b): 3011-3015
Zhu, J. et al., Oncogene (2015)
Zhu, M. et al., Nucleic Acids Res **42** (2014a): 13074-13081
Zhu, Q. et al., Mol.Cell Biol **27** (2007): 324-339
Zhu, S. et al., FEBS Lett. **588** (2014b): 981-989
Zhu, X. et al., Gynecol.Oncol **112** (2009): 248-256
Zhu, Z. et al., Carcinogenesis **35** (2014c): 1901-1910
Zi, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 1312-1320
Ziebarth, J. D. et al., PLoS.One. **7** (2012): e47137
Zighelboim, I. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 2882-2889
Zighelboim, I. et al., J Clin Oncol **27** (2009): 3091-3096
Zins, K. et al., Int.J Mol.Sci. **16** (2015): 29643-29653
Zohrabian, V. M. et al., Oncol Rep. **18** (2007): 321-328
Zou, C. et al., Cancer **118** (2012): 1845-1855
Zou, J. X. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014a): 539-549
Zou, S. et al., Nat Commun. **5** (2014b): 5696
Zou, T. T. et al., Oncogene **21** (2002): 4855-4862
Zou, W. et al., Cancer Sci. **101** (2010): 2156-2162
Zou, Y. et al., Biomed.Rep. **3** (2015): 33-37
Zubor, P. et al., Mol.Biol.Rep. **42** (2015): 977-988
Zuo, G. W. et al., Histol.Histopathol. **25** (2010): 795-806

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID No. 11, где указанный пептид имеет общую длину между 8 и 30 аминокислот; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Пептид по п. 1, где указанный пептид состоит из SEQ ID No. 11.

3. Пептид по п. 1 или 2, где указанный пептид модифицирован и/или включает непептидные связи.

4. Пептид по любому из пп. 1–3, где указанный пептид является частью слитого белка, включающего N-терминальные аминокислоты антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii) HLA-DR.

5. Антитело, которое специфически распознает пептид по любому из пп. 1–4.

6. Антитело по п. 5, где атитело распознает пептид когда он связан с молекулой MHC.

7. Т-клеточный рецептор (ТКР), который реагирует с HLA-лигандом, где указанный лиганд состоит из аминокислотной последовательности в соответствии с п.п. 1 или 2.

8. Т-клеточный рецептор по п. 7, где указанный Т-клеточный рецептор несет дополнительную эффекторную функцию, такую как иммуностимулирующий домен или токсин.

9. Нуклеиновая кислота, кодирующая пептид по любому из пп. 1–4, или ТКР по п.7, необязательно связанная с гетерологичной последовательностью промотора

или вектор экспрессии, способный экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту.

10. Клетка-хозяин, включающая пептид по пп. 1–4, нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии по п. 9, где указанная клетка-хозяин предпочтительно является антигенпрезентирующей клеткой, такой как дендритная клетка, Т-клетка или NK-клетка.

11. Способ получения пептида по любому из пп. 1–4, где способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 10, которая презентирует пептид по п. 1–4 или экспрессирует нуклеиновую кислоту, или включает вектор экспрессии по п. 9, и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

12. Способ получения Т-клеточного рецептора по п. 7 или 8, где способ включает культивирование клетки-хозяина по п. 10, которая презентирует пептид по п. 1–4 или экспрессирует нуклеиновую кислоту, или включает вектор экспрессии по п. 9, и выделение указанного Т-клеточного рецептора из клетки-хозяина или его культуральной среды.

13. Активированная Т-клетка, полученная с помощью способа, включающего контактирование Т-клеток in vitro с нагруженными антигеном молекулами MHC человека I класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной конструкции, имитирующей антигенпрезентирующую клетку, на период времени, достаточный для активации указанных Т-клеток антиген-специфическим образом, где указанный антиген является пептидом по любому из пп. 1 или 2, который селективно распознает клетку, которая презентирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность, приведенную в любом из пп. 1 или 2.

14. Применение пептида по любому из пп. 1–4, для изготовления лекарственного средства против рака.

15. Применение ТКР по пп. 7 или 8 для изготовления лекарственного средства против рака.

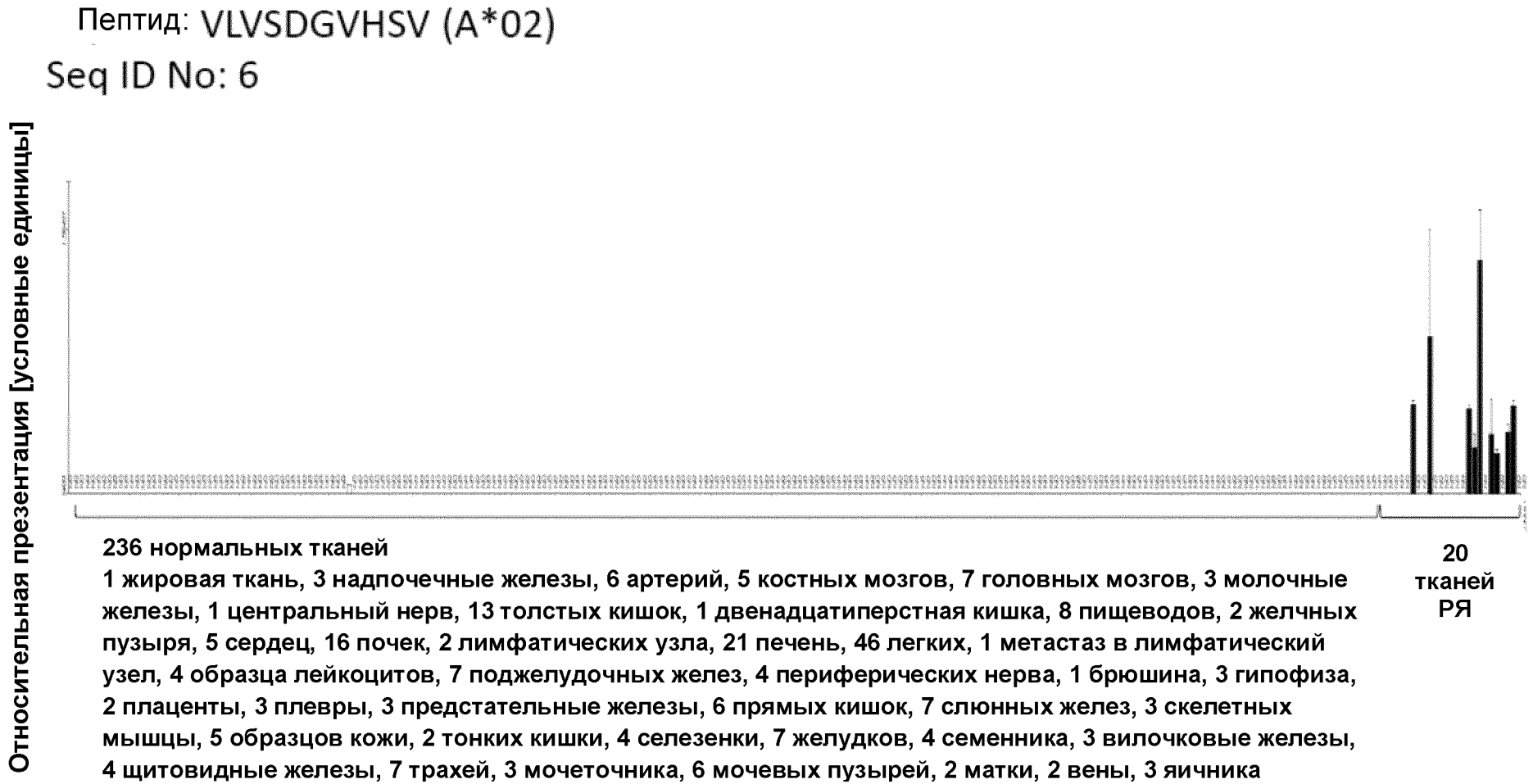
16. Применение по п. 14 или 15, где указанное раковое заболевание выбрано из группы: рак печени (ГКК), рак головного мозга, рак почек, рак поджелудочной железы, рак толстой или прямой кишки или лейкоз.

17. Набор, включающий:

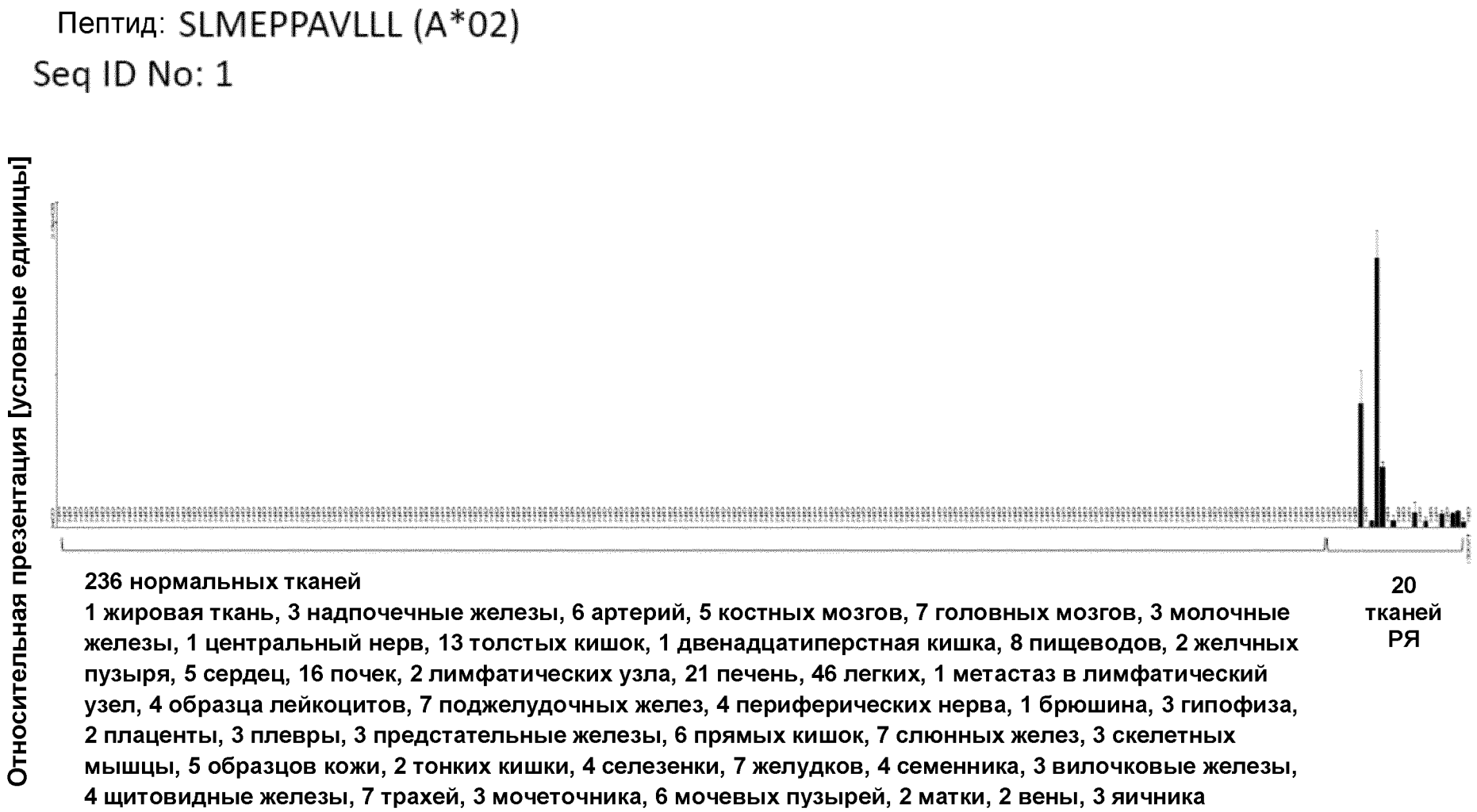
(а) контейнер, включающий фармацевтическую композицию, содержащую пептид по любому из пп. 1–4, антитело по п.5 или 6, ТКР по п.7 или 8, нуклеиновую кислотуу или вектор экспрессии по п. 9, клетку по п. 10, или активированный Т-лимфоцит по п. 12 в виде раствора или в лиофилизированной форме; и

(б) второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава.

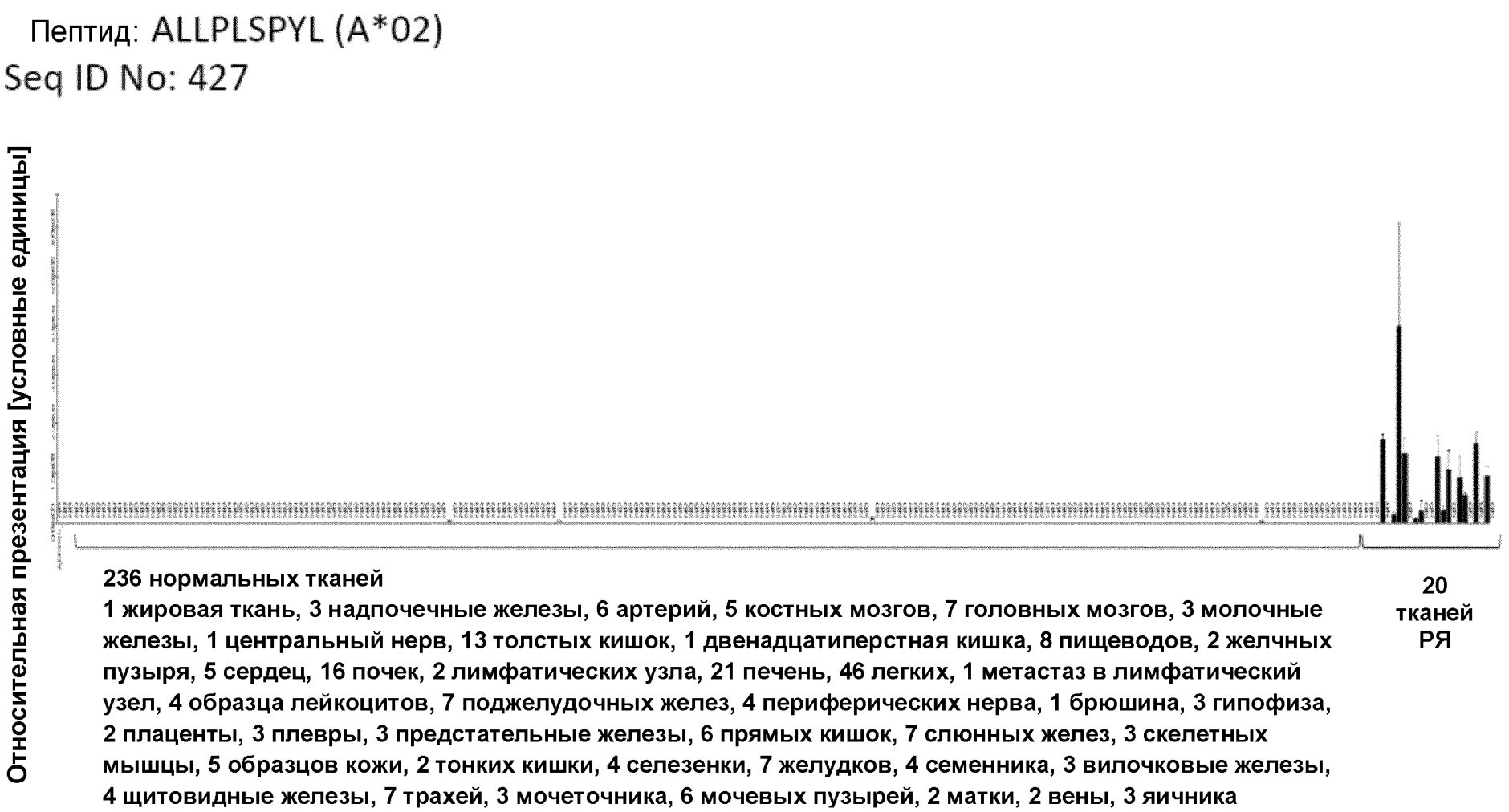
Фигура 1A


Пептид: VLVSDGVHSV (A*02)
Seq ID No: 6
Относительная презентация [условные единицы]
236 нормальных тканей
1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника
20 тканей РЯ

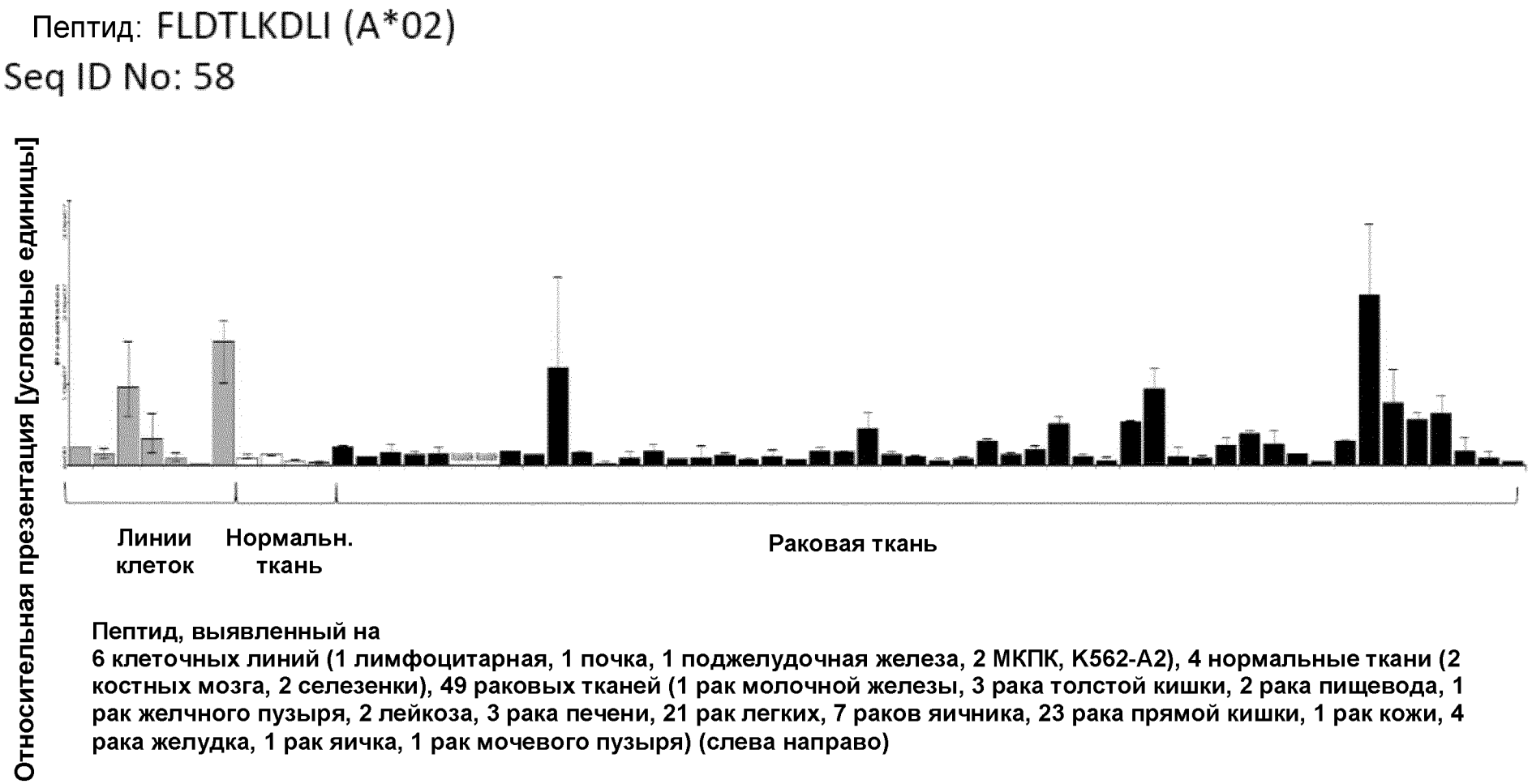
Фигура 1B


Пептид: SLMEPPAVLLL (A*02)
Seq ID No: 1
Относительная презентация [условные единицы]
236 нормальных тканей
1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника
20
тканей
РЯ

Фигура 1C

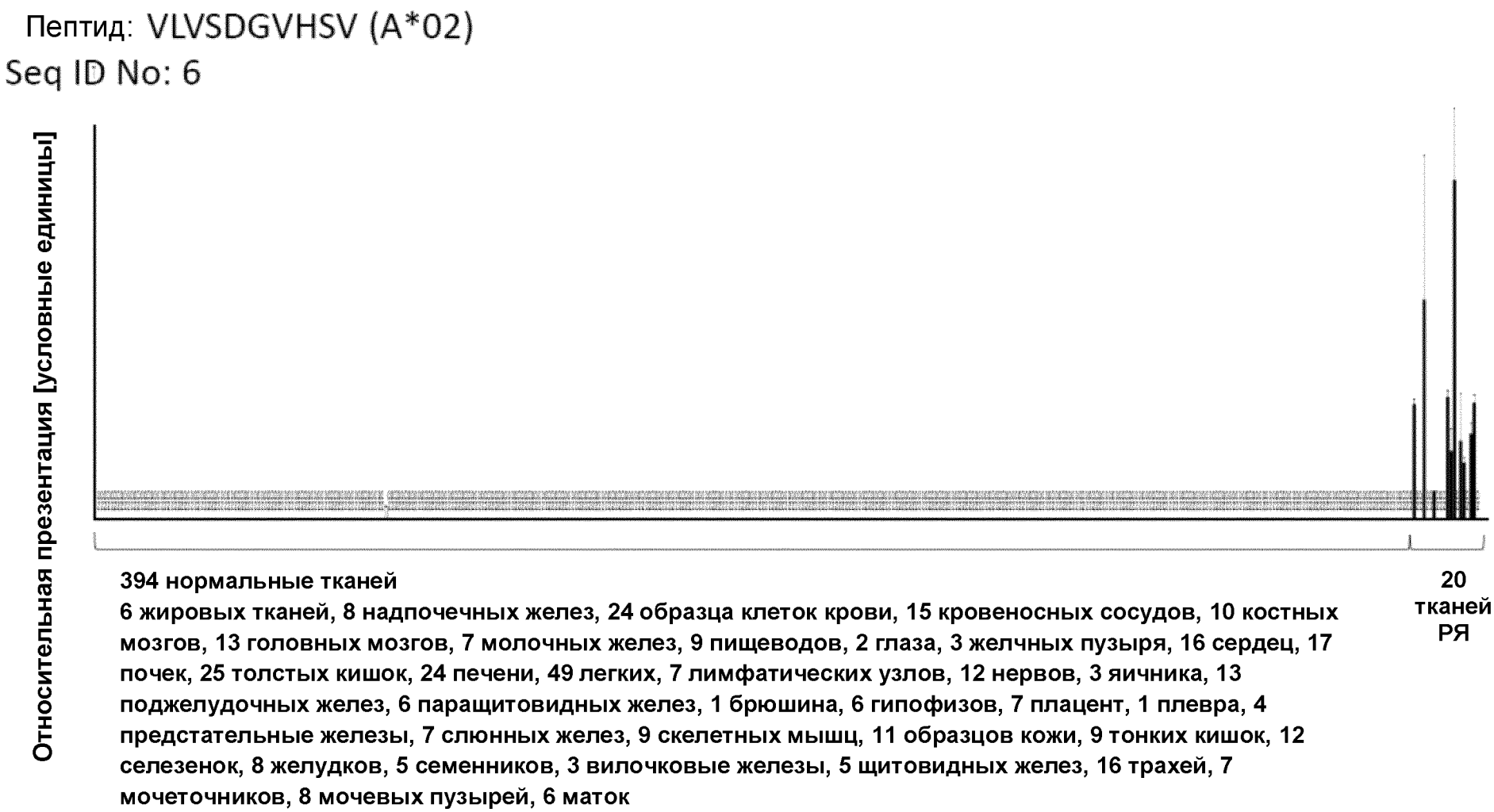

Пептид: ALLPLSPYL (A*02)
Seq ID No: 427
Относительная презентация [условные единицы]
236 нормальных тканей
1 жировая ткань, 3 надпочечные железы, 6 артерий, 5 костных мозгов, 7 головных мозгов, 3 молочные железы, 1 центральный нерв, 13 толстых кишок, 1 двенадцатиперстная кишка, 8 пищеводов, 2 желчных пузыря, 5 сердец, 16 почек, 2 лимфатических узла, 21 печень, 46 легких, 1 метастаз в лимфатический узел, 4 образца лейкоцитов, 7 поджелудочных желез, 4 периферических нерва, 1 брюшина, 3 гипофиза, 2 плаценты, 3 плевры, 3 предстательные железы, 6 прямых кишок, 7 слюнных желез, 3 скелетных мышцы, 5 образцов кожи, 2 тонких кишки, 4 селезенки, 7 желудков, 4 семенника, 3 вилочковые железы, 4 щитовидные железы, 7 трахей, 3 мочеточника, 6 мочевых пузырей, 2 матки, 2 вены, 3 яичника
20 тканей РЯ

Фигура 1D

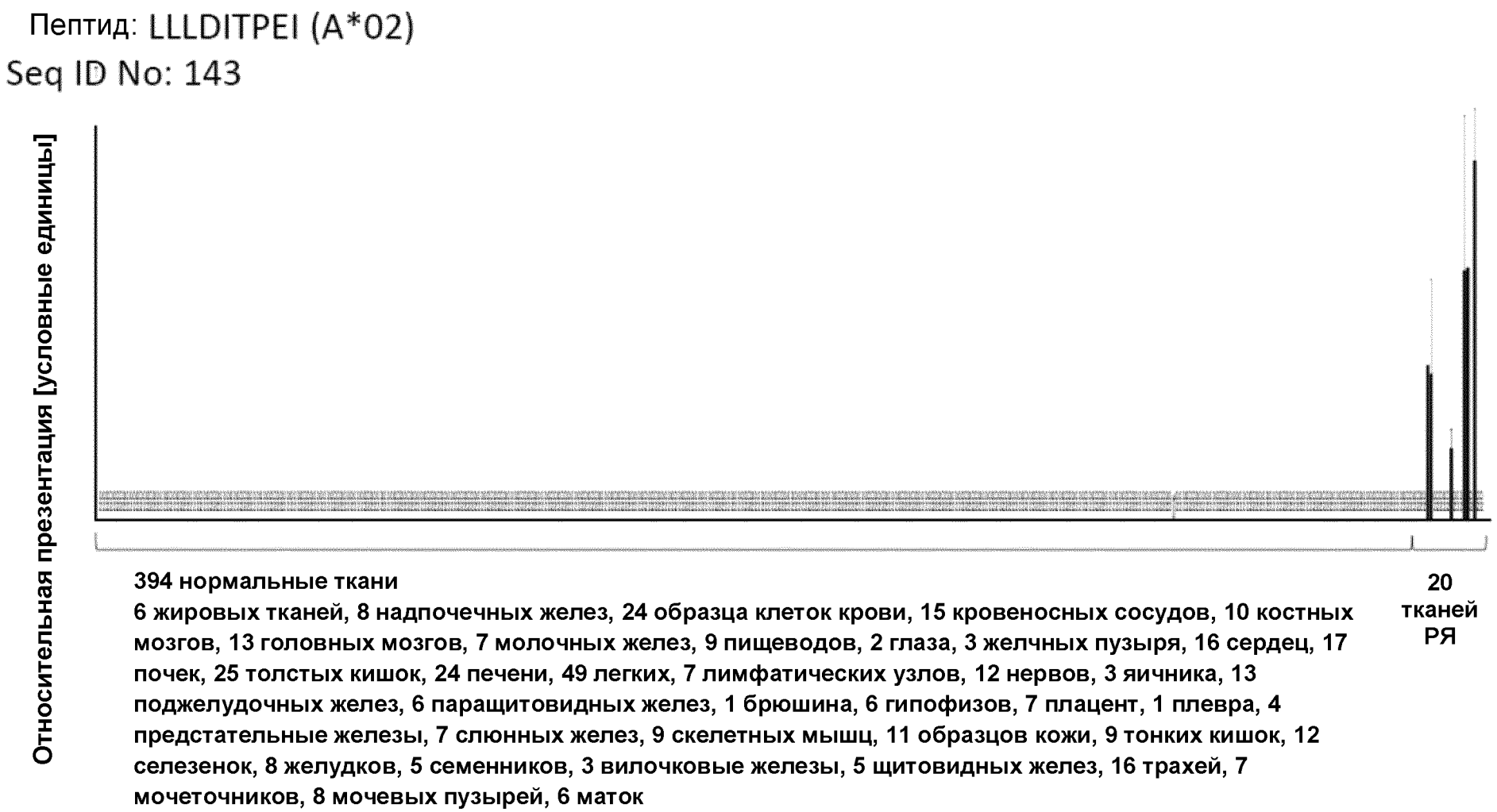



**Пептид, выявленный на 6 клеточных линий (1 лимфоцитарная, 1 почка, 1 поджелудочная железа, 2 МКПК, K562-A2), 4 нормальные ткани (2 костных мозга, 2 селезенки), 49 раковых тканей (1 рак молочной железы, 3 рака толстой кишки, 2 рака пищевода, 1 рак желчного пузыря, 2 лейкоза, 3 рака печени, 21 рак легких, 7 раков яичника, 23 рака прямой кишки, 1 рак кожи, 4 рака желудка, 1 рак яичка, 1 рак мочевого пузыря) (слева направо)**

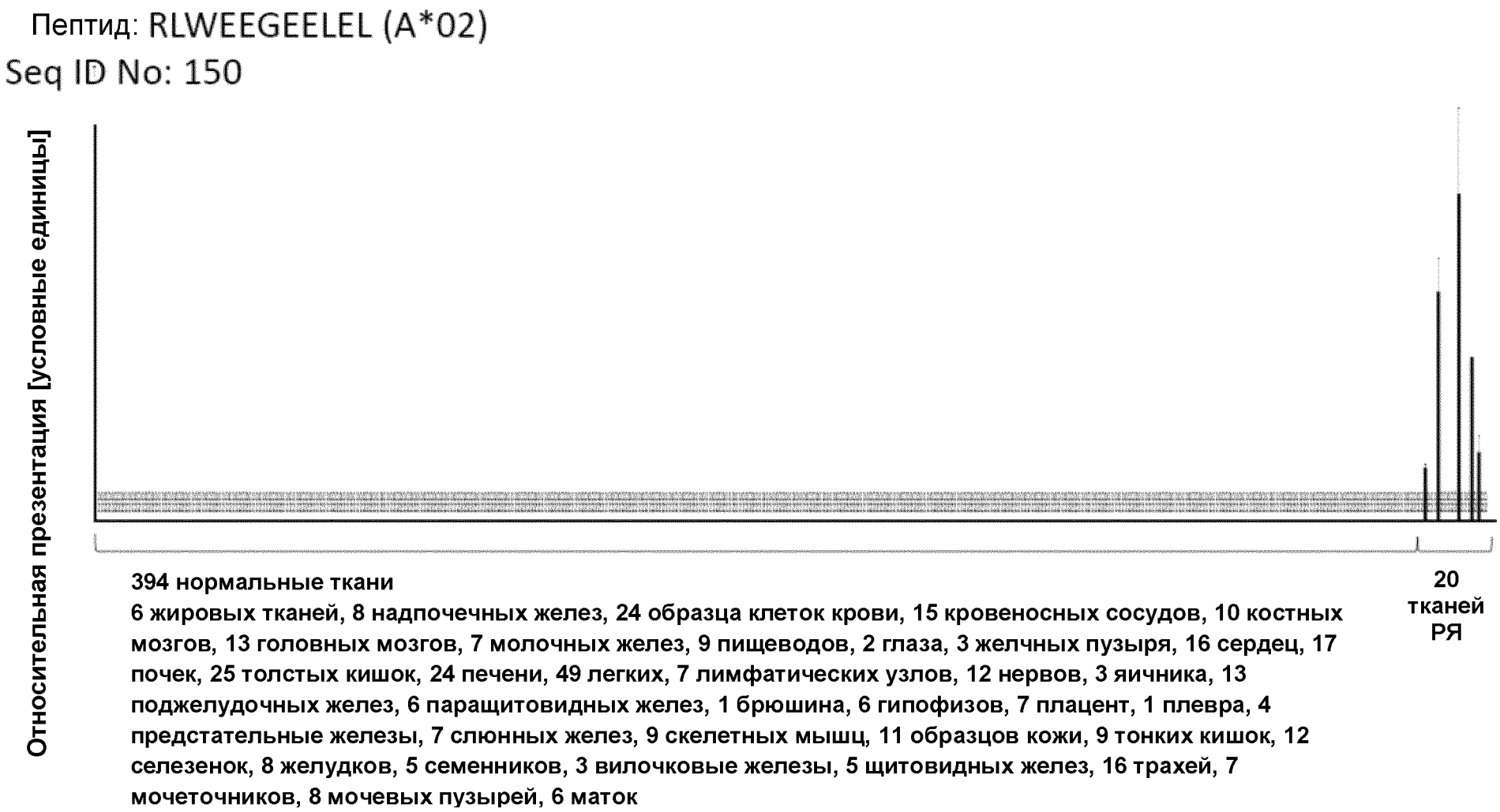
Фигура 1E


Пептид: VLVSDGVHSV (A*02)
Seq ID No: 6
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные тканей
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

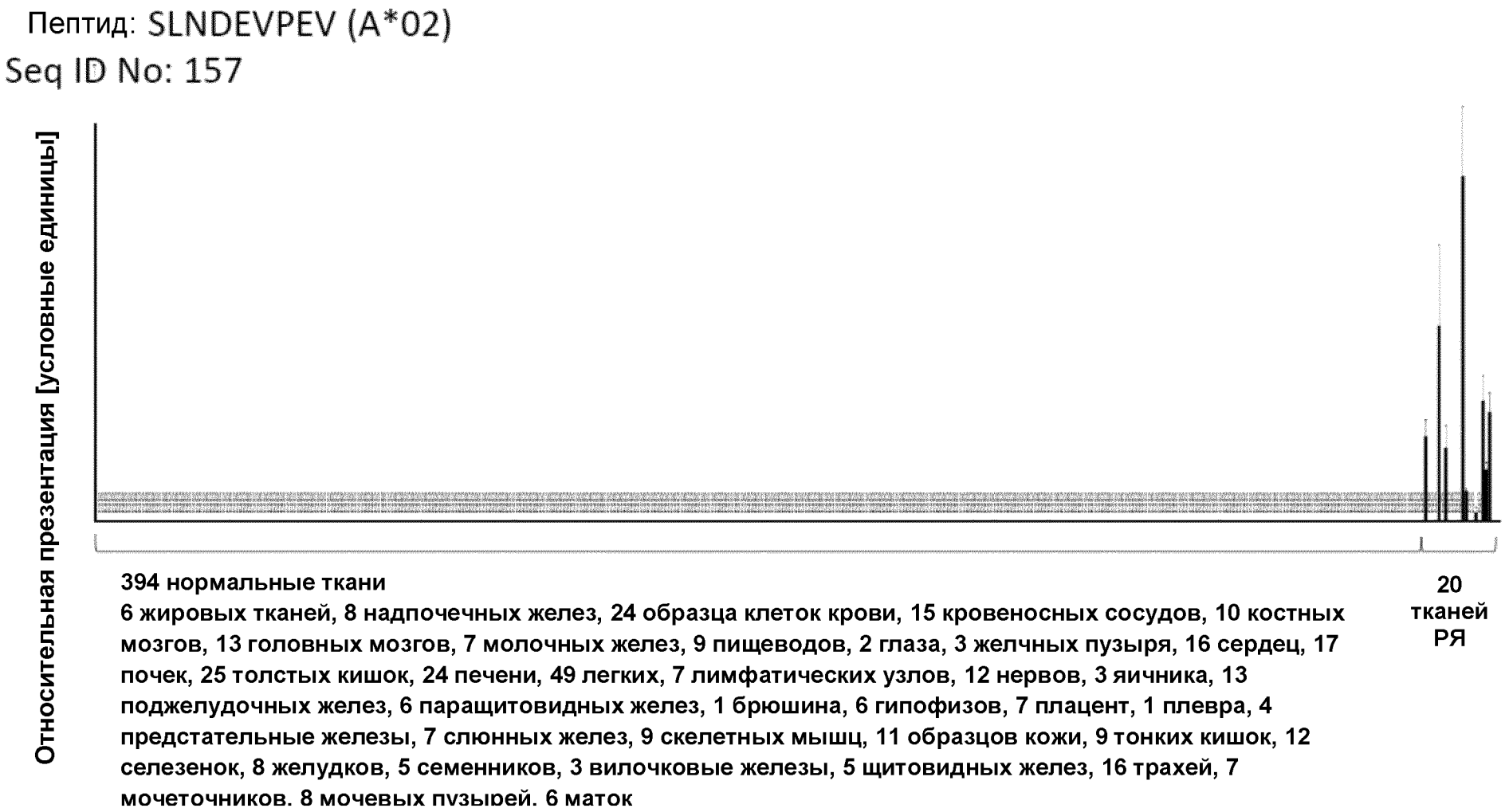
Фигура 1F


Пептид: LLLDITPEI (A*02)
Seq ID No: 143
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

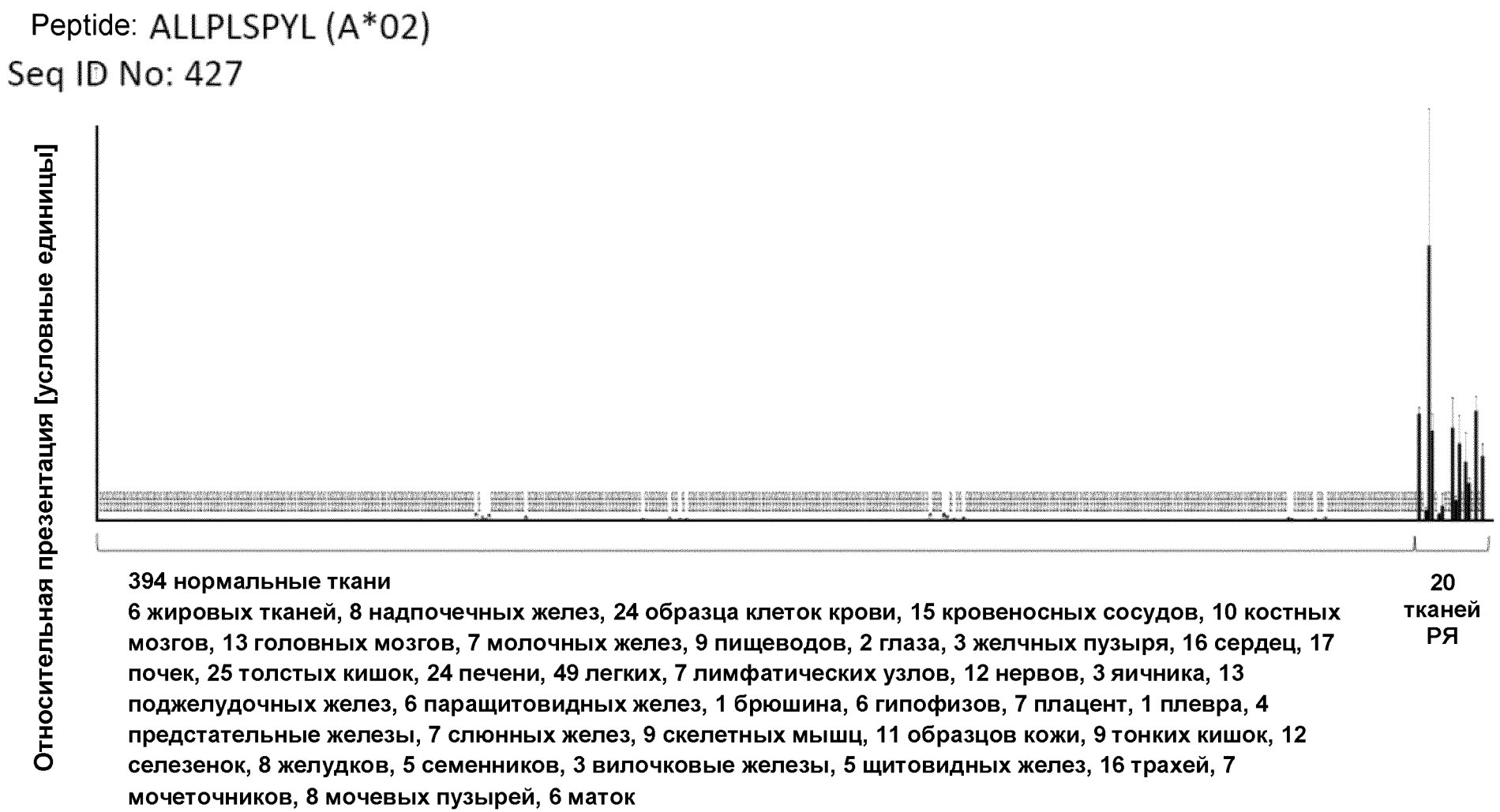
Фигура 1G


Пептид: RLWEEGEELEL (A*02)
Seq ID No: 150
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

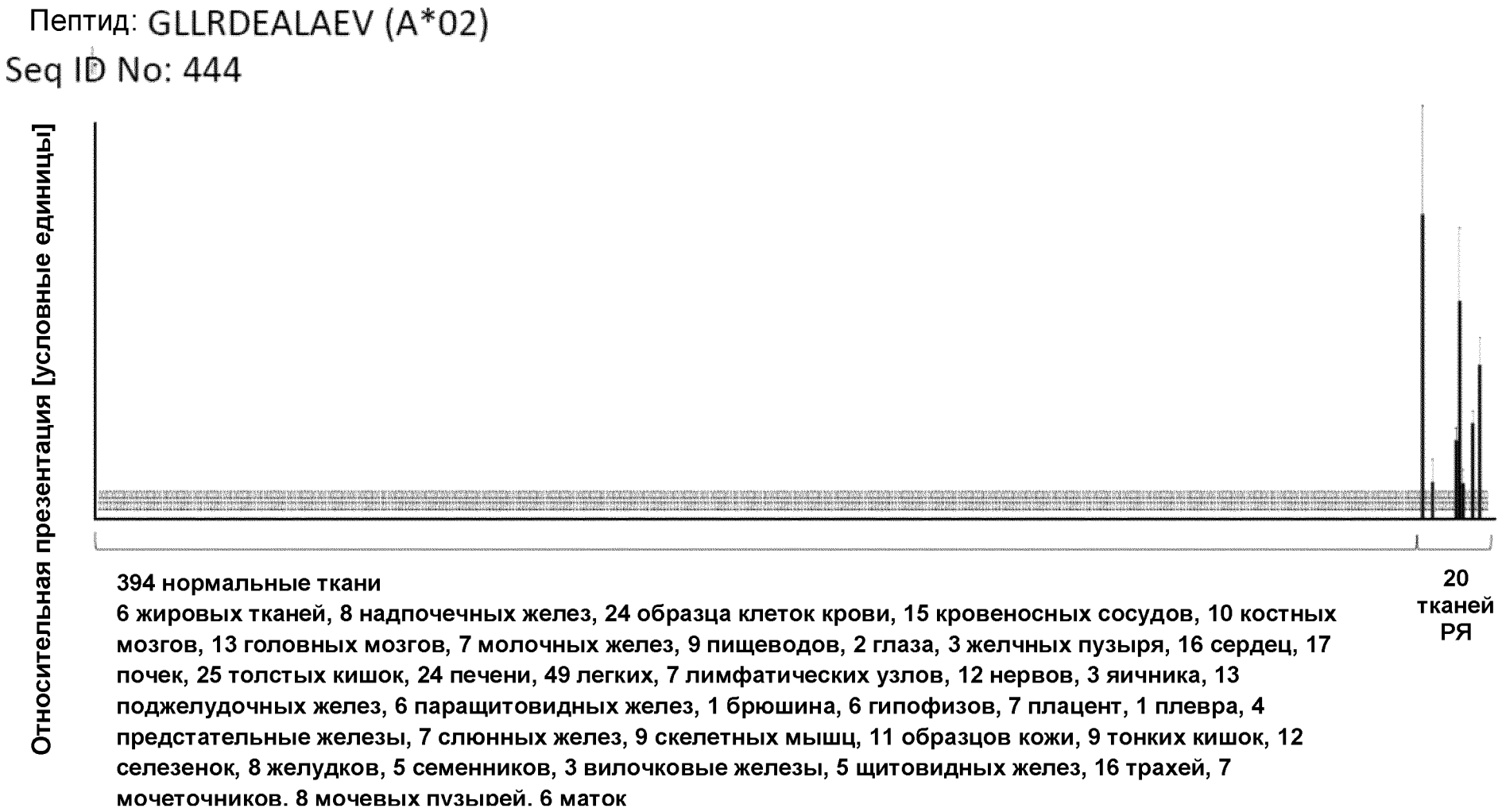
Фигура 1H


Пептид: SLNDEVPEV (A*02)
Seq ID No: 157
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

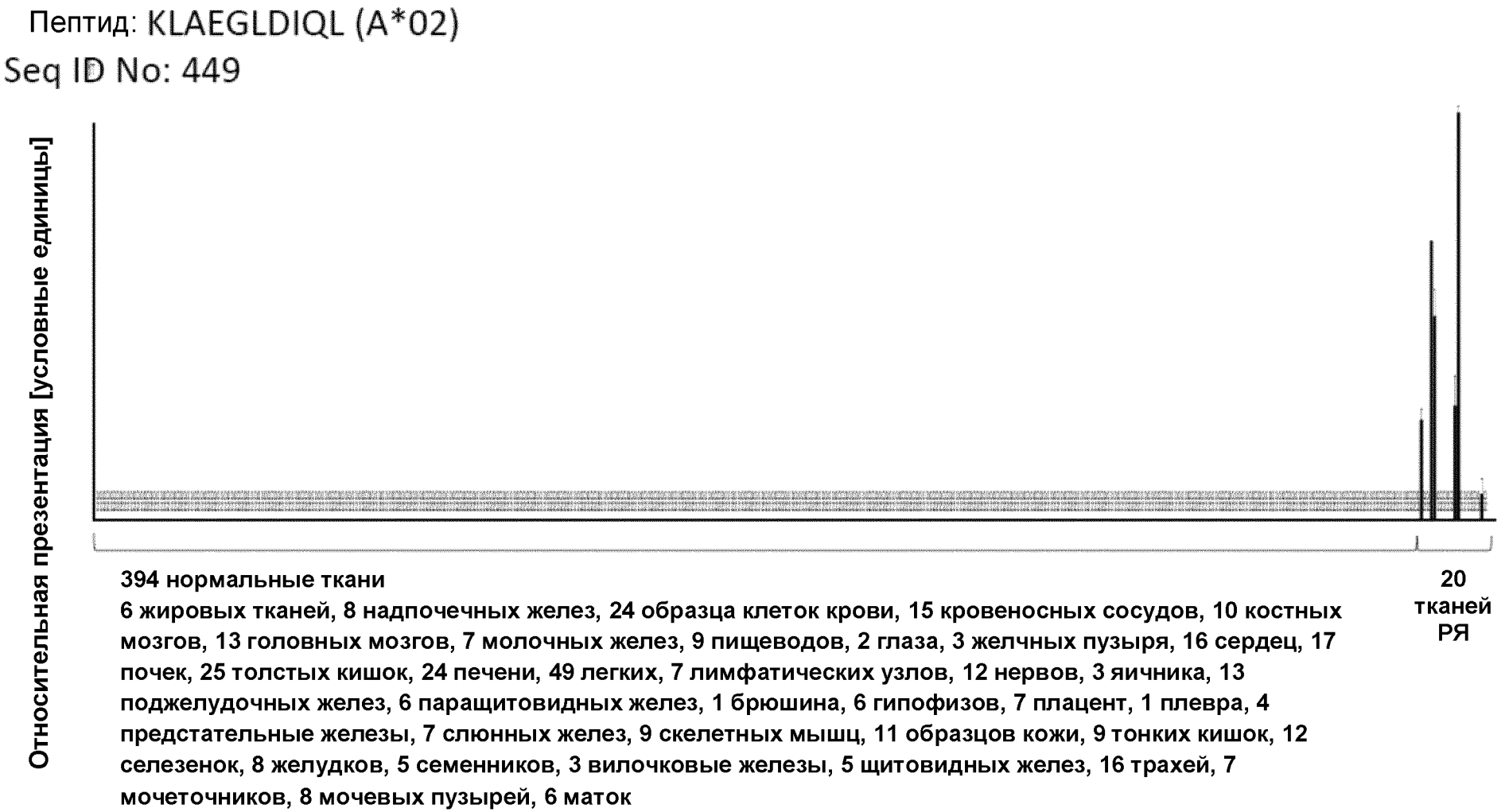
Фигура 1I


Peptide: ALLPLSPYL (A*02)
Seq ID No: 427
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20
тканей
РЯ

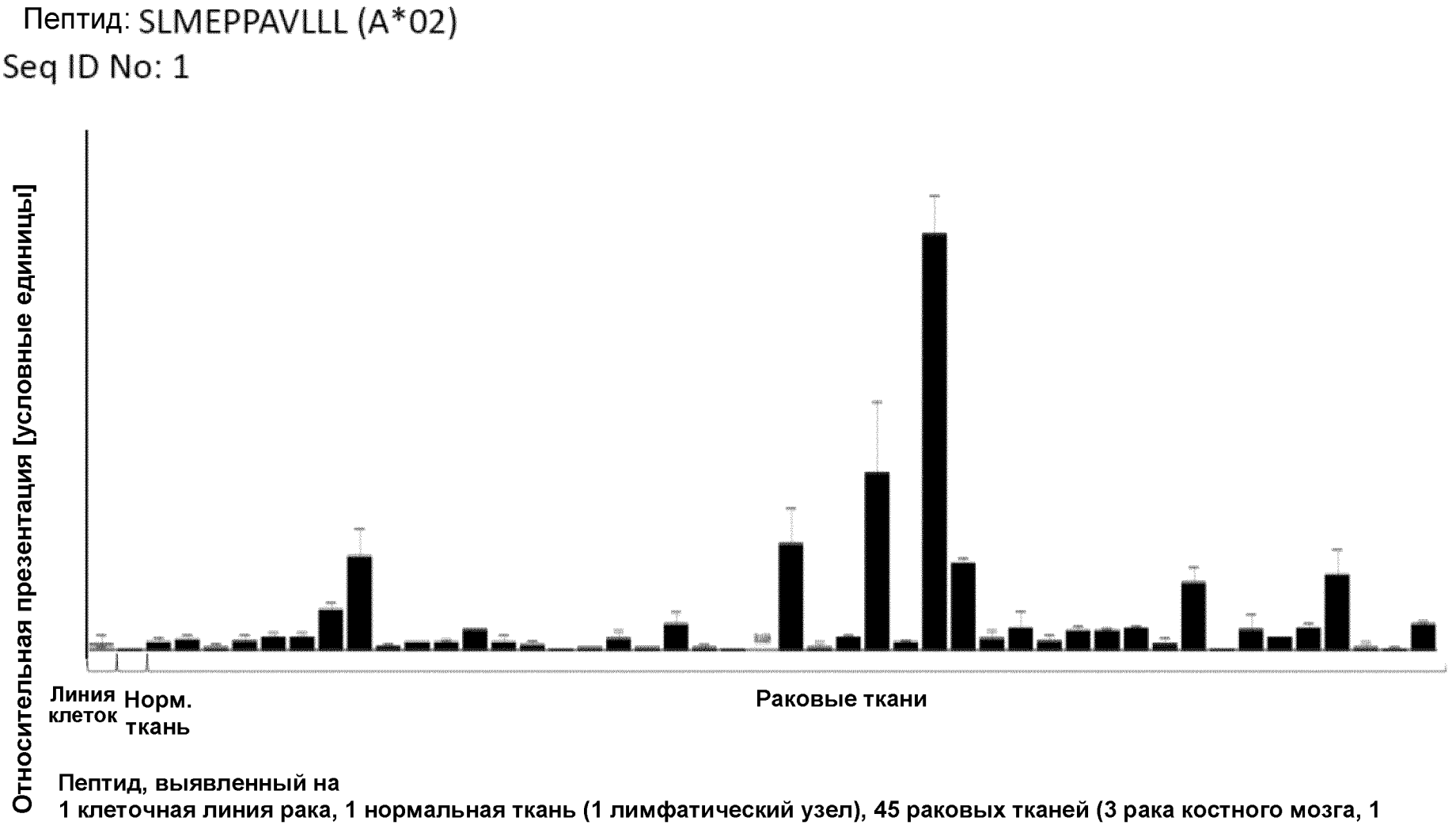
Фигура 1J


Пептид: GLLRDEALAEV (A*02)
Seq ID No: 444
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

Фигура 1K

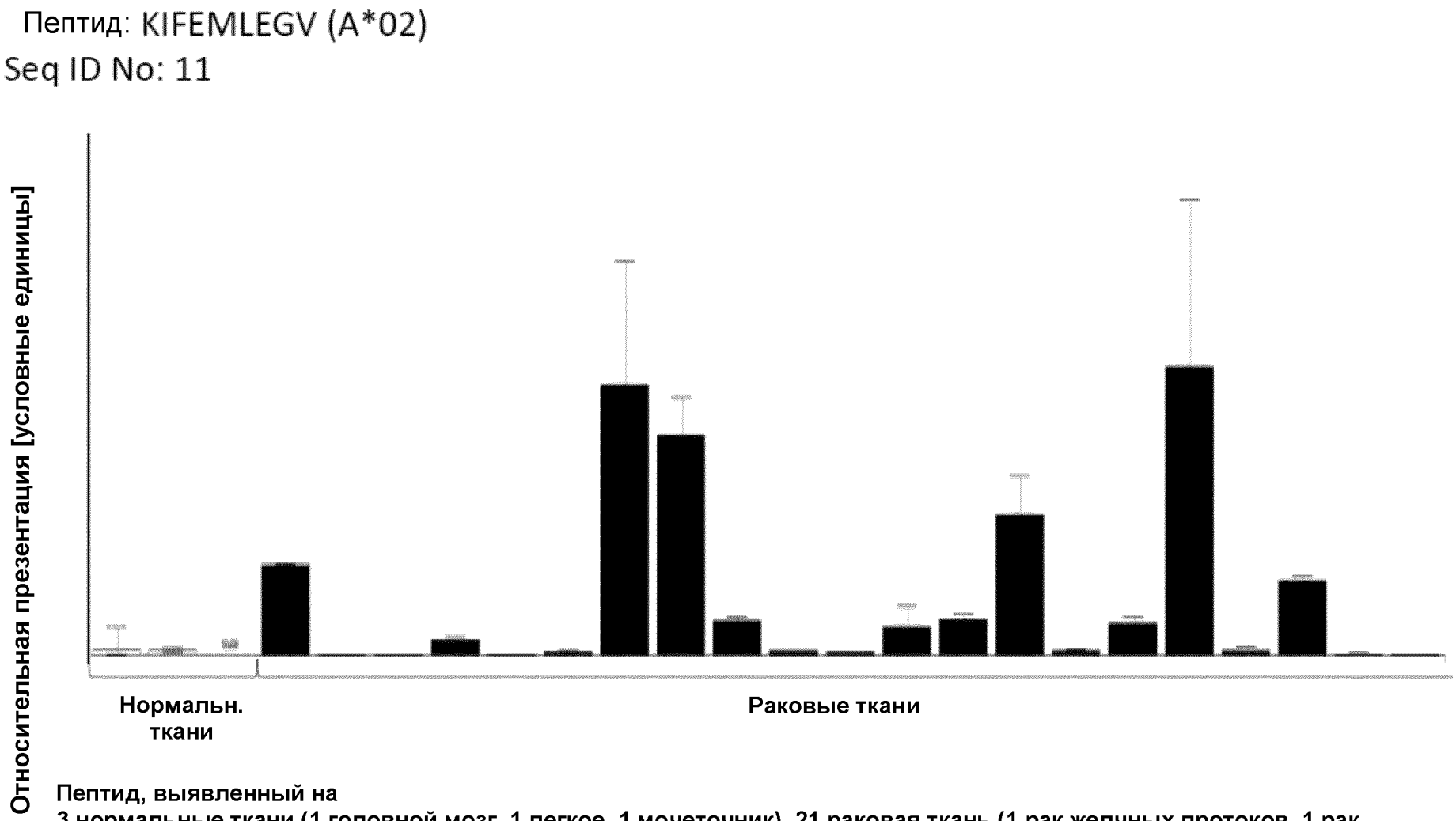

Пептид: KLAEGLDIQL (A*02)
Seq ID No: 449
Относительная презентация [условные единицы]
394 нормальные ткани
6 жировых тканей, 8 надпочечных желез, 24 образца клеток крови, 15 кровеносных сосудов, 10 костных мозгов, 13 головных мозгов, 7 молочных желез, 9 пищеводов, 2 глаза, 3 желчных пузыря, 16 сердец, 17 почек, 25 толстых кишок, 24 печени, 49 легких, 7 лимфатических узлов, 12 нервов, 3 яичника, 13 поджелудочных желез, 6 паращитовидных желез, 1 брюшина, 6 гипофизов, 7 плацент, 1 плевра, 4 предстательные железы, 7 слюнных желез, 9 скелетных мышц, 11 образцов кожи, 9 тонких кишок, 12 селезенок, 8 желудков, 5 семенников, 3 вилочковые железы, 5 щитовидных желез, 16 трахей, 7 мочеточников, 8 мочевых пузырей, 6 маток
20 тканей РЯ

Фигура 1L



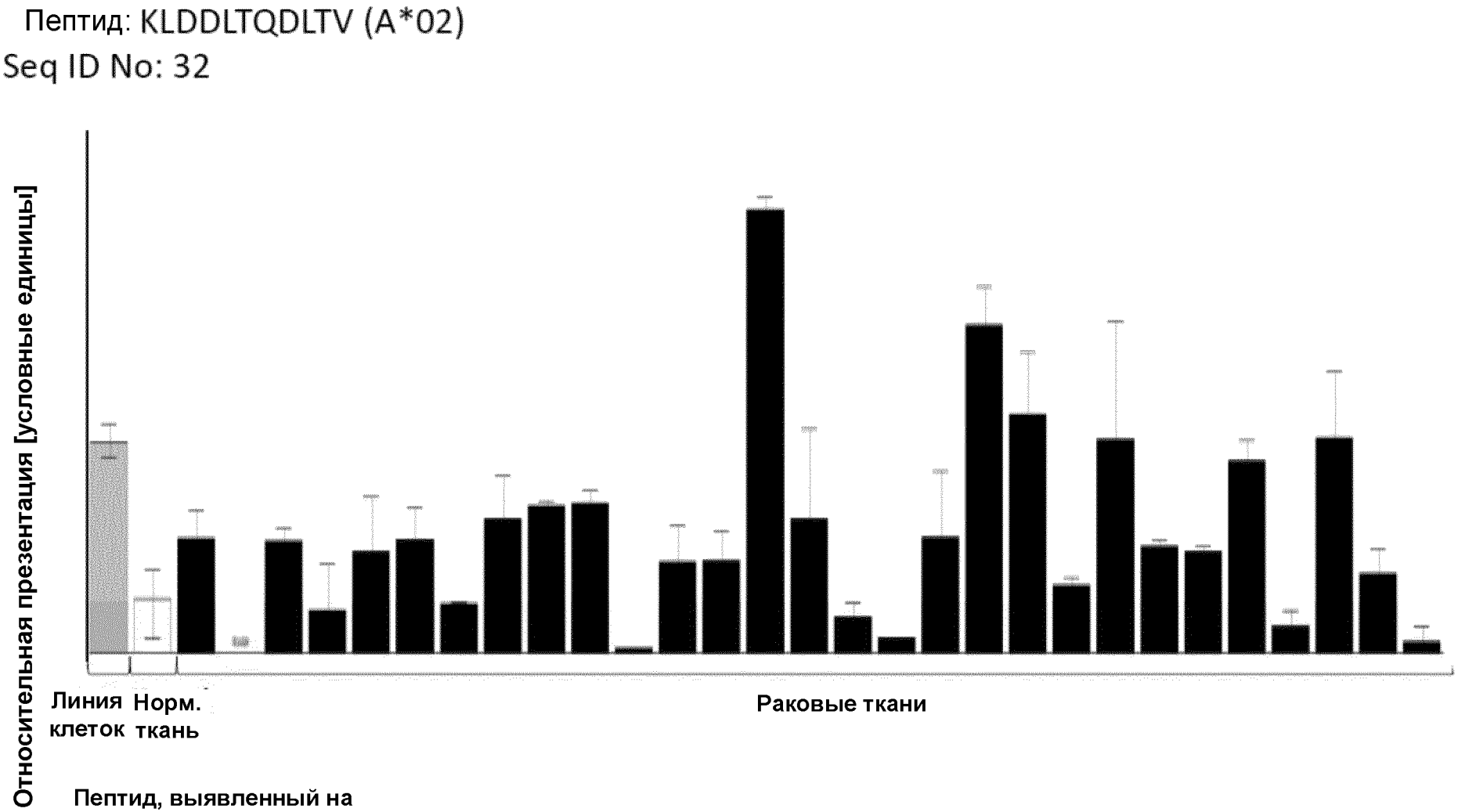

**Пептид, выявленный на**
**1 клеточная линия рака, 1 нормальная ткань (1 лимфатический узел), 45 раковых тканей (3 рака костного мозга, 1 рак головного мозга, 1 рак молочной железы, 2 рака пищевода, 1 рак головы и шеи, 1 рак почек, 3 лейкоцитарных лейкоза, 12 раков легких, 1 рак миелоидных клеток, 11 раков яичника, 2 рака мочевого пузыря, 7 раков матки) (слева направо)**

Фигура 1M



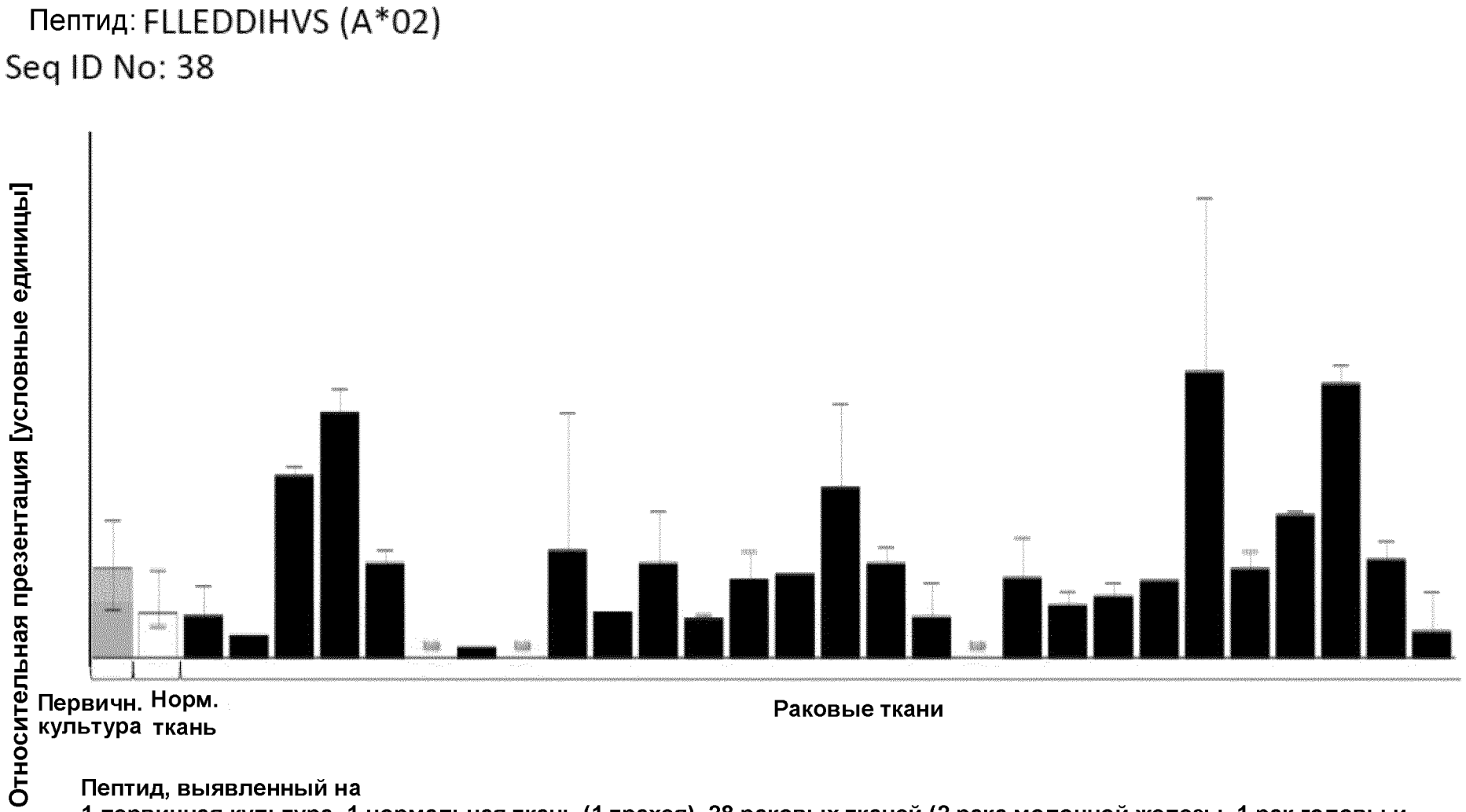

**Пептид, выявленный на 3 нормальные ткани (1 головной мозг, 1 легкое, 1 мочеточник), 21 раковая ткань (1 рак желчных протоков, 1 рак пищевода, 1 рак печени, 10 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака матки) (слева направо)**

Фигура 1N



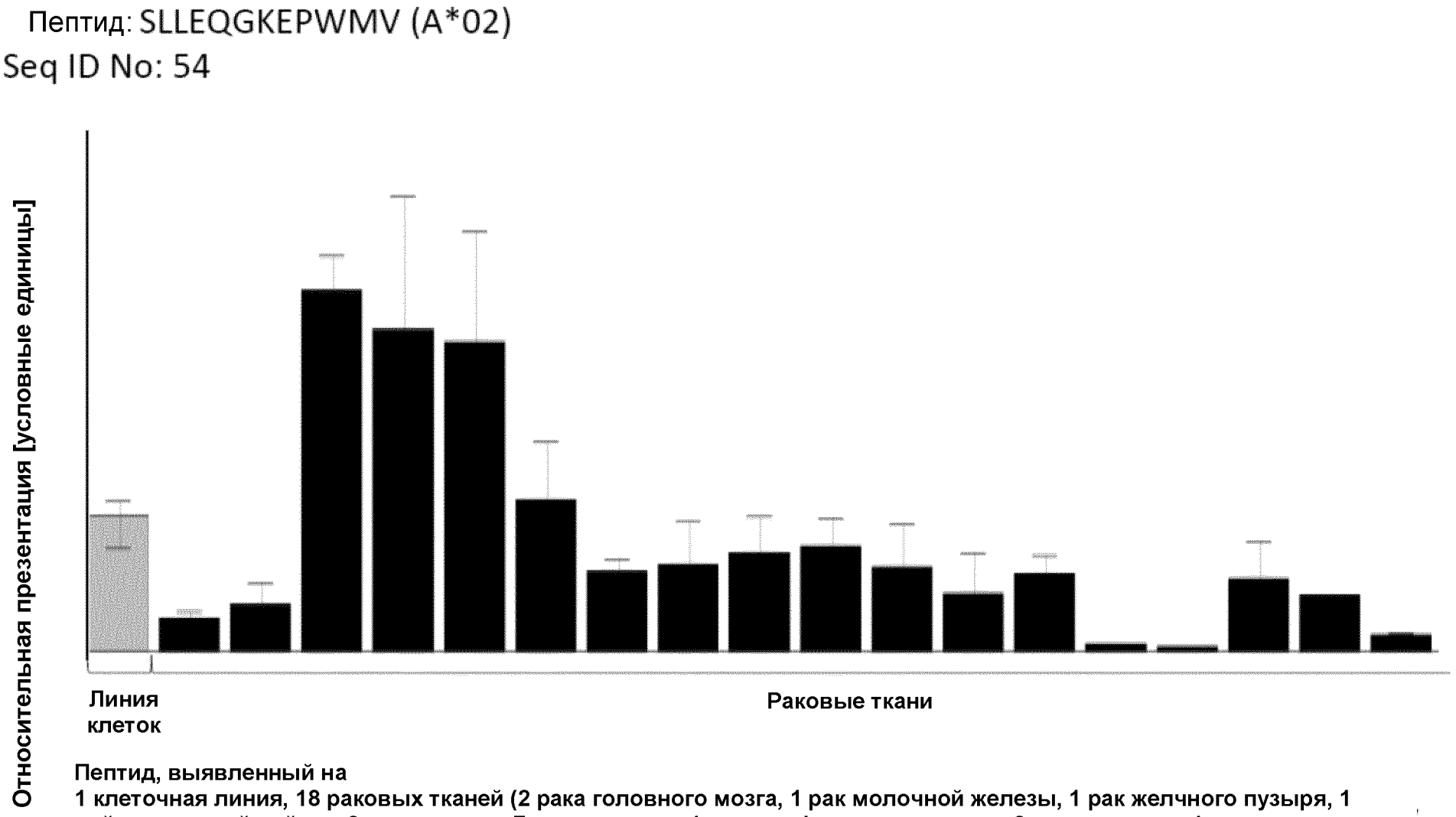

**Пептид, выявленный на**
**1 клеточная линия, 1 нормальная ткань (1 печень), 29 раковых тканей (2 рака желчных протоков, 1 рак пищевода, 2 рака головы и шеи, 4 рака печени, 4 рака легких, 3 рака лимфатических узлов, 8 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1O



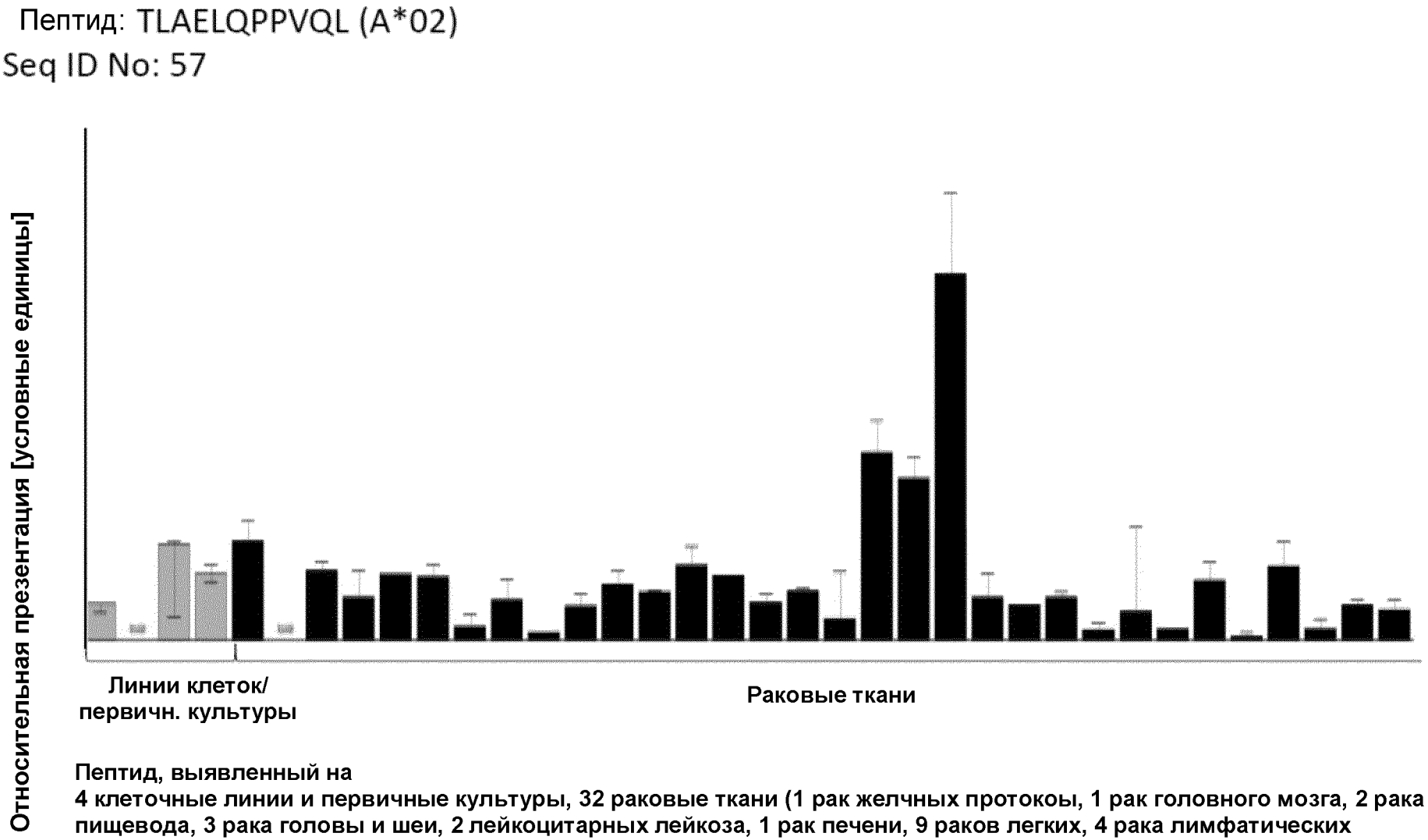

**Пептид, выявленный на**
**1 первичная культура, 1 нормальная ткань (1 трахея), 28 раковых тканей (2 рака молочной железы, 1 рак головы и шеи, 4 лейкоцитарных лейкоза, 5 раков легких, 6 раков лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 2 рака яичника, 1 рак прямой кишки, 3 рака кожи, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1P



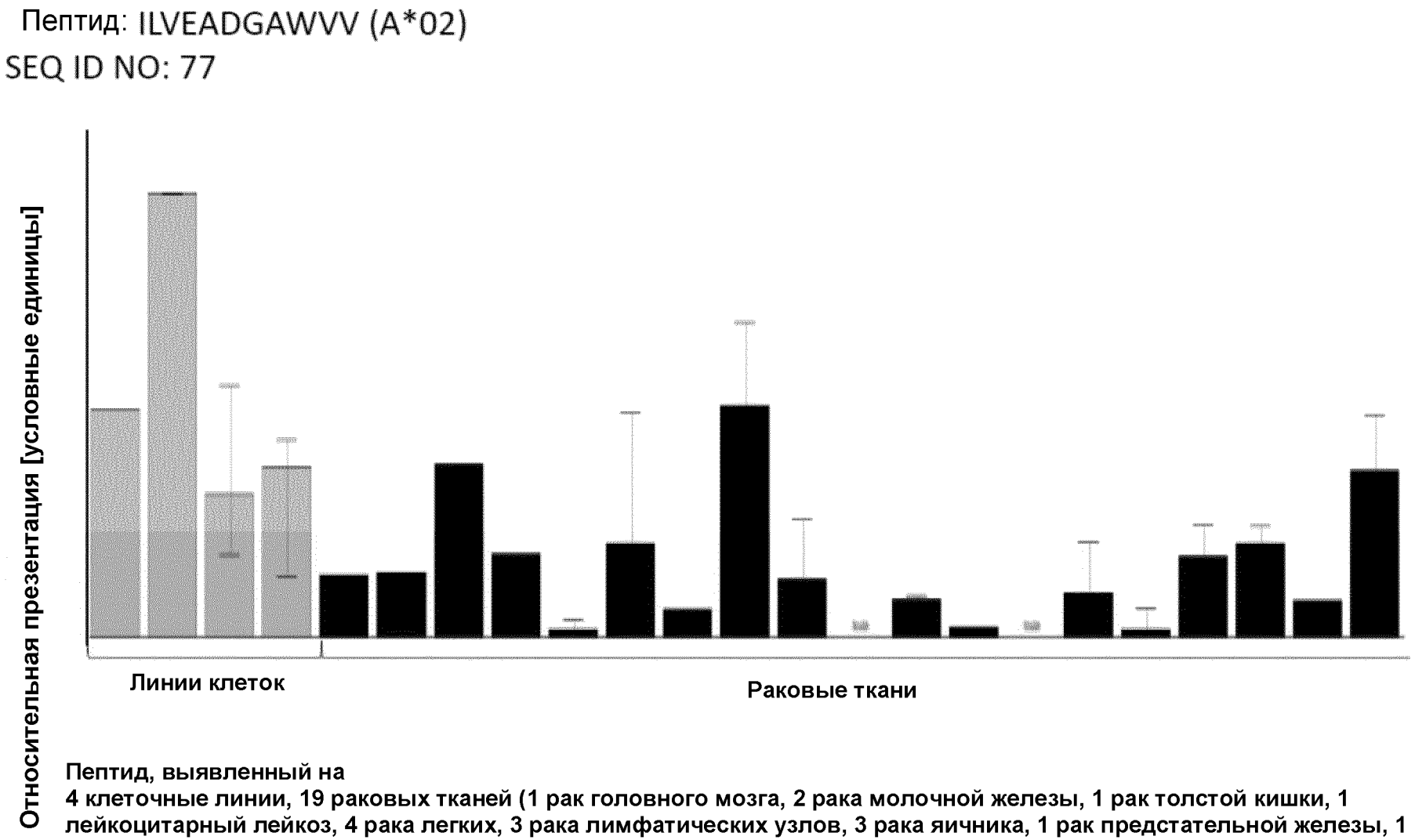

**Пептид, выявленный на 1 клеточная линия, 18 раковых тканей (2 рака головного мозга, 1 рак молочной железы, 1 рак желчного пузыря, 1 лейкоцитарный лейкоз, 2 рака печени, 7 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 2 рака яичника, 1 рак мочевого пузыря) (слева направо)**

Фигура 1Q



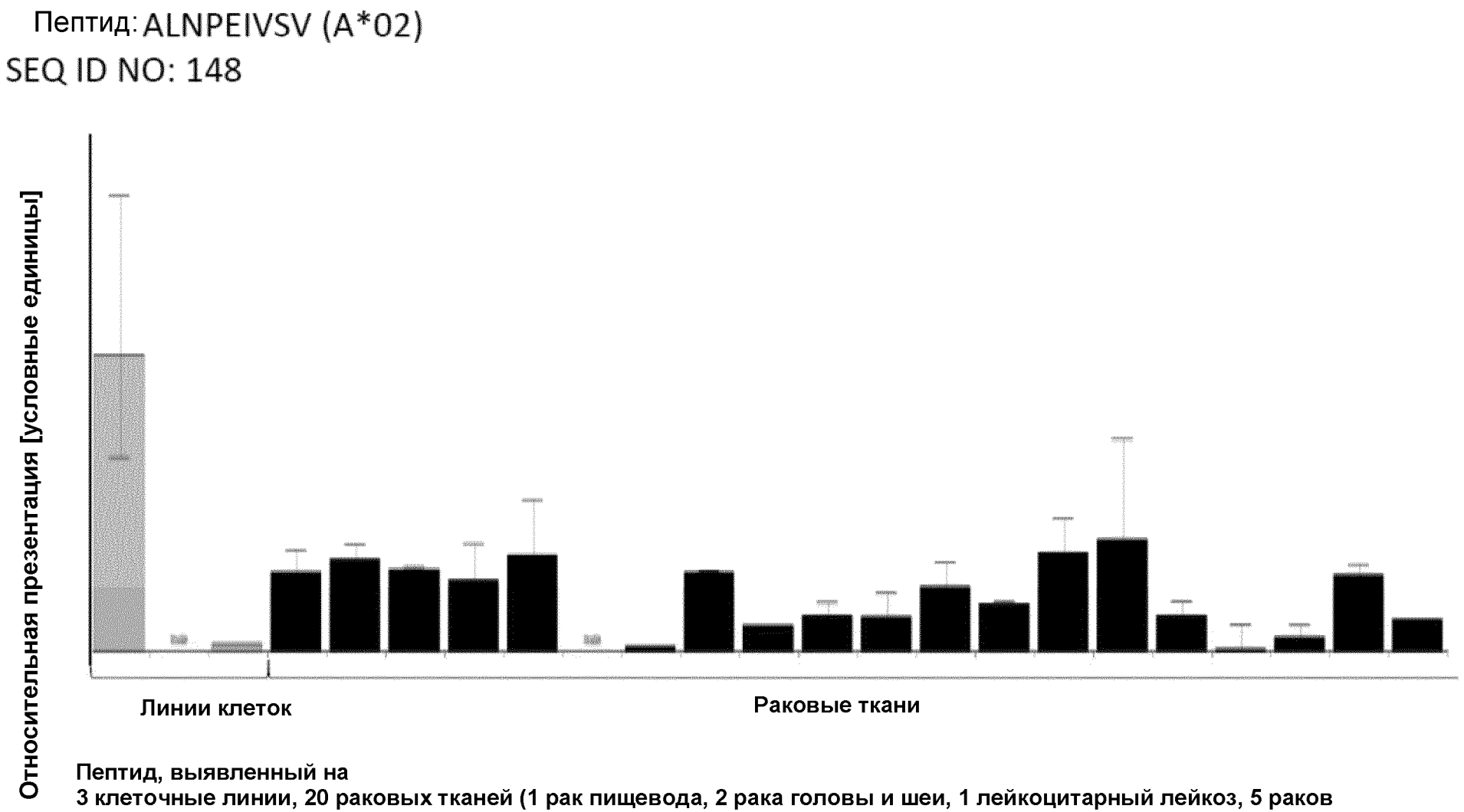

**Пептид, выявленный на**
**4 клеточные линии и первичные культуры, 32 раковые ткани (1 рак желчных протокоы, 1 рак головного мозга, 2 рака пищевода, 3 рака головы и шеи, 2 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 9 раков легких, 4 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1R



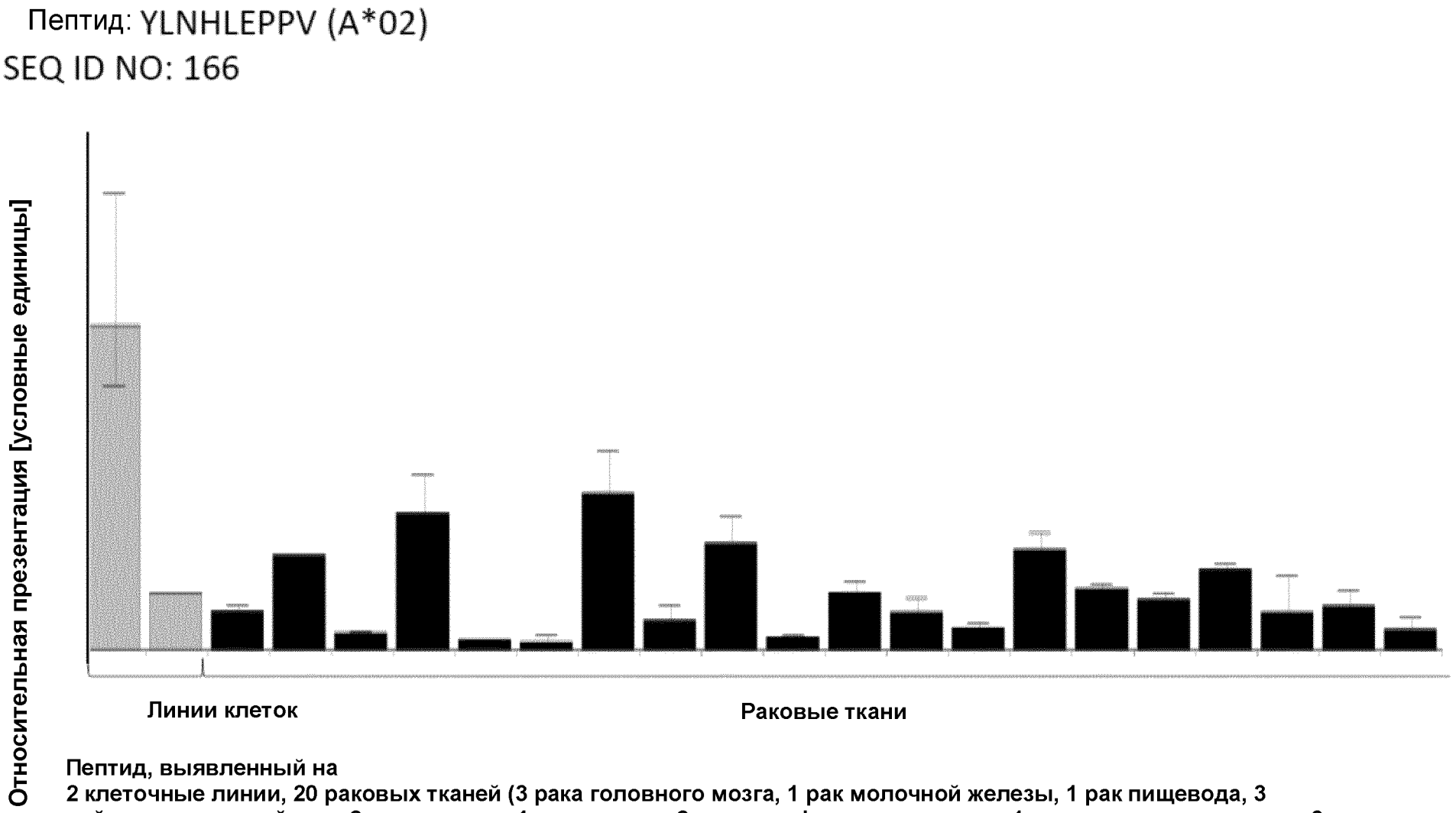

**Пептид, выявленный на**
**4 клеточные линии, 19 раковых тканей (1 рак головного мозга, 2 рака молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 лейкоцитарный лейкоз, 4 рака легких, 3 рака лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1S



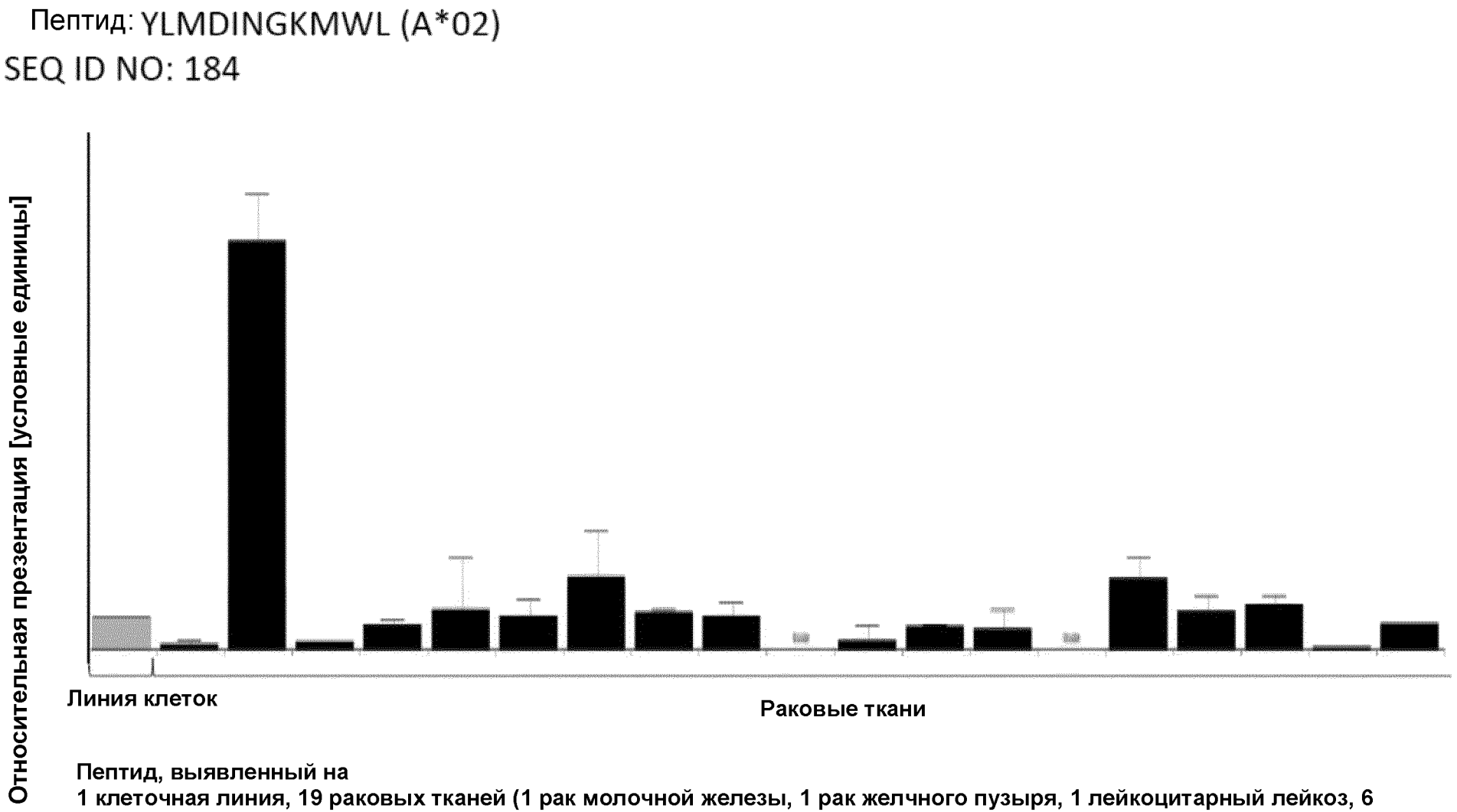

**Пептид, выявленный на**
**3 клеточные линии, 20 раковых тканей (1 рак пищевода, 2 рака головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 5 раков легких, 3 рака лимфатических узлов, 2 рака яичника, 2 рака кожи, 4 рака мочевого пузыря) (слева направо)**

Фигура 1T



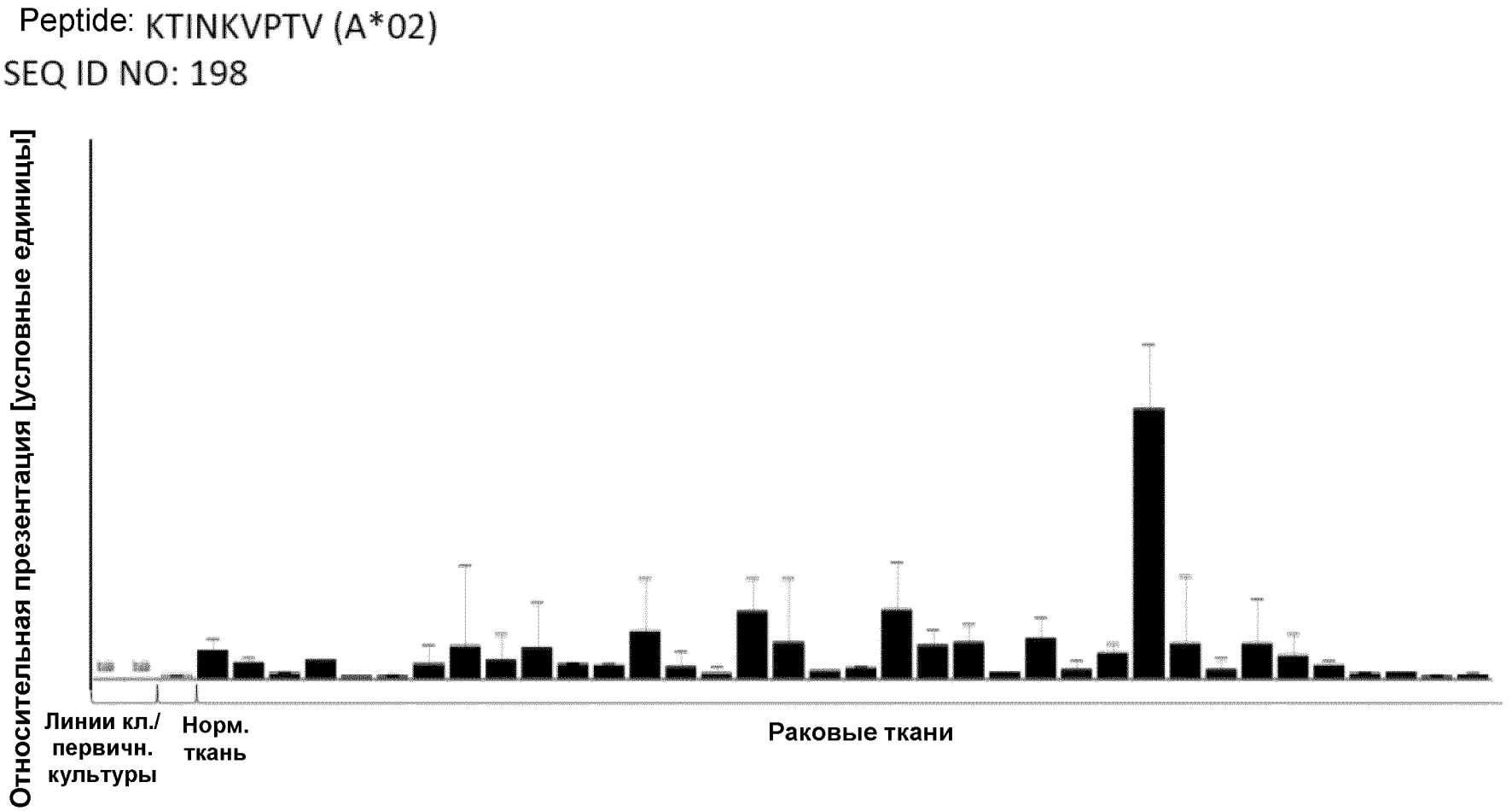

**Пептид, выявленный на 2 клеточные линии, 20 раковых тканей (3 рака головного мозга, 1 рак молочной железы, 1 рак пищевода, 3 лейкоцитарных лейкоза, 2 рака печени, 4 рака легких, 2 рака лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 3 рака яичника) (слева направо)**

Фигура 1U



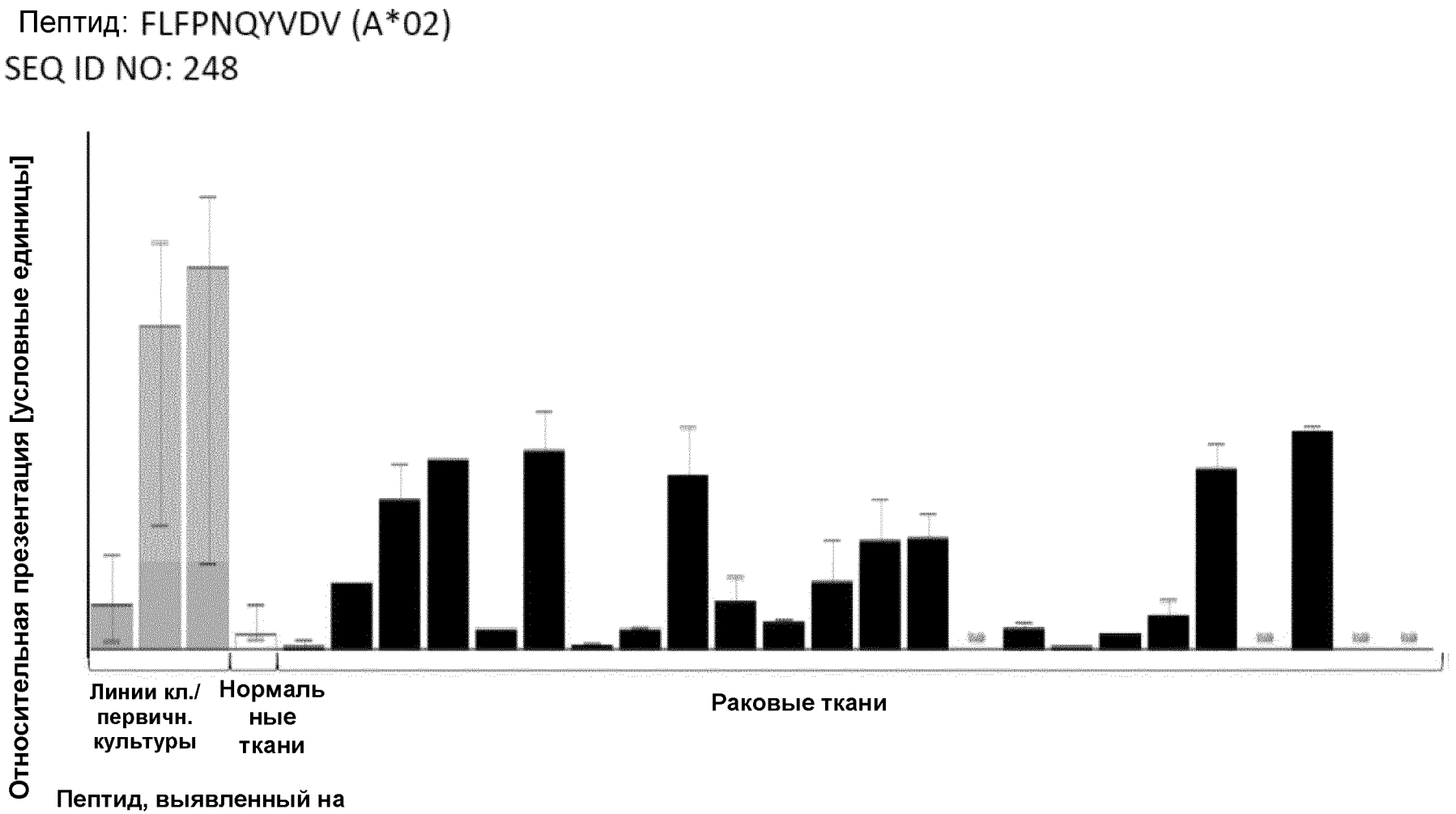

**Пептид, выявленный на**
**1 клеточная линия, 19 раковых тканей (1 рак молочной железы, 1 рак желчного пузыря, 1 лейкоцитарный лейкоз, 6 раков легких, 2 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1V



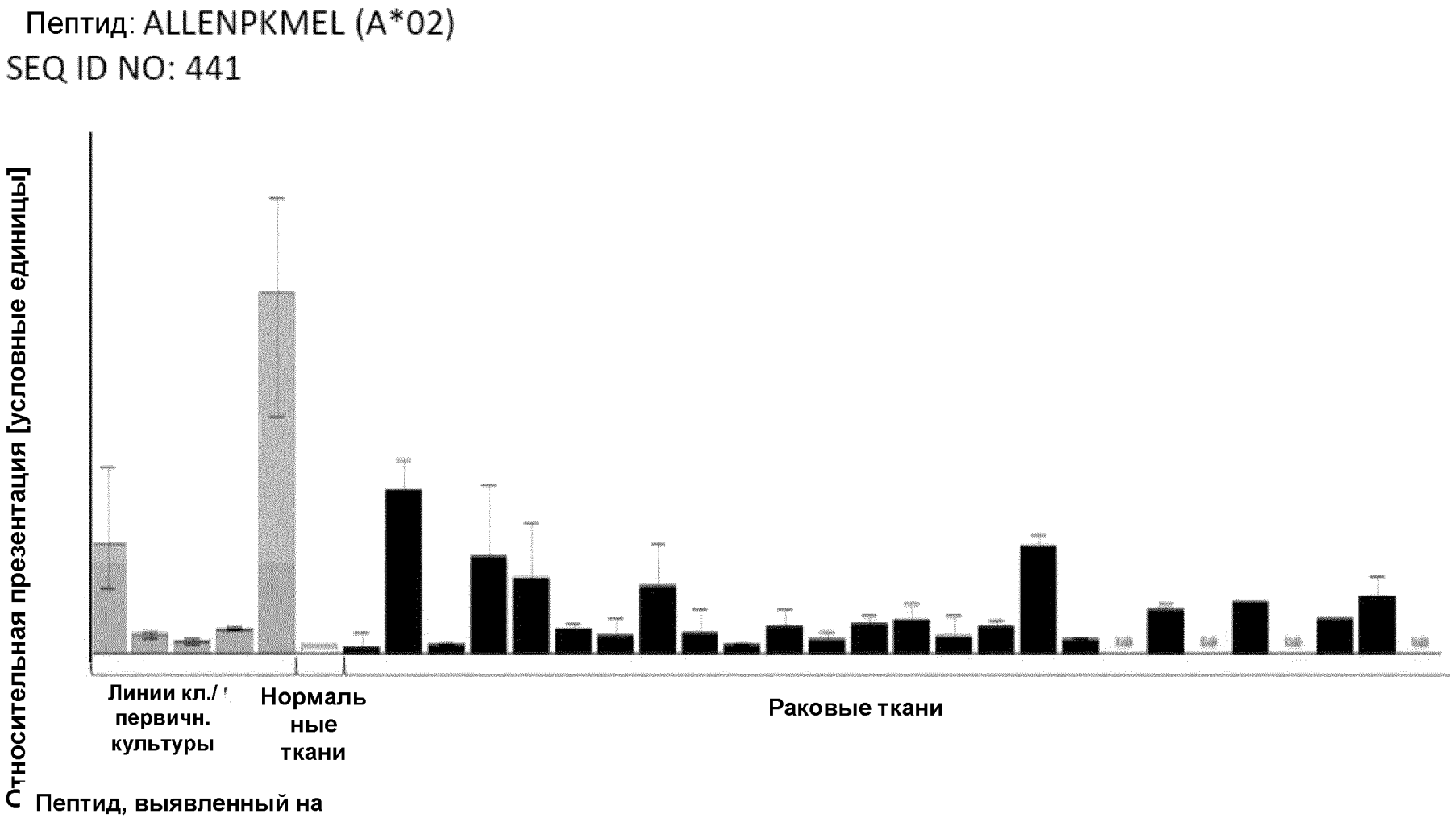

**Пептид, выявленный на**
**2 клеточные линии и первичные культуры, 1 нормальная ткань (1 легкое), 36 раковых тканей (3 рака головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака толстой кишки, 1 рак головы и шеи, 1 рак печени, 14 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 8 раков яичника, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1W



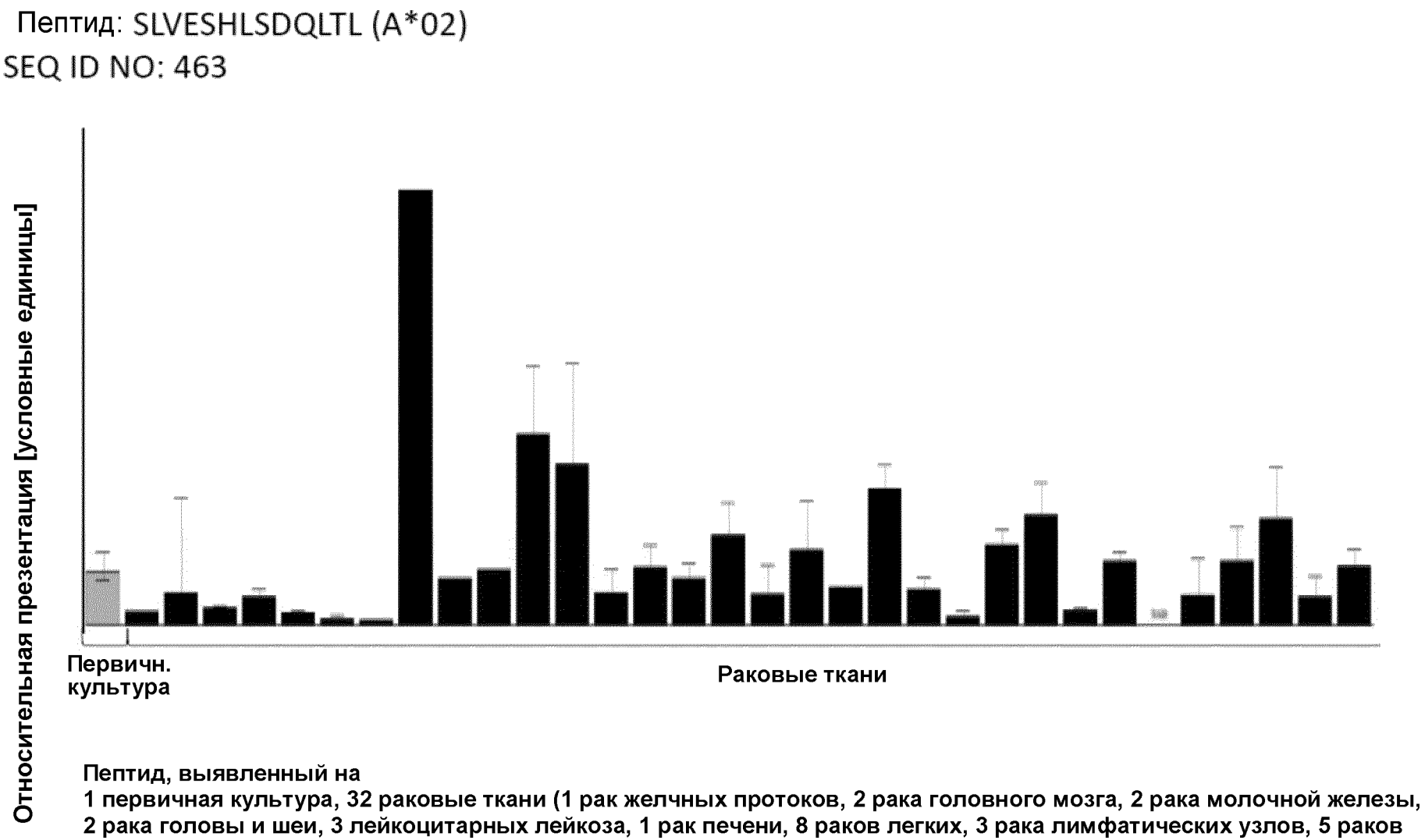

**Пептид, выявленный на 3 клеточные линии и первичные культуры, 1 нормальная ткань (1 селезенка), 24 раковые ткани (1 рак желчных протоков, 2 рака молочной железы, 2 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 9 раков легких, 2 рака лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 2 рака кожи, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1X



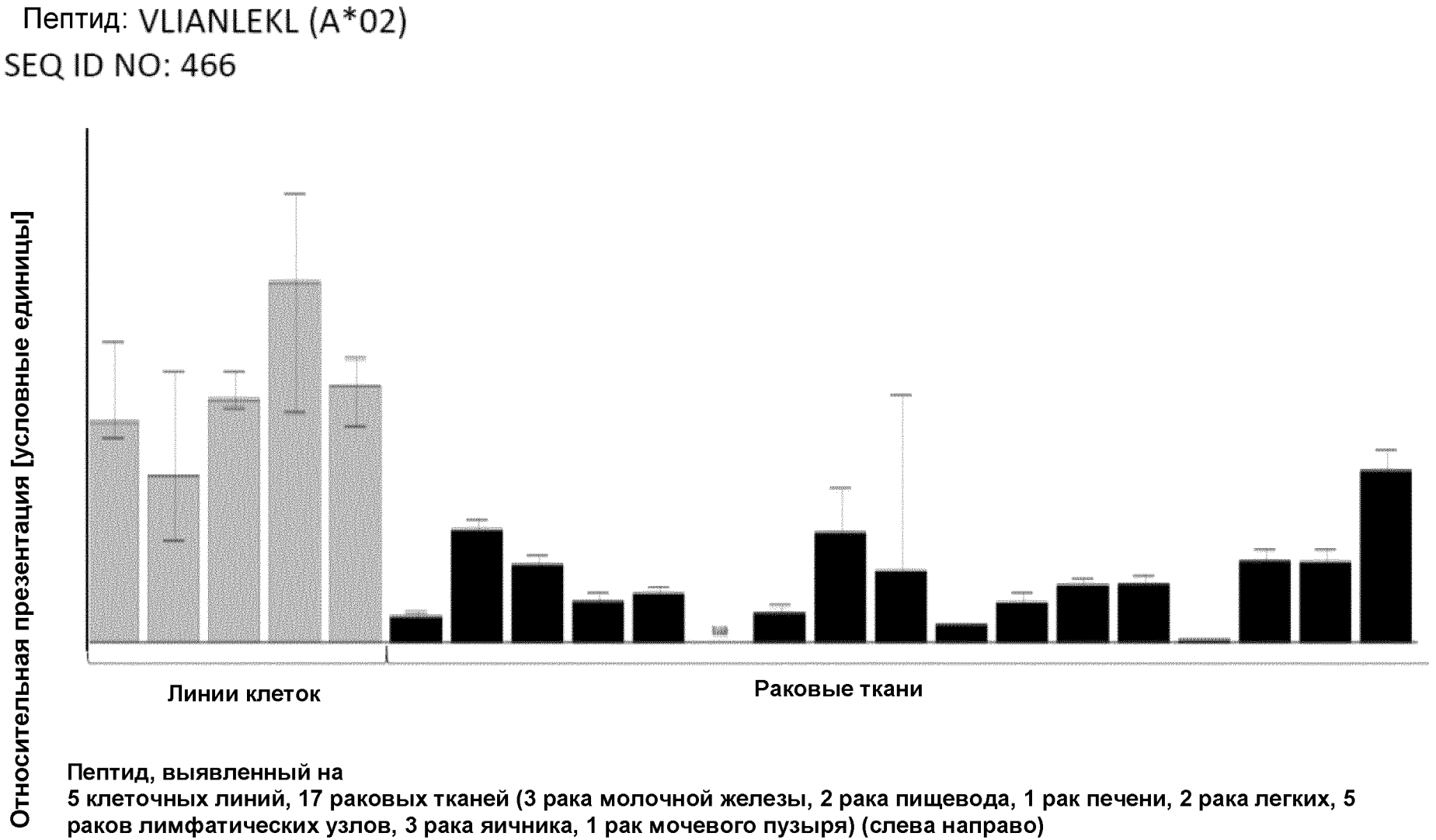

**Пептид, выявленный на 5 клеточных линий и первичных культур, 1 нормальная ткань (1 надпочечная железа), 26 раковых тканей (1 рак молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 рак пищевода, 1 рак головы и шеи, 2 рака печени, 10 раков легких, 5 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1Y



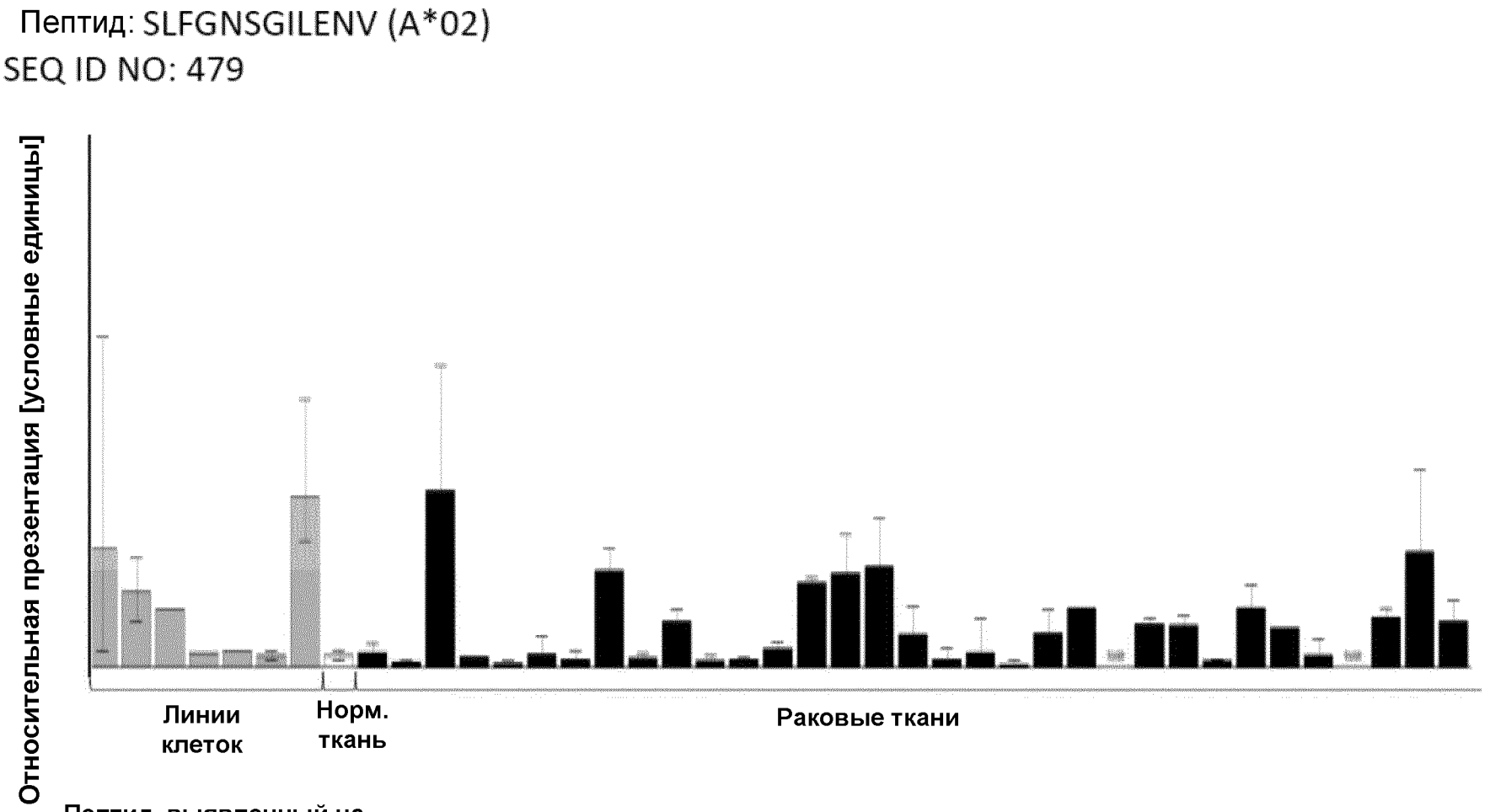

**Пептид, выявленный на**
**1 первичная культура, 32 раковые ткани (1 рак желчных протоков, 2 рака головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака головы и шеи, 3 лейкоцитарных лейкоза, 1 рак печени, 8 раков легких, 3 рака лимфатических узлов, 5 раков яичника, 2 рака кожи, 2 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1Z



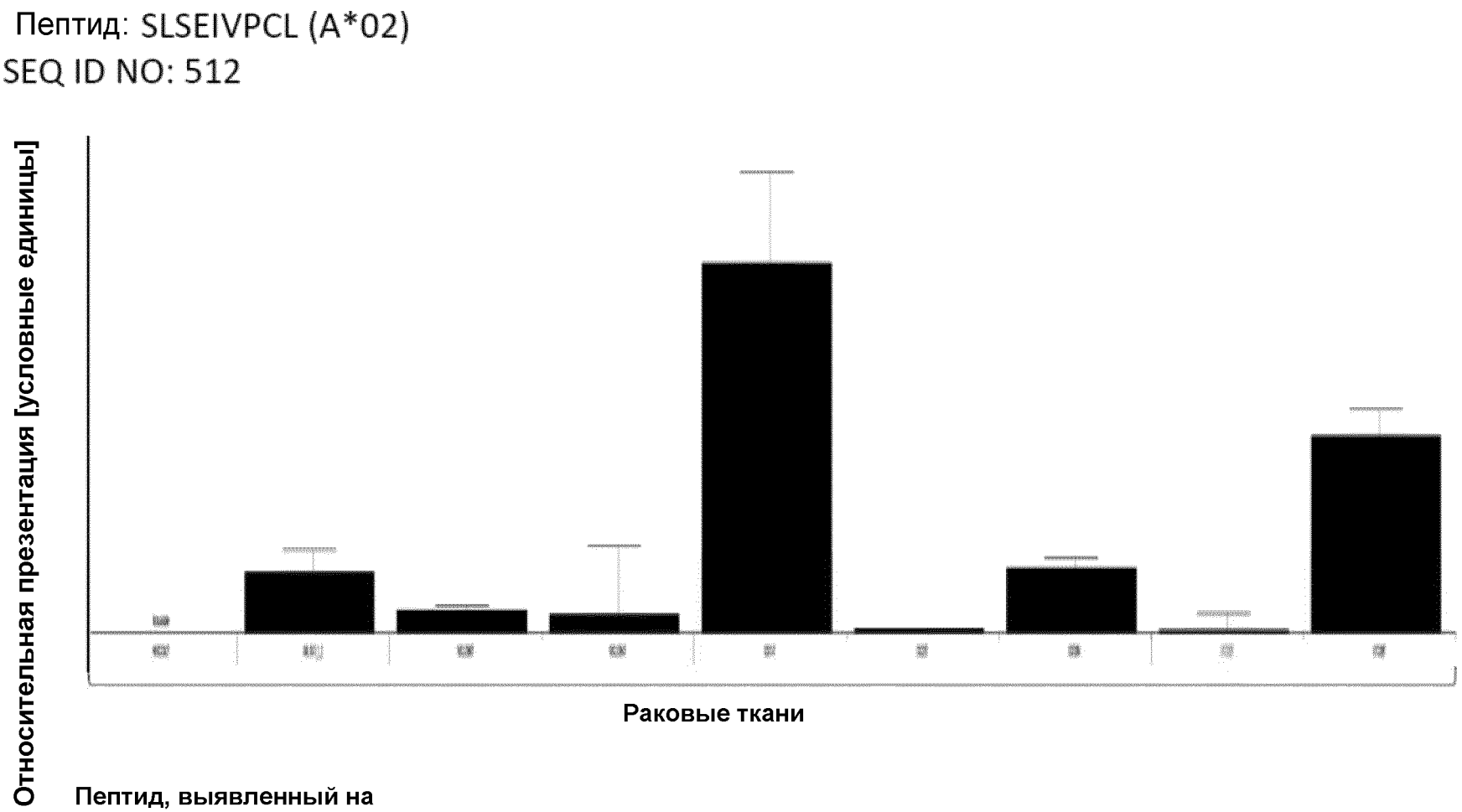

**Пептид, выявленный на 5 клеточных линий, 17 раковых тканей (3 рака молочной железы, 2 рака пищевода, 1 рак печени, 2 рака легких, 5 раков лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак мочевого пузыря) (слева направо)**

Фигура 1AA



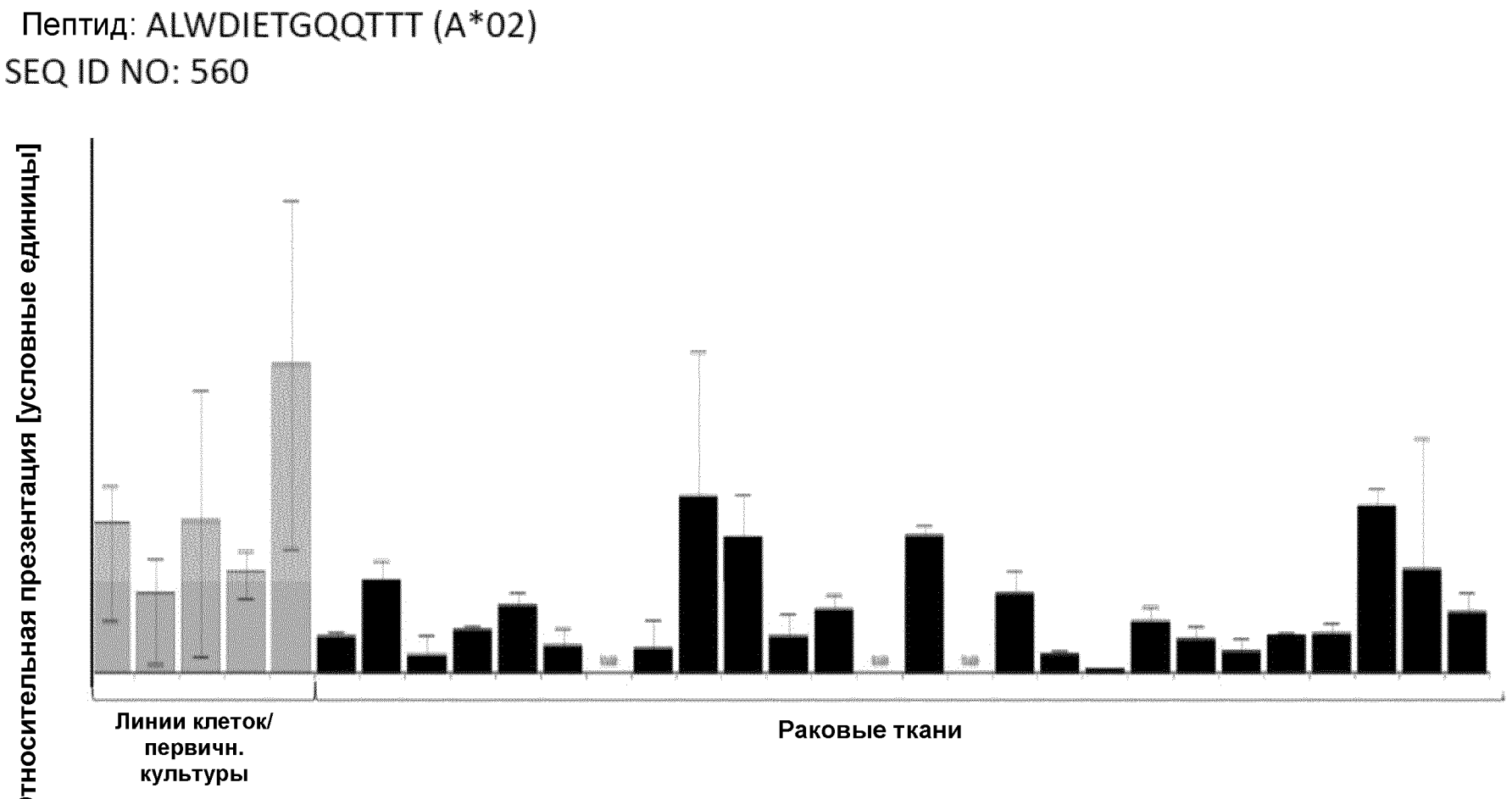

**Пептид, выявленный на 7 клеточных линий, 1 нормальная ткань (1 селезенка), 33 раковые ткани (1 рак молочной железы, 1 рак толстой кишки, 1 рак пищевода, 1 рак головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 3 рака печени, 10 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 7 раков яичника, 2 рака кожи, 3 рака мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 1AB



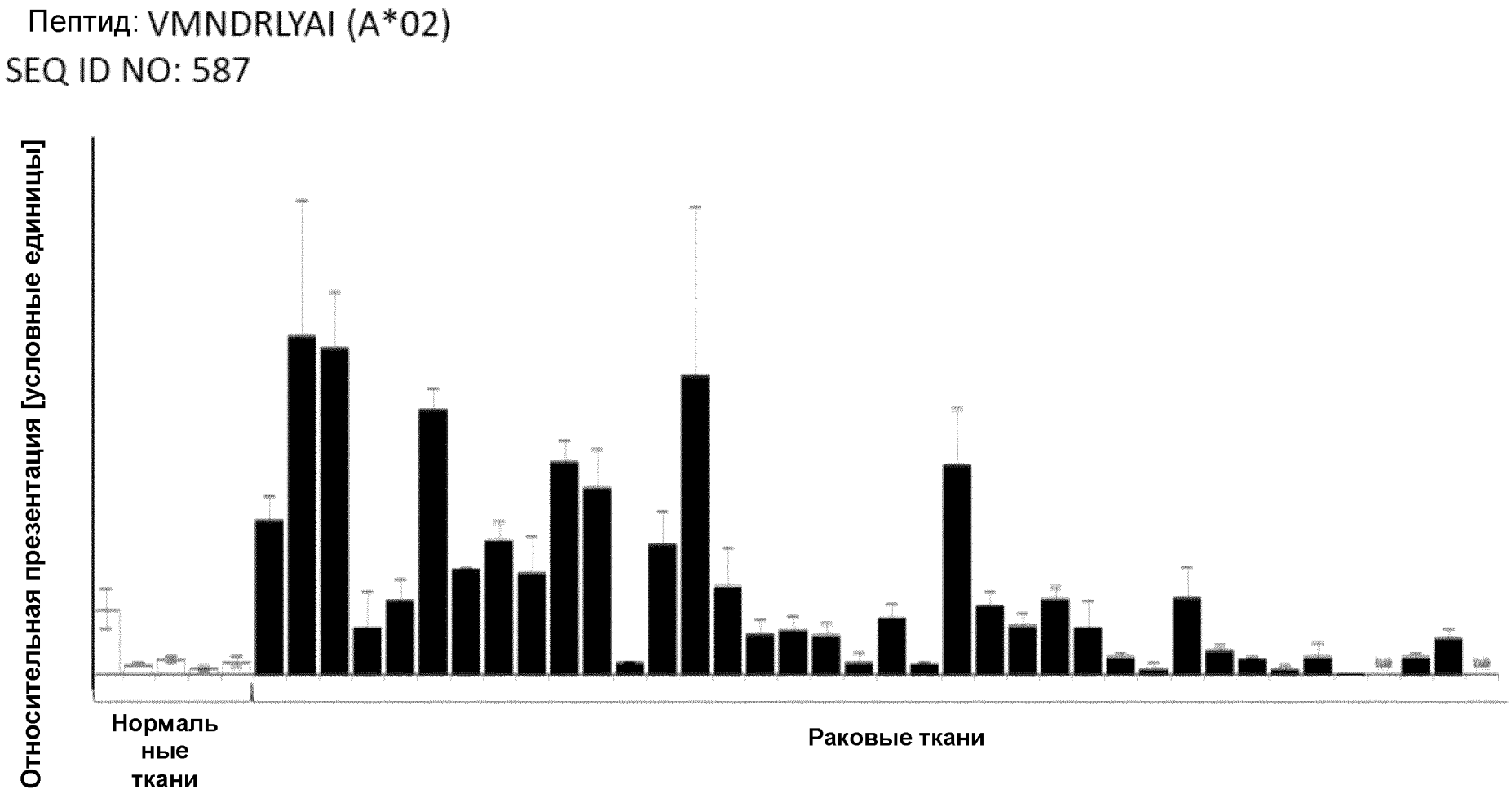

**Пептид, выявленный на**
**9 раковых тканей (1 рак головы и шеи, 2 рака легких, 1 рак миелоидных клеток, 3 рака яичника, 2 рака матки) (слева направо)**

Фигура 1AC




**Пептид, выявленный на 5 клеточных линий и первичных культур, 26 раковых тканей (1 рак головного мозга, 1 рак пищевода, 1 рак пищевода и желудка, 1 рак желчного пузыря, 2 рака головы и шеи, 1 лейкоцитарный лейкоз, 1 рак печени, 5 раков легких, 6 раков лимфатических узлов, 3 рака яичника, 1 рак предстательной железы, 1 рак кожи, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

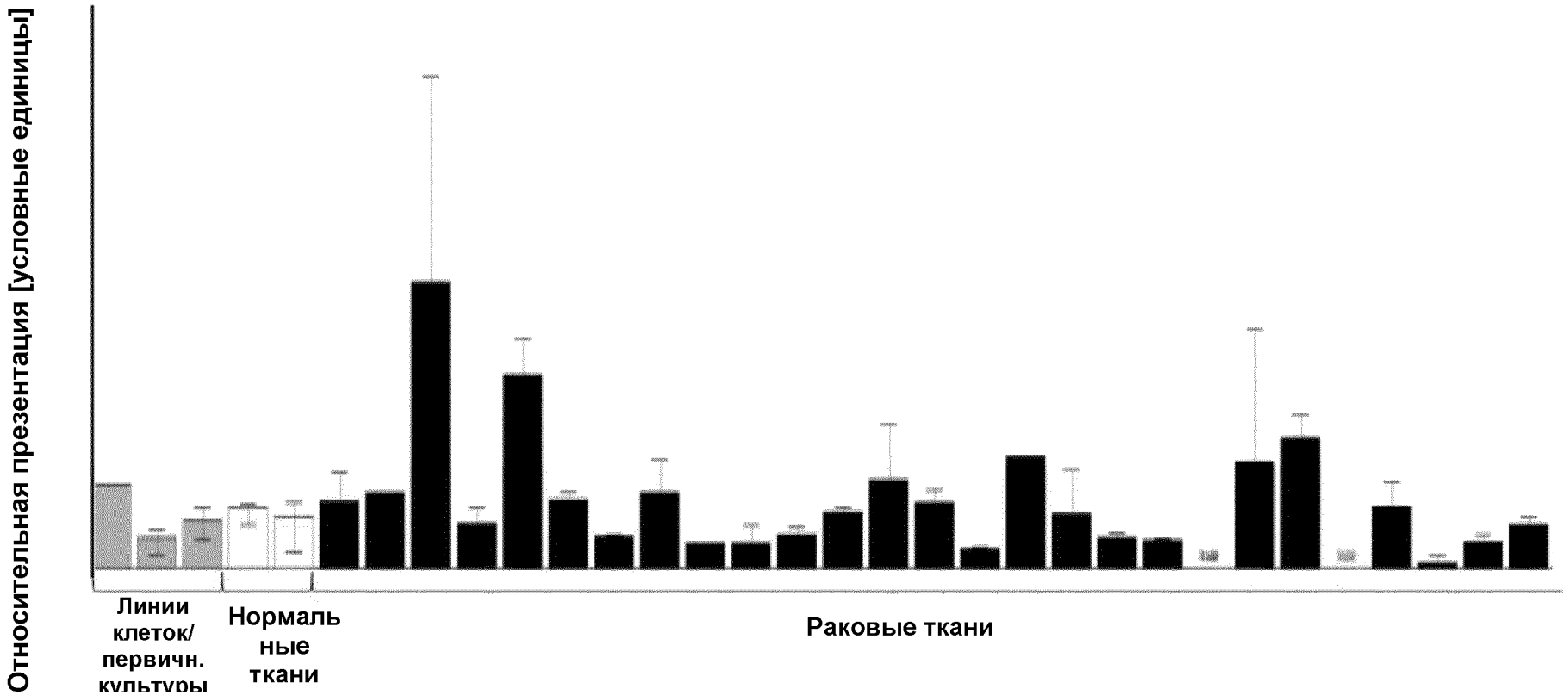
Фигура 1AD




**Пептид, выявленный на 5 нормальных тканей (1 поджелудочная железа, 3 селезенки, 1 щитовидная железа), 38 раковых тканей (14 лейкоцитарных лейкозов, 10 раков лимфатических узлов, 9 раков яичника, 1 рак предстательной железы, 4 рака матки) (слева направо)**

Фигура 1AE

Пептид: KLLNKIYEA (A*02)
SEQ ID NO: 620



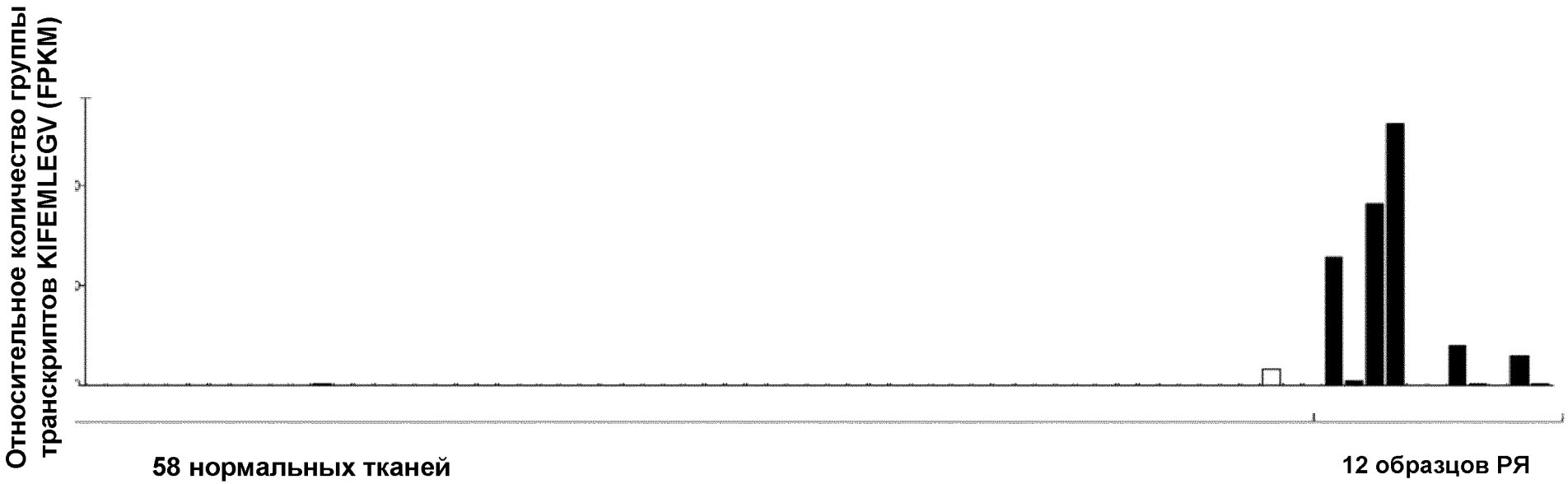

**Пептид, выявленный на 3 клеточные линии и первичные культуры, 2 нормальные ткани (1 легкое, 1 матка), 27 раковых тканей (5 раков головного мозга, 2 рака молочной железы, 2 рака пищевода, 5 раков легких, 1 рак лимфатических узлов, 1 рак миелоидных клеток, 5 раков яичника, 3 рака предстательной железы, 1 рак прямой кишки, 1 рак мочевого пузыря, 1 рак матки) (слева направо)**

Фигура 2A

Ген: CT45A1-A6

Пептид: KIFEMLEGV

Seq ID NO: 11

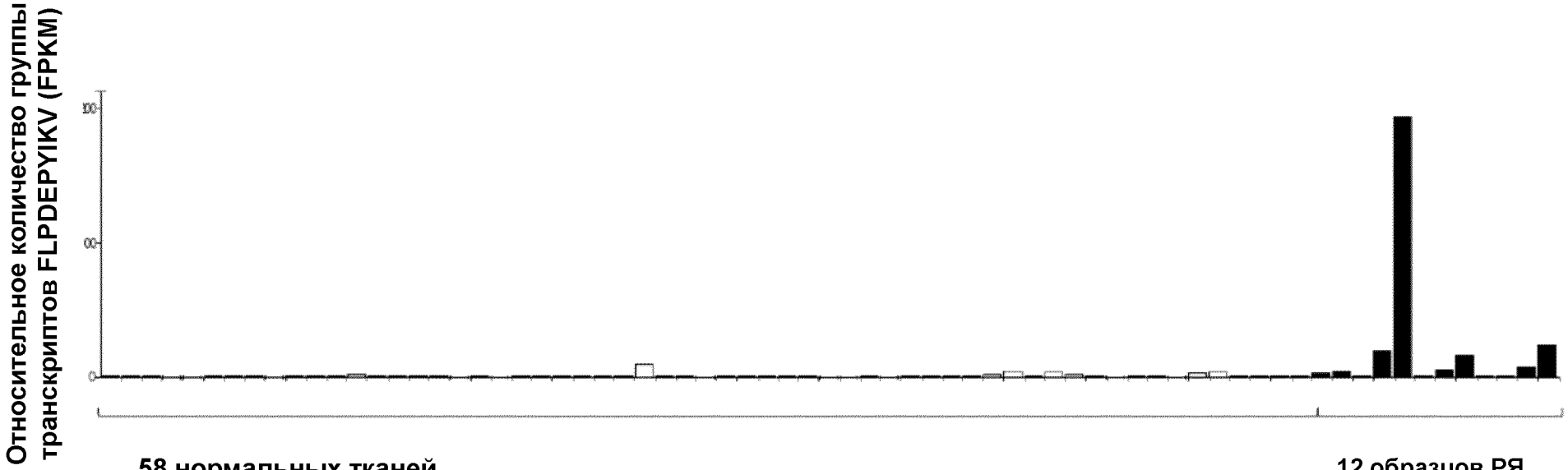


Фигура 2B

Ген: CLDN16

Пептид: FLPDEPYIKV

Seq ID No: 25

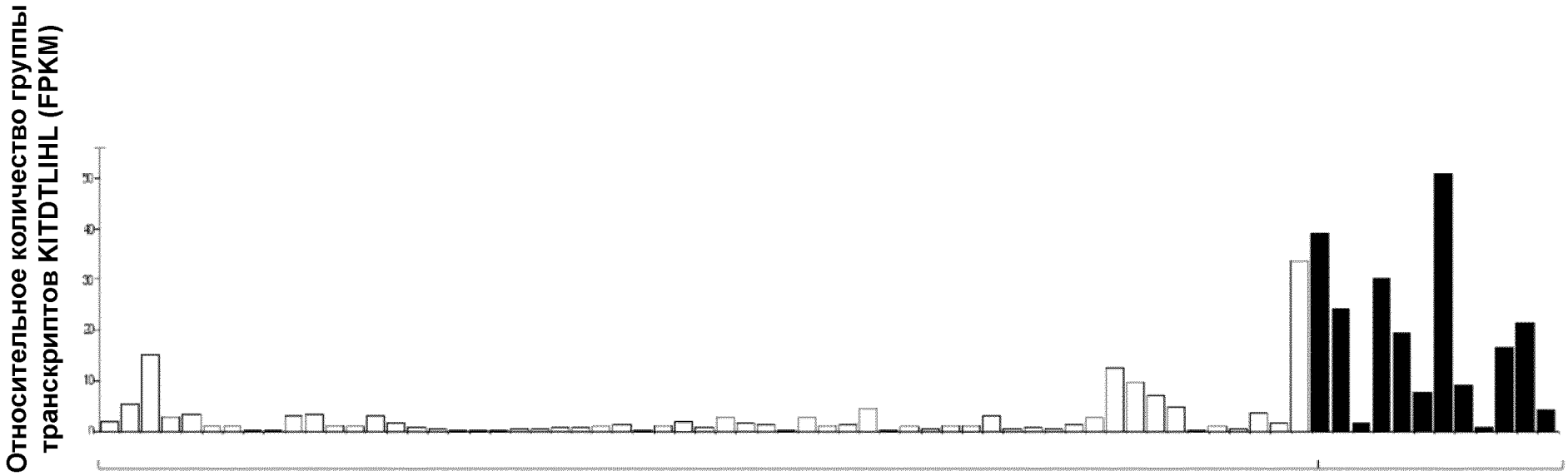


Фигура 2C

Ген: ESR1

Пептид: KITDTLIHL

Seq ID No:266




**58 нормальных тканей**

**7 артерий, 1 головной мозг, 1 сердце, 2 печени, 2 легких, 2 вены, 1 жировая ткань, 1 надпочечная железа, 4 костных мозга, 1 толстая кишка, 2 пищевода, 2 желчных пузыря, 1 почка, 6 лимфатических узлов, 1 поджелудочная железа, 1 гипофиз, 1 прямая кишка, 1 скелетная мышца, 1 кожа, 1 тонкая кишка, 1 селезенка, 1 желудок, 1 вилочковая железа, 1 щитовидная железа, 5 трахей, 1 мочевой пузырь, 1 молочная железа, 3 яичника, 3 плаценты, 1 предстательная железа, 1 семенник, 1 матка**

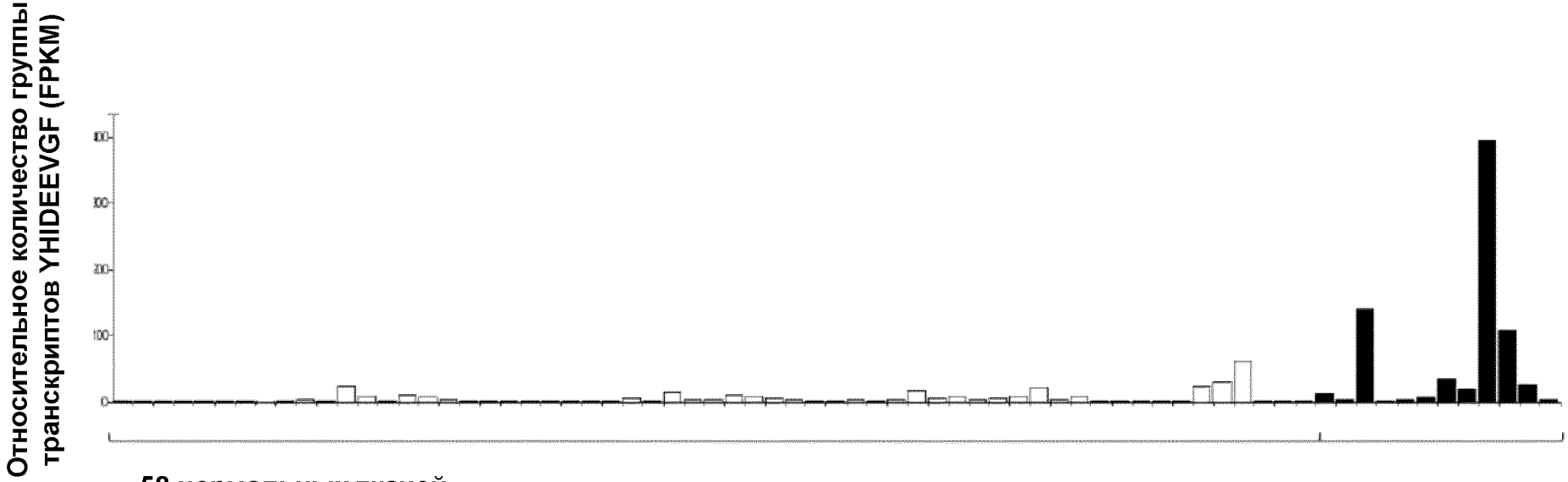
**12 образцов РЯ**

Фигура 2D

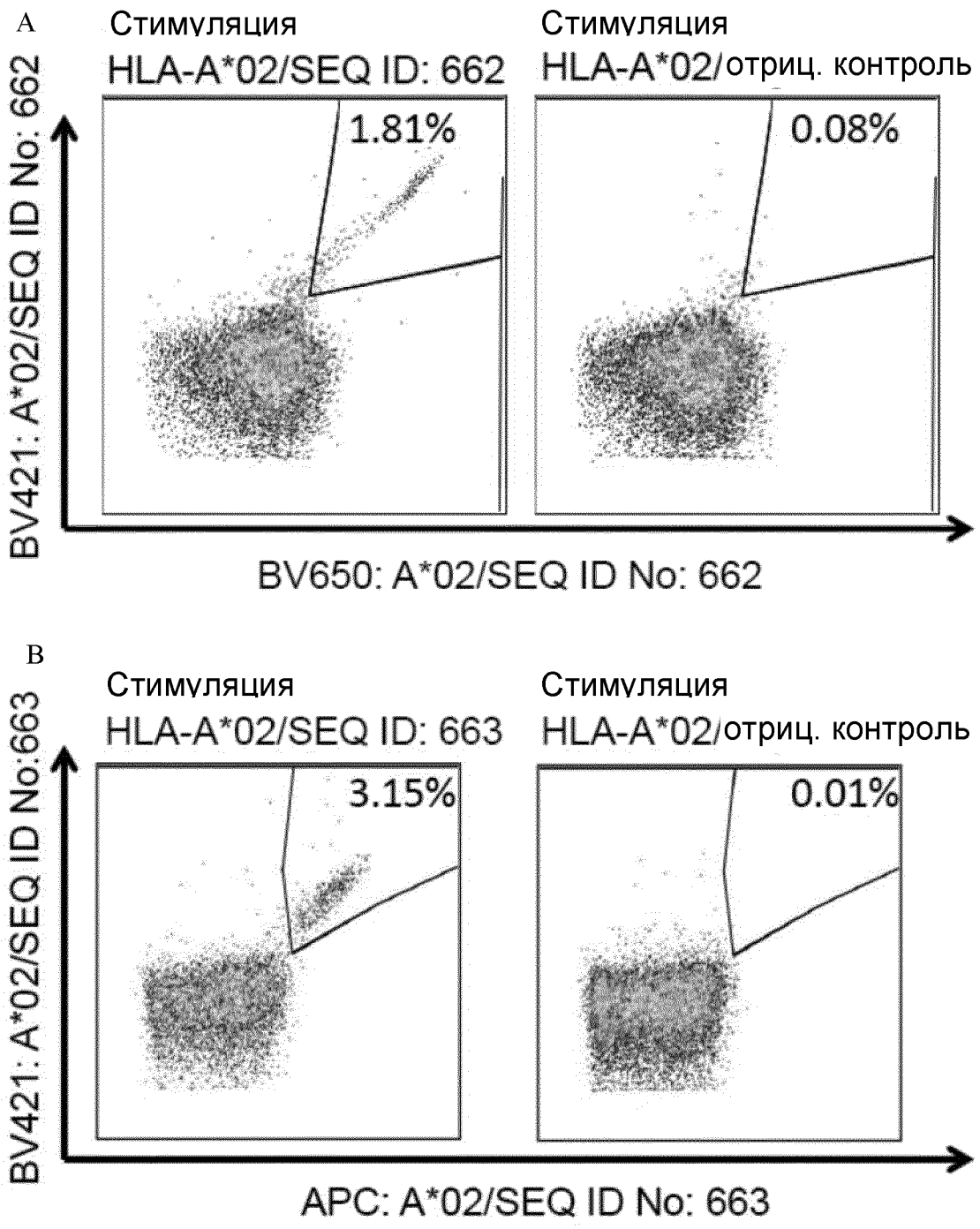
Ген: IDO1

Пептид: YHIDEEVGF

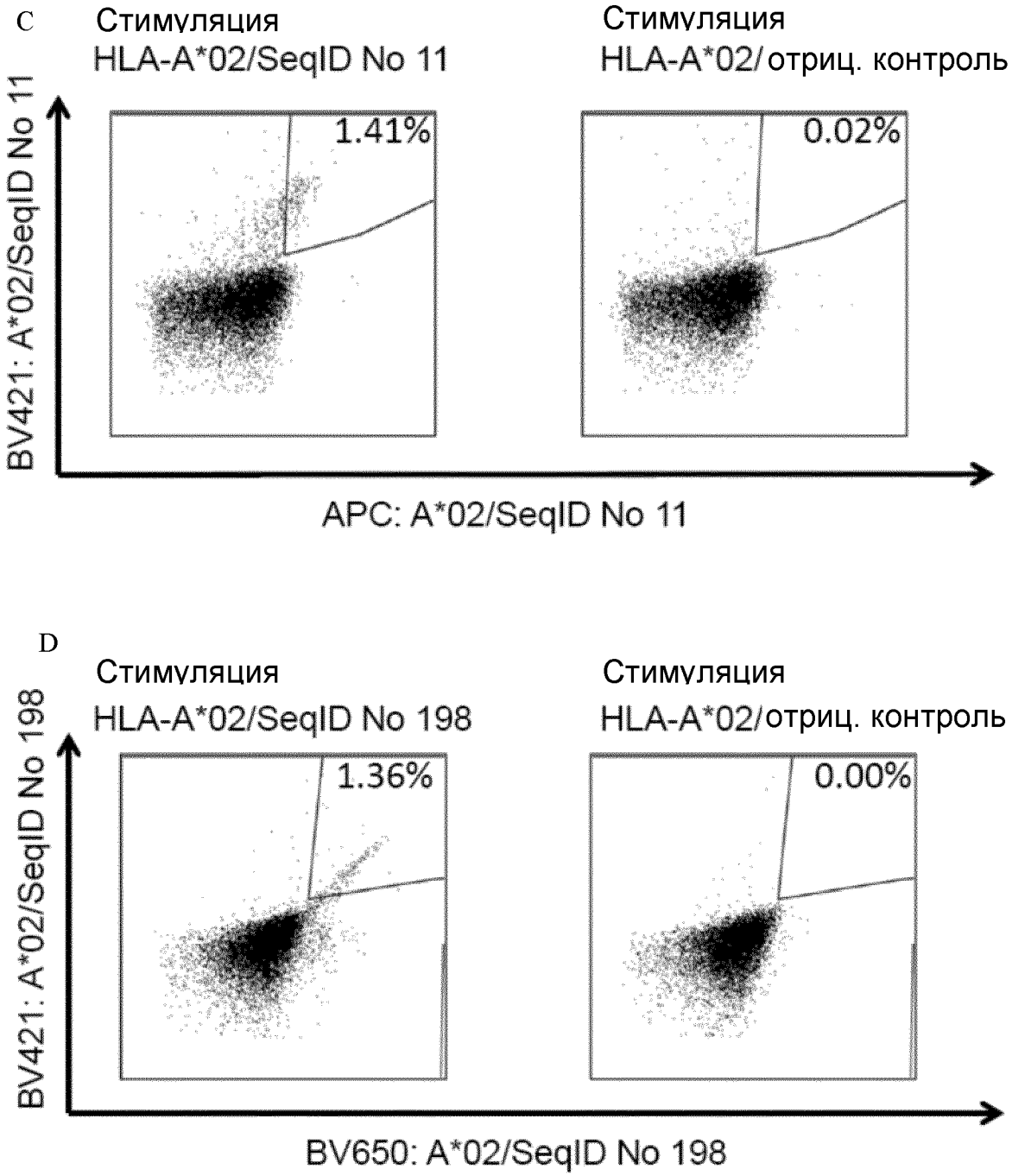
Seq ID No: 116



Фигура 3


A
Стимуляция
HLA-A*02/SEQ ID: 662
1.81%
Стимуляция
HLA-A*02/отриц. контроль
0.08%
BV421: A*02/SEQ ID No: 662
BV650: A*02/SEQ ID No: 662
B
Стимуляция
HLA-A*02/SEQ ID: 663
3.15%
Стимуляция
HLA-A*02/отриц. контроль
0.01%
BV421: A*02/SEQ ID No:663
APC: A*02/SEQ ID No: 663

Фигура 3 (продолжение)



Фигура 3 (продолжение)