(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202091645 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.11.26

(22) Дата подачи заявки
2019.01.04

(51) Int. Cl. ***C12N 15/863*** (2006.01)
C12N 15/12 (2006.01)
C12N 15/13 (2006.01)
C12N 15/37 (2006.01)
C12N 15/39 (2006.01)
C12N 15/52 (2006.01)
C12N 7/01 (2006.01)

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРТОПОКСВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ

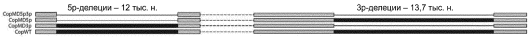
(31) **62/614,349; 62/784,371**
(32) **2018.01.05; 2018.12.21**
(33) **US**
(86) **PCT/CA2019/050014**
(87) **WO 2019/134048 2019.07.11**

(71) Заявитель:
ОТТАВА ХОСПИТЛ РИСЕРЧ ИНСТИТЬЮТ (CA); ТЁРНСТОУН БАЙОЛОДЖИКС КОРП. (US)

(72) Изобретатель:
Белл Джон К., Ле Бёф Фабрис, Хо Майкл С., Тан Мэттью Й., Пелин Эдриан, Келлер Брайан Эндрю (CA), Брайтбах Кэролайн Дж., Бёрджесс Майкл Ф., Бернштайн Стивен Х. (US)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(57) Изобретение относится к модифицированным ортопоксвирусным векторам, а также к способам их применения для лечения различных видов онкологических заболеваний. В описании представлены модифицированные ортопоксвирусные векторы, которые проявляют различные полезные терапевтические активности, включая повышенную онколитическую активность, распространение инфекции, уклонение от иммунитета, персистенцию в опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК и безопасность. Обнаруженные нами вирусы также пригодны для крупномасштабных производственных протоколов.



202091645 A1

202091645 A1

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРТОПОКСВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области иммунотерапии, например, для лечения нарушений пролиферации клеток, таких как онкологические заболевания. В частности, изобретение относится к генетически модифицированным ортопоксвирусам, а также к способам их получения и применения.

Предшествующий уровень техники

Иммунная система может быть стимулирована для идентификации опухолевых клеток и их уничтожения. Иммунотерапия с применением онколитических ортопоксвирусов - быстро развивающаяся область исследований в онкологии. Необходимы новые подходы для разработки и/или повышения селективности опухолей в отношении онколитических вирусов, чтобы максимизировать эффективность и безопасность. Эта селективность особенно важна, когда к вирусам добавляются потенциально токсичные терапевтические агенты или гены.

Хотя применение ортопоксвирусов в качестве клинических онколитических векторов является многообещающей парадигмой для лечения онкологических заболеваний, из-за токсичности, такой как поражение пациентов оспой, и иммуносупрессирующих побочных эффектов, большинство текущих клинических кандидатов показали лишь умеренный клинический успех. Существует потребность в способах создания ортопоксвирусов, которые демонстрируют более устойчивую репликацию вируса, убивают злокачественные опухолевые клетки и распространяются из точки заражения. Настоящее изобретение направлено на решение этой проблемы и предлагает решение для ограничения селективности и безопасности за счет применения модифицированного вируса осповакцины.

Сущность изобретения

В настоящем раскрытии описывается применение ортопоксвирусов для лечения онкологических заболеваний. В частности, раскрытие частично основано на неожиданно повышенной онколитической активности, распространении инфекции и результатах безопасности, полученных, когда ортопоксвирус генетически модифицирован таким образом, чтобы он содержал делеции в одном или нескольких или всех следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F, B ORF G, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. Генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, вирусы

Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированная осповакцина Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L- IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), которые демонстрируют мутации в одном или нескольких или всех этих генах, могут проявлять ряд полезных свойств, таких как улучшенная онколитическая способность, репликация в опухолях, инфекционность, уклонение от иммунитета, персистенция в опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК и/или пригодность для крупномасштабного производства. В настоящем описании описываются ортопоксвирусы, дополнительно генетически модифицированные для содержания делеций в гене B8R. В различных воплощениях, раскрытых ниже, изобретение может включать или не включать делецию гена B8R. В различных воплощениях модифицированный ортопоксвирус экспрессирует, по меньшей мере, один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и анти- CTLA4 антитело.

В первом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. , 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из числа генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В любом из воплощений, раскрытых в настоящем документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию гена B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4 или 5 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. . В

некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase. В некоторых воплощениях ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета. В некоторых воплощениях изобретения ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает

геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор IL-1-бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор бета-IL-1, представляет собой B16R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D. В некоторых воплощениях ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем в геноме рекомбинантного ортопоксвируса есть делеция, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию как минимум 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где в геноме рекомбинантного ортопоксвируса есть делеция, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок. В

некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего моноглицеридлипазу.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB. В некоторых воплощениях гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, в котором геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3 или 4 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно включает делецию B8R.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет

делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы генов инвертированных концевых повторов (ITR), состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 генов, каждый независимо выбран из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм вируса осповакцины Copenhagen.

В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген. В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, так что этой делеции достаточно, чтобы ген стал нефункциональным, например, при введении в клетку-хозяин.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30 настоящего описания. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты. В

некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, могут быть полноразмерными антителами или фрагментами антител, такими как моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, приматизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, домен двухвариабельного иммуноглобулина, моновалентное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, одноцепочечная молекула Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, доменное антитело, фрагмент Fv, фрагмент Fab, F(ab')2 и тандемный scFv (taFv). В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более CDR, ковалентно связанных друг с другом, например, амидной связью, тиоэфирной связью, углерод-углеродной связью или дисульфидным

мостиком, или линкером, таким как линкер, описанный в данном документе. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный полипептид. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет изотип, выбранный из группы, состоящей из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин. В некоторых воплощениях интерлейкин (IL) выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12. p40, IL-12, p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3 (лиганда Flt3), лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и гуаниладенилатциклазы (cGAS). В некоторых воплощениях цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 гена, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где

рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4 или 5 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase. В некоторых воплощениях ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета. В некоторых воплощениях изобретения ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор бета-IL-1, представляет собой B16R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D. В некоторых воплощениях ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет

собой K2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB. В некоторых воплощениях гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет

делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 3 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 3 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В некоторых воплощениях вектор имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3 или 4 генов, выбранных из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В некоторых воплощениях делеция включает каждую из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 генов, каждый независимо выбран из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и

B29R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях ортопоксвирус представляет собой вирус осповакцины.

В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм вируса осповакцины Copenhagen.

В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген. В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, так что этой делеции достаточно, чтобы ген стал нефункциональным, например, при введении в клетку-хозяин.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30 настоящего описания. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает

brachyury или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Как описано выше, описанные в данном документе антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть полноразмерными антителами или фрагментами антител, такими как моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, приматизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, домен двухвариабельного иммуноглобулина, моновалентное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, одноцепочечная молекула Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, доменное антитело, фрагмент Fv, фрагмент Fab, F(ab')2 и тандемный scFv (taFv). В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более CDR, ковалентно связанных друг с другом, например, амидной связью, тиоэфирной связью, углерод-углеродной связью или дисульфидным мостиком, или линкером, такой как линкер, описанный в данном документе. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный полипептид. В

некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет изотип, выбранный из группы, состоящей из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин. В некоторых воплощениях интерлейкин (IL) выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12. p40, IL-12, p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3 (лиганда Flt3), лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и гуаниладенилатциклазы (cGAS). В некоторых воплощениях цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В некоторых воплощениях при контакте популяции клеток млекопитающих (например, человеческих клеток, таких как человеческие злокачественные опухолевые клетки) с нуклеиновой кислотой или рекомбинантным ортопоксвирусным вектором, клетки демонстрируют повышенное образование синцитий по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, путем визуального осмотра с применением методов микроскопии, описанных в данном документе или известных в данной области.

В некоторых воплощениях при контакте популяции клеток млекопитающих (например, человеческих клеток, таких как человеческие злокачественные опухолевые клетки) с нуклеиновой кислотой или рекомбинантным ортопоксвирусным вектором, клетки демонстрируют повышенное распространение ортопоксвирусного вектора по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, с применением анализов образования бляшек, описанных в данном документе

или известных в данной области.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих (например, человеческие клетки, такие как человеческие злокачественные опухолевые клетки) по сравнению с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, с применением анализов клеточной гибели, описанных в данном документе или известных в данной области.

В некоторых воплощениях клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

В другом аспекте изобретение относится к упаковочной клеточной линии, которая включает нуклеиновую кислоту или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения онкологического заболевания у пациента-млекопитающего путем введения пациенту терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора.

В некоторых воплощениях пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

В некоторых воплощениях онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легких, рака мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака яичек и рака горла.

В некоторых воплощениях онкологическое заболевание выбрано из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы,

герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши, рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту ингибитора иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1

антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту интерлейкина. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL -12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту интерферона. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту белка-представителя суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту цитокина. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему нуклеиновую кислоту или вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в данном документе, и вкладыш к упаковке, инструктирующий пользователя набора экспрессировать нуклеиновую кислоту или вектор в клетке-хозяине.

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему нуклеиновую кислоту или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в настоящем документе, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя ввести терапевтически эффективное количество нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора

млекопитающему-пациенту (например, пациенту-человеку), страдающему от онкологического заболевания, для лечения онкологического заболевания.

Определения

Используемый в данном документе термин «около» относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже описываемого значения. Например, термин «около 5 нМ» означает диапазон от 4,5 до 5,5 нМ.

Используемый в данном документе термин «антитело» (Ab) относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с конкретным антигеном или иммунологически реагирует с ним, и включает поликлональные, моноклональные, генно-инженерные и иным образом модифицированные формы антител, включая, без ограничения указанным, химерные антитела, гуманизированные антитела, гетероконъюгированные антитела (например, би-, три- и тетра-специфические антитела, диатела, триатела и тетратела) и антигенсвязывающие фрагменты антител, включая, например, фрагменты Fab', F(ab')2, Fab, Fv, rlgG и scFv. Более того, если не указано иное, термин «моноклональное антитело» (mAb) предназначен для включения как интактных молекул, так и фрагментов антител (таких как, например, фрагменты Fab и F(ab')2), которые способны специфически связывается с целевым белком. Фрагменты Fab и F(ab')2 лишены Fc-фрагмента интактного антитела, быстрее выводятся из кровотока животного и могут иметь меньшее неспецифическое связывание с тканью, чем интактное антитело (см. Wahl et al., J. Nucl. Med. 24: 316, 1 983; включено в данный документ ссылкой).

Термин «антигенсвязывающий фрагмент» в контексте настоящего описания относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном-мишенью. Антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Фрагменты антител могут представлять собой Fab, F(ab')2, scFv, SMIP, диатело, триатело, аффитело, нанотело, аптамер или доменное антитело. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают, без ограничения указанным: (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')2, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) dAb, включающий домены VH и VL; (vi) фрагмент dAb (Ward et al., Nature 341: 544-546, 1 989), который состоит из домена VH; (vii) dAb, который состоит из домена VH или VL; (viii) выделенная область, определяющая комплементарность (CDR); и (ix) комбинация двух или более выделенных CDR, которые

необязательно могут быть соединены синтетическим линкером. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с помощью рекомбинантных способов с помощью линкера, который позволяет им быть в виде единой белковой цепи, в которой области VL и VH образуют пары с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al., Science 242: 423-426, 1988, и Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883, 1988). Эти фрагменты антител могут быть получены с применением обычных методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты могут быть проверены на пригодность таким же образом, что и интактные антитела. Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены методами рекомбинантных ДНК, ферментативным или химическим расщеплением интактных иммуноглобулинов или, в некоторых воплощениях, процедурами химического синтеза пептидов, известными в данной области.

Используемый в данном документе термин «биспецифические антитела» относится к моноклональным, часто человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностями связывания, по меньшей мере, с двумя разными антигенами.

В контексте настоящего описания термины «клетка», «клеточная линия» и «культура клеток» могут использоваться взаимозаменяемо. Все эти термины также включают их потомство, которым являются все последующие поколения. Понятно, что все потомство не может быть идентичным из-за преднамеренных или случайных мутаций.

Используемый в данном документе термин «химерное» антитело относится к антителу, имеющему вариабельные последовательности, полученные из иммуноглобулина одного исходного организма, такого как крыса или мышь, и константные области, полученные из иммуноглобулина другого организма (например, человека). Способы получения химерных антител известны в данной области. См., например, Morrison, 1985, Science 229 (4719): 1202-7; Oi et al., 1986, BioTechniques 4: 214-221; Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202; Пат. США No. 5807715; 4816567; и 4,816,397; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «область, определяющая комплементарность» (CDR) относится к гипервариабельной области, обнаруженной как в легкой цепи, так и в вариабельных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные части вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Как понятно в данной области, положения аминокислот, которые определяют гипервариабельную область антитела, могут варьировать в зависимости от контекста и различных определений, известных в данной области. Некоторые положения в вариабельном домене

можно рассматривать как гибридные гипервариабельные положения в том смысле, что эти положения могут считаться находящимися внутри гипервариабельной области согласно одному набору критериев, в то время как считаться находящимися за пределами гипервариабельной области согласно другому набору критериев. Одно или несколько из этих положений также можно найти в расширенных гипервариабельных областях. Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре каркасных области, которые в основном принимают конфигурацию β-складок, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, которые соединяют, а в некоторых случаях образуют часть структуры β-складок. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью областей FR в порядке FR1 -CDR1 -FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 и, вместе с CDR из других цепей антитела, вносят вклад в формирование целевого связывания. сайт антител (см. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987; включено в данный документ ссылкой).

В данном контексте нумерация аминокислотных остатков иммуноглобулинов выполняется в соответствии с системой нумерации аминокислотных остатков иммуноглобулинов Kabat et al, если не указано иное.

Используемые в данном документе термины «консервативная мутация», «консервативная замена» или «консервативная аминокислотная замена» относятся к замене одной или нескольких аминокислот на одну или несколько разных аминокислот, которые проявляют аналогичные физико-химические свойства, такие как полярность, электростатический заряд и стерический объем. Эти свойства суммированы для каждой из двадцати природных аминокислот в таблице 1 ниже. Из этой таблицы следует, что семейства консервативных аминокислот включают (i) G, A, V, L и I; (ii) D и E; (iii) C, S и T; (iv) H, K и R; (v) N и Q; и (vi) F, Y и W. Консервативная мутация или замена, таким образом, представляет собой такую мутацию, при которой одна аминокислота заменяется представителем того же семейства аминокислот (например, замена Ser на Thr или Lys на Arg).

Таблица 1 Типичные физико-химические свойства встречающихся в природе аминокислот

Аминокислота	3 буквенный код	1 буквенный код	Полярность боковой цепи	Электростатический характер при физиологическом pH (7,4)	Стерический объем†
Аланин	Ala	A	неполярная	нейтральный	малый
Аргинин	Arg	R	полярная	катионный	большой
Аспарагин	Asn	N	полярная	нейтральный	промежуточный

Аминокислота	3 буквенный код	1 буквенный код	Полярность боковой цепи	Электростатический характер при физиологическом pH (7,4)	Стерический объем†
Аспарагиновая кислота	Asp	D	полярная	анионный	промежуточный
Цистеин	Cys	C	неполярная	нейтральный	промежуточный
Глутаминовая кислота	Glu	E	полярная	анионный	промежуточный
Глутамин	Gln	Q	полярная	нейтральный	промежуточный
Глицин	Gly	G	неполярная	нейтральный	малый
Гистидин	His	H	полярная	нейтральная и катионная формы в равновесии при pH 7,4	большой
Изолейцин	Ile	I	неполярная	нейтральный	большой
Лейцин	Leu	L	неполярная	нейтральный	большой
Лизин	Lys	K	полярная	катионный	большой
Метионин	Met	M	неполярная	нейтральный	большой
Фенилаланин	Phe	F	неполярная	нейтральный	большой
Пролин	Pro	P	non-полярная	нейтральный	промежуточный
Серин	Ser	S	полярная	нейтральный	малый
Треонин	Thr	T	полярная	нейтральный	промежуточный
Триптофан	Trp	W	неполярная	нейтральный	огромный
Тирозин	Tyr	Y	полярная	нейтральный	большой
Валин	Val	V	неполярная	нейтральный	промежуточный
†на основании объемв в A^3: 50-100 – это малый, 100-150 – это промежуточный,					
150-200 – это большой, и >200 – это огромный					

Используемые в данном документе термины «удалять», «делеция» и т.п. относятся к модификациям гена или регуляторного элемента, связанного с ним или функционально связанного с ним (например, сайта связывания фактора транскрипции, такого как промотор или энхансерный элемент), которые удаляют ген или иным образом делают ген нефункциональным. Типичные делеции, как описано в данном документе, включают полное удаление нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес ген, от стартового кодона до стоп-кодона целевого гена. Другие примеры делеций, как описано в данном документе, включают удаление части нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой ген (например, одного или нескольких кодонов или их части, например, делеция одного нуклеотида), так что при экспрессии частично - удаленного целевого гена, продукт является нефункциональным или менее функциональным, чем форма целевого гена дикого типа. Примеры делеций, как описано в данном документе, включают удаление всего или части регуляторного элемента(ов), связанного с представляющим интерес геном, например, всей или части нуклеиновой кислоты промотора и/или энхансера, которые регулируют экспрессию целевого гена.

Используемый в данном документе термин «дериватизированные антитела»

относится к антителам, которые модифицированы химической реакцией таким образом, чтобы расщеплять остатки или добавлять химические фрагменты, не являющиеся нативными для выделенного антитела. Дериватизированные антитела можно получить путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации путем добавления известных химических защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком. Любая из множества химических модификаций может быть проведена известными методами, включая, без ограничения указанным, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. с применением установленных процедур. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неприродных аминокислот, например, с применением технологии супрессии янтарь-кодона (см., например, патент США № 6964859; включенный в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «диатела» относится к бивалентным антителам, содержащим две полипептидные цепи, в которых каждая полипептидная цепь включает домены VH и VL, соединенные слишком коротким линкером (например, линкером, состоящим из пяти аминокислот), чтобы позволить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL в одной пептидной цепи. Эта конфигурация заставляет каждый домен спариваться с комплементарным доменом на другой полипептидной цепи с образованием гомодимерной структуры. Соответственно, термин «триатела» относится к трехвалентным антителам, содержащим три пептидных цепи, каждая из которых содержит один домен VH и один домен VL, соединенный чрезвычайно коротким линкером (например, линкером, состоящим из 1-2 аминокислот), чтобы позволить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL внутри одной пептидной цепи. Чтобы сворачиваться в их нативную структуру, пептиды, сконфигурированные таким образом, обычно тримеризуются таким образом, чтобы расположить домены VH и VL соседних пептидных цепей пространственно проксимальнее друг друга, чтобы обеспечить правильную укладку (см. Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-48, 1993; включено в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом» («DVD-lg») относится к антителу, которое объединяет мишень-связывающие вариабельные домены двух моноклональных антител через линкеры для создания четырехвалентного одиночного агента с двойным нацеливанием (Gu et al., Meth. Enzymol., 502: 25-41, 2012; включено в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «эндогенный» описывает молекулу

(например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретном месте внутри организма (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека).

Используемый в данном документе термин «экзогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретном месте внутри организма (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека). Экзогенные материалы включают те, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

Используемый в данном документе термин «каркасная область» или «область FW» включает аминокислотные остатки, которые примыкают к CDR. Остатки области FW могут присутствовать, например, в человеческих антителах, антителах грызунов (например, мышиных антителах), гуманизированных антителах, приматизированных антителах, химерных антителах, фрагментах антител (например, фрагментах Fab), фрагментах одноцепочечных антител (например, фрагменты scFv), доменах антител и биспецифических антителах, среди прочего.

Используемый в данном документе термин «гетероспецифические антитела» относится к моноклональным, предпочтительно человеческим или гуманизированным, антителам, которые обладают специфичностями связывания, по меньшей мере, с двумя разными антигенами. Традиционно рекомбинантное продуцирование гетероспецифических антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, где две тяжелые цепи имеют разную специфичность (Milstein et al., Nature 305: 537, 1983). Подобные процедуры раскрыты, например, в WO 93/08829, Пат. США No. 6210668; 6193967; 6132992; 6106833; 6 060 285; 6037453; 6010902; 5989530; 5959084; 5959083; 5932448; 5833985; 5821 333; 5807706; 5643759 5601 819; 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121: 21 0 (1986); включенных в данный документ ссылкой. Гетероспецифические антитела могут включать мутации Fc, которые обеспечивают правильную ассоциацию цепей в мультиспецифических антителах, как описано Klein et al., MAbs 4 (6): 653-663, 2012; включено в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором практически каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены CL, CH (например, CH1, CH2, CH3), шарнир (VL, VH)) в значительной степени неиммуногенен для человека, только с незначительными изменениями или вариациями последовательности. Человеческое антитело может продуцироваться в клетке человека

(например, путем рекомбинантной экспрессии) или животного, не являющимся человеком, или в прокариотической или эукариотической клетке, которая способна экспрессировать функционально перестроенные гены иммуноглобулина человека (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Кроме того, когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может включать линкерный пептид, который не обнаруживается в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, например, от двух до около восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение. Человеческие антитела могут быть получены множеством способов, известных в данной области, включая способы фагового дисплея с применением библиотек антител, полученных из последовательностей иммуноглобулинов человека. См. Пат. США № 4 444 887 и 4 716 111; и публикации PCT WO 1998/46645; WO 1998/50433; WO 1998/24893; WO 1998/16654; WO 1996/34096; WO 1996/33735; и WO 1991/10741; включенные в данный документ ссылкой. Человеческие антитела также могут быть получены с применением трансгенных мышей, которые не способны экспрессировать функциональные эндогенные иммуноглобулины, но которые могут экспрессировать гены иммуноглобулинов человека. См., например, публикации PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; Пат. США № 5413923; 5625, 126; 5633425; 5569825; 5661016; 5545806; 5814318; 5885793; 5916771; и 5939598;включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «гуманизированные» антитела относится к формам нечеловеческих (например, мышиных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулина или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')2 или другие связывающие мишень субдомены антител), которые содержат минимальные последовательности, полученные из нечеловеческого иммуноглобулина. В общем, гуманизированное антитело будет включать практически все, по меньшей мере, из одного, а обычно двух вариабельных доменов, в которых все или практически все области CDR соответствуют таковым иммуноглобулина нечеловеческого происхождения. Все или практически все области FR могут также быть участками последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело может также включать, по меньшей мере, часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Способы гуманизации антител известны в данной области. См., например, Riechmann et al., Nature 332: 323-7, 1988; Пат. США №: 5530101; 5585089; 5693761; 5693762; и 6180370 - Queen et

al; EP239400; Публикацию PCT WO 91/09967; Пат. США № 5225539; EP592106; и EP519596; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, которое получено из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу его получения.

Используемый в данном документе термин «мультиспецифические антитела» относится к антителам, которые проявляют аффинность более чем к одному антигену-мишени. Мультиспецифические антитела могут иметь структуры, подобные полноценным молекулам иммуноглобулинов, и включать области Fc, например области Fc IgG. Такие структуры могут включать, помимо прочего, IgG-Fv, lgG-(scFv)2, DVD-lg, (scFv)2-(scFv)2-Fc и (scFv)2-Fc-(scFv)2. В случае lgG-(scFv)2, scFv может быть присоединен либо к N-концу, либо к С-концу тяжелой цепи или легкой цепи. Примеры мультиспецифических молекул были рассмотрены Kontermann, 2012, mAbs 4 (2): 182-197, Yazaki et al., 2013, Protein Engineering, Design & Selection 26 (3): 1 87-1 93, и Grote et al. al., 2012, в Proetzel & Ebersbach (eds.), Antibody Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology vol. 901, chapter 16:247-263; которые включены в данный документ ссылкой. Типичные мультиспецифические молекулы, в которых отсутствуют области Fc и в которые могут быть включены антитела или фрагменты антител, включают димеры scFv (диатела), тримеры (триатела) и тетрамеры (тетратела), димеры Fab (конъюгаты адгезивных полипептидных или белковых доменов) и тримеры Fab (химически конъюгированные) описаны в Hudson and Souriau, 2003, Nature Medicine 9: 129-134; включенной в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «процент (%) идентичности последовательностей» относится к проценту аминокислотных (или нуклеиновых) остатков последовательности-кандидата, которые идентичны аминокислотным (или нуклеиновым) остаткам референсной последовательности после выравнивания последовательности и введение пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей (например, пробелы могут быть введены в одну или обе из последовательностей-кандидатов и референсных последовательностей для оптимального выравнивания, а негомологичные последовательности можно не учитывать для целей сравнения). Выравнивание для целей определения процента идентичности последовательностей может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, ALIGN или Megalign (ONASTAR). Специалисты в данной области могут определить

соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, референсная последовательность, выровненная для сравнения с последовательностью-кандидатом, может показать, что последовательность-кандидат демонстрирует от 50% до 100% идентичности последовательности по всей длине последовательности-кандидата или выбранной части смежных аминокислотных (или нуклеиновых) остатков последовательности-кандидата. Длина последовательности-кандидата, выровненной для целей сравнения, может составлять, например, по меньшей мере, 30% (например, 30%, 40, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%) длины референсной последовательности. Когда положение 5 в последовательности-кандидате занято тем же аминокислотным остатком, что и соответствующее положение в контрольной последовательности, тогда молекулы идентичны в этом положении.

Используемый в данном документе термин «приматизированное антитело» относится к антителу, содержащему каркасные области из антител, полученных из приматов, и другие области, такие как CDR и константные области, из антител из источника, не являющегося приматом. Способы получения приматизированных антител известны в данной области. См., например, Пат. США № 5658570; 5681722; и 5693780; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «функционально связанный» в контексте полинуклеотидного фрагмента предназначен для обозначения того, что два полинуклеотидных фрагмента соединены таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя полинуклеотидными фрагментами, остаются в рамке считывания.

Используемые в данном документе термины «регуляторный элемент» и т.п. относятся к промоторам, энхансерам и другим элементам контроля экспрессии (например, сигналам полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию генов цепей антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990); включенной в данный документ ссылкой.

Используемые в данном документе термины «объект» и «пациент» относятся к организму, который получает лечение от конкретного заболевания или состояния, как описано в данном документе (например, онкологического или инфекционного заболевания). Примеры объектов и пациентов включают млекопитающих, таких как люди, получающих лечение заболеваний или состояний, например, нарушений пролиферации клеток, таких как онкологическое заболевание.

Используемый в данном документе термин «scFv» относится к одноцепочечному Fv-антителу, в котором вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи антитела соединены с образованием одной цепи. Фрагменты scFv содержат одну полипептидную цепь, которая включает вариабельную область легкой цепи (VL) антитела (например, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3) и вариабельную область тяжелой цепи антитела (VH) (например, CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3), разделенные линкером. Линкер, который соединяет области VL и VH фрагмента scFv, может быть пептидным линкером, состоящим из протеиногенных аминокислот. Альтернативные линкеры могут быть использованы для увеличения устойчивости scFv-фрагмента к протеолитической деградации (например, линкеры, содержащие D-аминокислоты), чтобы повысить растворимость scFv-фрагмента (например, гидрофильные линкеры, такие как полиэтиленгликоль-содержащие линкеры или полипептиды, содержащие повторяющиеся остатки глицина и серина), для улучшения биофизической стабильности молекулы (например, линкер, содержащий остатки цистеина, которые образуют внутримолекулярные или межмолекулярные дисульфидные связи), или для ослабления иммуногенности фрагмента scFv (например, линкеры содержащие сайты гликозилирования). Молекулы scFv известны в данной области и описаны, например, в пат. США 5892019, Flo et al. (Gene 77:51, 1989); Bird et al. (Science 242: 423, 1988); Pantoliano et al. (Biochemistry 30: 10117, 1991); Milenic et al. (Cancer Research 51: 6363, 1991); и Takkinen et al. (Protein Engineering 4: 837, 1991). Домены VL и VH молекулы scFv могут происходить из одной или нескольких молекул антител. Специалисту в данной области также будет понятно, что вариабельные области молекул scFv по настоящему изобретению могут быть модифицированы таким образом, чтобы они отличались по аминокислотной последовательности от молекулы антитела, из которой они были получены. Например, в некоторых воплощениях могут быть произведены нуклеотидные или аминокислотные замены, приводящие к консервативным заменам или изменениям в аминокислотных остатках (например, в остатках CDR и/или каркасной области). Альтернативно или в дополнение в аминокислотные остатки CDR вносят мутации для оптимизации связывания антигена с применением признанных в данной области методов. Фрагменты scFv описаны, например, в WO 2011/084714; включенной в данный документ ссылкой.

В данном контексте фраза «специфически связывается» относится к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия антигена в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, распознаваемых, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, с особенностями. Антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, может связываться с антигеном с K_D менее 100 нМ. Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, может связываться с антигеном с K_D до 100 нМ (например, между 1 пМ и 100 нМ). Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который не проявляет специфического связывания с конкретным антигеном или его эпитопом, может демонстрировать K_D более 100 нМ (например, более 500 нм, 1 мкМ, 100 мкл, 500 мкл или 1 мМ) для этого конкретного антигена или его эпитопа. Для выбора антител, специфически иммунореактивных с конкретным белком или углеводом, можно использовать различные форматы иммуноанализа. Например, твердофазный иммуноферментный анализ ELISA обычно используется для отбора антител, специфически иммунореактивных с белком или углеводом. См .: Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов и условий иммуноанализа, которые можно использовать для определения специфической иммунореактивности.

Используемый в данном документе термин «трансфекция» относится к любому из широкого разнообразия методик, обычно используемых для введения экзогенной ДНК в прокариотическую или эукариотическую клетку-хозяина, примерами которых являются электропорация, липофекция, осаждение фосфатом кальция, трансфекция DEAE-декстраном и т.п.

В контексте настоящего описания термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое изменение или нарушение, такое как прогрессирование нарушения пролиферации клеток, такого как злокачественная опухоль. Благоприятные или искомые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), обнаруживаемая или необнаруживаемая. Лица, нуждающиеся в лечении, включают тех, кто уже имеет состояние или нарушение, а также тех, кто склонен к состоянию или расстройству, или тех, при которых состояние или расстройство необходимо предотвратить.

Используемый в данном документе термин «вектор» относится к вектору нуклеиновой кислоты, например вектору ДНК, такому как плазмида, вектору РНК, вирусу или другому подходящему репликону (например, вирусному вектору). Для доставки

полинуклеотидов, кодирующих экзогенные белки, в прокариотическую или эукариотическую клетку разработан ряд векторов. Примеры таких экспрессирующих векторов раскрыты, например, в WO 1994/11026; включенном в данный документ ссылкой. Экспрессирующие векторы по изобретению могут содержать один или несколько дополнительных элементов последовательности, используемых для экспрессии белков и/или интеграции этих полинуклеотидных последовательностей в геном клетки-хозяина, такой как клетка млекопитающего (например, клетка человека). Примерные векторы, которые можно использовать для экспрессии антител и фрагментов антител, описанных в данном документе, включают плазмиды, которые содержат регуляторные последовательности, такие как промоторные и энхансерные области, которые направляют транскрипцию генов. Векторы могут включать нуклеиновые кислоты, которые модулируют скорость трансляции целевого гена или улучшают стабильность или ядерный экспорт мРНК, которая является результатом транскрипции гена. Эти элементы последовательности могут включать, например, 5'- и 3'-нетранслируемые области, внутренний сайт связывания рибосомы (IRES) и сайт сигнала полиаденилирования, чтобы управлять эффективной транскрипцией гена, переносимого в экспрессирующем векторе. Описанные в данном документе векторы могут также включать полинуклеотид, кодирующий маркер для отбора клеток, которые содержат такой вектор. Примеры подходящего маркера включают гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, таким как ампициллин, хлорамфеникол, канамицин или нурсеотрицин.

Используемый в данном документе термин «VH» относится к вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина антитела, включая тяжелую цепь Fv, scFv или Fab. Ссылки на «VL» относятся к вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, включая легкую цепь Fv, scFv, dsFv или Fab. Антитела (Ab) и иммуноглобулины (Ig) представляют собой гликопротеины, имеющие одинаковые структурные характеристики. В то время как антитела проявляют специфичность связывания с конкретной мишенью, иммуноглобулины включают как антитела, так и другие антителоподобные молекулы, которые утратили целевую специфичность. Нативные антитела и иммуноглобулины обычно представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины около 1 50 000 дальтон, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Каждая тяжелая цепь нативного антитела имеет на аминоконце вариабельный домен (VH), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь нативного антитела имеет вариабельный домен на аминоконце (VL) и константный домен на карбоксиконце.

Определения генов

Используемый в данном документе термин «C2L» относится к гену

ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий kelch-подобный белок. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген C2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «C2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «C1L» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген C1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «C1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «N1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор BCL-2. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген N1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «N1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «N2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген N2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «N2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «M1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген M1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «M1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «M2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген M2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «M2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых

последовательностей, кодирующих ген K1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K3L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор PKR. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K3L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K3L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K4L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий фосфолипазу D. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K4L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K4L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K5L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий моноглицеридлипазу. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K5L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K5L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K6L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий моноглицеридлипазу. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K6L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K6L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K7R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K7R, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K7R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в

таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор каспазы-9. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий dUTPase. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F3L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий kelch-подобный белок. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F3L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B14R» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B14R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B14R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B15R» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B15R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B15R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «B16R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B16R, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «B16R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B17L» относится к гену

ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B17L, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B17L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «B18R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B18R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B18R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B19R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный IFN-альфа-бета-рецептору. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B19R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B19R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B20R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B20R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B20R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B8R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий секретируемый белок, гомологичный гамма-интерферону (IFN-γ). Неограничивающий пример последовательности белка, кодируемого геном примерном B8R в штамме Copenhagen вируса осповакцины приведен в базы данных UniProtKB как P21004 и воспроизводится ниже: MRYIIILAVLFINSIHAKITSYKFESVNFDSKIEWTGDGLYNISLKNYGIKTWQTMYTNVP EGTYDISAFPKNDFVSFWVKFEQGDYKVEEYCTGLCVEVKIGPPTVTLTEYDDHINLYIE HPYATRGSKKIPIYKRGDMCDIYLLYTANFTFGDSEEPVTYDIDDYDCTSTGCSIDFATTE KVCVTAQGATEGFLEKITPWSSEVCLTPKKNVYTCAIRKEDVPNFKDKMARVIKRKFNK QSQSYLTKFLGSTSNDVTTFLSMLNLTKYS (SEQ ID NO: 209)

Термин «B8R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных выше, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса. Варианты включают, без ограничения, те последовательности, которые на 85 процентов или более идентичны последовательностям, раскрытым в данном документе.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показан филогенетический анализ 59 штаммов поксвирусов, включая штаммы ортопоксвирусов.

На фиг. 2 показано относительное содержание различных вирусных штаммов после пассирования 5 вирусов осповакцины в различных типах опухолей.

На фиг. 3 показана способность штаммов дикого типа осповакцины реплицироваться в различных ядрах опухолей из пациентов.

На фиг. 4 показаны измерения размера бляшек различных штаммов осповакцины дикого типа.

На фиг. 5A показано количество сайтов TTAA в областях размером 1 тыс. н. в геноме осповакцины Copenhagen.

На фиг. 5B показана частота вставок транспозонов в геноме осповакцины Copenhagen. Каждая точка представляет собой нокаут транспозоном определенного гена. Положение точки на оси ординат определяется частотой нокаута.

На фиг. 5C показана консервативность генов поксвируса в 59 вирусах. Более высокая степень консервативности указывает на то, что ген присутствует у большего количества видов.

На фиг. 6 показана частота различных нокаутов транспозонов после пассирования в пермиссивных злокачественных опухолевых клетках.

На фиг. 7 показаны измерения размера бляшек очищенных транспозонов.

На фиг. 8 показана геномная структура делеции 5p (CopMD5p) и делеции 3p (CopMD3p). CopMD5p и CopMD3p были скрещены, чтобы получить CopMD5p3p.

На фиг. 9 показана тепловая карта, показывающая гибель злокачественных опухолевых клеток после инфицирования либо Copenhagen, либо CopMD5p3p в различных дозах.

На фиг. 10 показаны кривые роста репликации Copenhagen и CopMD5p3p в 4 различных линиях злокачественных опухолевых клеток.

На фиг. 11 показана способность Copenhagen и CopMD5p3p к репликации в образцах ex vivo от пациентов, что демонстрируется титрованием.

На фиг. 12 показано, что модифицированный вирус CopMD5p3p образует бляшки, отличные от исходного вируса. Бляшки CopMD5p3p намного четче в середине, и мы можем видеть синцитии (слияние клеток).

На фиг. 13 показано, что CopMD5p3p индуцирует синцитий (слияние клеток) в клетках 786-O.

На фиг. 14 показано, что CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли

аналогично дикому типу Copenhagen, но не вызывает потери массы.

На фиг. 15 показано, что CopMD5p3p не вызывает образования очагов оспы по сравнению с двумя другими штаммами осповакцины (Copenhagen и Wyeth), несущими онколитический нокаут тимидинкиназы.

На фиг. 16 показано биораспределение осповакцины по IVIS после системного введения голым мышам CD-1. Люцифераза, кодируемая CopMD5p3p (TK KO), специфична для опухоли и не реплицируется в тканях-мишенях.

На фиг. 17 показано биораспределение осповакцины после системного введения. CopMD5p3p реплицируется аналогично другим онколитическим вирусом осповакцины в опухоли, но меньше реплицируется в тканях/органах, не являющихся мишенями.

На фиг. 18 показана иммуногенность вируса осповакцины в человеческих PBMC. Способность CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета сильнее, чем у Copenhagen дикого типа. Данные были получены с помощью проточного цитометрического анализа.

На фиг. 19 показана иммуногенность осповакцины в спленоцитах мыши. Способность CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета мыши выше, чем у Copenhagen. Данные были получены с помощью проточного цитометрического анализа.

Фиг. 20 показывает иммуногенность осповакцины в клетках человека. Способность CopMD5p3p активировать фактор иммунной транскрипции NF-kB сильнее, чем у Copenhagen или VVdd, но аналогична MG-1. Показаны данные вестерн-блоттинга.

На фиг. 21 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA-4 (100 мкг) на модели агрессивной меланомы (B16-F10). Эффективность in vivo измеряли по выживаемости в иммунокомпетентной модели мышей, обработанной вакциной и ингибиторами иммунных контрольных точек анти-CTLA4.

На фиг. 22 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4 (100 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной осповакциной и ингибитором иммунной контрольной точки анти-CTLA4. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

Фиг. 23 показывает синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1 (100 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной вакциной и ингибитором иммунной контрольной точки анти-PD1. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

На фиг. 24 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1 (25 мкг) и анти-CTLA-4 (25 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной вакциной и ингибиторами иммунных контрольных точек анти-PD1 и анти-CTLA4. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

На фиг. 25 показано схематическое изображение стратегии нацеливания на основе гомологичной рекомбинации, используемую для создания de novo основных делеций 5p (слева) и 3p (справа) в различных штаммах осповакцины.

На фиг. 26 показана способность вируса Copenhagen осповакцины дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen пролиферировать в различных клеточных линиях.

На фиг. 27 показаны цитотоксические эффекты вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen на различные клеточные линии, оцененные с помощью анализа с кумасси синим (верхняя панель) и аламаровым синим (нижняя панель). Порядок штаммов, перечисленных для каждой клеточной линии вдоль оси x диаграммы, показанной на нижней панели, следующий: слева направо, CopMD5p, CopMD5p3p, CopMD3p и CopWT.

На фиг. 28 показано распределение вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen при введении мышам.

На фиг. 29 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen активировать клетки-естественные киллеры (NK) и стимулировать иммунный ответ.

На фиг. 30 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen усиливать опосредованную NK-клетками дегрануляцию против клеток HT29, что является показателем активности NK-клеток и стимуляции иммунного ответа.

На фиг. 31 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen праймировать Т-клетки для инициирования противоопухолевого иммунного ответа.

На фиг. 32 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen распространяться в отдаленные места от начальной точки заражения.

На фиг. 33 показана способность вируса Copenhagen осповакцины дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen образовывать

бляшки, что является показателем вирусной пролиферации.

На фиг. 34 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen образовывать бляшки в клетках 786-O.

Фиг. 35 показан процент генов, удаленных в CopMD5p3p, в различных геномах поксвирусов.

На фиг. 36 показано инфицирование нормальных и злокачественных опухолевых клеточных линий вирусом SKV-B8R+.

На фиг. 37 показано, что SKV-B8R+ не нарушает передачу сигналов интерферона.

На фиг. 38 показано, что SKV (CopMD5p3-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV-B8R+.

На фиг. 39 показан SKV, сконструированный для экспрессии 2 иммунотерапевтических трансгенов и антитела.

На фиг. 40 показано, что SKV, экспрессирующий связанный с мембраной мышиный IL-12 p35, обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями мышей.

На фиг. 41 показано, что основные двойные делеции, сконструированные в различных штаммах осповакцины, усиливают уничтожение злокачественных опухолевых клеток in vitro.

На фиг. 42 показаны фенотипические характеристики клеток HeLa, инфицированных различными штаммами осповакцины.

Фиг. 43 показано, что штаммы осповакцины 5p3p не вызывают потери массы по сравнению со штаммами дикого типа.

Фиг. 44 показано, что штаммы осповакцины 5p3p не вызывают поражений оспой по сравнению со штаммами дикого типа.

Подробное описание

В настоящем изобретении представлены генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, вирусы Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированная осповакцина Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), а также их применение для лечения различных видов онкологических заболеваний. Изобретение частично основано на неожиданном открытии того, что ортопоксвирусы, такие как Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированная коровья оспа Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-Вирусы J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1, проявляют заметно улучшенную онколитическую активность, репликацию в опухолях, инфекционность,

уклонение от иммунитета, персистенцию в опухоли, способность встраивать экзогенные последовательности ДНК и возможность крупномасштабного производства, когда вирусы спроектированы так, чтобы они содержали делеции в одном или нескольких или всех из числа генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R , K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F, B ORF G, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В различных воплощениях изобретения модифицированные ортопоксвирусы содержат делецию гена B8R. Неактивный у мышей ген B8R нейтрализует противовирусную активность человеческого IFN-γ. В различных воплощениях, по меньшей мере, один трансген впоследствии вставляется в локус гена B8R (в настоящее время удален) посредством стратегии нацеливания на основе гомологичной рекомбинации. В различных воплощениях модифицированный ортопоксвирус экспрессирует, по меньшей мере, один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и анти-CTLA4 антитело.

Описанные в данном документе ортопоксвирусы можно вводить пациенту, такому как пациент-млекопитающее (например, пациент-человек), для лечения различных нарушений пролиферации клеток, включая широкий спектр онкологических заболеваний. В следующих разделах описываются ортопоксвирусы и их генетические модификации, а также способы получения и размножения генетически модифицированных ортопоксвирусов и методы их введения пациенту.

Поксвирус

Как правило, вирусная частица поксвируса имеет овальную форму или форму кирпича и имеет длину около 200-400 нм. Наружная поверхность - ребристая с параллельными рядами, иногда расположенными по спирали. Такие частицы чрезвычайно сложны и содержат более 100 различных белков. Внеклеточные формы содержат две мембраны (EEV: вирионы с внеклеточной оболочкой), тогда как внутриклеточные частицы имеют только внутреннюю мембрану (IMV: внутриклеточные зрелые вирионы). Наружная поверхность состоит из липидов и белков, окружающих ядро, которое состоит из сильно сжатого нуклеопротеина. В антигенном отношении поксвирусы также очень сложны, они индуцируют как специфические, так и перекрестно реагирующие антитела. В частице присутствует, по меньшей мере, десять ферментов, в основном связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот/репликацией генома.

Геном поксвируса дикого типа представляет собой линейную двухцепочечную ДНК размером 130-300 тыс. п.н. Концы генома имеют концевую шпильку с несколькими последовательностями тандемных повторов. Были секвенированы несколько геномов поксвирусов, при этом большинство основных генов расположено в центральной части

генома, а второстепенные гены расположены на концах. В геноме поксвируса около 250 генов. Репликация происходит в цитоплазме, так как вирус достаточно сложен, и имеет все функции, необходимые для репликации генома. Есть некоторый вклад клетки, но природа этого вклада не ясна. При этом, хотя в энуклеированных клетках происходят экспрессия генов поксвируса и репликация генома, созревание блокируется, что указывает на некоторую роль клетки.

Попав в цитоплазму клетки, экспрессия генов осуществляется вирусными ферментами, связанными с ядром. Экспрессия делится на 2 фазы: ранние гены, которые составляют около 50% генома и экспрессируются до репликации генома, и поздние гены, которые экспрессируются после репликации генома. Временной контроль экспрессии обеспечивается поздними промоторами, активность которых зависит от репликации ДНК. Полагают, что репликация генома включает самопраймирование, приводящее к образованию высокомолекулярных конкатемеров, которые впоследствии расщепляются и восстанавливаются с образованием вирусных геномов. Сборка вирусов происходит в цитоскелете и, вероятно, включает взаимодействия с белками цитоскелета (например, актин-связывающими белками). В цитоплазме образуются включения, которые превращаются в вирусные частицы. Распространение от клетки к клетке может обеспечить альтернативный механизм распространения инфекции. В целом репликация этого большого и сложного вируса происходит довольно быстро, в среднем всего за 12 часов. По меньшей мере, девять различных поксвирусов вызывают заболевания у людей, но наиболее известны вирус натуральной оспы и осповакцины. Штаммы натуральной оспы подразделяются на большую (смертность 25-30%) и малую натуральную оспу (те же симптомы, но уровень смертности менее 1%). Заражение обоими вирусами происходит естественно респираторным путем и носит системный характер, вызывая множество симптомов, но в первую очередь характерные для натуральной оспы пустулы и рубцы на коже.

Вирус осповакцины как вид ортопоксвирусов

Вирус осповакцины представляет собой крупный вирус со сложной оболочкой, имеющий линейный двухцепочечный ДНК-геном размером около 190 тыс. п.н., кодирующий около 250 генов. Вирус осповакцины хорошо известен своей ролью вакцины, которая искоренила оспу. После искоренения оспы ученые изучали возможность использования осповакцины в качестве инструмента для доставки генов в биологические ткани (генная терапия и генная инженерия). Вирус осповакцины уникален среди ДНК-вирусов, поскольку он реплицируется только в цитоплазме клетки-хозяина. Следовательно, большой геном необходим для кодирования различных ферментов и

белков, необходимых для репликации вирусной ДНК. Во время репликации осповакцина продуцирует несколько инфекционных форм, которые различаются по своим внешним мембранам: внутриклеточный зрелый вирион (IMV), внутриклеточный вирион с оболочкой (IEV), связанный с клеткой вирион с оболочкой (CEV) и внеклеточный вирион с оболочкой (EEV). IMV - самая распространенная инфекционная форма, которая, как считается, ответственна за распространение между хозяевами. С другой стороны, считается, что CEV играет роль в распространении от клетки к клетке, и считается, что EEV важен для распространения на большие расстояния в организме-хозяине.

Вирус осповакцины тесно связан с вирусом, вызывающим коровью оспу. Точное происхождение осповакцины неизвестно, но наиболее распространено мнение, что вирус осповакцины, вирус коровьей оспы и вирус натуральной оспы (возбудитель оспы) произошли от общего вируса-предка. Есть также предположение, что вирус осповакцины был первоначально выделен от лошадей. Инфекция вирусом осповакцины протекает в легкой форме и, как правило, бессимптомно у здоровых людей, но может вызвать легкую сыпь и лихорадку с чрезвычайно низким уровнем летальности. Иммунный ответ, образующийся против инфекции вируса осповакцины, защищает человека от смертельной инфекции оспы. По этой причине вирус осповакцины был использован в качестве живой вирусной вакцины против натуральной оспы. Вакцина против вируса осповакцины безопасна, поскольку не содержит вируса оспы, но иногда могут возникать определенные осложнения и/или побочные эффекты вакцины, особенно если вакцина является иммунокомпрометированной.

Примеры штаммов вируса осповакцины включают, без ограничения указанным, Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированную осповакцину Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

Мутанты тимидинкиназы

В нескольких текущих клинических исследованиях, вирус осповакцины, тестируемый в качестве онколитического вируса, несет делеции в гене вирусной тимидинкиназы (TK). Эта делеция ослабляет вирус, делая вирус зависимым от активности клеточной тимидинкиназы в отношении репликации ДНК и, таким образом, размножения вируса. Клеточная тимидинкиназа экспрессируется на низком уровне в большинстве нормальных тканей и на повышенном уровне во многих злокачественных опухолевых клетках. Посредством метаболического направленного воздействия, TK-вирусы могут расти в клетках с высокой скоростью метаболизма (например, в здоровых клетках или опухолевых клетках) и плохо расти в клетках с низким уровнем тимидинкиназы.

Поскольку существуют покоящиеся опухолевые клетки (например, стволовые злокачественные клетки), ТК-вирусы, вероятно, не обладают способностью убивать эту популяцию злокачественных опухолевых клеток, так же как в значительной степени неэффективна химиотерапия. Модифицированные вирусные векторы, описанные в этом раскрытии, сохраняют синтетический аппарат вируса (включая ТК) и могут размножаться в покоящихся злокачественных опухолевых клетках. Вирусные модификации этого раскрытия могут позволить вирусу быть высокоселективным без удаления ТК или других ферментов, метаболизирующих ДНК (например, рибонуклеотидредуктазы), и могут быть более эффективными в опухолях с низкой скоростью метаболизма.

Размножение вирусов

В настоящем изобретении представлены поксвирусы, включая те, которые сконструированы с одной или несколькими генными делециями по сравнению с вирусом дикого типа, так что вирус проявляет искомые свойства для применения против злокачественных опухолевых клеток, будучи менее токсичным или нетоксичным для незлокачественных опухолевых клеток. В этом разделе суммированы различные протоколы, например, для получения описанных в данном документе рекомбинантных поксвирусов, такие как способы получения мутировавших вирусов с применением технологии рекомбинантных ДНК.

Например, для создания мутаций в геноме поксвируса нативные и модифицированные полипептиды могут кодироваться молекулой нуклеиновой кислоты, содержащейся в векторе. Векторы включают плазмиды, космиды, вирусы (бактериофаги, вирусы животных и вирусы растений) и искусственные хромосомы (например, YAC). Специалист в данной области имеет необходимое оснащение для конструирования вектора с помощью стандартных рекомбинантных методов, которые описаны в Sambrook et al. (1989) и Ausubel et al., 1994, включенных в настоящее описание ссылкой. В дополнение к кодированию модифицированного полипептида, такого как модифицированный гелонин, вектор может кодировать немодифицированные полипептидные последовательности, такие как метка или нацеливающая молекула.

Для размножения вектора в клетке-хозяине он может содержать один или несколько источников сайтов репликации (часто называемых «ori»), которые представляют собой специфическую последовательность нуклеиновой кислоты, в которой начинается репликация. В качестве альтернативы можно использовать автономно реплицирующуюся последовательность (ARS), если клеткой-хозяином являются дрожжи.

В контексте экспрессии последовательности гетерологичной нуклеиновой кислоты «клетка-хозяин» относится к прокариотической или эукариотической клетке и включает

любые трансформируемые организмы, которые способны реплицировать вектор и/или экспрессировать гетерологичный ген, кодируемый вектором. Клетка-хозяин может использоваться и используется в качестве реципиента для векторов или вирусов (которые не квалифицируются как вектор, если они не экспрессируют экзогенные полипептиды). Клетка-хозяин может быть «трансфицирована» или «трансформирована», что относится к процессу, посредством которого экзогенная нуклеиновая кислота, такая как модифицированная последовательность, кодирующая белок, переносится или вводится в клетку-хозяин. Трансформированная клетка включает первичную объектную клетку и ее потомство. Клетки-хозяева могут происходить из прокариот или эукариот, включая дрожжевые клетки, клетки насекомых и клетки млекопитающих, в зависимости от того, является ли искомый результат репликацией вектора или экспрессией части или всей кодируемых вектором последовательностей нуклеиновых кислот. Многочисленные клеточные линии и культуры доступны для применения в качестве клетки-хозяина, и их можно получить через Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), которая является организацией, которая служит архивом живых культур и генетических материалов (www.atcc.org). Подходящий хозяин может быть определен специалистом в данной области на основе каркаса вектора и искомого результата. Плазмиду или космиду, например, можно ввести в прокариотную клетку-хозяин для репликации многих векторов. Бактериальные клетки, используемые в качестве клеток-хозяев для векторной репликации и/или экспрессии, включают DH5α, JM109 и KCB, а также ряд коммерчески доступных бактериальных клеток-хозяев, таких как компетентные клетки SURE® и клетки SOLOPACK™ Gold (STRATAGENE®, Ла-Хойя, Калифорния). Альтернативно, бактериальные клетки, такие как E. coli LE392, могут быть использованы в качестве клеток-хозяев для фаговых вирусов. Подходящие дрожжевые клетки включают Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces pombe и Pichia pastoris. Примеры эукариотических клеток-хозяев для репликации и/или экспрессии вектора включают HeLa, NIH3T3, Jurkat, 293, Cos, CHO, Saos и PC12. Многие клетки-хозяева из различных типов клеток и организмов доступны и известны специалистам в данной области. Точно так же вирусный вектор можно использовать в сочетании с эукариотической или прокариотической клеткой-хозяином, в частности, с той, которая допускает репликацию или экспрессию вектора. Некоторые векторы могут использовать контрольные последовательности, которые позволяют им реплицироваться и/или экспрессироваться как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Специалист в данной области дополнительно поймет условия, при которых необходимо инкубировать все описанные выше клетки-хозяева для их поддержания и обеспечения репликации вектора. Также

понятны и известны методы и условия, которые позволяют осуществить крупномасштабное производство векторов, а также производство нуклеиновых кислот, кодируемых векторами, и их когнатных полипептидов, белков и пептидов.

Генетические модификации генома ортопоксвируса

Способы генетической модификации.

Способы вставки или удаления нуклеиновых кислот из целевого генома включают способы, описанные в данном документе и известные в данной области. Один из таких способов, который можно использовать для включения полинуклеотидов, кодирующих целевые гены, в целевой геном, включает применение транспозонов. Транспозоны представляют собой полинуклеотиды, которые кодируют ферменты транспозазы и содержат интересующую полинуклеотидную последовательность или ген, фланкированные 5’ и 3’ сайтами вырезания. Как только транспозон доставлен в целевую нуклеиновую кислоту (например, в клетку-хозяин), начинается экспрессия гена транспозазы, что приводит к появлению активных ферментов, которые отщепляют интересующий ген от транспозона. Эта активность опосредована сайт-специфическим распознаванием сайтов вырезания транспозонов транспозазой. В некоторых случаях эти сайты вырезания могут быть концевыми повторами или инвертированными концевыми повторами. После вырезания из транспозона интересующий ген может быть интегрирован в целевой геном посредством катализируемого транспозазой расщепления аналогичных сайтов вырезания, которые существуют в ядерном геноме клетки. Это позволяет вставить представляющий интерес ген в расщепленную ядерную ДНК в комплементарных сайтах вырезания, а последующее ковалентное лигирование фосфодиэфирных связей, которые соединяют интересующий ген с ДНК целевого генома, завершает процесс включения. В некоторых случаях транспозон может быть ретротранспозоном, так что ген, кодирующий целевой ген, сначала транскрибируется в продукт РНК, а затем обратно транскрибируется в ДНК перед включением в геном клетки млекопитающих. Системы транспозонов включают транспозон piggybac (подробно описанный, например, в WO 2010/085699) и транспозон sleeping beauty (подробно описанный, например, в US 2005/0112764), описания каждого из которых включены в настоящий документ ссылкой.

Считается, что дополнительные способы доставки нуклеиновой кислоты для обеспечения экспрессии композиций по настоящему изобретению включают практически любой способ, с помощью которого нуклеиновая кислота (например, ДНК, включая вирусные и невирусные векторы) может быть введена в органеллу, клетку, ткань или организм, как описано в данном документе или как известно типичному специалисту в данной области. Такие способы включают, помимо прочего, прямую доставку ДНК,

например, путем инъекции (Пат. США No. 5994624, 5981274, 5945100, 5780448, 5736524, 5702932, 5656610, 5589466 и 5580859, каждый из которых включен в данный документ ссылкой), включая микроинъекцию (Harland and Weintraub, 1985; Пат. США № 5789215, включенный в данный документ ссылкой); электропорацией (Пат. США № 5384253, включенный в данный документ ссылкой); осаждением фосфата кальция (Graham and Van Der Eb, 1973; Chen and Okayama, 1987; Rippe et al., 1990); с применением ДЭАЭ-декстрана с последующим применением полиэтиленгликоля (Gopal, 1985); прямой загрузкой при обработке ультразвуком (Fechheimer et al., 1987); трансфекцией, опосредованной липосомами (Nicolau и Sene, 1982; Fraley et al., 1979; Nicolau et al., 1987; Wong et al., 1980; Kaneda et al., 1989; Kato et al., 1991); бомбардировкой микрочастицами (заявки PCT № WO 94/09699 и 95/06128; Пат. США No. 5610042; 5322783, 5563055, 5550318, 5538877 и 5538880, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); путем перемешивания с волокнами карбида кремния (Kaeppler et al., 1990; Пат. США No. 5302523 и 5464765, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); посредством трансформации, опосредованной Agrobacterium (Пат. США No. 5591616 и 5563055, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); или посредством ПЭГ-опосредованной трансформации протопластов (Omirulleh et al., 1993; U.S. Пат. США No. 4684611 и 4952500, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); поглощением ДНК, опосредованным высыханием/ингибированием (Potrykus et al., 1985). Посредством применения таких методов, органеллы, клетки, ткани или организм(ы) могут быть стабильно или транзиторно трансформированы.

Делеции CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p.

В различных воплощениях различные гены удаляются для усиления онколитической активности ортопоксвируса. Большинство описанных в данном документе делеций либо вовлечены в блокирование ответа хозяина на вирусную инфекцию, либо иным образом имеют неизвестную функцию. В различных воплощениях, по меньшей мере, один из генов, представленных в таблице 2, удален из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В различных воплощениях, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 ген из числа представленных в таблице 2, удалены из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В различных воплощениях все гены, изображенные в таблице 2, удалены из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В данном документе описаны три примерных воплощения настоящего изобретения, CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p. В таблице 2 ниже показаны кластеры удаленных генов и их функции в вирусах CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p. В различных воплощениях, когда существуют две копии ITR,

только правый ITR генома удаляется, а левый ITR остается нетронутым. Делеции подтверждаются секвенированием всего генома.

Таблица 2. Удаленные гены у ортопоксвирусов

Название	Категория	Функция	Вирусные делеции	
C2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB	CopMD5p	CopMD5p3p
C1L	Неизвестно	Неизвестно		
N1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
N2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует IRF3		
M1L	Неизвестно	Неизвестно		
M2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
K1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR and NF-kB		
K2L	Взаимодействие с хозяином	Предотвращает клеточное слияние		
K3L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR		
K4L	Репликация ДНК	ДНК-модифицирующая нуклеаза		
K5L	Псевдоген	Псевдоген		
K6L	Псевдоген	Псевдоген		
K7R	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и IRF3		
F1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует апоптоз		
F2L	Репликация ДНК	Деоксиуридин трифосфатаза		
F3L	Взаимодействие с хозяином	Фактор вирулентности		
B14R	Псевдоген	Псевдоген	CopMD3p	
B15R	Неизвестно	Неизвестно		
B16R	Взаимодействие с хозяином	Ингибитор IL-1-бета		
B17L	Неизвестно	Неизвестно		
B18R	Неизвестно	Анкирин-подобный		
B19R	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый секвестор IFNa		
B20R	Неизвестно	Анкирин-подобный		
B21R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B22R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B23R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B24R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B25R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B26R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B27R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B28R-	Псевдоген	Рецептор TNF-a		

ITR*				
B29R-ITR*	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый секвестор CC-хемокина		

Делеции гена B8R.

В различных воплощениях ортопоксвирусы дополнительно генетически модифицированы для включения делеций в гене B8R. Ген вируса осповакцины B8R кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN-γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона в нескольких видах, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с мышиным IFN-γ. Удаление гена B8R предотвращает нарушение функции IFN-γ у людей. Делеция гена B8R приводит к повышению безопасности без одновременного снижения иммуногенности.

Вставки трансгенов

В различных воплощениях в вектор могут быть вставлены дополнительные трансгены. В различных воплощениях один, два или три трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R. В некоторых штаммах, помимо трансгенов, присутствующих в сайте делеции B8R, штамм также имеет, по меньшей мере, один трансген, вставленный в дополнительный локус ортопоксвируса, который не является локусом удаленного гена B8R. В различных воплощениях, по меньшей мере, один трансген вставлен в границы делеций 5p, по меньшей мере, один трансген вставлен в границы делеций 3p или обоих. В различных воплощениях, по меньшей мере, три, четыре, пять или более трансгенов вставляют в модифицированный геном ортопоксвируса.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать, по меньшей мере, один трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, без ограничения указанным, лиганд OX40, лиганд ICOS, анти-CD47 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CD40/CD40L антитело или связывающий антиген его фрагмент, анти-Lag3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и анти-Tim-3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать, по меньшей мере, один трансген, кодирующий, по меньшей мере, один белок интерлейкина. Примеры белков интерлейкина для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, без ограничения

указанным, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL- 12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий интерферон. Примеры интерферонов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. Примеры белков-представителей суперсемейства TNF для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-1BB.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий цитокин. Примеры цитокинов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, GM-CSF, лиганд Flt3, лиганд CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклаза).

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. Примеры ассоциированных с опухолью антигенов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR, NTRK, MAGE-A3, NY-ESO-1, один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV), белки E6 и E7 HPV16, белки E6 и E7 HPV18, brachyury или простатическую кислую фосфатазу, или один или несколько их фрагментов. Дополнительные примеры ассоциированных с опухолью антигенов для применения в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами включают, без ограничения указанным, те, которые перечислены в таблицах 3-30.

Способы лечения

Фармацевтический состав, введение и дозы

Терапевтические композиции, содержащие рекомбинантные ортопоксвирусные векторы по изобретению, могут быть получены с применением способов, известных в данной области. Например, такие композиции могут быть приготовлены с применением,

например, физиологически приемлемых носителей, наполнителей или стабилизаторов (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-е издание, Osol, A. Ed. (1980); включенных в данный документе ссылкой), и в искомой форме, например, в форме лиофилизированных составов или водных растворов.

Чтобы вызвать онколиз, убить клетки, подавить рост, подавить метастазы, уменьшить размер опухоли и иным образом обратить или уменьшить злокачественный фенотип опухолевых клеток, используя способы и композиции по настоящему изобретению, можно контактировать опухоль с модифицированным ортопоксвирусом, например, путем введения ортопоксвируса пациенту, страдающему онкологическим заболеванием, например, одним или несколькими способами введения, описанными в данном документе. Путь введения может варьировать в зависимости от локализации и природы онкологического заболевания и может включать, например, внутрикожное, трансдермальное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, интраназальное, подкожное, регионарное (например, вблизи опухоли, особенно в сосудистой сети или соседней сосудистой сети опухоли), чрескожное, интратрахеальное, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрипузырное, внутриопухолевое, ингаляционное, перфузионное, лаваж и пероральное введение и состав.

Термин «внутрисосудистый» относится к доставке в сосудистую сеть пациента, то есть внутрь, в пределах или в сосуд или сосуды пациента. В некоторых воплощениях введение осуществляется в сосуд, который считается веной (внутривенно), тогда как в других введение осуществляется в сосуд, который считается артерией. Вены включают, помимо прочего, внутреннюю яремную вену, периферическую вену, коронарную вену, печеночную вену, воротную вену, большую подкожную вену, легочную вену, верхнюю полую вену, нижнюю полую вену, желудочную вену, селезеночную вену, нижнюю брыжеечную вену, верхнюю брыжеечную вену, головную вену и/или бедренную вену. Артерии включают, без ограничения указанным, коронарную артерию, легочную артерию, плечевую артерию, внутреннюю сонную артерию, дугу аорты, бедренную артерию, периферическую артерию и/или цилиарную артерию. Предполагается, что доставка может осуществляться через или к артериоле или капилляру.

Внутриопухолевая инъекция или инъекция непосредственно в сосудистую сеть опухоли специально предусмотрена для дискретных, твердых, доступных опухолей. Также может быть целесообразным местное, региональное или системное введение. С вирусными частицами можно преимущественно контактировать путем введения нескольких инъекций в опухоль, расположенных, например, с интервалами приблизительно 1 см. В случае хирургического вмешательства настоящее изобретение

можно использовать перед операцией, например, чтобы подвергнуть неоперабельную опухоль резекции. При необходимости также может применяться непрерывное введение, например, путем имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли. Такая непрерывная перфузия может иметь место, например, в течение периода от около 1-2 часов до около 2-6 часов, около до 6-12 часов или около 12-24 часов после начала лечения. Обычно доза терапевтической композиции при непрерывной перфузии может быть эквивалентна дозе, вводимой при однократной или многократной инъекции, скорректированной в течение периода времени, в течение которого происходит перфузия. Кроме того, предполагается, что перфузия конечностей может быть использована для введения терапевтических композиций по настоящему изобретению, особенно при лечении меланом и сарком.

Схемы лечения могут различаться и часто зависят от типа опухоли, локализации опухоли, прогрессирования заболевания, состояния здоровья и возраста пациента. Определенные типы опухолей потребуют более агрессивного лечения, в то же время некоторые пациенты не могут переносить более сложные протоколы. Клинический врач лучше всего подходит для принятия таких решений на основе известной эффективности и токсичности (если таковая имеется) терапевтических составов. В некоторых воплощениях опухоль, которую лечат, может, по меньшей мере, изначально, не подвергаться резекции. Лечение терапевтическим агентом по настоящему описанию может повысить резектабельность опухоли за счет усадки на краях или за счет удаления некоторых особенно инвазивных частей. После обработок возможна резекция. Дополнительные методы лечения после резекции служат для устранения микроскопических остаточных явлений опухоли.

Лечение может включать различные «единичные дозы». Единичная доза определяется как содержащая заранее определенное количество терапевтической композиции. Количество, которое необходимо ввести, а также конкретный путь и рецептура известны специалистам в области медицины. Единичную дозу не нужно вводить в виде однократной инъекции, но она может включать непрерывную инфузию в течение установленного периода времени. Единичную дозу по настоящему изобретению можно удобно описать в терминах бляшкообразующих единиц (БОЕ) для вирусной конструкции. Стандартные дозы могут варьировать от 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12} до 10^{13} БОЕ и выше. Дополнительно или альтернативно, в зависимости от типа вируса и достижимого титра, можно доставлять от 1 до 100, от 10 до 50, 100-1000 или до около или, по меньшей мере, около 1×10^4, 1×10^5, 1×10^6, 1×10^7, 1×10^8, 1×10^9, 1×10^{10}, 1×10^{11}, 1×10^{12}, 1×10^{13}, 1×10^{14} или 1×10^{15} или выше инфекционных вирусных частиц (vp),

включая все значения и диапазоны между ними, к опухоли или участку опухоли.

Другой способ доставки генома рекомбинантного ортопоксвируса, раскрытого в данном документе, в злокачественные опухолевые или опухолевые клетки может быть осуществлен посредством внутриопухолевой инъекции. Однако фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут альтернативно вводиться парентерально, внутривенно, внутрикожно, внутримышечно, трансдермально или даже внутрибрюшинно, как описано в Пат. США № 5543158; Пат. США № 5641515 и Пат. США № 5399363 (каждый из них специально включен в настоящий документ ссылкой полностью). Инъекция конструкций нуклеиновых кислот может осуществляться шприцем или любым другим способом, используемым для инъекции раствора, при условии, что экспрессирующая конструкция может проходить через иглу определенного калибра, необходимую для инъекции. Примерная система безыгольной инъекции, которую можно использовать для введения рекомбинантных ортопоксвирусов, описанных в настоящем документе, приведена в Пат. США № 5846233. Эта система имеет сопло, определяющее ампульную камеру для хранения раствора, и энергетическое устройство для выталкивания раствора из сопла к месту доставки. Другой пример шприцевой системы - система, которая позволяет осуществить несколько инъекций заранее определенного количества раствора точно на любую глубину (Пат. США № 5846225).

Смеси вирусных частиц или нуклеиновых кислот, описанных в настоящем документе, могут быть приготовлены в воде, подходящей для смешивания с одним или несколькими эксципиентами, носителями или разбавителями. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти составы могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий (Пат. США № 5466468, конкретно включенный в настоящий документ ссылкой полностью). Во всех случаях форма может быть стерильной и может быть жидкой до такой степени, что ее можно вводить с помощью шприца. Она может быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и/или растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем

поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть осуществлено различными антибактериальными и фунгицидными агентами, например, парабенами, хлоробутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях, предпочтительно будет включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъецируемых композиций может обусловлено применением в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарат аллюминия и желатин.

Для парентерального введения в водном растворе, например, раствор может содержать подходящий буфер, если необходимо, и жидкий разбавитель сначала становится изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти конкретные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутриопухолевого и внутрибрюшинного введения. В этой связи стерильные водные среды, которые можно использовать, будут известны специалистам в данной области в свете настоящего раскрытия. Например, одна доза может быть растворена в 1 мл изотонического раствора NaCl и либо добавлена к 1000 мл жидкости для гиподермоклизиса, либо введена в предполагаемое место инфузии. Некоторая вариация дозировки будет происходить в силу необходимости в зависимости от состояния подлежащего лечению объекта. Персона, ответственная за введение, будет в любом случае определять соответствующую дозу для индивидуального объекта. Более того, для введения человеку составы должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требуют стандарты Управления биологических препаратов FDA.

Используемый в данном документе термин «носитель» включает любой и все растворители, дисперсионные среды, носители, покрытия, разбавители, антибактериальные и фунгицидные агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, буферы, растворы носителей, суспензии, коллоиды и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Кроме тех случаев, когда в терапевтических композициях предусматривается применение любых стандартных сред или агентов, несовместимых с активным ингредиентом. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. Фраза «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают аллергической или подобной нежелательной реакции при введении человеку. Приготовление водной композиции, содержащей белок в качестве активного ингредиента,

хорошо известно в данной области. Обычно такие композиции готовят в виде инъекций, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий; также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией.

Онкологические заболевания

Раскрытый в данном документе рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить млекопитающему, такому как человек, страдающему нарушением пролиферации клеток, таким как онкологическое заболевание, например, для уничтожения злокачественных опухолевых клеток непосредственно путем онколиза и/или для повышения эффективности адаптивного иммунного ответа против злокачественных опухолевых клеток-мишеней. В некоторых воплощениях нарушение пролиферации клеток представляет собой онкологическое заболевание, такое как лейкоз, лимфома, рак печени, рак костей, рак легких, рак мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек или рак горла. В конкретных случаях нарушение пролиферации клеток может представлять собой онкологическое заболевание, выбранное из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак,

опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши, рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

Врач, имеющий типичный опыт в данной области, может легко определить эффективное количество рекомбинантного ортопоксвирусного вектора для введения объекту-млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в этом. Например, врач может начать прописывать дозы рекомбинантного ортопоксвирусного вектора на уровнях ниже, чем требуется для достижения искомого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока искомый эффект не будет достигнут. В качестве альтернативы, врач может начать схему лечения с введения дозы рекомбинантного ортопоксвирусного вектора и впоследствии вводить постепенно более низкие дозы до достижения терапевтического эффекта (например, уменьшения объема одной или нескольких опухолей). В общем, подходящая суточная доза рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по настоящему изобретению будет представлять собой количество рекомбинантного ортопоксвирусного вектора, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Суточная доза терапевтической композиции рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по изобретению может вводиться в виде однократной дозы или в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более доз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, недели, месяца или год, необязательно, в стандартных лекарственных

формах. Хотя рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по изобретению можно вводить отдельно, его также можно вводить в виде фармацевтического состава в сочетании с наполнителями, носителями и, необязательно, дополнительными терапевтическими агентами.

Рекомбинантные ортопоксвирусные векторы по изобретению можно контролировать на предмет их способности ослаблять прогрессирование заболевания пролиферации клеток, такого как онкологическое заболевание, любым из множества способов, известных в данной области. Например, врач может контролировать реакцию млекопитающего (например, человека) на лечение рекомбинантным ортопоксвирусным вектором по настоящему изобретению путем анализа объема одной или нескольких опухолей у пациента. В качестве альтернативы, врач может контролировать чувствительность объекта (например, человека) к лечению рекомбинантным ортопоксвирусным вектором по настоящему изобретению путем анализа популяции T-reg клеток в лимфе конкретного объекта. Например, врач может взять образец у млекопитающего (например, человека) и определить количество или плотность злокачественных опухолевых клеток с применением установленных процедур, таких как сортировка клеток с активацией флуоресценции. Обнаружение того, что количество злокачественных опухолевых клеток в образце уменьшилось (например, на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) относительно количества злокачественных опухолевых клеток в полученном образце от объекта до введения рекомбинантного ортопоксвируса может указывать на то, что введение ортопоксвируса эффективно лечит онкологическое заболевание.

Комбинированная терапия

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить совместно с другими терапевтическими средствами для лечения онкологических заболеваний. Кроме того, в различных воплощениях рекомбинантные ортопоксвирусы, описанные в настоящем документе, вводят в сочетании с другими видами лечения онкологических заболеваний, например лучевой терапией, химиотерапией, хирургией и/или иммунотерапией. В некоторых аспектах этого изобретения рекомбинантный ортопоксвирус, описанный в данном документе, вводят вместе с ингибиторами контрольной точки. В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить вместе с обработкой другим иммунонкологическим продуктом. Рекомбинантные ортопоксвирусы по настоящему изобретению и другие виды терапии или терапевтические агенты можно вводить одновременно или последовательно одним и тем же или разными

путями введения. Определение идентичности и количества терапевтического агента (агентов) для применения в способах по настоящему изобретению может быть легко выполнено типичными практикующими врачами с применением стандартных методов, известных в данной области.

Описанные в данном документе рекомбинантные ортопоксвирусные векторы можно вводить с одним или несколькими дополнительными агентами, такими как ингибитор иммунных контрольных точек. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с ингибитором иммунной контрольной точки, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, без ограничения указанным, лиганд OX40, лиганд ICOS, анти-CD47 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CD40/CD40L антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-Lag3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и анти-Tim-3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Дополнительно или альтернативно вектор по изобретению можно вводить одновременно с интерлейкином (IL), смешивать с ним или вводить отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с интерлейкином, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры интерлейкинов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35. , IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

Дополнительно или альтернативно вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры интерферонов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN. -гамма.

Дополнительно или альтернативно вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, смешивать с ним или вводить отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, смешивать с

ним или вводить отдельно от него. Типичные белки-представители суперсемейства TNF для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-1BB.

Дополнительно или альтернативно вектор по изобретению можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры цитокинов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, GM-CSF, лиганд Flt3, лиганд CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклаза).

Таблица 3. Рак яичников

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*Калликреин 4*	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 210); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 211); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 212); и RMPTVLQCVNVSVVS (SEQ ID NO: 213)	Wilkinson et al. Cancer Immunol. Immunother. 61(2):169-79 (2012). Hural et al. J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).
2	*PBF*	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	*PRAME*	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 215); SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 216); ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 217); SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 218); и LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 219)	Kessler et al. J. Exp. Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	*WT1*	TSEKRPFMCAY (SEQ ID NO: 220); CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 221); LSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 222); KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 223); и KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 223)	Asemissen et al. Clin. Cancer Res. 12(24):7476-82 (2006) Ohminami et al. Blood. 95(1):286-93 (2000). Guo et al. Blood. 106(4):1415-8 (2005). Lin et al. J. Immunother. 36(3):159-70 (2013). Fujiki et al. J. Immunother. 30(3):282-93 (2007).
5	*HSDL1*	CYMEAVAL (SEQ ID NO: 224)	Wick et al. Clin. Cancer Res. 20(5):1125-34 (2014).
6	*Мезотелин*	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 225) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 226) ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 227) LYPKARLAF (SEQ ID NO: 228)	Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2; 200(3): 297–306.

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229)	
7	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL(SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC(SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL(SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME(SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR(SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR(SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR(SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL(SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL(SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI MPFATPMEA(SEQ ID NO: 240) FATPMEAEL(SEQ ID NO: 241) FATPMEAELAR(SEQ ID NO: 242) LAMPFATPM(SEQ ID NO: 243) ARGPESRLL(SEQ ID NO: 231) SLLMWITQCFLPVF(SEQ ID NO: 232) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ(SEQ ID NO: 244) EFYLAMPFATPM(SEQ ID NO: 245) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR(SEQ ID NO: 246) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 249) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	
8	*CEA*	TYYRPGVNLSLSC(SEQ ID NO: 258) EIIYPNASLLIQN(SEQ ID NO: 259) YACFVSNLATGRNNS(SEQ ID NO: 260) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) EIIYPNASLLIQN(SEQ ID NO: 259) NSIVKSITVSASG(SEQ ID NO: 262) KTWGQYWQV(SEQ ID NO: 263) (A)MLGTHTMEV(SEQ ID NO: 264) ITDQVPFSV(SEQ ID NO: 265) YLEPGPVTA(SEQ ID NO: 266) LLDGTATLRL(SEQ ID NO: 267) VLYRYGSFSV(SEQ ID NO: 268) SLADTNSLAV(SEQ ID NO: 269) RLMKQDFSV(SEQ ID NO: 270) RLPRIFCSC(SEQ ID NO: 271) LIYRRRLMK(SEQ ID NO: 272) ALLAVGATK(SEQ ID NO: 273) IALNFPGSQK(SEQ ID NO: 274) RSYVPLAHR(SEQ ID NO: 275)	Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875-82 (2010). Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003). Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Cox et al. Science. 264(5159):716-9 (1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
9	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008).
10	*Her2/Neu*	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO:	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 284)	Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
11	*EpCAM*	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 285)	Spizzo et al. Gynecol. Oncol. 103(2):483-8 (2006). Tajima et al. Tissue Antigens. 64(6):650-9 (2004).
12	*CA125*	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 286) VLFTINFTI (SEQ ID NO: 287) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 288) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 289) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 290) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 291) QLYWELSKL (SEQ ID NO: 292) KLTRGIVEL (SEQ ID NO: 293) QLTNGITEL (SEQ ID NO: 294) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 295) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 296)	Bast et al. Cancer 116(12):2850-2853 (2010).
13	*Фолатный рецептор α*	FLLSLALML (SEQ ID NO: 297) NLGPWIQQV (SEQ ID NO: 298)	Bagnoli et al. Gynecol. Oncol. 88:S140-4 (2003). Pampeno et al. (2016) High-ranking *In Silico* epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP] unpublished
14	*Белок спермы 17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Inernati et al. J. Immunother. 31(8):693-703 (2008).
15	*TADG-12*	YLPKSWTIQV (SEQ ID NO: 300) WIHEQMERDLKT (SEQ ID NO: 301)	Bellone et al. Cancer 115(4):800-11 (2009). Underwood et al. BBA Mol. Basis of Disease. 1502(3):337-350 (2000).
16	*MUC-16*	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 286) VLFTINFTI (SEQ ID NO: 287) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 288) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 289) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 290) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 291) QLYWELSKL (SEQ ID NO: 292) KLTRGIVEL (SEQ ID NO: 293) QLTNGITEL (SEQ ID NO: 294) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 295) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 296)	Chekmasova et al. Clin. Cancer Res. 16(14):3594-606 (2010).
17	*L1CAM*	LLANAYIYV (SEQ ID NO: 302)	Hong et al. J. Immunother. 37(2):93-104 (2014). Pampeno et al. (2016) High-ranking *In*

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		YLLCKAFGA (SEQ ID NO: 303) KLSPYVHYT (SEQ ID NO: 304)	*Silico* epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP] unpublished
18	*маннан-MUC-1*	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 306) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 307) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 308)	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309-17 (1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
19	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
20	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
21	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(19 Pt 1): 6047-57 (2004).
22	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
23	*MAGE-A4*	EVDPASNTY (SEQ ID NO: 318) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 319) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 320) SESLKMIF (SEQ ID NO: 321)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426-32 (2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006) Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
24	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
25	*SSX-4*	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO: 322) YFSKKEWEKMKSSEKIVYV Y (SEQ ID NO: 323) MKLNYEVMTKLGFKVTLPP F (SEQ ID NO: 324) KHAWTHRLRERKQLVVYEE I (SEQ ID NO: 325) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO: 326) KSSEKIVYVYMKLNYEVMT K (SEQ ID NO: 327) KHAWTHRLRERKQLVVYEE I (SEQ ID NO: 325)	Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
26	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
27	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 4. Рак молочной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*ENAH (hMena)*	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	*маммаглобин-А*	PLLENVISK (SEQ ID NO: 331)	Jaramillo et al. Int. J. Cancer. 102(5):499-506 (2002).
3	*NY-BR-1*	SLSKILDTV (SEQ ID NO: 332)	Wang et al. Cancer Res. 66(13):6826-33 (2006).
4	*EpCAM*	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 285)	Gastl et al. Lancet 356(9246):1981-2 (2000). Tajima, 2004
5	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A.

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
6	*BAGE-1*	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
7	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
8	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
9	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
10	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
11	*MAGE-A1*	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 335) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 336) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 337) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 340) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 342) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 343) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 344) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 345) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 346) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 347) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 348)	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten et al. Tissue Anitgens. 55(2):49-52 (2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière et al. Tissue Antigens. 63(5):453-7 (2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6): 1910-6 (2001).
12	*MAGE-A2*	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
13	*Муцин k*	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).
14	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
15	*SSX-2*	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 353) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 354) FGRLQGISPKI (SEQ ID NO: 355) WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO: 356) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO: 357) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 358)	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
16	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
17	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	*TRAG-3*	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
19	*Her2/Neu*	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 284)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
20	*c-myc*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	*циклин B1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
22	*MUC1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
23	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
24	*p62*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
25	*Сурвивин*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 5. Рак яичек

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*CD45*	KFLDALISL (SEQ ID NO: 360)	Tomita et al. Cancer Sci. 102(4):697-705 (2011).
2	*DKK1*	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 361)	Qian et al. Blood. (5):1587-94 (2007).
3	*PRAME*	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 215), SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 216), ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 217), SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 218), LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 219)	Kessler et al. J Exp Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	*RU2AS*	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 362)	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
5	*Теломераза*	ILAKFLHWL (SEQ ID NO: 363); RLVDDFLLV (SEQ ID NO: 364); RPGLLGASVLGLDDI (SEQ ID NO: 365); и LTDLQPYMRQFVAHL (SEQ ID NO: 366)	Vonderheide et al. Immunity 10(6):673-9 (1999). Miney et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97(9):4796-801 (2000). Schroers et al. Cancer Res. 62(9):2600-5 (2002). Schroers et al. Clin. Cancer Res. 9(13):4743-55 (2003).

Таблица 6. Рак поджелудочной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*ENAH (hMena)*	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	*PBF*	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	*K-ras*	VVVGAVGVG (SEQ ID NO: 367)	Gjertsen et al. Int. J. Cancer. 72(5):784-90 (1997).
4	*Мезотелин*	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 225) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 226) ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 227) LYPKARLAF (SEQ ID NO: 228) AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229)	Le et al. Clin. Cancer Res. 18(3):858-68 (2012). Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2; 200(3): 297–306.
5	*Муцин k*	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).

Таблица 7. Рак печени

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*G250 / MN / CAIX*	HLSTAFARV (SEQ ID NO: 368); KIFGSLAFL (SEQ ID NO: 369); IISAVVGIL (SEQ ID NO: 370); ALCRWGLLL (SEQ ID NO: 371); ILHNGAYSL (SEQ ID NO: 372); RLLQETELV (SEQ ID NO: 373); VVKGVVFGI (SEQ ID NO: 374); и YMIMVKCWMI (SEQ ID NO: 375)	Vissers et al. Cancer Res. 59(21):5554-9 (1999). Fisk et al. J Exp Med. 181(6):2109-17 (1995). Brossart et al. Cancer Res. 58(4):732-6 (1998). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Rongcun et al. J Immunol. 163(2):1037-44 (1999).
2	*Гепсин*	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 377); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
3	*Кишечная карбоксил эстераза*	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	*Альфа-фетопротеин*	GVALQTMKQ (SEQ ID NO: 380); FMNKFIYEI (SEQ ID NO: 381); и QLAVSVILRV (SEQ ID NO: 382)	Butterfield et al. Cancer Res. 59(13):3134-42 (1999). Pichard et al. J Immunother. 31(3):246-53 (2008) Alisa et al. Clin. Cancer Res. 11(18):6686-94 (2005).
5	*M-CSF*	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 383)	Probst-Kepper et al. J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).
6	*PBF*	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
7	*PSMA*	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 384)	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).
8	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232))	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
10	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
13	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
14	*c-myc*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
15	*циклин B1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
16	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
17	*p62*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
18	*Сурвивин*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 8. Колоректальный рак

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*ENAH (hMena)*	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	*Кишечная карбоксил эстераза*	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
3	*CASP-5*	FLIIWQNTM (SEQ ID NO: 385)	Schwitalle et al. Cancer Immun. 4: 14 (2004).
4	*COA-1*	TLYQDDTLTLQAAG (SEQ ID NO: 386)	Maccalli et al. Cancer Res. 63(20):6735-43 (2003).
5	*OGT*	SLYKFSPFPL (SEQ ID NO: 387)	Ripberger. J Clin Immunol. 23(5):415-23 (2003).
6	*OS-9*	KELEGILLL (SEQ ID NO: 388)	Vigneron et al. Cancer Immun. 2: 9 (2002).
7	*TGF-бета RII*	RLSSCVPVA (SEQ ID NO: 389)	Linnebacher et al. Int. J. Cancer. 93(1):6-11 (2001).
8	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	(2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	*CEA*	TYYRPGVNLSLSC (SEQ ID NO: 258) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 259) YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID NO: 260) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO:	Duffy, Clin. Chem. 47(4):624-30 (2001). Parkhurst et al. Mol. Ther. 19(3):620-6 (2011). Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875-82 (2010). Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		259) NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO: 262) KTWGQYWQV (SEQ ID NO: 263) (A)MLGTHTMEV (SEQ ID NO: 264) ITDQVPFSV (SEQ ID NO: 265) YLEPGPVTA (SEQ ID NO: 266) LLDGTATLRL (SEQ ID NO: 267) VLYRYGSFSV (SEQ ID NO: 268) SLADTNSLAV (SEQ ID NO: 269) RLMKQDFSV (SEQ ID NO: 270) RLPRIFCSC (SEQ ID NO: 271) LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 272) ALLAVGATK (SEQ ID NO: 273) IALNFPGSQK (SEQ ID NO: 274) RSYVPLAHR (SEQ ID NO: 275)	Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Cox et al. Science. 264(5159):716-9 (1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
10	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
13	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
14	*MAGE-A2*	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
15	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
16	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
18	*c-myc*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
19	*циклин B1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
20	*MUC1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
22	*p62*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
23	*Сурвивин*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
24	*gp70*		Castle et al., BMC Genomics 15:190 (2014)

Таблица 9. Рак щитовидной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*CALCA*	VLLQAGSLHA (SEQ ID NO: 390)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008).
2	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
7	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 10. Рак легких

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*CD274*	LLNAFTVTV (SEQ ID NO: 391)	Munir et al. Cancer Res. 73(6):1764-76 (2013).
2	*mdm-2*	VLFYLGQY (SEQ ID NO: 392)	Asai et al. Cancer Immun. 2: 3 (2002).
3	*альфа-актинин-4*	FIASNGVKLV (SEQ ID NO: 393)	Echchakir et al. Cancer Res. 61(10):4078-83 (2001).
4	*Фактор элонгации 2* **(плоскоклеточная карцинома легкого)**	ETVSEQSNV (SEQ ID NO: 394)	Hogan et al. Cancer Res. 58(22):5144-50 (1998).
5	*ME1* **(немелкоклеточная**	FLDEFMEGV (SEQ ID NO: 395)	Karanikas et al. Cancer Res. 61(9):3718-24 (2001).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
	карцинома легкого)		
6	*NFYC* **(плоскоклеточная карцинома легкого)**	QQITKTEV (SEQ ID NO: 396)	Takenoyama et al. Int. J Cancer. 118(8):1992-7 (2006).
7	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	
8	*GAGE-1,2,8*	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
9	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
10	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
12	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
13	*MAGE-A2*	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
14	*MAGE-A6* (плоскоклеточная карцинома легкого)	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
15	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
16	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	*TRAG-3*	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
19	*XAGE-1b/GAGED2a* (немелкоклеточная карцинома легкого)	RQKKIRIQL (SEQ ID NO: 401) HLGSRQKKIRIQLRSQ (SEQ ID NO: 402) CATWKVICKSCISQTPG (SEQ ID NO: 403)	Ohue et al. Int J Cancer. 131(5):E649-58 (2012). Shimono et al. Int J Oncol. 30(4):835-40 (2007).
20	*c-myc*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	*циклин B1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
22	*Her2/Neu*	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 404)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
23	*MUC1*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
24	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
25	*p62*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
26	*Сурвивин*		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 11. Рак предстательной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*DKK1*	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 361)	Qian et al. Blood. 110(5):1587-94 (2007).
2	*ENAH (hMena)*	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
3	*Калликреин 4*	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 210); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 211); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 212); и RMPTVLQCVNVSVVS (SEQ ID NO: 213)	Wilkinson et al. Cancer Immunol Immunother. 61(2):169-79 (2012).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Hural et al. J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).
4	*PSMA*	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 384)	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).
5	*STEAP1*	MIAVFLPIV (SEQ ID NO: 405) и HQQYFYKIPILVINK (SEQ ID NO: 406)	Rodeberg et al. Clin. Cancer Res. 11(12):4545-52 (2005). Kobayashi et al. Cancer Res. 67(11):5498-504 (2007).
6	*PAP*	FLFLLFFWL (SEQ ID NO: 407); TLMSAMTNL (SEQ ID NO: 408); и ALDVYNGLL (SEQ ID NO: 409)	Olson et al. Cancer Immunol Immunother. 59(6):943-53 (2010).
7	*PSA* **(карцинома предстательной железы)**	FLTPKKLQCV (SEQ ID NO: 410) и VISNDVCAQV (SEQ ID NO: 411)	Correale et al. J Natl. Cancer Inst. 89(4):293-300 (1997).
8	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	*BAGE-1*	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al.

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
	(немелкоклеточная карцинома легкого)		Immunity. 2(2):167-75 (1995).
10	*GAGE-1,2,8* (немелкоклеточная карцинома легкого)	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
11	*GAGE-3,4,5,6,7* (плоскоклеточная карцинома легкого и аденокарцинома легкого)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
12	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
13	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
14	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
15	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
16	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 12. Рак почки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*FGF5*	NTYASPRFK (SEQ ID NO: 413)	Hanada et al. Nature. 427(6971):252-6 (2004).
2	*Гепсин*	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 377); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
3	*Кишечная карбоксил эстераза*	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	*M-CSF*	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 383)	Probst-Kepper et al. J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).
5	*RU2AS*	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 362)	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
6	*hsp70-2* **(почечно-клеточная карцинома)**	SLFEGIDIYT (SEQ ID NO: 414)	Gaudin et al. J. Immunol. 162(3):1730-8 (1999).
7	*Маннан-MUC-1* (почечно-клеточная карцинома)	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 306) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 307) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 308)	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309-17 (1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
8	*MAGE-A9* (почечно-клеточная карцинома)	ALSVMGVYV (SEQ ID NO: 415)	Oehlrich et al. Int J Cancer. 117(2):256-64 (2005).

Таблица 13. Меланома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*Гепсин*	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQA (SEQ ID NO: 416);	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	
2	*ARTC1*	YSVYFNLPADTIYTN (SEQ ID NO: 417)	Wang et al J Immunol. 174(5):2661-70 (2005).
3	*B-RAF*	EDLTVKIGDFGLATEKSRWSG SHQFEQLS (SEQ ID NO: 418)	Sharkey et al. Cancer Res. 64(5):1595-9 (2004).
4	*Бета-катенин*	SYLDSGIHF (SEQ ID NO: 419)	Robbins et al. J. Exp. Med. 183(3):1185-92 (1996).
5	*Cdc27*	FSWAMDLDPKGA (SEQ ID NO: 420)	Wang et al. Science. 284(5418):1351-4 (1999).
6	*CDK4*	ACDPHSGHFV (SEQ ID NO: 421)	Wölfel et al. Science. 269(5228):1281-4 (1995).
7	*CDK12*	CILGKLFTK (SEQ ID NO: 422)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52. (2013).
8	*CDKN2A*	AVCPWTWLR (SEQ ID NO: 423)	Huang et al. J Immunol. 172(10):6057-64 (2004).
9	***CLPP***	ILDKVLVHL (SEQ ID NO: 424)	Corbière et al. Cancer Res. 71(4):1253-62 (2011).
10	***CSNK1A1***	GLFGDIYLA (SEQ ID NO: 425)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
11	*FN1*	MIFEKHGFRRTTPP (SEQ ID NO: 426)	Wang et al. J Exp Med. 195(11):1397-406 (2003).
12	*GAS7*	SLADEAEVYL (SEQ ID NO: 427)	Robbins, et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
13	*GPNMB*	TLDWLLQTPK (SEQ ID NO: 428)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
14	*HAUS3*	ILNAMIAKI (SEQ ID NO: 429)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
15	*LDLR-фукозилтрансфе-раза*	WRRAPAPGA (SEQ ID NO: 430) и PVTWRRAPA (SEQ ID NO: 431)	Wang et al. J Exp Med. 189(10):1659-68 (1999).
16	*MART2*	FLEGNEVGKTY (SEQ ID NO: 432)	Kawakami et al. J Immunol. 166(4):2871-7 (2001).
17	*MATN*	KTLTSVFQK (SEQ ID NO: 433)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
18	*MUM-1*	EEKLIVVLF (SEQ ID NO: 434)	Coulie et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92(17):7976-80 (1995).
19	*MUM-2*	SELFRSGLDSY (SEQ ID NO: 435) и FRSGLDSYV (SEQ ID NO: 436)	Chiari et al. Cancer Res. 59(22):5785-92 (1999).
20	*MUM-3*	EAFIQPITR (SEQ ID NO: 437)	Baurain et al. J. Immunol. 164(11):6057-66 (2000).
21	*нео-PAP*	RVIKNSIRLTL (SEQ ID NO: 438)	Topalian et al. Cancer Res. 62(19):5505-9 (2002).
22	*Миозин класс I*	KINKNPKYK (SEQ ID NO: 439)	Zorn, et al. Eur. J. Immunol. 29(2):592-601 (1999).
23	*PPP1R3B*	YTDFHCQYV (SEQ ID NO: 440)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013). Lu et al. J Immunol. 190(12):6034-42 (2013).
24	*PRDX5*	LLLDDLLVSI (SEQ ID NO: 441)	Sensi et al. Cancer Res. 65(2):632-40 (2005).
25	*PTPRK*	PYYFAAELPPRNLPEP (SEQ ID NO: 442)	Novellino et al. J. Immunol. 170(12):6363-70 (2003).
26	*N-ras*	ILDTAGREEY (SEQ ID NO: 443)	Linard et al. J. Immunol. 168(9):4802-8 (2002).
27	*RBAF600*	RPHVPESAF (SEQ ID NO: 444)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
28	*SIRT2*	KIFSEVTLK (SEQ ID NO: 445)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
29	*SNRPD1*	SHETVIIEL (SEQ ID NO: 446)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
30	*Триозофосфат изомераза*	GELIGILNAAKVPAD (SEQ ID NO: 447)	Pieper et al. J Exp Med. 189(5):757-66 (1999).
31	*OA1*	LYSACFWWL (SEQ ID NO: 448)	Touloukian et al. J. Immunol. 170(3):1579-85 (2003).
32	*RAB38 / NY-MEL-1*	VLHWDPETV (SEQ ID NO: 449)	Walton et al. J Immunol. 177(11):8212-8 (2006).
33	*TRP-1 / gp75*	MSLQRQFLR (SEQ ID NO: 450); ISPNSVFSQWRVVCDSLEDY (SEQ ID NO: 451); SLPYWNFATG (SEQ ID NO: 452); и SQWRVVCDSLEDYDT (SEQ ID NO: 453)	Touloukian et al. Cancer Res. 62(18):5144-7 (2002). Robbins et al. J. Immunol. (10):6036-47 (2002). Osen et al. PLoS One. 5(11):e14137 (2010).
34	*TRP-2*	SVYDFFVWL (SEQ ID NO: 454); TLDSQVMSL (SEQ ID NO: 455); LLGPGRPYR (SEQ ID NO: 456); ANDPIFVVL (SEQ ID NO: 457); QCTEVRADTRPWSGP (SEQ ID NO: 458); и ALPYWNFATG (SEQ ID NO: 459)	Parkhurst et al. Cancer Res. 58(21):4895-901 (1998). Noppen et al. Int. J. Cancer. 87(2):241-6 (2000). Wang et al. J. Exp. Med. 1184(6):2207-16 (1996). Wang et al. J. Immunol. 160(2):890-7 (1998). Castelli et al. J. Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Paschen et al. Clin. Cancer Res. (14):5241-7 (2005). Robbins et al. J. Immunol. 169(10):6036-47 (2002).
35	*тирозиназа*	KCDICTDEY (SEQ ID NO: 460); SSDYVIPIGTY (SEQ ID NO: 461); MLLAVLYCL (SEQ ID NO: 462); CLLWSFQTSA (SEQ ID NO: 463); YMDGTMSQV (SEQ ID NO: 464); AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229); IYMDGTADFSF (SEQ ID NO: 465); QCSGNFMGF (SEQ ID NO: 466); TPRLPSSADVEF (SEQ ID NO: 467); LPSSADVEF (SEQ ID NO: 468); LHHAFVDSIF (SEQ ID NO: 469); SEIWRDIDF (SEQ ID NO: 470); QNILLSNAPLGPQFP (SEQ ID NO: 471); SYLQDSDPDSFQD (SEQ ID NO: 661); и FLLHHAFVDSIFEQWLQRHRP (SEQ ID NO: 472)	Kittlesen et al. J. Immunol. 160(5):2099-106 (1998). Kawakami et al. J. Immunol. (12):6985-92 (1998). Wölfel et al. Eur. J. Immunol. 24(3):759-64 (1994). Riley et al. J. Immunother. 24(3):212-20 (2001). Skipper et al. J. Exp. Med. 183(2):527-34 (1996). Kang et al. J. Immunol. 155(3):1343-8 (1995). Dalet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108(29):E323-31 (2011) Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam et al. J. Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Morel et al. Int. J. Cancer. 83(6):755-9 (1999). Brichard et al. Eur. J. Immunol. 26(1):224-30 (1996). Topalian et al. J. Exp. Med. (5):1965-71 (1996). Kobayashi et al. Cancer Res. 58(2):296-301 (1998).
36	***Мелан-А/MART-1***	YTTAEEAAGIGILTVILGVLLL IGCWYCRR (SEQ ID NO: 473)	Meng et al. J. Immunother. 23:525-534 (2011)

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
37	*gp100 / Pmel17*	ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 474) ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 474) VYFFLPDHL (SEQ ID NO: 475) RTKQLYPEW (SEQ ID NO: 476) HTMEVTVYHR (SEQ ID NO: 477) SSPGCQPPA (SEQ ID NO: 478) VPLDCVLYRY (SEQ ID NO: 479) LPHSSSHWL (SEQ ID NO: 480) SNDGPTLI (SEQ ID NO: 481) GRAMLGTHTMEVTVY (SEQ ID NO: 482) WNRQLYPEWTEAQRLD (SEQ ID NO: 483) TTEWVETTARELPIPEPE (SEQ ID NO: 484) TGRAMLGTHTMEVTVYH (SEQ ID NO: 485) GRAMLGTHTMEVTVY (SEQ ID NO: 482)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Robbins et al. J Immunol. 159(1):303-8 (1997). Sensi et al. Tissue Antigens. 59(4):273-9 (2002). Lennerz et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Vigneron et al. Tissue Antigens. 65(2):156-62 (2005). Castelli et al. J Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Touloukian et al. J Immunol. 164(7):3535-42 (2000). Parkhurst et al. J Immunother. 27(2):79-91 (2004). Lapointe et al. J Immunol. 167(8):4758-64 (2001). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001).
38	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
39	*BAGE-1*	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
40	*GAGE-1,2,8*	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
41	*GAGE-3,4,5,6,7* (меланома кожи)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
42	*GnTVf*	VLPDVFIRC(V) (SEQ ID NO: 486)	Guilloux et al. J Exp Med. 183(3):1173-83 (1996).
43	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
44	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
45	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
46	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
47	*LY6K*	RYCNLEGPPI (SEQ ID NO: 487) KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMV-AKQ (SEQ ID NO: 488) KCCKIRYCNLEGPPINSSVF (SEQ ID NO: 489)	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803-8 (2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).
48	*MAGE-A1*	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 335) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 336) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 337) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 340) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 342) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 343) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 344) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 345) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 346) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 347) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 348)	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten et al. Tissue Antigens. 55(2):149-52 (2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière et al. Tissue Antigens. 63(5):453-7 (2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6):1910-6 (2001).
49	*MAGE-A6*	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
50	*MAGE-A10*	GLYDGMEHL (SEQ ID NO: 490) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341)	Huang et al. J Immunol. 162(11):6849-54 (1999). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999).
51	*MAGE-A12*	FLWGPRALV (SEQ ID NO: 491)	van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		VRIGHLYIL (SEQ ID NO: 492) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) REPFTKAEMLGSVIR (SEQ ID NO: 493) AELVHFLLLKYRAR (SEQ ID NO: 494)	Heidecker et al. J Immunol. 164(11):6041-5 (2000). Panelli et al. J Immunol. 164(8):4382-92 (2000). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
52	*MAGE-C2*	LLFGLALIEV (SEQ ID NO: 495) ALKDVEERV (SEQ ID NO: 496) SESIKKKVL (SEQ ID NO: 497) ASSTLYLVF (SEQ ID NO: 498) SSTLYLVFSPSSFST (SEQ ID NO: 499)	Ma et al. Int J Cancer. 109(5):698-702 (2004). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011).
53	*NA88-A*	QGQHFLQKV (SEQ ID NO: 500)	Moreau-Aubry et al. J Exp Med. 191(9):1617-24 (2000).
54	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
55	*SSX-2*	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 353) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 354) FGRLQGISPKI (SEQ ID NO: 355) WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO: 356) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO: 357) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 358)	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
56	*SSX-4*	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO: 322) YFSKKEWEKMKSSEKIVYVY (SEQ ID NO: 323) MKLNYEVMTKLGFKVTLPPF (SEQ ID NO: 324) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO: 326) KSSEKIVYVYMKLNYEVMTK (SEQ ID NO: 327) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325)	Ayyoub et al. J Immunol. 174(8):5092-9 (2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
57	*TRAG-3*	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
58	*TRP2-INT2g*	EVISCKLIKR (SEQ ID NO: 501)	Lupetti et al. J Exp Med. 188(6):1005-16 (1998).
59	*pgk*		Morgan et al., J. Immunol. 171:3287-3295 (2003)

Таблица 14. Плоскоклеточная карцинома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*CASP-8*	FPSDSWCYF (SEQ ID NO: 502)	Mandruzzato et al. J. Exp. Med. 186(5):785-93 (1997).
2	*p53*	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Ito et al. Int. J. Cancer. 120(12):2618-24 (2007).
3	*SAGE*	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 15. Хронический миелоидный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*BCR-ABL*	SSKALQRPV (SEQ ID NO: 504); GFKQSSKAL (SEQ ID NO: 505); ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 506); и ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 506)	Yotnda et al. J. Clin. Invest. 101(10):2290-6 (1998). Bosch et al. Blood. 88(9):3522-7 (1996). Makita et al. Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).
2	*dek-can*	TMKQICKKEIRRLHQY (SEQ ID NO: 507)	Makita et al. Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).
3	*EFTUD2*	KILDAVVAQK (SEQ ID NO: 508)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
4	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 16. Острый лимфобластный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*ETV6-AML1*	RIAECILGM (SEQ ID NO: 509) и IGRIAECILGMNPSR (SEQ ID NO: 510)	Yotnda et al. J. Clin. Invest. (2):455-62 (1998). Yun et al. Tissue Antigens. 54(2):153-61 (1999).
2	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 17. Острый миелолейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*FLT3-ITD*	YVDFREYEYY (SEQ ID NO: 511)	Graf et al. Blood. 109(7):2985-8 (2007).
2	*Циклин-A1*	FLDRFLSCM (SEQ ID NO: 512) и SLIAAAAFCLA (SEQ ID NO: 513)	Ochsenreither et al. Blood. 119(23):5492-501 (2012).
3	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 18. Хронический лимфолейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*FNDC3B*	VVMSWAPPV (SEQ ID NO: 514)	Rajasagi et al. Blood. 124(3):453-62 (2014).
2	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 19. Промиелоцитарный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*pml-RARальфа*	NSNHVASGAGEAAIETQSSSSEEIV (SEQ ID NO: 515)	Gambacorti-Passerini et al. Blood. 81(5):1369-75 (1993).
2	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 20. Множественная миелома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*MAGE-C1*	ILFGISLREV (SEQ ID NO: 516) KVVEFLAML (SEQ ID NO: 517) SSALLSIFQSSPE (SEQ ID NO: 518) SFSYTLLSL (SEQ ID NO: 519) VSSFFSYTL (SEQ ID NO: 520)	Anderson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(7):985-97 (2011). Nuber et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(34):15187-92 (2010).
2	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
4	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
5	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
7	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 21. B-клеточная лимфома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*D393-CD20*	KPLFRRMSSLELVIA (SEQ ID NO: 521)	Vauchy et al. Int J Cancer. 137(1):116-26 (2015).

Таблица 22. Карцинома мочевого пузыря

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*BAGE-1*	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	*GAGE-1,2,8*	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
3	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	*MAGE-A4* (переходно-клеточный рак мочевого пузыря)	EVDPASNTY (SEQ ID NO: 318) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 319) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 320) SESLKMIF (SEQ ID NO: 321)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426-32 (2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006). Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).
5	*MAGE-A6*	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	*SAGE*	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).
7	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
8	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
10	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
12	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 23. Рак головы и шеи

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*BAGE-1* (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	*GAGE-1,2,8*	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
3	*GAGE-3,4,5,6,7*	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	*LY6K*	RYCNLEGPPI (SEQ ID NO: 487) KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMV-AKQ (SEQ ID NO: 488) KCCKIRYCNLEGPPINSSVF (SEQ ID NO: 489)	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803-8 (2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).

5	*MAGE-A3* (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	EVDPIGHLY (SEQ ID NO: 662) FLWGPRALV (SEQ ID NO: 491) KVAELVHFL (SEQ ID NO: 663) TFPDLESEF (SEQ ID NO: 664) VAELVHFLL (SEQ ID NO: 665) MEVDPIGHLY (SEQ ID NO: 666) EVDPIGHLY (SEQ ID NO: 662) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) AELVHFLLL (SEQ ID NO: 667) MEVDPIGHLY (SEQ ID NO: 666) WQYFFPVIF (SEQ ID NO: 668) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 669) RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 670) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 669) ACYEFLWGPRALVETS (SEQ ID NO: 671) RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 670) VIFSKASSSLQL (SEQ ID NO: 672) VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO: 673) GDNQIMPKAGLLIIV (SEQ ID NO: 674) TSYVKVLHHMVKISG (SEQ ID NO: 675) RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO: 676) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 347)	Gaugler et al. J Exp Med. 179(3):921-30 (1994). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Oiso et al. Int J Cancer. 81(3):387-94 (1999). Miyagawa et al. Oncology. 70(1):54-62 (2006). Bilsborough et al. Tissue Antigens. 60(1):16-24 (2002). Schultz et al. Tissue Antigens. 57(2):103-9 (2001). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Schultz et al. J Exp Med. 195(4):391-9 (2002). Herman et al. Immunogenetics. 43(6):377-83 (1996). Russo et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 97(5):2185-90 (2000). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Schultz et al. Cancer Res. 60(22):6272-5 (2000). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Schultz et al. J Immunol. 172(2):1304-10 (2004). Zhang et al. J Immunol. 171(1):219-25 (2003). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2010). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Consogno et al. Blood. 101(3):1038-44 (2003). Manici et al. J Exp Med. 189(5):871-6 (1999). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	*MAGE-A6*	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
7	*SAGE*	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 24. Рак пищевода

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*GAGE-3,4,5,6,7* (Плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома пищевода)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
2	*MAGE-A2*	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
3	*MAGE-A6*	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
4	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A.

		231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
5	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
6	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
7	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
8	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt

		EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	1):6047-57 (2004).
9	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 25. Рак мозга

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 26. Рак глотки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 27. Опухоли языка

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*TAG-1*	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	*TAG-2*	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 28. Синовиально-клеточная саркома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			(2002).
4	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 29. Нейробластома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 30. Рак матки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	*LAGE-1*	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO:	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	*NY-ESO-1*	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	*HERV-K-MEL*	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	*KK-LC-1*	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	*KM-HN-1*	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	*Sp17*	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Выравнивание генов

Примерное выравнивание выбранных генов ортопоксвирусов показано ниже. Различные гены 5 штаммов вируса осповакцины, Copenhagen («cop»), Western Reserver («WR»), Tian Tan («Tian»), Wyeth и Lister, выравнены следующим образом:

C2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 522-526, соответственно, в порядке появления)

```
cop    MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
WR     MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Tian   MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Wyeth  MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHINDEVIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
Lister MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
       **** ****************************.**:.**.****************:**

cop    KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
WR     KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Tian   KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKQYGIKKLYNA 120
Wyeth  KKINITINNVEMILVAAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Lister KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
       *****************:**** ********************** **********:*********
```

```
cop    SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
WR     SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Tian   SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Wyeth  SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Lister SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
       ********************************:************************

cop    INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
WR     INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Tian   INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Wyeth  INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Lister INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
       ************************************************************

cop    YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
WR     YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Tian   YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Wyeth  YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Lister YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTKKWKTVTNMSSLKSEV 300
       ****************************************:*****************

cop    STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
WR     STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Tian   STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Wyeth  STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Lister STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
       *****:******************************************************

cop    GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
WR     GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Tian   GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Wyeth  GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYAITGITHETRNYLY 420
Lister GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
       ******************************************:*************

cop    KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
WR     KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Tian   KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Wyeth  KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Lister KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
       ************************************************************

cop    YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
WR     YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
Tian   YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
Wyeth  YDMFTKDET------HKSLPSFLSNCEKQFLQ 506
Lister YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
       *********     *****************
```

C1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 527-531, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
WR     MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 60
Tian   MVKNNKI-----SNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
Wyeth  MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDRDYTS 55
Lister MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
       *******     **********:********************************* ****

Cop    ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
WR     ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 120
```

```
Tian   ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Wyeth  ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Lister ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTADIK 115
       ************************************:***************** ***

Cop    LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
WR     LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 180
Tian   LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Wyeth  LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Lister LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
       ************************************************************

Cop    PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
WR     PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 229
Tian   PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
Wyeth  PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
Lister PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
       ************************************************
```

N1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 532-536, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
WR     MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDNFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Tian   MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Wyeth  MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Lister MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
       **********************:***********************************

Cop    QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
WR     QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Tian   QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Wyeth  QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Lister QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
       ************************************************************
```

N2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 537-541, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRF 60
WR     MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Tian   MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Wyeth  MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Lister MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
       ****************************** *:**********************:**

Cop    LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
WR     LMMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKRIKRT 120
Tian   LMMNKDELNNTQCHIIKNL---------------------------------------- 79
Wyeth  LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
Lister LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
       * ***************::

Cop    PYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
WR     RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
Tian   ---------------------------------------------------
Wyeth  RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
Lister RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
```

M1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей(SEQ ID NO 542-546, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
WR     MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Tian   MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Wyeth  MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Lister MIFVIESKLLQIYRN--RNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 58
       ********** ****************************************

Cop    GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
WR     GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Tian   GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Wyeth  GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Lister GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 118
       ************************************************************

Cop    GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
WR     GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Tian   GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Wyeth  GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINN---------- 161
Lister GADPNACDKQHKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 178
       *********::******************************

Cop    VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
WR     VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Tian   VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 238

Cop    VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
WR     VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Tian   VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 298

Cop    NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
WR     NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Tian   NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 358

Cop    YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
WR     YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
Tian   YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKD 420
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 418

Cop    KLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
WR     RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Tian   RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Wyeth  ------------------------------------------------
Lister RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 470
```

M2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 547-551,

соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
WR     MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Tian   ----------MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 36
Wyeth  MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Lister MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
                          :**********************

Cop    SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
WR     SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Tian   SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 96
Wyeth  SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Lister SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
       ************************************************************

Cop    VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
WR     VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Tian   VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 156
Wyeth  VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Lister VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
       ************************************************************

Cop    YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
WR     YLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
Tian   YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 196
Wyeth  YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
Lister YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
       ********.*******************************
```

K1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 552-556, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
WR     MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Tian   MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLE 60
Wyeth  MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Lister MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
       **********************.****::**********************.********

Cop    NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
WR     NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Tian   NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Wyeth  NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Lister NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
       ************************:***********************************

Cop    MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKNGHVDMMILLL 180
WR     MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Tian   MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Wyeth  MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Lister MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
       ****************************************** **************

Cop    DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEITKMII 240
WR     DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Tian   DYMTVDKHQ---------------------------------------------------- 189
Wyeth  DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Lister DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
       **** : :
```

```
Cop    EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
WR     EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
Tian   ---------------------------------------------
Wyeth  EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
Lister EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVKKN 284
```

K2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 557-561, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
WR     MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Tian   MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Wyeth  MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Lister ------------------------------------------------------------


Cop    IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPLYYQQYHR 120
WR     IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Tian   IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Wyeth  IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Lister IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 60
       ************************************************** *******

Cop    FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
WR     FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 180
Tian   FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
Wyeth  -----LNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 175
Lister FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 120
       ********************************************** ********

Cop    KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
WR     KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Tian   KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Wyeth  KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 235
Lister KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 180
       ********************************:***********************

Cop    HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
WR     HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
Tian   HFTDSITAA-KDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 299
Wyeth  HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 295
Lister HFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 240
       *********  **** ****************************************

Cop    TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
WR     TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
Tian   TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFI 359
Wyeth  TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 355
Lister TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 300
       ************************************:*******************

Cop    LFMGKVESP 369
WR     LFMGKVESP 369
Tian   LFMGKVESP 368
Wyeth  LFMGKVESP 364
Lister LFMGKVESP 309
       *********
```

K ORF A

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 562-563,

соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
Tian MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
     ********************:************************************

Cop  FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81
Tian FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81
     *********************
```

K3L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 564-568, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
WR     MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Tian   MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Wyeth  MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Lister MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
       ********************:************ ************************

Cop    KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
WR     KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
Tian   KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
Wyeth  KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
Lister KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
       ****************************
```

K4L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 569-572, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
WR     MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Wyeth  MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Lister MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
       ************************************************************

Cop    TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
WR     TIILNKIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Wyeth  TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Lister TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
       *****:******************************************************

Cop    SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
WR     SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Wyeth  SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Lister SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
       ************************************************************

Cop    YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
WR     YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Wyeth  YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Lister YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
       ************************************************************

Cop    FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
WR     FIPIIYSKAGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Wyeth  FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Lister FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
       **********:*************:***********************************
```

```
Cop    NIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
WR     NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Wyeth  NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Lister NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
       **:**********************************************************

Cop    DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
WR     DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Wyeth  DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Lister DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
       ********************************:*************************

Cop    YSLE 424
WR     YSLE 424
Wyeth  YSLE 424
Lister YSLE 424
       ****
```

K5L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 573-577, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    ----------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 47
WR     MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
Tian   MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
Wyeth  ----------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 47
Lister ---------MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 51
                 **************************:*************

Cop    PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 107
WR     LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Tian   LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Wyeth  PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 107
Lister PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 111
       ************************************************************

Cop    LSYSREQTMRL-----VMFQVHIISCNMQIVIE---------------------------- 135
WR     LSYSREQTIRL-----AMF------------------------------------------- 134
Tian   LSYSREQTIRL-----AMF------------------------------------------- 134
Wyeth  TLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 167
Lister TLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 171
       : . .:    . :

Cop    ----
WR     ----
Tian   ----
Wyeth  NRVK 171
Lister NRVK 175
```

K6L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 578-581, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
WR     MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
Wyeth  MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
Lister MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
       ************************************************************

Cop    HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
```

```
WR     HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
Wyeth  HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
Lister HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
       **********************
```

K7R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 582-586, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
WR     MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Tian   MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Wyeth  MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Lister MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
       ************************************************************

Cop    DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
WR     DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Tian   DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Wyeth  DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Lister DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
       ************************************************************

Cop    RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
WR     RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
Tian   RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
Wyeth  RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
Lister RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
       *****************************
```

F1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 587-591, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
WR     MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Tian   MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Wyeth  MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Lister MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
       *********************************:**************************

Cop    TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
WR     TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Tian   TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Wyeth  TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Lister TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
       ************************************************************

Cop    TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
WR     TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDD 180
Tian   TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Wyeth  TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Lister TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
       *********************************:*********:****************

Cop    CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
WR     YFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Tian   CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Wyeth  CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Lister CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
       **********************************************
```

F2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 592-596, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
WR     MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Tian   MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Wyeth  MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Lister MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
       ************************** ********************************

Cop    ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
WR     FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Tian   ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Wyeth  ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Lister FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
       :************************************************************

Cop    YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
WR     YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
Tian   YYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGSTGLR 147
Wyeth  YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
Lister YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
       **************:************
```

F3L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 597-601, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
WR     MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Tian   MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Wyeth  MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Lister MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
       ************************************************************

Cop    PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
WR     PVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Tian   PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Wyeth  PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Lister PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
       *** ********************************************************

Cop    RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
WR     RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Tian   RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Wyeth  RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Lister RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVP 180
       ********************************************:***************

Cop    DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
WR     DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Tian   DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Wyeth  DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Lister DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
       ************************************************************

Cop    RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
WR     RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Tian   RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
```

```
Wyeth  RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Lister RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
       ************************************************************

Cop    PIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
WR     PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Tian   PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Wyeth  PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Lister PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
       ***********:************************************************

Cop    INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
WR     INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Tian   INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Wyeth  INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Lister INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
       ************************************************************

Cop    CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
WR     CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Tian   CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Wyeth  CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Lister CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
       ********************************** **********************
```

B14R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 602-605, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    ------------------------------------------------------------
WR     MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGSTAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNI 60
Tian   ------------------------------------------------------------
Wyeth  ------------------------------------------------------------


Cop    ------------------------------------------------------------
WR     SFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIFTEGKINPLLDE 120
Tian   ------------------------------------------------------------
Wyeth  ------------------------------------------------------------


Cop    ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVK 57
WR     PLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 180
Tian   ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
Wyeth  ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
          : ******************************************: *******

Cop    ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLDAMFIDVHIPK 117
WR     ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPK 240
Tian   ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
Wyeth  ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
       *********************************************: ::* ********

Cop    FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
WR     FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 300
Tian   FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
Wyeth  FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
       ******************************** ************************

Cop    CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
WR     CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 345
Tian   CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
```

```
Wyeth CALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
     **********:*****.****************************
```

B15R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 606-610, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
WR     MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Tian   MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Wyeth  MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Lister MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
       **************************:*********************************

Cop    AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
WR     AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Tian   AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Wyeth  AELVFIDIRELVKHMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Lister AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
       ************:*********:***********************************

Cop    PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
WR     PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Tian   PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Wyeth  PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Lister PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
       ******************************
```

B ORF E

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 611-612, соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
Tian MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
     ************************************************************

Cop  LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91
Tian LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91
     *******************************
```

B16R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 613-617, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
WR     MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Tian   ------------------------------------MELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 24
Wyeth  MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Lister MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
                            ************************

Cop    LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
WR     LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Tian   LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVL 84
Wyeth  LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Lister LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
       ************************************************************

Cop    ESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
WR     ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
```

```
Tian   ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 144
Wyeth  ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
Lister ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
       *****:**************************************************

Cop    IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGVVTSIGSNLTI 240
WR     IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Tian   IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 204
Wyeth  IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Lister IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
       ******************* ******************  *****:*:**********

Cop    ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
WR     ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Tian   ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 264
Wyeth  ACRVSLRPPTTDTDVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Lister ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
       ***********:******************:****************************

Cop    EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
WR     EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
Tian   EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSI- 289
Wyeth  EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
Lister EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
       *************************
```

B ORF F

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 618-619, соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIKSIFD 60
Tian MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIRSIFD 60
     ************************************************************:****

Cop  SETDTIVKFNDIMSQ 75
Tian SKTDTIVKFNDIMSQ 75
     *:*************
```

B17L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 620-624, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
WR     MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
Tian   MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Wyeth  MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Lister MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
       ************************************************************:*******

Cop    DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
WR     DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Tian   DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Wyeth  DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Lister DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
       ************************************************************

Cop    DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITPVE 180
WR     DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDITPVE 180
Tian   DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Wyeth  DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Lister DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
```

```
     ************************************************:**** .*

Cop   APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
WR    APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Tian  APLSGNVLVYTFPNINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Wyeth APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Lister APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
     *** *********:**********:**********************************

Cop   DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
WR    DICSCCSQYINYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Tian  DICSCCSQYTNGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Wyeth DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Lister DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
     ********* * *******************************************

Cop   HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
WR    HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Tian  HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Wyeth HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Lister HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
     ************************************
```

B18R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 625-628, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTA 60
WR    MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
Tian  MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTA 60
Wyeth MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
     ************:****************************************: ******

Cop   LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHDVNVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
WR    LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Tian  LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Wyeth LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
     ********************.*:**********************************

Cop   HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
WR    HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Tian  HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Wyeth HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
     ** ************************************************************

Cop   HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
WR    HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Tian  HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Wyeth HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
     ************************************************************

Cop   LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRMIVFEFIK 300
WR    LTFNPNFEICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
Tian  LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
Wyeth LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
     *******:*******************************************:*******

Cop   TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
WR    TYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
Tian  TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
Wyeth TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
     ********************:********************:*****************
```

```
Cop   NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
WR    NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Tian  NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Wyeth NKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
      **** **********:**************************************

Cop   ILLDDTFYDRHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
WR    ILLDDTFYNRHVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYAV 480
Tian  ILLDDTFYDRHVKNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
Wyeth ILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
      ********:***:**:************************.**:***************

Cop   LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
WR    LRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Tian  LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Wyeth LRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
      ******:******.********************************************

Cop   NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
WR    NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
Tian  NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
Wyeth NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
      **********************************
```

B19R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 629-632, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
WR    MTMKMMVHIYFVSL--LLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 58
Tian  MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
Wyeth MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
      ************ ****************************************

Cop   MNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
WR    MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 118
Tian  MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
Wyeth MNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
      ***:*:**************************************************

Cop   TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
WR    TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 178
Tian  TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
Wyeth TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
      ****************************:*****************************

Cop   HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
WR    HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 238
Tian  HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
Wyeth HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
      *************************:*********************************

Cop   CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
WR    CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 298
Tian  CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
Wyeth CKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN---------------------------------- 265
      *************** :  .

Cop   DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
WR    DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 351
Tian  DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
Wyeth -------------------------------------------------
```

B21R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 633-634, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
Wyeth MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
      ************************************************************

Cop   NEGFESSVLKNLLKEYVMNTFNVHDIHYTNI 91
Wyeth NEGFESSVLKNLLKEYVMTSITQIFNS---- 87
      **********.:::.
```

B22R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 635-637, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Wyeth MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Lister ------------------------------MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 29
                      ** ***.**********************

Cop   LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Wyeth LTEYILWVSHRWTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Lister LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWD---NCVEIIKCFI 86
      ***************.** ************************** **********

Cop   RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Wyeth RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Lister RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 146
      ************************************************************

Cop   Y 181
Wyeth Y 181
Lister Y 147
      *
```

B23R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 638-639, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 60
Wyeth MIAFIIFREIGIISTRIAMDCT----CILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 56
      ********************      ********************************

Cop   NNALHCYVSNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYVKSQIVHLLISS 120
Wyeth NNALHCYVFNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIVHLLISS 116
      ******** *******************************.******************

Cop   YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPN 180
Wyeth YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTTPN 176
      ********************************************.************

Cop   PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 240
Wyeth PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 236
      ************************************************************

Cop   VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 300
Wyeth VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 296
      ************************************************************
```

```
Cop   PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 360
Wyeth PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 356
      ************************************************************

Cop   YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 386
Wyeth YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 382
      *************************
```

B24R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 640-641, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
Wyeth MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
      ********************************:*************************

Cop   LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
Wyeth LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
      ************************:*****::****************************

Cop   PLFACIRYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN---------------------------- 150
Wyeth PLFACIRYALILDDDFPSKVKYDISGRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK 180
      ********************.      ::

Cop   ------------------
Wyeth RHRLRYAKNPTSNGTKKN 198
```

B25R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 642-644, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 60
WR    ----------------------------------------MDEIVRIVRDSMWYIPNVFM 20
Wyeth MSRINITKKIYCSVFLF--LFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 58
                         ***** **************

Cop   DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 120
WR    DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 80
Wyeth DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 118
      ************************************************************

Cop   VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYKF 180
WR    VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYQSITRSLIY---------------------------- 112
Wyeth VLKILLHHGMRNFDSKD---DHYQSITRSLIY---------------------------- 147
      ***************** .**  : *:

Cop   NGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHISTFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAII 240
WR    ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------


Cop   DYGANINAVTHLPSTVYQT 259
WR    -------------------
Wyeth -------------------
```

B26R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 645-648,

соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
WR     ----------MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 41
Wyeth  MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
Lister MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
                  .  ********************************

Cop    EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL---------- 103
WR     EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 101
Wyeth  EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
Lister EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
       **********************************    :

Cop    --------
WR     KDGIRLGV 109
Wyeth  KDGIRLGV 128
Lister KDGIRLGV 128
```

B27R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 649-652, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFS 60
WR     MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
Wyeth  MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLK--VPMIKSLFYKMSEFS 58
Lister MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
       ****************************************** :********** :

Cop    PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 113
WR     TITT---------------------------------------------- 64
Wyeth  PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 111
Lister TITT---------------------------------------------- 64
```

B28R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 643-655, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
WR     MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
Wyeth  ----------MHHPMESVKTTN--TNAIICV---REHTLPDYANTQC 32
                 * * :. . *  .. :*    .:  . :****

Cop    TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
WR     TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
Wyeth  TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 92
       ***************************** ******************************

Cop    VE 122
WR     VE 122
Wyeth  V- 93
       *
```

C23L/B29R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 656-660, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    ----------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
WR     ----------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
```

```
Tian  ----------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
Wyeth ----------MHVPASLQQ---SSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 43
Lister MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 60
           :****** ********************************

Cop   CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
WR    CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
Tian  CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
Wyeth CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 103
Lister CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 120
     ***************************** ***************************

Cop   ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
WR    ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Tian  ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Wyeth ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 163
Lister ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 180
     **************************:*******************************
                               :

Cop   LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
WR    LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Tian  LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Wyeth LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 223
Lister LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 240
     ************************************************************

Cop   GATDDTSLIDSTKLKACV 244
WR    GATDDTSLIDSTKLKACV 244
Tian  GATDDTSLIDSTKLKACV 244
Wyeth GATDDTSLIDSTKLKACV 241
Lister GATDDTSLIDSTKLKACV 258
     ******************
```

Анализы для измерения характеристик вирусов

Известные в данной области анализы для измерения распространения опухоли и вирулентности вируса включают, без ограничения указанным, измерение размера бляшек, анализ образования синцитий и/или кометный анализ (EEV). Анализы, известные в данной области для измерения иммуностимулирующей активности вируса, включают, помимо прочего, активацию NK (измеренную в% экспрессии CD69), дегрануляцию NK (измеренную в кратном увеличении CD107a) и/или анализы праймирования Т-клеток. Анализы, известные в данной области для измерения селективности вируса, включают, без ограничения указанным, поражения оспой на хвосте, биораспределение и/или измерения массы тела.

Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов

Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов, описанными в этом раскрытии, воспроизводятся ниже в таблицах 31-40. Используемый ниже термин «местоположение» относится к местоположению гена по отношению к удаленным нуклеиновым кислотам в примерных ортопоксвирусных векторах, описанных в данном документе. Для различных генов предоставляется информация об аминокислотных

последовательностях и идентификационные номера белков.

Таблица 31. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Copenhagen, удаленных в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:23	C2L (26% 5')	AAA47999.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:24	C1L	AAA48000.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDC NKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKM TEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCR NSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKE LMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:25	N1L	AAA48001.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:26	N2L	AAA48002.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRFLTMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQ HHTIDLFKKIKRTPYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILN KYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:27	M1L	AAA48003.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPS ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKA STISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLIN KLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQY DSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAV LSEYETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRL NNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDKLDKSIII PFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGV SYEVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:28	M2L	AAA48004.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:29	HR/K1L	AAA48005.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSG	Внутренняя делеция

SEQ ID NO.	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEITKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	
SEQ ID NO:30	SPI-3/K2L	AAA48006.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPLYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSG MSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDE EYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAK LDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMM APSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDIT GFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:31	K ORF A	AAA48007.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFFVIDCDCISLQFS NYVHHGNRFRTVLISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSI NDCP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:32	K ORF B	AAA48008.1	MGTVFVPYLLVKLALRVLVISNGYCHVPLKYIVLM IAHRVLLSSILESTTLDIPDLRSTIELILLTASRLKFNL YRPNL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:33	K3L	AAA48009.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPH SEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:34	K4L	AAA48010.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:35	K5L	AAA48011.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLN LLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKY QYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR LSYSREQTMRLVMFQVHIISCNMQIVIE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:36	K6L	AAA48012.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:37	K7R	AAA48013.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутреняя делеция
SEQ ID NO:38	F1L	AAA48014.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:39	DUT/F2L	AAA48015.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT	Внутренняя делеция

SEQ ID NO.	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	
SEQ ID NO:40	F3L (75% 3')	AAA48016.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVY NHHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 32. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Western Reserve, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
SEQ ID NO:41	VACWR 026 (26% 5')	AAO89305.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:42	VACWR 027	AAO89306.1	MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNL TDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEE YPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFA ILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDS YRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPY NRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDR RKFKKELMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:43	VACWR 028	AAO89307.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDNFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:44	VACWR 029	AAO89308.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPN QHHTIDLFKRIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:45	VACWR 030	AAO89309.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPS ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKA STISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLIN	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
			KLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQY DSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAV LSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRL NNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIII PFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGV SYEVFDDYF	
SEQ ID NO:46	VACWR 031	AAO89310.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:47	VACWR 032	AAO89311.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:48	SPI-3	AAO89312.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSG MSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDE EYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAK LDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMM APSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDIT GFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:49	VACWR 034	AAO89313.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPH FEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:50	VACWR 035	AAO89314.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNKIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:51	VACWR 036	AAO89315.1	MQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKE IETWIFNRVK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:52	VACWR 037	AAO89316.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMIL MSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCP ESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKA TNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:53	VACWR 038	AAO89317.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:54	VACWR 039	AAO89318.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
			TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	
SEQ ID NO:55	VACWR040	AAO89319.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDDYFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:56	DUT	AAO89320.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:57	VACWR042 (75% 3')	AAO89321.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 33. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Tian Tan, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
SEQ ID NO:58	TC2L (26% 5')	AAF33878.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKQYGIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEVSTCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:59	TC1L	AAF33879.1	MVKNNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:60	TN1L	AAF33880.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID	TN2L	AAF33881.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIM	Внутрен-

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
NO:61			DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNTQCHIIKNL	няя делеция
SEQ ID NO:62	TM1L	AAF33882.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:63	TM2L	AAF33883.1	MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:64	TK1L	AAF33884.1	MLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:65	TK2L	AAF33885.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLENEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLLDYMTVDKHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:66	TK3L	AAF33886.1	MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:67	ORFR	AAF33887.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSINDCP	
SEQ ID NO:68	TK4L	AAF33888.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:69	TK6L	AAF33889.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:70	TK8R	AAF33890.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:71	TF1L	AAF33891.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
			NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	
SEQ ID NO:72	TF2L	AAF33892.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:73	TF3L (75% 3')	AAF33893.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция
	TK5L			
	ORFR			
	TK7L			

Таблица 34. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Wyeth, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:74	VAC_DPP20_035 (26% 5')	AEY74729.1	MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHIND EVIILNGINYHAFESLLDYMRWKKINITINNVEMILV AAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKR YGIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTT ILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINIL HPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNAN VLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVT NMSSLKSEVSTCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGV YTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVY AVEYDGDIYAITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETHKSLPSFLSNCEK QFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:75	VAC_DPP10_036	AEY74730.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDRDYTSITKETLVSEIVEEYPDD CNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDK MTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTR AINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFC RNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKK ELMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:76	N1L	AEY74731.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:77	VAC_DPP11_038	AEY74732.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIID CINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNTQ CHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQ	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			HHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	
SEQ ID NO:78	VAC_DPP11_039	AEY74733.1	MLHNPTSETMYLTMNAIKKDKLDKSIIIPFIAYFVL MHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDD YF	Отсутствует
SEQ ID NO:79	VAC_DPP12_040	AEY74734.1	MSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWM MKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKYVDIIDLLLP STDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSLAHLINKLLSTSN VITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDFKMAVE VGSIKCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYKTMVDY LLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVKLNNRHFIEADVT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:80	VAC_DPP12_041	AEY74735.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINN	Отсутствует
SEQ ID NO:81	VAC_DPP12_042	AEY74736.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:82	VAC_DPP10_043	AEY74737.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:83	VAC_DPP20_044	AEY74738.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPSYYQQYHRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNV VDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRNA SFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDM VRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKLDYW SFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMF NPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTV AEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFILF MGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:84	VAC_DPP10_045	AEY74739.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPH FEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:85	K4L	AEY74740.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:86	VAC_DPP20_04	AEY74741.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKL NLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDKVYK	Внутренняя

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
	7		YQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTP PTLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEG AKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	делеция
SEQ ID NO:87	List034/ VAC_D PP20_04 8	AEY74742.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:88	K7R/VA C_DPP2 0_49	AEY74743.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:89	LIVPclo ne14_04 6/VAC_ DPP20_ 047	AEY74744.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:90	F2L/VA C_DPP2 0_051	AEY74745.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:91	F3L (75% 3')	AEY74746.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 35. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Lister, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:92	List023 (26% 5')	ABD52473.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYMRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:93	C1L/List 024	ABD52474.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDC	Внутренняя

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			NKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKM TADIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCR NSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKE LMSK	делеция
SEQ ID NO:94	N1L/List 025	ABD52475.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:95	List026	ABD52476.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQ HHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:96	List027	ABD52477.1	MIFVIESKLLQIYRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSL YAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGI KGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKIN NNRIVAMLLTHGADPNACDKQHKTPLYYLSGTDD EVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE RVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKAS TISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDI IDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKL LSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDST DFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNP VILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFI AYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSY EVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:97	List028	ABD52478.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:98	K1L/List 029	ABD52479.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:99	List030	ABD52480.1	IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYT DLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRD AVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTI YFKGIWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNV VTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIG DNMTHFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFS IENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYI YKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKL EFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:100	K3L/List 031	ABD52483.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPH SEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:101	K4L/List 032	ABD52484.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	
SEQ ID NO:102	List033	ABD52485.1	MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADA VSRLNLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDK VYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISK INTPPTLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIK IYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:103	List034	ABD52486.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:104	K7R/List035	ABD52487.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:105	F1L/List036	ABD52489.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:106	List037	ABD52490.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:107	List038 (75% 3')	ABD52491.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 36. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Copenhagen, удаленных в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:108	B14R (41% 3')	AAA48211.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGELFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNS LDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGS TGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAA ATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFV GRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:109	B15R	AAA48212.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:110	B ORF E	AAA48213.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGM VFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTI FDIIPRHIFYQLANVDEH	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:111	B16R	AAA48214.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPT MQLPEGVVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWIS NGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRL NINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:112	B ORF F	AAA48215.1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILG HTISPVDLSFTICGYEIKSIFDSETDTIVKFNDIMSQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:113	B17L	AAA48216.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:114	B18R	AAA48217.1	MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHDVNVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLSHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRMIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYT RYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYDRHVKN RDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKL STVLDTTLYAVLRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKS FKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:115	B19R	AAA48218.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFF NKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDMATLGE PFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQ VSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNG	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			DCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYC GILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELII HNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILT VIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLI DDVLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATL YFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	
SEQ ID NO:116	B20R	AAA48219.1	MDEDTRLSRYLYLTDREHINVDSIKQLCKISDPNAC YRCGCTALHEYFYNYRSVNGKYKYRYNGYYQYY SSSDYENYNEYYYDDYDRTGMNSESDSESDNISIKT EYENEYEFYDETQDQSTQHNDL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:117	B21R	AAA48220.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFR LFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLL KEYVMNTFNVHDIHYTNI	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:118	B22R	AAA48221.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCA QFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHR WTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPW DNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIV SGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK Y	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:119	B23R	AAA48222.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVT YKKIKLEIETCHNLSKHIDRRGNNALHCYVSNKCD TDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYV KSQIVHLLISSYSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLL KYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPNPRP EVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHY YISSHRESQSLSKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPI QYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAY YLNKRFRVTPYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSI TSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLINYL HYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:120	B24R	AAA48223.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDID MIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKRLLEYGASVTTS RSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMID AFNRDIRYLYPEPLFACIRYALILDDDFPSKVSMISP VIIRN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:121	B ORF G	AAA48224.1	MRRCIHIKERKIHMTNIVDRNVTFILTVVHKYVRYV PHTVANDAHNLVHLAHLIHFIIYFFIIRDVRKKKKK KKKNRTIYFFSNVYARHIK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:122	B25R	AAA48225.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYE MGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSV NNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNS PLHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGH HYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYK FNGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHIS TFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAIIDYGANINAVT HLPSTVYQT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:123	B26R	AAA48226.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:124	B27R	AAA48227.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILA YCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKID SIIVT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:125	B28R	AAA48228.1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEY KRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRN NHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKD HPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:126	C23L/B29R (44% 5')	AAA48229.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	

Таблица 37. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Western Reserve, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:127	SPI-2/B13R/ VACWR 195 (26% 3')	AAO89474.1	MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGS TAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNISFKSINKVYGRY SAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIF TEGKINPLLDEPLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFE KEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASV KESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQN LTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPKFKVTGSYNLVD TLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKT YIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTITNEFCVDHPF IYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:128	VACWR 196	AAO89475.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:129	VACWR 197	AAO89476.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPST MQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISN GMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLN INPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:130	VACWR 198	AAO89477.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDI TPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYIN YDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFT YFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVG VNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:131	VACWR 199	AAO89478.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLLHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFEIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYT RYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRN RDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLS TVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSF KIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:132	B18R/VACWR200	AAO89479.1	MTMKMMVHIYFVSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:133	VACWR201	AAO89480.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQSTENTSIDTTVTINIIYLAIMKIIMNIIMMIMIELV	Отсутствует
SEQ ID NO:134	VACWR202	AAO89481.1	MNSESDNISIKTEYEFYDETQDQSTQLVGYDIKLKTNEDDFMAMIDQWVSMII	Отсутствует
SEQ ID NO:135	VACWR203	AAO89482.1	MEMYPRHRYSKHSVFKGFSDKVRKNDLDMNVVKELLSNGASLTIKDSSNKDPITVYFRRTIMNLEMIDERKYIVHSYLKNYKNFDYPFFRKLVLTNKHCLNNYYNISDSKYGTPLHILASNKKLITPNYMKLLVYNGNDINARGEDTQMRTPLHKYLCKFVYHNIEYGIRYYNEKIIDAFIELGADLTIPNDDGMIPVVYCIHSNAEYGYNNITNIKIIRKLLNLSRRASHNLFRDRVMHDYISNTYIDLECLDIIRSLDGFDINGYFEGRTPLHCAIQHNFTQIAKYLLDRGADIVVPNTLIIHQYIQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO: 677 и 136	VACWR204	AAO89483.1	MLNFSLCLYPVFILNKLVLRTQSIILHTINNASIKNR \\\\\\ и \\\\\\ MEEDTNISNKVIRYNTVNNIWETLPNFWTGTINPGVVSHKDDIYVVCDIKDEKNVKTCIFRYNTNTYNGWELVTTTESRLSALHTILYNNTIMMLHCYESYMLQDTFNVYTREWNHMCHQHSNSYIMYNILPIY	Отсутствует
SEQ ID NO:137	SPI-1/VACWR205	AAO89484.1	MDIFKELILKHTDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNENTPDDNNDMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNANQTKELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVVSAVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDMMVSTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIILPDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMPKFKVEMTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMCNETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFSMVYRTKVYINHPFMYMIKDNTGRILFIGKYCYPQ	Внешняя делеция
SEQ ID NO:138	C13L/VACWR206	AAO89485.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPISEDKSFNSVEVLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLSTPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKMSILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAYYRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLPAYYRNGVDG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:139	VACWR207	AAO89486.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCTHIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:140	p28/VACWR208	AAO89487.1	MEFDPAKINTSSIDHVTILQYIDEPNDIRLTVCIIRNINNITYYINITKINTHLANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSRDTGIQQSKLTETIRNCQKNRNIYGLYIHYNLVINVVIDWITDVIVQSILRGLVNWYIANNTYTPNTPNNTTTISELDIIKILDKYEDVYRVSKEKECGICYEVVYSKR	Внешняя делеция
SEQ ID NO:141	C10L/VACWR2	AAO89488.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDSTIT	Внешняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
	09		FMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSMTTIHYNDDVDIDIHTD KNGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLL VNNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEAREL FSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTEDDYKF LSRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVT RFYFNMPK	
SEQ ID NO:142	VGF-1/VACWR210	AAO89489.1	MSMKYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTSPEITNAT TDIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCS HGYTGIRCQHVVLVDYQRSENPNTTTSYIPSPGIML VLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTKLPIQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:143	VACWR211	AAO89490.1	MDEIVRIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVNNV CHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLH CYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHY QSITRSLIY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:144	C20L/VACWR212	AAO89491.1	MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLN WHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFD IQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDGIRL GV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:145	VACWR213	AAO89492.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:146	VACWR214	AAO89493.1	MYDDLIEQCHLSMERKSKLVDKALNKLESTIGQSR LSYLPPEIMRNII	Внешняя делеция
SEQ ID NO:147	B28R/VACWR215	AAO89494.1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEY KRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRN NHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKD HPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:148	VACWR216	AAO89495.1	MDSLRPVVVVNWIQINFHIDIVKGITGYGFAFICGR DGVRICSETTRRTDDVSGYSVSYSTFCLGNTCLASG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:149	VACWR217	AAO89496.1	MWKLICIQLTTTTGLSESISTSELTITMNHKDCNPVF REEYFSVLNKVATSGFFTGERCAL	Внешняя делеция
SEQ ID NO:150	B29R/VACWR218 (44% 5')	AAO89497.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция

Таблица 38. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Tian Tan, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:151	TF3L (41% 3')	AAF34083.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDF MDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFG STGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAA AATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILF VGRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:152	TB15R	AAF34084.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя Делеция

SEQ ID NO:153	ORFL	AAF34085.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGM VFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTI FDIIPRHIFYQLANVDEH	
SEQ ID NO:154	TB16R	AAF34086.1	MELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADN DRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDM MSLNLTIVSVLESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNI NAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIED VRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRD KIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADV FWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVI TSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:155	ORFL	AAF34087.1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILG HTISPVDLSFTICGYEIRSIFDSKTDTIVKFNDIMSQ	
SEQ ID NO:156	TB17L	AAF34088.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TQIEAPLSGNVLVYTFPNINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:157	TB18R	AAF34089.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLLHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYT RYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYDRHVKN RNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKL STVLDTTLYAVLRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKS FKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:158	TB19R	AAF34090.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFF NKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIAALGEP FSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQV SNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGD CVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGI LYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHN PELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIP SQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDD VLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYF ENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:159	ORFR	AAF34091.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQSTENTSIDTTVTINIIYL AIMKIIMNIIMMIMIELV	
SEQ ID NO:160	TB21R	AAF34092.1	LKNVECVDIDSTITFMKYDPNDDNKRTCSNWVPLT NNYMEYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDI MFAKTLDFKSTKVLTGRKTIAVLDISVSYNRSMTTI HYNDDVDIDIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVDVE TIGVIVNRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISDSFGDV CMDTIFDFSEARELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDD TDIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYYVL TGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	
SEQ ID NO:161	TB22L	AAF34093.1	MYCRCSHGYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYI PSPGIMLVLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTKLPLQDMV VP	

SEQ ID NO:162	TB23R (44% 5')	AAF34094.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция
	TB20R			
	ORFL			

Таблица 39. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Wyeth, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:163	VAC_DPP20_207	AEY74905.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDF MDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFG STGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAA AATCALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKIL FVGRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:164	VAC_DPP10_208	AEY74906.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKHMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:165	VAC_DPP12_209	AEY74907.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPST MQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDTDVFWISN GMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLN INPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:166	VAC_DPP20_210	AEY74908.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:167	VAC_DPP20_211	AEY74909.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLSHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYT RYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN NKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSL VDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRNR NSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLS TVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKS FKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID	VAC_D	AEY74910.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFF	Внутрен-

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Располо-жение
NO:168	PP20_212		NKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN	няя делеция
SEQ ID NO:169	VAC_DPP10_217	AEY74911.1	MRQIKINGTDMLTVMYMLNKPTKKRYVNNPIFTDWANKQYKFYNQIIYNANKLIEQSKKIDDMIEEVSIDDNRLSTLPLEIRHLIFSYAFL	Отсут-ствует
SEQ ID NO:170	VAC_DPP10_218	AEY74912.1	MSSKGGSGGMWSVFIHGHDGSNKGSKTYTSGGGGMWGGGSSSGVNGGVKSGTGKI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:171	VAC_DPP10_219	AEY74913.1	MFDYLENEEVALDELKQMLRDRDPNDTRNQFKNNALHAYLFNEHCNNVEVVKLLLDSGTNPLRKNWRQLPH	Внешняя делеция
SEQ ID NO:172	VAC_DPP10_220	AEY74914.1	MLKLKDIAMALLEATGFSNINDFNIFSYMKSKNVDVDLIKVLVEHGFDLSVKCENHRSVIENYVMTMILFIENGCSVLYEDEY	Внешняя делеция
SEQ ID NO:173	VAC_DPP10_221	AEY74915.1	MKGIDNTAYSYIDDLTCCTRGIMADYLNSDYRYNKDVDLVKLFLENGKPHGIMCSIVPLWRNDKETIFLILKTMNSDVLQHILIEYMTFGDIPLVEYGTVVNKEAIHGYFRNINIDSYTMKYLLKKEGRCHQLSRLDTYVNPTMDVIISTLIHTKRVFVTCLMLAQFLVL	Внешняя делеция
SEQ ID NO:174	VAC_DPP10_222	AEY74916.1	MPSIISIGHLCKSNYGCYNFYTYTYKKGLCDMSYACPILSTINICLPYLKDINMIDKRGETLLHKAVRYNKQSLVSLLLESGSDVNIRSNNGYTCIAIAINESKNIELLKMLLCHKPTLDYVIDSLREISNIVDNDYAIKQCIKYAMIIDDCTSSKIPEFISQRYNDYIDLCN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:175	VAC_DPP10_223	AEY74917.1	MKKIMVGGNTMFSLIFTDHGAKIIHRYANNPELREYYELKQNKIYVEAYDIISNAIVKHDRIHKTIESVDDNTYISNLPYTIKYKIFEQQ	Внешняя делеция
SEQ ID NO:176	VAC_DPP10_224	AEY74918.1	MRILFLIAFMYGCVHSYVNAVETKCSNLDIVTSSGEFHCSGCVEHMPNFSYMYWLAKDMRSDEDAKFIEHLGEGIKEDETVRTIDGRIVTLQKVLHVTDTNKFAHYRFTCVLTTIDGVSKKNIWLK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:177	VAC_DPP10_225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRETGASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:178	VAC_DPP10_226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMTNLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:179	VAC_DPP20_227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDSDSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDNTITFMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKVLTGRKTIAVLDISVSYNRSITTIHYNDDVDIDIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:180	VAC_DPP20_228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEITNATTDIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSHGYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYIPSPGIMLVLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:181	VAC_DPP20_229	AEY74923.1	MDIFKELIVKHPDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGSTAEQLSKYIENMNENTPDDKKDDNNDMDVDIPYCATLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNANQTKELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVV	Внешняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			SAVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDM MVGTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIIL PDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMP KFKVEMTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMC NETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFA MVYRTKVYINHPFMYMIKDTTGRILFIGKYCYPQ	
SEQ ID NO:182	C13L/VAC_DPP20_230	AEY74924.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPITEDKSFNSVE VLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLS TPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKM SILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAY YRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLP AYYRNGVDG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:183	VAC_DPP20_231	AEY74925.1	MNLQKLSLAIYLTATCSWCYETCIRKTALYHDIQLE HVEDNKDSVASLPYK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:184	VAC_DPP20_232	AEY74926.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFR LFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLL KEYVMTSITQIFNS	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:185	VAC_DPP20_233	AEY74927.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCA QFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHR WTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPW DNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIV SGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK Y	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:186	VAC_DPP20_234	AEY74928.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDCTCILCRLLDEDVTYKKIK LEIETCHNLSKHIDRRGNNALHCYVFNKCDTDIKIV RLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIV HLLISSYSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIV DKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTTPNPRPEVLLW LLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHR ESQSLSKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPIQYYWS FSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKR FRVTPYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSR EYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLINYLHYGDM VVRCMLDNGQQLSSARLLC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:187	VAC_DPP20_235	AEY74929.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNID MIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKRLLEYGASVTTS RSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMID AFNRDIRYLYPEPLFACIRYALILDDDFPSKVKYDIS GRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK RHRLRYAKNPTSNGTKKN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:188	VAC_DPP20_236	AEY74930.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEM GEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVN NVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSP LHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDDHYQ SITRSLIY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:189	VAC_DPP20_237	AEY74931.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNN NVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:190	VAC_DPP20_238	AEY74932.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILAYC LLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSII VT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:191	VAC_DPP20_239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLPDYANTQCTPC GSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNAL PDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:192	VAC_DPP20_241	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQD QTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVED VDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGN	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
	(43% 5')		TVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSI DIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTI VDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVD GSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	
SEQ ID NO:193	VAC_D PP10_ 225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRET GASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:194	VAC_D PP10_ 226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMT NLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:195	VAC_D PP20_ 227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDS DSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDNTIT FMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSITTIHYNDDVDIDIHTDK NGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLV NNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFS LTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTENDYKFL SRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTR FYFNMPK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:196	VAC_D PP20_ 228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEITNATT DIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSH GYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYIPSPGIMLV LVGIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:197	VAC_D PP20_ 239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLPDYANTQCTPC GSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNAL PDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:198	VAC_D PP20_ 241 (43% 5')	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQD QTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVED VDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGN TVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSI DIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTI VDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVD GSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция

Таблица 40. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Lister, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Gene	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:200	B15R/ List191	ABD52695.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:201	List192	ABD52696.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPST MQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISN GMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLN INPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:202	B17L/ List193	ABD52698.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT	Внутренняя делеция

SEQ ID NO	Gene	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
			NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	
SEQ ID NO:203	crmE/ List195	ABD52700.1	MTKVIIILGFLIINTNSLSMKCEQGVSYYNSQELKCC KLCKPGTYSDHRCDKYSDTICGHCPSDTFTSIYNRS PWCHSCRGPCGTNRVEVTPCTPTTNRICHCDSNSY CLLKASDGNCVTCAPKTKCGRGYGKKGEDEMGNT ICKKCRKGTYSDIVSDSDQCKPMTR	Отсутствует
SEQ ID NO:204	L6/List196	ABD52701.1	MAMPSLSACSSIEDDFNYGSSVASASVHIRMAFLR KVYGILCLQFLLTTATTAVFLYFDCMRTFIQGSPVLI LASMFGSIGLIFALTLHRHKHPLNLYLLCGFTLSESL TLASVVTFYDVHVVMQAFMLTTAAFLALTTYTLQ SKRDFSKLGAGLFAALWILILSGLLGIFVQNETVKL VLSAFGALVFCGFIIYDTHSLIHKLSPEEYVLASINL YLDIINLFLHLLQLLEVSNKK	Отсутствует
SEQ ID NO:205	List197	ABD52704.1	MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYIL WVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELK DSLPWDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQS AIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRT AKY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:206	List199C	ABD52706.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNN NVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:207	List199D	ABL63830.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:208	C23L/ List201 (47% 5')	ABL63827.1	MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEE NKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESES DPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNF GFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSP AITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVL GSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDM CKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKL KACV	Внутренняя делеция
	List198A			
	List198B			
	List199A			
	List199B			
	List200			
	List194			

Примеры

Примеры ниже предлагаются для для того, чтобы предоставить типичным специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, заявленные в данном документе, выполняются, изготавливаются и оцениваются, и предназначены для того, чтобы быть чисто иллюстративными для изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что автор считает своим изобретением.

Пример 1. Создание рекомбинантного ортопоксвируса CopMD5p3p «SKV-B8R+»

Открытые рамки считывания (ORF) из 59 штаммов поксвируса были сгруппированы в ортологи и выровнены по аминокислотному уровню (см. фиг. 1 для филогенетического анализа). Для определения родства всех штаммов был проведен байесовский анализ. Поксвирусы очень разнообразны по содержанию генов и диапазону

хозяев. Существует несколько природных штаммов осповакцины дикого типа, которые отличаются друг от друга.

Пять штаммов осповакцины дикого типа (Copenhagen, TianTan, Lister, Wyeth и Western Reserve) смешивали при равном количестве бляшкообразующих единиц и секвенировали с помощью NGS (исходный пул). Полученную смесь трижды пассировали в различных линиях злокачественных опухолевых клеток (HeLa, 786-O, HT29, MCF7). Конечную популяцию секвенировали с помощью секвенирования NGS Illumina. Риды (короткие фрагменты ДНК) были отнесены к разным штаммам на основе идентичности последовательностей и использовались для расчета процента каждого штамма в конечной популяции. Затем была проведена количественная оценка относительной численности различных вирусных штаммов. Как показано на фиг. 2, штамм Copenhagen был самым распространенным штаммом осповакцины после трех пассажей в любой из четырех линий злокачественных опухолевых клеток, что указывает на то, что этот штамм был способен опережать в росте другие штаммы и, следовательно, воспроизводиться быстрее.

Различные штаммы осповакцины дикого типа также использовали для инфицирования с низким БОЕ (1×10^4) различных ядер опухолей из пациентов. Каждый штамм инфицирован в среднем в 4 повторах, каждый из которых содержит три ядра опухоли размером 2 x 2 мм. Репликацию оценивали посредством титрования вирусов и выражали в виде бляшкообразующих единиц (БОЕ), как показано на фиг. 3. Штамм Copenhagen вырастает до более высоких титров, чем другие штаммы, и поэтому реплицируется быстрее в образцах пациентов ex vivo. Ядра пациентов ex vivo хорошо имитируют трехмерную опухоль пациента.

Штаммы осповакцины дикого типа затем подвергали анализу бляшек на клетках U2-OS с покрытием 3% CMC. Через два дня после инфицирования измеряли размер 20-30 бляшек для каждого штамма. Измерения размера налета для Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister и Tian Tan показаны на фиг. 4. На образование налета влияет способность вируса реплицироваться, распространяться и убивать. Более крупные размеры бляшек, наблюдаемые для штамма Copenhagen, позволяют предположить, что этот штамм превосходит другие по этим способностям, которые важны для развития онколитического вируса.

Затем подсчитывали количество сайтов TTAA в областях размером 1 тыс. п.н. в геноме осповакцины Copenhagen (см. фиг. 5A). Данные секвенирования Ilumina NGS объединяли и использовали для идентификации сайтов вставки транспозонов (Tn-Seq). Входную библиотеку трижды пассировали в клетках HeLa или U2-OS, после чего определяли частоты нокаутов транспозонов. Частота нокаута напрямую соответствует

количеству ридов, подтверждающих событие (см. фиг. 5B и фиг. 6).

Наконец, все 59 геномов поксвирусов с фиг. 1 были использованы для поиска ORF и сгруппированы в ортологические группы. Группы, содержащие гены Copenhagen, были нанесены на график в зависимости от местоположения гена в геноме Copenhagen (ось абсцисс) и размера группы (ось ординат). Когда все 59 видов имеют один и тот же ген, консервативность считается равной 100%. Мотив TTAA необходим для вставки транспозона, и этот мотив является повсеместным по всему геному, то есть транспозоны могут вставляться в любом месте генома. Однако было отмечено, что транспозоны вставляются преимущественно в области с низкой консервативностью генов поксвируса. При секвенировании транспозонных нокаутов основные делеции были идентифицированы и помечены как CopMD5p и CopMD3p (см. фиг. 5C и фиг. 6). Гены, которые присутствуют в середине генома и которые имеют повышенную генную консервативность (фиг. 5C), важны для репликации вируса. Это связано с тем, что отключение этих генов с помощью вставок транспозонов вызывает снижение приспособляемости (меньшая частота после пассирования). Было обнаружено, что гены, входящие в состав основных делеций CopMD5p и CopMD3p, менее важны для репликации вируса, поскольку их делеция не влияет на приспособляемость.

Глубокое секвенирование Illumina NGS показало наличие крупных делеций в процессе очистки бляшек. CopMD5p и CopMD3p представляют собой клоны, которые были очищены из бляшек и, как было обнаружено, несут основные геномные делеции. Эти 2 клона использовали для совместной инфекции монослоя клеток HeLa с высоким MOI (MOI 10), чтобы вызвать рекомбинацию. Случайный выбор бляшек и ПЦР выявили наличие двойной делеции CopMD5p3p, которая содержала делеции обоих геномов (см. фиг. 8). Эти 2 делеции были объединены и очищены для получения реплицирующегося вируса, называемого в данном документе «CopMD5p3p», который демонстрирует делеции в генах C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В данном контексте «CopWT» относится к вирусу осповакцины Copenhagen дикого типа, «CopMD5p» относится к вирусу осповакцины Copenhagen, несущему делеции в репрезентативных 5'-генах (C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L. , K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L) и «CopMD3p» относится к вирусу осповакцины Copenhagen, несущему делеции в репрезентативных 3'-генах (B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R), а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

Затем 59 геномов поксвируса оценивали на наличие 32 гена, удаленных в CopMD5p3p. Поиск по гомологии использовали для поиска в поксвирусах из других клад с аминокислотными последовательностями генов из таблицы 2 из генома Copenhagen. Как показано на фиг. 35, процентное содержание этих 32 генов, присутствующих в различных штаммах поксвируса, уменьшается с увеличением дивергенции от штамма Copenhagen (каждая точка на графике представляет один геном поксвируса). Однако большинство членов семейства ортопоксвирусов включают, по меньшей мере, 85% генов, которые удалены в рекомбинантном векторе CopMD5p3p.

Пример 2. Гибель злокачественных опухолевых клеток

Злокачественные опухолевые клетки инфицировали CopMD5p3p в диапазоне MOI (от 1 до 0,01) в 24-луночных планшетах в 4 повторах. Через два дня после заражения вирусом планшеты окрашивали кристаллическим фиолетовым. Краситель кристаллический фиолетовый растворяли в SDS и считывали спектрофотометрически. Данные представлены в виде процента незараженных клеток (см. фиг. 9). Эти данные показывают, что большинство линий злокачественных опухолевых клеток умирают быстрее при воздействии вируса CopMD5p3p.

Способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen вызывать противоопухолевый иммунный ответ и размножаться в различных линиях злокачественных опухолевых клеток также показана на фиг. 26, 27 и 29-34.

Пример 3. Рост в злокачественных опухолевых клетках

Четыре линии злокачественных опухолевых клеток инфицировали CopMD5p3p с низким MOI (0,001) в 24-луночных планшетах в трех повторностях, и в разные моменты времени вирус собирали и титровали. Время 0 ч представляет собой момент введения. Кривые роста HeLa, 786-O, HT-29 и MCF7 показаны на фиг. 10. Эти данные показывают, что модифицированный вирус CopMD5p3p не поражен в его способности расти in vitro. Это означает, что вирус обладает репликационной способностью даже при наличии интерферонового ответа. Способность к репликации в клеточных линиях млекопитающих дает еще одно важное преимущество. Таким образом, вирусы можно производить с повышенной скоростью и эффективностью.

Пример 4. Рост в образцах опухоли из пациентов

Образцы опухоли пациента были взяты сразу после операции и разрезаны на ядра размером 2 мм x 2 мм. Три ядра были инфицированы небольшим количеством вируса (1×10^4 БОЕ) либо Copenhagen дикого типа, либо CopMD5p3p. Через 72 часа выход вируса оценивали с помощью анализа бляшек и окончательный титр вируса выражали как БОЕ

(см. фиг. 11). Эти данные показывают, что модифицированный вирус CopMD5p3p может реплицироваться в свежих образцах опухоли пациента. Репликация в образцах опухоли пациента - хорошая трехмерная модель репликации в опухоли пациента.

Пример 5. Синцитии в клетках U2-OS

Монослои клеток U2-OS инфицировали либо вирусом Copenhagen дикого типа, либо вирусом CopMD5p3p. Через 2 часа среду заменяли на перекрывающую среду, как это было сделано для анализа бляшек. Через 48 часов после заражения делали снимки с помощью EVOS для оценки фенотипа бляшек (см. фиг. 12). Считается, что слияние клеток, также известное как синцитий, способствует распространению вируса, поскольку неинфицированные клетки сливаются с инфицированными. Кроме того, было показано, что слитые клетки иммуногенны и в случае злокачественных опухолевых клеток могут помочь инициировать противоопухолевый иммунный ответ. См., например, http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/22/6566.long.

Пример 6. Синцитии в клетках 786-O

Монослои клеток 786-O инфицировали либо вирусом Copenhagen дикого типа, либо вирусом CopMD5p3p. Через 24 часа делали снимки с помощью EVOS при 10-кратном увеличении (см. фиг. 13). Это дополнительное свидетельство наличия синцитиев. На фиг. 12 показан фенотип бляшки. В текущем эксперименте монослои клеток инфицировали без покрывающего слоя. Большинство клеток, инфицированных вирусом CopMD5p3p, слились.

Пример 7. Контроль опухолей и потеря массы на мышиной модели

Голых мышей CD-1 (Crl: CD1-Foxn1nu) инокулировали ксенотрансплантатом рака толстой кишки человека HT-29 (клетки 5e6). После того, как подкожные опухоли достигли размера приблизительно 5 мм × 5 мм, мышей обрабатывали три раза (пунктирные линии) с интервалом 24 часа 1×10^7 БОЕ любого вируса осповакцины внутривенно. У мышей приблизительно через день измеряли размер опухоли и потерю массы (см. фиг. 14). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p - гораздо более безопасный вирус, потому что он не вызывает потери массы или других признаков болезни у голых мышей с ослабленным иммунитетом. Этот эксперимент также показал, что CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли аналогично исходному вирусу Copenhagen дикого типа.

Пример 8. Индукция поражений оспой

Бестимусным мышам CD-1 вводили один раз 1×10^7 БОЕ любого вируса осповакцины внутривенно, по шесть мышей на группу. Через две недели после обработки мышей умерщвляли и фотографировали хвосты. Поражения оспой на хвостах

подсчитывали вручную на каждом хвосте мыши. Репрезентативные изображения показаны на фиг. 15. Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p - гораздо более безопасный вирус, потому что он не вызывает никаких поражений оспы у голых мышей с ослабленным иммунитетом. Это важно, поскольку предыдущие клинические данные по онколитической осповакцине показали, что у пациентов после лечения развиваются поражения оспой. Нокаут тимидинкиназы (TK) - популярный способ повышения безопасности OV (онколитического вируса), который в настоящее время присутствует в онколитической осповакцине III фазы и в онколитическом T-Vec, одобренном FDA. Данные показывают, что удаление TK не играет решающей роли в этом анализе, где у мышей развиваются поражения оспой при заражении вирусами с удаленными TK, но не развиваются поражения оспой с CopMD5p3p, который имеет интактную TK.

Пример 9. Биораспределение осповакцины IVIS после системного введения

Вирусы осповакцины Wyeth дикого типа, Copenhagen дикого типа и CopMD5p3p модифицировали для экспрессии люциферазы светлячка (Fluc) и YFP посредством трансфекции инфицированных клеток плазмидой pSEM1, заменяющей TK на Fluc и YFP. Вирусы очищали и размножали. Все вирусы являются нокаутами TK и кодируют функциональный Fluc в своем локусе TK.

Затем голых мышей CD-1 инокулировали ксенотрансплантатом рака толстой кишки человека HT-29. После того, как подкожные опухоли достигли размера приблизительно 5 мм x 5 мм, мышей обрабатывали один раз 1e7 БОЕ любого вируса осповакцины, кодирующего Fluc, внутривенно, по четыре мыши на группу. Через четыре дня после лечения мышам инъецировали в.б. (внутрибрюшинно) люциферин и визуализировали с помощью IVIS на наличие вируса (см. фиг. 16). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p является гораздо более безопасным вирусом, поскольку он более специфичен для опухоли. Другие вирусы демонстрируют нецелевую репликацию в хвосте, мышцах, лапах и в интраназальной полости. CopMD5p3p локализуется только в опухоли. Как показано на предыдущих фиг. 15 и 16, в хвосте обнаруживается меньше CopMD5p3p по сравнению с другими штаммами. На фиг. 17 показано, что CopMD5p3p также имеет более низкие титры в других органах по сравнению с другими онколитическими осповакцинами. Поскольку CopMD5p3p реплицируется на том же уровне, что и другие вирусы в опухоли, но меньше в тканях, не являющихся мишенями, CopMD5p3p лучше соответствует профилю онколитического вируса.

Дополнительный пример биораспределения различных векторов вируса осповакцины, включая вирус осповакцины Copenhagen дикого типа и несколько модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen, показан на фиг. 28.

Пример 10. Иммуногенность осповакцины в PBMC человека

PBMC были выделены из крови здоровых доноров-людей (n = 2). PBMC инкубировали с любой осповакциной в течение 24 часов и проверяли маркеры ранней активации с помощью проточной цитометрии (см. фиг. 18). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками. Мы считаем, что это желательный признак, поскольку OV, реплицирующиеся в опухолевой ткани, должны активировать иммунные клетки для успешного противоопухолевого иммунного ответа.

Пример 11. Иммуногенность осповакцины в спленоцитах мыши

Иммунокомпетентным мышам Balb/C вводили 1×10^7 БОЕ вируса осповакцины внутривенно. Через один или два дня мышей умерщвляли, собирали селезенки и анализировали на иммунную активацию с помощью проточной цитометрии (см. фиг. 19). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками мыши. Эти данные хорошо дополняют предыдущую фиг. 18, поскольку большинство экспериментов in vivo проводится на мышах.

Пример 12. Иммуногенность осповакцины в клетках человека

Раковые клетки человека 786-O были инфицированы любым из вирусов при MOI 0,01. На следующий день клетки собирали и ядра и цитоплазму разделяли фракционированием клеток. Белок экстрагировали из каждой фракции и анализировали на предмет субъединиц p65 и p50 NF-kB (см. фиг. 20). Фактор иммунной транскрипции NF-kB инициировал иммунный ответ, как только его субъединицы p65 и p50 перемещаются в ядро. Некоторые вирусы обладают иммунодепрессивным действием и блокируют эту транслокацию, предотвращая иммунный ответ. Подавление функции NF-kB противоречит цели применения онколитических вирусов в сочетании с иммунотерапевтическими подходами. Таким образом, CopMD5p3p является более предпочтительным вирусом, поскольку ведет себя аналогично MG-1.

Пример 13. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4 на модели агрессивной меланомы

Иммунокомпетентным мышам C57BL/6 инокулировали (5e5 клеток) подкожно опухоли меланомы B16-F10. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом CopMD5p3p, получали три дозы 1×10^7 БОЕ в опухоль (внутри опухоли) с интервалом в один день. Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять доз антитела по 100 мкг в.б. с интервалом один день. Выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 21). В этом эксперименте мы проверили, может ли онколитический эффект

нашего вируса CopMD5p3p сочетаться с блокадой хорошо известной иммунной контрольной точки CTLA-4 на очень агрессивной мышиной модели меланомы. Удивительно, но средняя выживаемость мышей, получавших вирус и контрольную точку, была выше, чем в любой другой группе. Это говорит о том, что CopMD5p3p обладает некоторыми стимулирующими свойствами, которые действуют синергетически с иммунотерапией блокады контрольных точек.

Пример 14. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1e7 БОЕ в опухоль (внутрь опухоли). Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять (с интервалом 24 часа, пунктирные линии) доз антитела по 100 мкг в.б. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 22). Данные показывают, что вирус осповакцины, нокаутный по TK, не работает так же хорошо с анти-CTLA4, как CopMD5p3p. Это говорит о том, что CopMD5p3p более иммуногенен и более способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

Пример 15. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1e7 БОЕ в опухоль (внутри опухоли). Мыши, обработанные анти-PD1, получали пять (с интервалом 24 часа, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. через 24 часа после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 23). Данные показывают, что вирус осповакцины с нокаутом TK не работает так же хорошо с анти-PD1, как CopMD5p3p. Это говорит о том, что CopMD5p3p более иммуногенен и более способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

Пример 16. Синергизм с ингибиторами иммунных контрольных точек анти-PD1 и анти-CDLA4

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получили три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1×10^7 БОЕ в опухоль (внутрь

опухоли). Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять (с интервалом 24 часа, первые пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. Мыши, обработанные анти-PD1, получали пять (с интервалом 24 часа, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. через 24 часа после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 24). В этом эксперименте мы проверили, может ли более низкая доза (25 мкг вместо 100 мкг) антитела ингибитора контрольной точки работать, если мы заблокируем обе контрольные точки одновременно. CopMD5p3p все же смог привести к излечению на этой мышиной модели с более низкой дозой (50 мкг всего) обоих ингибиторов контрольных точек. Поскольку ингибиторы контрольных точек обладают дозозависимой токсичностью, выгодно, чтобы очень маленькие дозы блокаторов контрольных точек все же могли достичь наблюдаемого фенотипа. Как и в других экспериментах, вирусу CopMD5p3p удается вылечить сформировавшиеся опухоли, и этот эффект не наблюдается для вируса дикого типа, у которого отсутствуют соответствующие делеции CopMD5p3p.

Пример 17. Введение для лечения объекта

Используя способы, описанные в данном документе, специалист в данной области может ввести объекту (например, пациенту) фармацевтическую композицию, содержащую рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, описанный в данном документе, для обработки злокачественных опухолевых или опухолевых клеток. Онкологическим заболеванием может быть, например, лейкоз, лимфома, рак печени, рак костей, рак легких, рак мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек или рак горла и другие.

Например, специалист в данной области может оценить, что пациент страдает от онкологического заболевания или опухолей, и может ввести пациенту терапевтически эффективное количество (например, количество, достаточное для уменьшения размера опухоли) фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, описанный в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть введена объекту в одной или нескольких дозах (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или более) в течение определенного интервала времени (например, еженедельно, ежедневно или ежечасно). Пациента можно обследовать между приемами, чтобы контролировать эффективность терапии и увеличивать или уменьшать дозу в зависимости от реакции пациента. Фармацевтическая композиция может вводиться пациенту перорально, парентерально (например, местно), внутривенно, внутримышечно,

подкожно или интраназально. Лечение может включать однократное введение фармацевтической композиции. Лечение может включать длительное дозирование фармацевтической композиции (например, дни, недели, месяцы или годы). Лечение может дополнительно включать применение другого терапевтического агента (например, ингибитора иммунной контрольной точки, такого как анти-PD-1 или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, IL-12, FLT3L).

Пример 18. Целевые делеции CopMD5p и CopMD3p

В следующем протоколе получения модифицированных векторов вируса осповакцины используются методы, описанные, например, в Rintoul et al. PLoS One. 6 (9): e24643 (2011), раскрытие которого включено в настоящий документ ссылкой.

Вкратце, CopMD5p (вирус осповакцины Copenhagen, несущий делеции в 5' генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3Lp) и CopMD3p (вирус осповакцины Copenhagen, несущий делеции в 3' генах: (B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и рекомбинантные конструкции, нацеленные на B29R, были синтезированы с помощью технологии g-Block (IDT, Коралвилл, штат Айова). Клетки U2OS инфицировали вирусом осповакцины дикого типа (Wyeth, Western Reserve, Tian Tan, Lister) при MOI 0,01 в бессывороточной среде DMEM в течение 1,5 часов. Вирусную надосадочную жидкость аспирировали и клетки U2OS трансфицировали с помощью ПЦР-амплифицированных CopMD5p или CopMd3p, нацеленных на g-блоки, с помощью Lipofectamine 2000 (Invitrogen) в OptiMEM (Gibco). DMEM с добавлением 10% FBS добавляли к клеткам через 30 минут после трансфекции и оставляли на ночь. На следующий день среду для трансфекции аспирировали и к клеткам добавляли свежую среду DMEM с 10% FBS. Через 48 часов после инфекционной трансфекции клетки U2OS собирали и лизировали с помощью одного цикла замораживания-оттаивания. Последовательно разведенные лизаты высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS, и положительные по eGFP (меченные CopMD5p) или положительные по mCherry (меченные CopMd3p) бляшки выделяли и очищали с помощью 5 циклов очистки бляшек.

Вирусы осповакцины с двойной делецией основных генов были получены путем совместного инфицирования вирусов осповакцины с делециями CopMD5p и CopMd3p с MOI 5 для каждого вируса в клетках U2OS. На следующий день клетки собирали и лизировали за один цикл замораживания-оттаивания. Лизаты серийно разводили и высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS и отбирали на двойные положительные бляшки (eGFP + mCherry). Бляшки очищали с помощью 5 раундов

очистки бляшек.

Примерная схема получения модифицированных ортопоксвирусных векторов (например, векторов модифицированного вируса осповакцины, таких как векторы модифицированного вируса осповакцины Copenhagen) по настоящему раскрытию показана на фиг. 25.

Пример 19. SKV-GFP (CopMD5p3p-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV (CopMD5p3p-B8R+)

Ген B8R вируса осповакцины (vaccinia virus, VV) кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN-γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона нескольких видов, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с мышиным IFN-γ. В данном документе мы описываем создание и характеристику рекомбинантных VV, лишенных гена B8R. Гомологичная рекомбинация между таргетной конструкцией и локусом B8R привела к замене 75% гена B8R трансгенами eGFP, фланкированными двумя сайтами loxP (SKV-GFP).

Вирусы B8R- показали эффективность, аналогичную вирусам B8R+. Фиг. 38. Оценивали выживаемость мышей, получавших SKV или SKV-GFP. 5×10^6 клеток CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. На 14, 16 и 18 день опухоли обрабатывали дозой 10^7 БОЕ с помощью внутриопухолевой инъекции SKV или SKV-GFP. Не наблюдалось значительного снижения эффективности, если инъецированные вирусы имели делецию локуса B8R.

Пример 20. Инфицирование нормальной клеточной линии по сравнению с злокачественной опухолевой клеточной линией с помощью вируса SKV (CopMD5p3p-B8R+)

Жизнеспособность первичных здоровых клеток сравнивали с жизнеспособностью злокачественных опухолевых клеток. Конфлюентные нормальные или злокачественные опухолевые клетки инфицировали в диапазоне MOI (БОЕ/клетка) в течение 48 часов, после чего оценивали жизнеспособность. Как показано на фиг. 36, вирус SKV-B8R+ преимущественно инфицирует злокачественные опухолевые клетки.

Пример 21. SKV (CopMD5p3p-B8R+) не нарушает передачу сигналов интерферона

Передача сигналов интерферона оценивалась путем определения количества генов в сигнальном пути интерферона, которые активированы (индуцированная экспрессия) или подавлены (подавленная экспрессия) в различных линиях нормальных клеток и в одной линии злокачественных опухолевых клеток (786-O). Фиг. 37. Конфлюентные монослои из 1 миллиона клеток были инфицированы при MOI 3 (3×10^6 БОЕ) в течение 18 часов либо

SKV (CopMD5p3p-B8R+), либо родительским штаммом вируса Copenhagen с отключенным геном TK. РНК секвенировали с применением RNA-seq и определяли генную экспрессию генов интерферона после картирования ридов после нормализации экспрессии. В то время как вирус SKV (CopMD5p3p-B8R+) в основном индуцирует гены в сигнальном пути интерферона, родительский Copenhagen репрессирует гены. Это позволяет предположить, что SKV (CopMD5p3p-B8R+) способен индуцировать передачу сигналов интерферона I типа, что имеет решающее значение для клиренса вируса из нормальных клеток.

Пример 22. B8R-отрицательный вирус осповакцины, сконструированный для экспрессии Flt3L, IL-12 TM и анти-hCTLA-4.

Модифицированные вирусы осповакцины, содержащие делеции CopMD5p3p и B8R, как описано выше, были дополнительно созданы для экспрессии иммунотерапевтических трансгенов. Вирус SKV-123 (CopMD5p3p-B8R+-IL12TM-FLT3-antiCTLA4), экспрессирующий три трансгена, оценивали с точки зрения кинетики экспрессии трансгена. Конфлюэнтные монослои клеточных линий аденокарциномы человека 786-O инфицировали вирусом SKV-123 при MOI 3 (3×10^6 БОЕ). РНК секвенировали с применением RNA-seq и генную экспрессию встроенных трансгенов определяли после картирования ридов после нормализации экспрессии. Пик экспрессии трансгена приходился на 3-4 часа после инфицирования клеток. См. фиг. 39.

Пример 23. SKV, экспрессирующий связанный с мембраной мышиный IL-12 p35 (SKVm-3), обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями мышей.

Оценивали выживаемость мышей, обработанных вирусом SKVm-3 (CopMD5p3p-B8R+) или SKV-3 (CopMD5p3p-B8R+ -IL12TM) (экспрессирующим связанный с мембраной p35 IL-12 мыши). 5×10^6 клеток CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. На 14, 16 и 18 день опухоли лечили дозой 1e7 БОЕ с внутриопухолевой инъекцией SKV или SKVm-3. Тем не менее вирус SKV увеличивает выживаемость мышей с опухолями толстой кишки CT26. Экспрессия IL-12 в SKVm-3 способна вызывать ремиссии, ведущие к длительному излечению. См. фиг. 40.

Пример 24. Крупные двойные делеции, созданные в различных штаммах осповакцины, усиливают уничтожение злокачественных опухолевых клеток in vitro

Клетки Hela инфицировали при MOI 0,1 следующими штаммами сконструированных вирусов осповакцины: (1) родительский вирус дикого типа (wt); (2) вирус с удаленными основными генами на 5' (5p), (3) вирус с удаленными основными генами на 3' (3p) и (4) рекомбинированные вирусы с удаленными основными генами на 5' и 3' (5p3p). Жизнеспособность клеток определяли количественно с помощью анализа с

аламаровым синим через 72 часа после заражения. Штаммы осповакцины 5p и с двойной делецией основных генов 5p3p более цитотоксичны для клеток HelLa по сравнению с их родительским штаммом дикого типа и штаммом с делецией основных генов 3p. См. фиг. 41. Фиг. 42 представлена сводка основных штаммов осповакцины с делециями и влияние делеций 5p, 3p и 5p3p на синцитии, цитотоксичность и репликацию. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 БОЕ путем внутривенной инъекции в хвостовую вену и измеряли в указанные моменты времени. Штаммы осповакцины 5p3p не вызывали потери массы по сравнению со штаммами дикого типа. Фиг. 43. Через 6 дней после инъекции мышей также обследовали на предмет поражений оспой. Штаммы осповакцины 5p3p не вызывают поражений оспой по сравнению со штаммами дикого типа. Фиг. 44.

Некоторые воплощения

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ ссылкой в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения ссылкой.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными воплощениями, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и эта заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следуют из объема формулы изобретения.

Некоторые воплощения находятся в пределах формулы изобретения.

Измененное по ст. 34 PCT описание изобретения,
предложенное заявителем к рассмотрению (чистое)

2011055

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОРТОПОКСВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области иммунотерапии, например, для лечения нарушений пролиферации клеток, таких как онкологические заболевания. В частности, изобретение относится к генетически модифицированным ортопоксвирусам, а также к способам их получения и применения.

Предшествующий уровень техники

Иммунная система может быть стимулирована для идентификации опухолевых клеток и их уничтожения. Иммунотерапия с применением онколитических ортопоксвирусов - быстро развивающаяся область исследований в онкологии. Необходимы новые подходы для разработки и/или повышения селективности опухолей в отношении онколитических вирусов, чтобы максимизировать эффективность и безопасность. Эта селективность особенно важна, когда к вирусам добавляются потенциально токсичные терапевтические агенты или гены.

Хотя применение ортопоксвирусов в качестве клинических онколитических векторов является многообещающей парадигмой для лечения онкологических заболеваний, из-за токсичности, такой как поражение пациентов оспой, и иммуносупрессирующих побочных эффектов, большинство текущих клинических кандидатов показали лишь умеренный клинический успех. Существует потребность в способах создания ортопоксвирусов, которые демонстрируют более устойчивую репликацию вируса, убивают злокачественные опухолевые клетки и распространяются из точки заражения. Настоящее изобретение направлено на решение этой проблемы и предлагает решение для ограничения селективности и безопасности за счет применения модифицированного вируса осповакцины.

Сущность изобретения

В настоящем раскрытии описывается применение ортопоксвирусов для лечения онкологических заболеваний. В частности, раскрытие частично основано на неожиданно повышенной онколитической активности, распространении инфекции и результатах безопасности, полученных, когда ортопоксвирус генетически модифицирован таким образом, чтобы он содержал делеции в одном или нескольких или всех следующих генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R, K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F, B

ORF G, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. Генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, вирусы Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированная осповакцина Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L- IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), которые демонстрируют мутации в одном или нескольких или всех этих генах, могут проявлять ряд полезных свойств, таких как улучшенная онколитическая способность, репликация в опухолях, инфекционность, уклонение от иммунитета, персистенция в опухоли, способность к включению экзогенных последовательностей ДНК и/или пригодность для крупномасштабного производства. В настоящем описании описываются ортопоксвирусы, дополнительно генетически модифицированные для содержания делеций в гене B8R. В различных воплощениях, раскрытых ниже, изобретение может включать или не включать делецию гена B8R. В различных воплощениях модифицированный ортопоксвирус экспрессирует, по меньшей мере, один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и анти- CTLA4 антитело.

В первом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. , 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из числа генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В любом из воплощений, раскрытых в настоящем документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию гена B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4 или 5 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса

имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. . В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase. В некоторых воплощениях ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета. В некоторых воплощениях изобретения ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета,

представляет собой B19R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор IL-1-бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор бета-IL-1, представляет собой B16R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D. В некоторых воплощениях ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем в геноме рекомбинантного ортопоксвируса есть делеция, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию как минимум 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает

геном рекомбинантного ортопоксвируса, где в геноме рекомбинантного ортопоксвируса есть делеция, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего моноглицеридлипазу.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB. В некоторых воплощениях гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, в котором геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, причем геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

В другом аспекте изобретение относится к нуклеиновой кислоте, которая включает геном рекомбинантного ортопоксвируса, где геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3 или 4 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса дополнительно включает

делецию B8R.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы генов инвертированных концевых повторов (ITR), состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 генов, каждый независимо выбран из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм вируса осповакцины Copenhagen.

В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген. В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, так что этой делеции достаточно, чтобы ген стал нефункциональным, например, при введении в клетку-хозяин.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30 настоящего описания. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает NY-ESO-1 или один или несколько его

фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в данном документе, могут быть полноразмерными антителами или фрагментами антител, такими как моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, приматизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, домен двухвариабельного иммуноглобулина, моновалентное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, одноцепочечная молекула Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, доменное антитело, фрагмент Fv, фрагмент Fab, F(ab')2 и тандемный scFv (taFv). В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий

фрагмент содержит два или более CDR, ковалентно связанных друг с другом, например, амидной связью, тиоэфирной связью, углерод-углеродной связью или дисульфидным мостиком, или линкером, таким как линкер, описанный в данном документе. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный полипептид. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет изотип, выбранный из группы, состоящей из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин. В некоторых воплощениях интерлейкин (IL) выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12. p40, IL-12, p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3 (лиганда Flt3), лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и гуаниладенилатциклазы (cGAS). В некоторых воплощениях цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 или 22 гена, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4 или 5 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B14R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, K1L, K2L, K3L, K4L, K7R и F2L. В некоторых воплощениях делеция включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, каждый независимо выбран из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет

делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase. В некоторых воплощениях ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета. В некоторых воплощениях изобретения ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор бета-IL-1, представляет собой B16R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует фосфолипазу D. В некоторых воплощениях ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет

делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR. В некоторых воплощениях ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует kelch-подобный белок.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок. В некоторых воплощениях гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует моноглицеридлипазу. В некоторых воплощениях гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор NF-κB.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB. В некоторых воплощениях гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует белок с

анкириновым повтором.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 3 генов, каждый из которых кодирует белок с анкириновым повтором. В некоторых воплощениях гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, имеющему делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В некоторых воплощениях геном рекомбинантного ортопоксвируса имеет делецию, по меньшей мере, 3 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В другом аспекте изобретение относится к рекомбинантному ортопоксвирусному вектору, который включает рекомбинантный ортопоксвирусный геном, где рекомбинантный ортопоксвирусный геном имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В некоторых воплощениях вектор имеет делецию, по меньшей мере, 2, 3 или 4 генов, выбранных из группы, состоящей из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В некоторых воплощениях делеция включает каждую из K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F и B ORF G. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор имеет делецию, по меньшей мере, 1 гена, выбранного из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция

включает, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 генов, каждый независимо выбран из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В некоторых воплощениях делеция включает каждый из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В любом из воплощений, раскрытых в данном документе, геном рекомбинантного ортопоксвируса может дополнительно включать делецию B8R.

В некоторых воплощениях ортопоксвирус представляет собой вирус осповакцины.

В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister. В некоторых воплощениях вирус осповакцины представляет собой штамм вируса осповакцины Copenhagen.

В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген. В некоторых воплощениях одна или несколько или все делеции представляют собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, так что этой делеции достаточно, чтобы ген стал нефункциональным, например, при введении в клетку-хозяин.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30 настоящего описания. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает NY-ESO-1 или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты. В некоторых воплощениях изобретения ассоциированный с опухолью антиген включает (i)

белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов. В некоторых воплощениях ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Как описано выше, описанные в данном документе антитела или их антигенсвязывающие фрагменты могут быть полноразмерными антителами или фрагментами антител, такими как моноклональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, поликлональное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, гуманизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, приматизированное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, биспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, мультиспецифическое антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, домен двухвариабельного иммуноглобулина, моновалентное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, химерное антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, одноцепочечная молекула Fv (scFv), диатело, триатело, нанотело, антитело-подобный белковый каркас, доменное антитело, фрагмент Fv, фрагмент Fab, F(ab')2 и тандемный scFv (taFv). В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент содержит два или более CDR, ковалентно связанных друг с другом, например, амидной связью, тиоэфирной связью, углерод-углеродной связью или дисульфидным мостиком, или линкером, такой как линкер,

описанный в данном документе. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент представляет собой одноцепочечный полипептид. В некоторых воплощениях антитело или его антигенсвязывающий фрагмент имеет изотип, выбранный из группы, состоящей из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин. В некоторых воплощениях интерлейкин (IL) выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12. p40, IL-12, p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях вектор дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда FMS-подобной тирозинкиназы 3 (лиганда Flt3), лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и гуаниладенилатциклазы (cGAS). В некоторых воплощениях цитокин представляет собой лиганд Flt3.

В некоторых воплощениях при контакте популяции клеток млекопитающих (например, человеческих клеток, таких как человеческие злокачественные опухолевые клетки) с нуклеиновой кислотой или рекомбинантным ортопоксвирусным вектором, клетки демонстрируют повышенное образование синцитий по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, путем визуального осмотра с применением методов микроскопии, описанных в данном документе или известных в данной области.

В некоторых воплощениях при контакте популяции клеток млекопитающих (например, человеческих клеток, таких как человеческие злокачественные опухолевые клетки) с нуклеиновой кислотой или рекомбинантным ортопоксвирусным вектором, клетки демонстрируют повышенное распространение ортопоксвирусного вектора по сравнению с популяцией клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с

формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, с применением анализов образования бляшек, описанных в данном документе или известных в данной области.

В некоторых воплощениях нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих (например, человеческие клетки, такие как человеческие злокачественные опухолевые клетки) по сравнению с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает делеции, что оценивается, например, с применением анализов клеточной гибели, описанных в данном документе или известных в данной области.

В некоторых воплощениях клетки млекопитающих происходят из линии клеток, выбранной из группы, состоящей из U2OS, 293, 293T, Vero, HeLa, A549, BHK, BSC40, CHO, OVCAR-8, 786-0, NCI-H23, U251, SF-295, T-47D, SKMEL2, BT-549, SK-MEL-28, MDA-MB-231, SK-OV-3, MCF7, M14, SF-268, CAKI-1, HPAV, OVCAR-4, HCT15, K-562 и HCT-116.

В другом аспекте изобретение относится к упаковочной клеточной линии, которая включает нуклеиновую кислоту или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в данном документе.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения онкологического заболевания у пациента-млекопитающего путем введения пациенту терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора.

В некоторых воплощениях пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

В некоторых воплощениях онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легких, рака мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака яичек и рака горла.

В некоторых воплощениях онкологическое заболевание выбрано из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных

протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши, рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту ингибитора иммунной контрольной точки. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его

антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент. В некоторых воплощениях ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту интерлейкина. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL -12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23. В некоторых воплощениях интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70. В некоторых воплощениях интерлейкин является мембраносвязанным.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту интерферона. В некоторых воплощениях интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту белка-представителя суперсемейства TNF. В некоторых воплощениях белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

В некоторых воплощениях способ дополнительно включает введение пациенту цитокина. В некоторых воплощениях цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему нуклеиновую кислоту или вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в данном документе, и вкладыш к упаковке, инструктирующий пользователя набора экспрессировать нуклеиновую кислоту или вектор в клетке-хозяине.

В другом аспекте изобретение относится к набору, содержащему нуклеиновую кислоту или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор любого из аспектов или воплощений, описанных в настоящем документе, и вкладыш в упаковку,

инструктирующий пользователя ввести терапевтически эффективное количество нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора млекопитающему-пациенту (например, пациенту-человеку), страдающему от онкологического заболевания, для лечения онкологического заболевания.

Определения

Используемый в данном документе термин «около» относится к значению, которое не более чем на 10% выше или ниже описываемого значения. Например, термин «около 5 нМ» означает диапазон от 4,5 до 5,5 нМ.

Используемый в данном документе термин «антитело» (Ab) относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с конкретным антигеном или иммунологически реагирует с ним, и включает поликлональные, моноклональные, генно-инженерные и иным образом модифицированные формы антител, включая, без ограничения указанным, химерные антитела, гуманизированные антитела, гетероконъюгированные антитела (например, би-, три- и тетра-специфические антитела, диатела, триатела и тетратела) и антигенсвязывающие фрагменты антител, включая, например, фрагменты Fab', F(ab')2, Fab, Fv, rlgG и scFv. Более того, если не указано иное, термин «моноклональное антитело» (mAb) предназначен для включения как интактных молекул, так и фрагментов антител (таких как, например, фрагменты Fab и F(ab')2), которые способны специфически связывается с целевым белком. Фрагменты Fab и F(ab')2 лишены Fc-фрагмента интактного антитела, быстрее выводятся из кровотока животного и могут иметь меньшее неспецифическое связывание с тканью, чем интактное антитело (см. Wahl et al., J. Nucl. Med. 24: 316, 1 983; включено в данный документ ссылкой).

Термин «антигенсвязывающий фрагмент» в контексте настоящего описания относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют способность специфически связываться с антигеном-мишенью. Антигенсвязывающая функция антитела может выполняться фрагментами полноразмерного антитела. Фрагменты антител могут представлять собой Fab, F(ab')2, scFv, SMIP, диатело, триатело, аффитело, нанотело, аптамер или доменное антитело. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антигенсвязывающий фрагмент» антитела, включают, без ограничения указанным: (i) фрагмент Fab, моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1; (ii) фрагмент F(ab')2, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов VH и CH1; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов VL и VH одного плеча антитела, (v) dAb, включающий домены VH и VL; (vi) фрагмент dAb (Ward et al., Nature 341: 544-546, 1 989), который состоит из домена VH; (vii) dAb,

который состоит из домена VH или VL; (viii) выделенная область, определяющая комплементарность (CDR); и (ix) комбинация двух или более выделенных CDR, которые необязательно могут быть соединены синтетическим линкером. Более того, хотя два домена Fv-фрагмента, VL и VH, кодируются отдельными генами, они могут быть соединены с помощью рекомбинантных способов с помощью линкера, который позволяет им быть в виде единой белковой цепи, в которой области VL и VH образуют пары с образованием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird et al., Science 242: 423-426, 1988, и Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883, 1988). Эти фрагменты антител могут быть получены с применением обычных методов, известных специалистам в данной области, и фрагменты могут быть проверены на пригодность таким же образом, что и интактные антитела. Антигенсвязывающие фрагменты могут быть получены методами рекомбинантных ДНК, ферментативным или химическим расщеплением интактных иммуноглобулинов или, в некоторых воплощениях, процедурами химического синтеза пептидов, известными в данной области.

Используемый в данном документе термин «биспецифические антитела» относится к моноклональным, часто человеческим или гуманизированным антителам, которые обладают специфичностями связывания, по меньшей мере, с двумя разными антигенами.

В контексте настоящего описания термины «клетка», «клеточная линия» и «культура клеток» могут использоваться взаимозаменяемо. Все эти термины также включают их потомство, которым являются все последующие поколения. Понятно, что все потомство не может быть идентичным из-за преднамеренных или случайных мутаций.

Используемый в данном документе термин «химерное» антитело относится к антителу, имеющему вариабельные последовательности, полученные из иммуноглобулина одного исходного организма, такого как крыса или мышь, и константные области, полученные из иммуноглобулина другого организма (например, человека). Способы получения химерных антител известны в данной области. См., например, Morrison, 1985, Science 229 (4719): 1202-7; Oi et al., 1986, BioTechniques 4: 214-221; Gillies et al., 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202; Пат. США No. 5807715; 4816567; и 4,816,397; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «область, определяющая комплементарность» (CDR) относится к гипервариабельной области, обнаруженной как в легкой цепи, так и в вариабельных доменах тяжелой цепи. Более высококонсервативные части вариабельных доменов называются каркасными областями (FR). Как понятно в данной области, положения аминокислот, которые определяют гипервариабельную

область антитела, могут варьировать в зависимости от контекста и различных определений, известных в данной области. Некоторые положения в вариабельном домене можно рассматривать как гибридные гипервариабельные положения в том смысле, что эти положения могут считаться находящимися внутри гипервариабельной области согласно одному набору критериев, в то время как считаться находящимися за пределами гипервариабельной области согласно другому набору критериев. Одно или несколько из этих положений также можно найти в расширенных гипервариабельных областях. Каждый из вариабельных доменов нативных тяжелых и легких цепей содержит четыре каркасных области, которые в основном принимают конфигурацию β-складок, соединенных тремя CDR, которые образуют петли, которые соединяют, а в некоторых случаях образуют часть структуры β-складок. CDR в каждой цепи удерживаются вместе в непосредственной близости с помощью областей FR в порядке FR1 -CDR1 -FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 и, вместе с CDR из других цепей антитела, вносят вклад в формирование целевого связывания. сайт антител (см. Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987; включено в данный документ ссылкой).

В данном контексте нумерация аминокислотных остатков иммуноглобулинов выполняется в соответствии с системой нумерации аминокислотных остатков иммуноглобулинов Kabat et al, если не указано иное.

Используемые в данном документе термины «консервативная мутация», «консервативная замена» или «консервативная аминокислотная замена» относятся к замене одной или нескольких аминокислот на одну или несколько разных аминокислот, которые проявляют аналогичные физико-химические свойства, такие как полярность, электростатический заряд и стерический объем. Эти свойства суммированы для каждой из двадцати природных аминокислот в таблице 1 ниже. Из этой таблицы следует, что семейства консервативных аминокислот включают (i) G, A, V, L и I; (ii) D и E; (iii) C, S и T; (iv) H, K и R; (v) N и Q; и (vi) F, Y и W. Консервативная мутация или замена, таким образом, представляет собой такую мутацию, при которой одна аминокислота заменяется представителем того же семейства аминокислот (например, замена Ser на Thr или Lys на Arg).

Таблица 1. Типичные физико-химические свойства встречающихся в природе аминокислот

Аминокислота	3 буквенный код	1 буквенный код	Полярность боковой цепи	Электростатический характер при физиологическом pH (7,4)	Стерический объем[†]
Аланин	Ala	A	неполярная	нейтральный	малый

Аргинин	Arg	R	полярная	катионный	большой
Аспарагин	Asn	N	полярная	нейтральный	промежуточный
Аспарагиновая кислота	Asp	D	полярная	анионный	промежуточный
Цистеин	Cys	C	неполярная	нейтральный	промежуточный
Глутаминовая кислота	Glu	E	полярная	анионный	промежуточный
Глутамин	Gln	Q	полярная	нейтральный	промежуточный
Глицин	Gly	G	неполярная	нейтральный	малый
Гистидин	His	H	полярная	нейтральная и катионная формы в равновесии при pH 7,4	большой
Изолейцин	Ile	I	неполярная	нейтральный	большой
Лейцин	Leu	L	неполярная	нейтральный	большой
Лизин	Lys	K	полярная	катионный	большой
Метионин	Met	M	неполярная	нейтральный	большой
Фенилаланин	Phe	F	неполярная	нейтральный	большой
Пролин	Pro	P	non-полярная	нейтральный	промежуточный
Серин	Ser	S	полярная	нейтральный	малый
Треонин	Thr	T	полярная	нейтральный	промежуточный
Триптофан	Trp	W	неполярная	нейтральный	огромный
Тирозин	Tyr	Y	полярная	нейтральный	большой
Валин	Val	V	неполярная	нейтральный	промежуточный
†на основании объемов в A^3: 50-100 – это малый, 100-150 – это промежуточный,					
150-200 – это большой, и >200 – это огромный					

Используемые в данном документе термины «удалять», «делеция» и т.п. относятся к модификациям гена или регуляторного элемента, связанного с ним или функционально связанного с ним (например, сайта связывания фактора транскрипции, такого как промотор или энхансерный элемент), которые удаляют ген или иным образом делают ген нефункциональным. Типичные делеции, как описано в данном документе, включают полное удаление нуклеиновой кислоты, кодирующей представляющий интерес ген, от стартового кодона до стоп-кодона целевого гена. Другие примеры делеций, как описано в данном документе, включают удаление части нуклеиновой кислоты, кодирующей целевой ген (например, одного или нескольких кодонов или их части, например, делеция одного нуклеотида), так что при экспрессии частично - удаленного целевого гена, продукт является нефункциональным или менее функциональным, чем форма целевого гена дикого типа. Примеры делеций, как описано в данном документе, включают удаление всего или части регуляторного элемента(ов), связанного с представляющим интерес геном, например, всей или части нуклеиновой кислоты промотора и/или энхансера, которые регулируют экспрессию целевого гена.

Используемый в данном документе термин «дериватизированные антитела» относится к антителам, которые модифицированы химической реакцией таким образом,

чтобы расщеплять остатки или добавлять химические фрагменты, не являющиеся нативными для выделенного антитела. Дериватизированные антитела можно получить путем гликозилирования, ацетилирования, пегилирования, фосфорилирования, амидирования, дериватизации путем добавления известных химических защитных/блокирующих групп, протеолитического расщепления, связывания с клеточным лигандом или другим белком. Любая из множества химических модификаций может быть проведена известными методами, включая, без ограничения указанным, специфическое химическое расщепление, ацетилирование, формилирование, метаболический синтез туникамицина и т.д. с применением установленных процедур. Кроме того, производное может содержать одну или несколько неприродных аминокислот, например, с применением технологии супрессии янтарь-кодона (см., например, патент США № 6964859; включенный в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «диатела» относится к бивалентным антителам, содержащим две полипептидные цепи, в которых каждая полипептидная цепь включает домены VH и VL, соединенные слишком коротким линкером (например, линкером, состоящим из пяти аминокислот), чтобы позволить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL в одной пептидной цепи. Эта конфигурация заставляет каждый домен спариваться с комплементарным доменом на другой полипептидной цепи с образованием гомодимерной структуры. Соответственно, термин «триатела» относится к трехвалентным антителам, содержащим три пептидных цепи, каждая из которых содержит один домен VH и один домен VL, соединенный чрезвычайно коротким линкером (например, линкером, состоящим из 1-2 аминокислот), чтобы позволить внутримолекулярную ассоциацию доменов VH и VL внутри одной пептидной цепи. Чтобы сворачиваться в их нативную структуру, пептиды, сконфигурированные таким образом, обычно тримеризуются таким образом, чтобы расположить домены VH и VL соседних пептидных цепей пространственно проксимальнее друг друга, чтобы обеспечить правильную укладку (см. Holliger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-48, 1993; включено в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «иммуноглобулин с двойным вариабельным доменом» («DVD-lg») относится к антителу, которое объединяет мишень-связывающие вариабельные домены двух моноклональных антител через линкеры для создания четырехвалентного одиночного агента с двойным нацеливанием (Gu et al., Meth. Enzymol., 502: 25-41, 2012; включено в данный документ ссылкой).

Используемый в данном документе термин «эндогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в

естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретном месте внутри организма (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека).

Используемый в данном документе термин «экзогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, человеке) или в конкретном месте внутри организма (например, органе, ткани или клетке, такой как клетка человека). Экзогенные материалы включают те, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

Используемый в данном документе термин «каркасная область» или «область FW» включает аминокислотные остатки, которые примыкают к CDR. Остатки области FW могут присутствовать, например, в человеческих антителах, антителах грызунов (например, мышиных антителах), гуманизированных антителах, приматизированных антителах, химерных антителах, фрагментах антител (например, фрагментах Fab), фрагментах одноцепочечных антител (например, фрагменты scFv), доменах антител и биспецифических антителах, среди прочего.

Используемый в данном документе термин «гетероспецифические антитела» относится к моноклональным, предпочтительно человеческим или гуманизированным, антителам, которые обладают специфичностями связывания, по меньшей мере, с двумя разными антигенами. Традиционно рекомбинантное продуцирование гетероспецифических антител основано на коэкспрессии двух пар тяжелая цепь-легкая цепь иммуноглобулина, где две тяжелые цепи имеют разную специфичность (Milstein et al., Nature 305: 537, 1983). Подобные процедуры раскрыты, например, в WO 93/08829, Пат. США No. 6210668; 6193967; 6132992; 6106833; 6 060 285; 6037453; 6010902; 5989530; 5959084; 5959083; 5932448; 5833985; 5821 333; 5807706; 5643759 5601 819; 5582996, 5496549, 4676980, WO 91/00360, WO 92/00373, EP 03089, Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991), Suresh et al., Methods in Enzymology 121: 21 0 (1986); включенных в данный документ ссылкой. Гетероспецифические антитела могут включать мутации Fc, которые обеспечивают правильную ассоциацию цепей в мультиспецифических антителах, как описано Klein et al., MAbs 4 (6): 653-663, 2012; включено в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «человеческое антитело» относится к антителу, в котором практически каждая часть белка (например, CDR, каркас, домены CL, CH (например, CH1, CH2, CH3), шарнир (VL, VH)) в значительной степени неиммуногенен для человека, только с незначительными изменениями или вариациями последовательности. Человеческое антитело может продуцироваться в клетке человека (например, путем рекомбинантной экспрессии) или животного, не являющимся

человеком, или в прокариотической или эукариотической клетке, которая способна экспрессировать функционально перестроенные гены иммуноглобулина человека (например, тяжелую цепь и/или легкую цепь). Кроме того, когда человеческое антитело является одноцепочечным антителом, оно может включать линкерный пептид, который не обнаруживается в нативных человеческих антителах. Например, Fv может содержать линкерный пептид, например, от двух до около восьми остатков глицина или других аминокислот, который соединяет вариабельную область тяжелой цепи и вариабельную область легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение. Человеческие антитела могут быть получены множеством способов, известных в данной области, включая способы фагового дисплея с применением библиотек антител, полученных из последовательностей иммуноглобулинов человека. См. Пат. США № 4 444 887 и 4 716 111; и публикации PCT WO 1998/46645; WO 1998/50433; WO 1998/24893; WO 1998/16654; WO 1996/34096; WO 1996/33735; и WO 1991/10741; включенные в данный документ ссылкой. Человеческие антитела также могут быть получены с применением трансгенных мышей, которые не способны экспрессировать функциональные эндогенные иммуноглобулины, но которые могут экспрессировать гены иммуноглобулинов человека. См., например, публикации PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; Пат. США № 5413923; 5625, 126; 5633425; 5569825; 5661016; 5545806; 5814318; 5885793; 5916771; и 5939598;включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «гуманизированные» антитела относится к формам нечеловеческих (например, мышиных) антител, которые представляют собой химерные иммуноглобулины, цепи иммуноглобулина или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab')2 или другие связывающие мишень субдомены антител), которые содержат минимальные последовательности, полученные из нечеловеческого иммуноглобулина. В общем, гуманизированное антитело будет включать практически все, по меньшей мере, из одного, а обычно двух вариабельных доменов, в которых все или практически все области CDR соответствуют таковым иммуноглобулина нечеловеческого происхождения. Все или практически все области FR могут также быть участками последовательности иммуноглобулина человека. Гуманизированное антитело может также включать, по меньшей мере, часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Способы гуманизации антител известны в данной области. См., например, Riechmann et al., Nature 332: 323-7, 1988; Пат. США №: 5530101; 5585089; 5693761; 5693762; и 6180370 - Queen et al; EP239400; Публикацию PCT WO 91/09967; Пат. США № 5225539; EP592106; и

EP519596; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, которое получено из одного клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, а не к способу его получения.

Используемый в данном документе термин «мультиспецифические антитела» относится к антителам, которые проявляют аффинность более чем к одному антигену-мишени. Мультиспецифические антитела могут иметь структуры, подобные полноценным молекулам иммуноглобулинов, и включать области Fc, например области Fc IgG. Такие структуры могут включать, помимо прочего, IgG-Fv, lgG-(scFv)2, DVD-lg, (scFv)2-(scFv)2-Fc и (scFv)2-Fc-(scFv)2. В случае lgG-(scFv)2, scFv может быть присоединен либо к N-концу, либо к С-концу тяжелой цепи или легкой цепи. Примеры мультиспецифических молекул были рассмотрены Kontermann, 2012, mAbs 4 (2): 182-197, Yazaki et al., 2013, Protein Engineering, Design & Selection 26 (3): 1 87-1 93, и Grote et al. al., 2012, в Proetzel & Ebersbach (eds.), Antibody Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology vol. 901, chapter 16:247-263; которые включены в данный документ ссылкой. Типичные мультиспецифические молекулы, в которых отсутствуют области Fc и в которые могут быть включены антитела или фрагменты антител, включают димеры scFv (диатела), тримеры (триатела) и тетрамеры (тетратела), димеры Fab (конъюгаты адгезивных полипептидных или белковых доменов) и тримеры Fab (химически конъюгированные) описаны в Hudson and Souriau, 2003, Nature Medicine 9: 129-134; включенной в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «процент (%) идентичности последовательностей» относится к проценту аминокислотных (или нуклеиновых) остатков последовательности-кандидата, которые идентичны аминокислотным (или нуклеиновым) остаткам референсной последовательности после выравнивания последовательности и введение пробелов, если необходимо, для достижения максимального процента идентичности последовательностей (например, пробелы могут быть введены в одну или обе из последовательностей-кандидатов и референсных последовательностей для оптимального выравнивания, а негомологичные последовательности можно не учитывать для целей сравнения). Выравнивание для целей определения процента идентичности последовательностей может быть достигнуто различными способами, которые известны специалистам в данной области, например, с применением общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как программное обеспечение BLAST, ALIGN или Megalign (ONASTAR). Специалисты в данной области могут определить соответствующие параметры для измерения

выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, референсная последовательность, выровненная для сравнения с последовательностью-кандидатом, может показать, что последовательность-кандидат демонстрирует от 50% до 100% идентичности последовательности по всей длине последовательности-кандидата или выбранной части смежных аминокислотных (или нуклеиновых) остатков последовательности-кандидата. Длина последовательности-кандидата, выровненной для целей сравнения, может составлять, например, по меньшей мере, 30% (например, 30%, 40, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%) длины референсной последовательности. Когда положение 5 в последовательности-кандидате занято тем же аминокислотным остатком, что и соответствующее положение в контрольной последовательности, тогда молекулы идентичны в этом положении.

Используемый в данном документе термин «приматизированное антитело» относится к антителу, содержащему каркасные области из антител, полученных из приматов, и другие области, такие как CDR и константные области, из антител из источника, не являющегося приматом. Способы получения приматизированных антител известны в данной области. См., например, Пат. США № 5658570; 5681722; и 5693780; включенные в данный документ ссылкой.

Используемый в данном документе термин «функционально связанный» в контексте полинуклеотидного фрагмента предназначен для обозначения того, что два полинуклеотидных фрагмента соединены таким образом, что аминокислотные последовательности, кодируемые двумя полинуклеотидными фрагментами, остаются в рамке считывания.

Используемые в данном документе термины «регуляторный элемент» и т.п. относятся к промоторам, энхансерам и другим элементам контроля экспрессии (например, сигналам полиаденилирования), которые контролируют транскрипцию или трансляцию генов цепей антитела. Такие регуляторные последовательности описаны, например, в Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185 (Academic Press, San Diego, CA, 1990); включенной в данный документ ссылкой.

Используемые в данном документе термины «объект» и «пациент» относятся к организму, который получает лечение от конкретного заболевания или состояния, как описано в данном документе (например, онкологического или инфекционного заболевания). Примеры объектов и пациентов включают млекопитающих, таких как люди, получающих лечение заболеваний или состояний, например, нарушений пролиферации клеток, таких как онкологическое заболевание.

Используемый в данном документе термин «scFv» относится к одноцепочечному Fv-антителу, в котором вариабельные домены тяжелой цепи и легкой цепи антитела соединены с образованием одной цепи. Фрагменты scFv содержат одну полипептидную цепь, которая включает вариабельную область легкой цепи (VL) антитела (например, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3) и вариабельную область тяжелой цепи антитела (VH) (например, CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3), разделенные линкером. Линкер, который соединяет области VL и VH фрагмента scFv, может быть пептидным линкером, состоящим из протеиногенных аминокислот. Альтернативные линкеры могут быть использованы для увеличения устойчивости scFv-фрагмента к протеолитической деградации (например, линкеры, содержащие D-аминокислоты), чтобы повысить растворимость scFv-фрагмента (например, гидрофильные линкеры, такие как полиэтиленгликоль-содержащие линкеры или полипептиды, содержащие повторяющиеся остатки глицина и серина), для улучшения биофизической стабильности молекулы (например, линкер, содержащий остатки цистеина, которые образуют внутримолекулярные или межмолекулярные дисульфидные связи), или для ослабления иммуногенности фрагмента scFv (например, линкеры содержащие сайты гликозилирования). Молекулы scFv известны в данной области и описаны, например, в пат. США 5892019, Flo et al. (Gene 77:51, 1989); Bird et al. (Science 242: 423, 1988); Pantoliano et al. (Biochemistry 30: 10117, 1991); Milenic et al. (Cancer Research 51: 6363, 1991); и Takkinen et al. (Protein Engineering 4: 837, 1991). Домены VL и VH молекулы scFv могут происходить из одной или нескольких молекул антител. Специалисту в данной области также будет понятно, что вариабельные области молекул scFv по настоящему изобретению могут быть модифицированы таким образом, чтобы они отличались по аминокислотной последовательности от молекулы антитела, из которой они были получены. Например, в некоторых воплощениях могут быть произведены нуклеотидные или аминокислотные замены, приводящие к консервативным заменам или изменениям в аминокислотных остатках (например, в остатках CDR и/или каркасной области). Альтернативно или в дополнение в аминокислотные остатки CDR вносят мутации для оптимизации связывания антигена с применением признанных в данной области методов. Фрагменты scFv описаны, например, в WO 2011/084714; включенной в данный документ ссылкой.

В данном контексте фраза «специфически связывается» относится к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия антигена в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, распознаваемых, например, антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, с особенностями. Антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, может связываться с антигеном с K_D менее 100 нМ. Например, антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с антигеном, может связываться с антигеном с K_D до 100 нМ (например, между 1 пМ и 100 нМ). Антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который не проявляет специфического связывания с конкретным антигеном или его эпитопом, может демонстрировать K_D более 100 нМ (например, более 500 нм, 1 мкМ, 100 мкл, 500 мкл или 1 мМ) для этого конкретного антигена или его эпитопа. Для выбора антител, специфически иммунореактивных с конкретным белком или углеводом, можно использовать различные форматы иммуноанализа. Например, твердофазный иммуноферментный анализ ELISA обычно используется для отбора антител, специфически иммунореактивных с белком или углеводом. См.: Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999), для описания форматов и условий иммуноанализа, которые можно использовать для определения специфической иммунореактивности.

Используемый в данном документе термин «трансфекция» относится к любому из широкого разнообразия методик, обычно используемых для введения экзогенной ДНК в прокариотическую или эукариотическую клетку-хозяина, примерами которых являются электропорация, липофекция, осаждение фосфатом кальция, трансфекция DEAE-декстраном и т.п.

В контексте настоящего описания термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в том, чтобы предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое изменение или нарушение, такое как прогрессирование нарушения пролиферации клеток, такого как злокачественная опухоль. Благоприятные или искомые клинические результаты включают, помимо прочего, облегчение симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизацию (т.е. не ухудшение) состояния заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, улучшение или смягчение болезненного состояния и ремиссия (частичная или полная), обнаруживаемая или необнаруживаемая. Лица, нуждающиеся в лечении, включают тех, кто уже имеет состояние или нарушение, а также тех, кто склонен к состоянию или расстройству, или тех, при которых состояние или расстройство необходимо предотвратить.

Используемый в данном документе термин «вектор» относится к вектору нуклеиновой кислоты, например вектору ДНК, такому как плазмида, вектору РНК, вирусу или другому подходящему репликону (например, вирусному вектору). Для доставки

полинуклеотидов, кодирующих экзогенные белки, в прокариотическую или эукариотическую клетку разработан ряд векторов. Примеры таких экспрессирующих векторов раскрыты, например, в WO 1994/11026; включенном в данный документ ссылкой. Экспрессирующие векторы по изобретению могут содержать один или несколько дополнительных элементов последовательности, используемых для экспрессии белков и/или интеграции этих полинуклеотидных последовательностей в геном клетки-хозяина, такой как клетка млекопитающего (например, клетка человека). Примерные векторы, которые можно использовать для экспрессии антител и фрагментов антител, описанных в данном документе, включают плазмиды, которые содержат регуляторные последовательности, такие как промоторные и энхансерные области, которые направляют транскрипцию генов. Векторы могут включать нуклеиновые кислоты, которые модулируют скорость трансляции целевого гена или улучшают стабильность или ядерный экспорт мРНК, которая является результатом транскрипции гена. Эти элементы последовательности могут включать, например, 5'- и 3'-нетранслируемые области, внутренний сайт связывания рибосомы (IRES) и сайт сигнала полиаденилирования, чтобы управлять эффективной транскрипцией гена, переносимого в экспрессирующем векторе. Описанные в данном документе векторы могут также включать полинуклеотид, кодирующий маркер для отбора клеток, которые содержат такой вектор. Примеры подходящего маркера включают гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам, таким как ампициллин, хлорамфеникол, канамицин или нурсеотрицин.

Используемый в данном документе термин «VH» относится к вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина антитела, включая тяжелую цепь Fv, scFv или Fab. Ссылки на «VL» относятся к вариабельной области легкой цепи иммуноглобулина, включая легкую цепь Fv, scFv, dsFv или Fab. Антитела (Ab) и иммуноглобулины (Ig) представляют собой гликопротеины, имеющие одинаковые структурные характеристики. В то время как антитела проявляют специфичность связывания с конкретной мишенью, иммуноглобулины включают как антитела, так и другие антителоподобные молекулы, которые утратили целевую специфичность. Нативные антитела и иммуноглобулины обычно представляют собой гетеротетрамерные гликопротеины около 1 50 000 дальтон, состоящие из двух идентичных легких (L) цепей и двух идентичных тяжелых (H) цепей. Каждая тяжелая цепь нативного антитела имеет на аминоконце вариабельный домен (VH), за которым следует ряд константных доменов. Каждая легкая цепь нативного антитела имеет вариабельный домен на аминоконце (VL) и константный домен на карбоксиконце.

Определения генов

Используемый в данном документе термин «C2L» относится к гену

ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий kelch-подобный белок. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген C2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «C2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «C1L» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген C1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «C1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «N1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор BCL-2. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген N1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «N1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «N2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген N2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «N2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «M1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген M1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «M1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «M2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген M2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «M2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых

последовательностей, кодирующих ген K1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K3L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор PKR. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K3L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K3L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K4L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий фосфолипазу D. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K4L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K4L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K5L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий моноглицеридлипазу. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K5L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K5L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «K6L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий моноглицеридлипазу. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K6L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K6L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «K7R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор NF-κB. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген K7R, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «K7R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в

таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F1L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор каспазы-9. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F1L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F2L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий dUTPase. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F2L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F2L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «F3L» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий kelch-подобный белок. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген F3L, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «F1L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B14R» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B14R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B14R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B15R» относится к гену ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B15R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B15R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «B16R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B16R, перечислены в таблицах 31-35 ниже. Термин «B16R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B17L» относится к гену

ортопоксвируса. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B17L, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B17L» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

В данном контексте «B18R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B18R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B18R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B19R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный IFN-альфа-бета-рецептору. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B19R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B19R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B20R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий белок с анкириновым повтором. Неограничивающие примеры белковых последовательностей, кодирующих ген B20R, перечислены в таблицах 36-40 ниже. Термин «B20R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных в таблицах ниже, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса.

Используемый в данном документе термин «B8R» относится к гену ортопоксвируса, такому как ген, кодирующий секретируемый белок, гомологичный гамма-интерферону (IFN-γ). Неограничивающий пример последовательности белка, кодируемого геном примерном B8R в штамме Copenhagen вируса осповакцины приведен в базы данных UniProtKB как P21004 и воспроизводится ниже: MRYIIILAVLFINSIHAKITSYKFESVNFDSKIEWTGDGLYNISLKNYGIKTWQTMYTNVP EGTYDISAFPKNDFVSFWVKFEQGDYKVEEYCTGLCVEVKIGPPTVTLTEYDDHINLYIE HPYATRGSKKIPIYKRGDMCDIYLLYTANFTFGDSEEPVTYDIDDYDCTSTGCSIDFATTE KVCVTAQGATEGFLEKITPWSSEVCLTPKKNVYTCAIRKEDVPNFKDKMARVIKRKFNK QSQSYLTKFLGSTSNDVTTFLSMLNLTKYS (SEQ ID NO: 209)

Термин «B8R» может также включать фрагменты или варианты белков, перечисленных выше, или гомологичные гены из другого штамма ортопоксвируса. Варианты включают, без ограничения, те последовательности, которые на 85 процентов или более идентичны последовательностям, раскрытым в данном документе.

Краткое описание фигур

На фиг. 1 показан филогенетический анализ 59 штаммов поксвирусов, включая штаммы ортопоксвирусов.

На фиг. 2 показано относительное содержание различных вирусных штаммов после пассирования 5 вирусов осповакцины в различных типах опухолей.

На фиг. 3 показана способность штаммов дикого типа осповакцины реплицироваться в различных ядрах опухолей из пациентов.

На фиг. 4 показаны измерения размера бляшек различных штаммов осповакцины дикого типа.

На фиг. 5A показано количество сайтов TTAA в областях размером 1 тыс. н. в геноме осповакцины Copenhagen.

На фиг. 5B показана частота вставок транспозонов в геноме осповакцины Copenhagen. Каждая точка представляет собой нокаут транспозоном определенного гена. Положение точки на оси ординат определяется частотой нокаута.

На фиг. 5C показана консервативность генов поксвируса в 59 вирусах. Более высокая степень консервативности указывает на то, что ген присутствует у большего количества видов.

На фиг. 6 показана частота различных нокаутов транспозонов после пассирования в пермиссивных злокачественных опухолевых клетках.

На фиг. 7 показаны измерения размера бляшек очищенных транспозонов.

На фиг. 8 показана геномная структура делеции 5p (CopMD5p) и делеции 3p (CopMD3p). CopMD5p и CopMD3p были скрещены, чтобы получить CopMD5p3p.

На фиг. 9 показана тепловая карта, показывающая гибель злокачественных опухолевых клеток после инфицирования либо Copenhagen, либо CopMD5p3p в различных дозах.

На фиг. 10 показаны кривые роста репликации Copenhagen и CopMD5p3p в 4 различных линиях злокачественных опухолевых клеток.

На фиг. 11 показана способность Copenhagen и CopMD5p3p к репликации в образцах ex vivo от пациентов, что демонстрируется титрованием.

На фиг. 12 показано, что модифицированный вирус CopMD5p3p образует бляшки, отличные от исходного вируса. Бляшки CopMD5p3p намного четче в середине, и мы можем видеть синцитии (слияние клеток).

На фиг. 13 показано, что CopMD5p3p индуцирует синцитий (слияние клеток) в клетках 786-O.

На фиг. 14 показано, что CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли

аналогично дикому типу Copenhagen, но не вызывает потери массы.

На фиг. 15 показано, что CopMD5p3p не вызывает образования очагов оспы по сравнению с двумя другими штаммами осповакцины (Copenhagen и Wyeth), несущими онколитический нокаут тимидинкиназы.

На фиг. 16 показано биораспределение осповакцины по IVIS после системного введения голым мышам CD-1. Люцифераза, кодируемая CopMD5p3p (TK KO), специфична для опухоли и не реплицируется в тканях-мишенях.

На фиг. 17 показано биораспределение осповакцины после системного введения. CopMD5p3p реплицируется аналогично другим онколитическим вирусом осповакцины в опухоли, но меньше реплицируется в тканях/органах, не являющихся мишенями.

На фиг. 18 показана иммуногенность вируса осповакцины в человеческих PBMC. Способность CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета сильнее, чем у Copenhagen дикого типа. Данные были получены с помощью проточного цитометрического анализа.

На фиг. 19 показана иммуногенность осповакцины в спленоцитах мыши. Способность CopMD5p3p индуцировать активацию клеток врожденного иммунитета мыши выше, чем у Copenhagen. Данные были получены с помощью проточного цитометрического анализа.

Фиг. 20 показывает иммуногенность осповакцины в клетках человека. Способность CopMD5p3p активировать фактор иммунной транскрипции NF-kB сильнее, чем у Copenhagen или VVdd, но аналогична MG-1. Показаны данные вестерн-блоттинга.

На фиг. 21 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA-4 (100 мкг) на модели агрессивной меланомы (B16-F10). Эффективность in vivo измеряли по выживаемости в иммунокомпетентной модели мышей, обработанной вакциной и ингибиторами иммунных контрольных точек анти-CTLA4.

На фиг. 22 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4 (100 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной осповакциной и ингибитором иммунной контрольной точки анти-CTLA4. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

Фиг. 23 показывает синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1 (100 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной вакциной и ингибитором иммунной контрольной точки анти-PD1. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

На фиг. 24 показан синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1 (25 мкг) и анти-CTLA-4 (25 мкг). Эффективность in vivo измеряли по росту опухоли (верхний ряд) и выживаемости (нижний ряд) на иммунокомпетентной мышиной модели, обработанной вакциной и ингибиторами иммунных контрольных точек анти-PD1 и анти-CTLA4. CopMD5p3p (левая колонка) сравнивали с онколитическим Copenhagen TK KO (правая колонка).

На фиг. 25 показано схематическое изображение стратегии нацеливания на основе гомологичной рекомбинации, используемую для создания de novo основных делеций 5p (слева) и 3p (справа) в различных штаммах осповакцины.

На фиг. 26 показана способность вируса Copenhagen осповакцины дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen пролиферировать в различных клеточных линиях.

На фиг. 27 показаны цитотоксические эффекты вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen на различные клеточные линии, оцененные с помощью анализа с кумасси синим (верхняя панель) и аламаровым синим (нижняя панель). Порядок штаммов, перечисленных для каждой клеточной линии вдоль оси x диаграммы, показанной на нижней панели, следующий: слева направо, CopMD5p, CopMD5p3p, CopMD3p и CopWT.

На фиг. 28 показано распределение вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen при введении мышам.

На фиг. 29 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen активировать клетки-естественные киллеры (NK) и стимулировать иммунный ответ.

На фиг. 30 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen усиливать опосредованную NK-клетками дегрануляцию против клеток HT29, что является показателем активности NK-клеток и стимуляции иммунного ответа.

На фиг. 31 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen праймировать Т-клетки для инициирования противоопухолевого иммунного ответа.

На фиг. 32 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen распространяться в отдаленные места от начальной точки заражения.

На фиг. 33 показана способность вируса Copenhagen осповакцины дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen образовывать

бляшки, что является показателем вирусной пролиферации.

На фиг. 34 показана способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen образовывать бляшки в клетках 786-O.

Фиг. 35 показан процент генов, удаленных в CopMD5p3p, в различных геномах поксвирусов.

На фиг. 36 показано инфицирование нормальных и злокачественных опухолевых клеточных линий вирусом SKV-B8R+.

На фиг. 37 показано, что SKV-B8R+ не нарушает передачу сигналов интерферона.

На фиг. 38 показано, что SKV (CopMD5p3-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV-B8R+.

На фиг. 39 показан SKV, сконструированный для экспрессии 2 иммунотерапевтических трансгенов и антитела.

На фиг. 40 показано, что SKV, экспрессирующий связанный с мембраной мышиный IL-12 p35, обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями мышей.

На фиг. 41 показано, что основные двойные делеции, сконструированные в различных штаммах осповакцины, усиливают уничтожение злокачественных опухолевых клеток in vitro.

На фиг. 42 показаны фенотипические характеристики клеток HeLa, инфицированных различными штаммами осповакцины.

Фиг. 43 показано, что штаммы осповакцины 5p3p не вызывают потери массы по сравнению со штаммами дикого типа.

Фиг. 44 показано, что штаммы осповакцины 5p3p не вызывают поражений оспой по сравнению со штаммами дикого типа.

Подробное описание

В настоящем изобретении представлены генетически модифицированные ортопоксвирусы, такие как вирусы осповакцины (например, вирусы Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированная осповакцина Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1), а также их применение для лечения различных видов онкологических заболеваний. Изобретение частично основано на неожиданном открытии того, что ортопоксвирусы, такие как Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированная коровья оспа Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-Вирусы J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1, проявляют заметно улучшенную онколитическую активность, репликацию в опухолях, инфекционность,

уклонение от иммунитета, персистенцию в опухоли, способность встраивать экзогенные последовательности ДНК и возможность крупномасштабного производства, когда вирусы спроектированы так, чтобы они содержали делеции в одном или нескольких или всех из числа генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R , K ORF A, K ORF B, B ORF E, B ORF F, B ORF G, B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В различных воплощениях изобретения модифицированные ортопоксвирусы содержат делецию гена B8R. Неактивный у мышей ген B8R нейтрализует противовирусную активность человеческого IFN-γ. В различных воплощениях, по меньшей мере, один трансген впоследствии вставляется в локус гена B8R (в настоящее время удален) посредством стратегии нацеливания на основе гомологичной рекомбинации. В различных воплощениях модифицированный ортопоксвирус экспрессирует, по меньшей мере, один из трех трансгенов: IL-12-TM, FLT3-L и анти-CTLA4 антитело.

Описанные в данном документе ортопоксвирусы можно вводить пациенту, такому как пациент-млекопитающее (например, пациент-человек), для лечения различных нарушений пролиферации клеток, включая широкий спектр онкологических заболеваний. В следующих разделах описываются ортопоксвирусы и их генетические модификации, а также способы получения и размножения генетически модифицированных ортопоксвирусов и методы их введения пациенту.

Поксвирус

Как правило, вирусная частица поксвируса имеет овальную форму или форму кирпича и имеет длину около 200-400 нм. Наружная поверхность - ребристая с параллельными рядами, иногда расположенными по спирали. Такие частицы чрезвычайно сложны и содержат более 100 различных белков. Внеклеточные формы содержат две мембраны (EEV: вирионы с внеклеточной оболочкой), тогда как внутриклеточные частицы имеют только внутреннюю мембрану (IMV: внутриклеточные зрелые вирионы). Наружная поверхность состоит из липидов и белков, окружающих ядро, которое состоит из сильно сжатого нуклеопротеина. В антигенном отношении поксвирусы также очень сложны, они индуцируют как специфические, так и перекрестно реагирующие антитела. В частице присутствует, по меньшей мере, десять ферментов, в основном связанных с метаболизмом нуклеиновых кислот/репликацией генома.

Геном поксвируса дикого типа представляет собой линейную двухцепочечную ДНК размером 130-300 тыс. п.н. Концы генома имеют концевую шпильку с несколькими последовательностями тандемных повторов. Были секвенированы несколько геномов поксвирусов, при этом большинство основных генов расположено в центральной части

генома, а второстепенные гены расположены на концах. В геноме поксвируса около 250 генов. Репликация происходит в цитоплазме, так как вирус достаточно сложен, и имеет все функции, необходимые для репликации генома. Есть некоторый вклад клетки, но природа этого вклада не ясна. При этом, хотя в энуклеированных клетках происходят экспрессия генов поксвируса и репликация генома, созревание блокируется, что указывает на некоторую роль клетки.

Попав в цитоплазму клетки, экспрессия генов осуществляется вирусными ферментами, связанными с ядром. Экспрессия делится на 2 фазы: ранние гены, которые составляют около 50% генома и экспрессируются до репликации генома, и поздние гены, которые экспрессируются после репликации генома. Временной контроль экспрессии обеспечивается поздними промоторами, активность которых зависит от репликации ДНК. Полагают, что репликация генома включает самопраймирование, приводящее к образованию высокомолекулярных конкатемеров, которые впоследствии расщепляются и восстанавливаются с образованием вирусных геномов. Сборка вирусов происходит в цитоскелете и, вероятно, включает взаимодействия с белками цитоскелета (например, актин-связывающими белками). В цитоплазме образуются включения, которые превращаются в вирусные частицы. Распространение от клетки к клетке может обеспечить альтернативный механизм распространения инфекции. В целом репликация этого большого и сложного вируса происходит довольно быстро, в среднем всего за 12 часов. По меньшей мере, девять различных поксвирусов вызывают заболевания у людей, но наиболее известны вирус натуральной оспы и осповакцины. Штаммы натуральной оспы подразделяются на большую (смертность 25-30%) и малую натуральную оспу (те же симптомы, но уровень смертности менее 1%). Заражение обоими вирусами происходит естественно респираторным путем и носит системный характер, вызывая множество симптомов, но в первую очередь характерные для натуральной оспы пустулы и рубцы на коже.

Вирус осповакцины как вид ортопоксвирусов

Вирус осповакцины представляет собой крупный вирус со сложной оболочкой, имеющий линейный двухцепочечный ДНК-геном размером около 190 тыс. п.н., кодирующий около 250 генов. Вирус осповакцины хорошо известен своей ролью вакцины, которая искоренила оспу. После искоренения оспы ученые изучали возможность использования осповакцины в качестве инструмента для доставки генов в биологические ткани (генная терапия и генная инженерия). Вирус осповакцины уникален среди ДНК-вирусов, поскольку он реплицируется только в цитоплазме клетки-хозяина. Следовательно, большой геном необходим для кодирования различных ферментов и

белков, необходимых для репликации вирусной ДНК. Во время репликации осповакцина продуцирует несколько инфекционных форм, которые различаются по своим внешним мембранам: внутриклеточный зрелый вирион (IMV), внутриклеточный вирион с оболочкой (IEV), связанный с клеткой вирион с оболочкой (CEV) и внеклеточный вирион с оболочкой (EEV). IMV - самая распространенная инфекционная форма, которая, как считается, ответственна за распространение между хозяевами. С другой стороны, считается, что CEV играет роль в распространении от клетки к клетке, и считается, что EEV важен для распространения на большие расстояния в организме-хозяине.

Вирус осповакцины тесно связан с вирусом, вызывающим коровью оспу. Точное происхождение осповакцины неизвестно, но наиболее распространено мнение, что вирус осповакцины, вирус коровьей оспы и вирус натуральной оспы (возбудитель оспы) произошли от общего вируса-предка. Есть также предположение, что вирус осповакцины был первоначально выделен от лошадей. Инфекция вирусом осповакцины протекает в легкой форме и, как правило, бессимптомно у здоровых людей, но может вызвать легкую сыпь и лихорадку с чрезвычайно низким уровнем летальности. Иммунный ответ, образующийся против инфекции вируса осповакцины, защищает человека от смертельной инфекции оспы. По этой причине вирус осповакцины был использован в качестве живой вирусной вакцины против натуральной оспы. Вакцина против вируса осповакцины безопасна, поскольку не содержит вируса оспы, но иногда могут возникать определенные осложнения и/или побочные эффекты вакцины, особенно если вакцина является иммунокомпрометированной.

Примеры штаммов вируса осповакцины включают, без ограничения указанным, Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, LC16m8, CV-1, модифицированную осповакцину Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

Мутанты тимидинкиназы

В нескольких текущих клинических исследованиях, вирус осповакцины, тестируемый в качестве онколитического вируса, несет делеции в гене вирусной тимидинкиназы (TK). Эта делеция ослабляет вирус, делая вирус зависимым от активности клеточной тимидинкиназы в отношении репликации ДНК и, таким образом, размножения вируса. Клеточная тимидинкиназа экспрессируется на низком уровне в большинстве нормальных тканей и на повышенном уровне во многих злокачественных опухолевых клетках. Посредством метаболического направленного воздействия, TK-вирусы могут расти в клетках с высокой скоростью метаболизма (например, в здоровых клетках или опухолевых клетках) и плохо расти в клетках с низким уровнем тимидинкиназы.

Поскольку существуют покоящиеся опухолевые клетки (например, стволовые злокачественные клетки), ТК-вирусы, вероятно, не обладают способностью убивать эту популяцию злокачественных опухолевых клеток, так же как в значительной степени неэффективна химиотерапия. Модифицированные вирусные векторы, описанные в этом раскрытии, сохраняют синтетический аппарат вируса (включая ТК) и могут размножаться в покоящихся злокачественных опухолевых клетках. Вирусные модификации этого раскрытия могут позволить вирусу быть высокоселективным без удаления ТК или других ферментов, метаболизирующих ДНК (например, рибонуклеотидредуктазы), и могут быть более эффективными в опухолях с низкой скоростью метаболизма.

Размножение вирусов

В настоящем изобретении представлены поксвирусы, включая те, которые сконструированы с одной или несколькими генными делециями по сравнению с вирусом дикого типа, так что вирус проявляет искомые свойства для применения против злокачественных опухолевых клеток, будучи менее токсичным или нетоксичным для незлокачественных опухолевых клеток. В этом разделе суммированы различные протоколы, например, для получения описанных в данном документе рекомбинантных поксвирусов, такие как способы получения мутировавших вирусов с применением технологии рекомбинантных ДНК.

Например, для создания мутаций в геноме поксвируса нативные и модифицированные полипептиды могут кодироваться молекулой нуклеиновой кислоты, содержащейся в векторе. Векторы включают плазмиды, космиды, вирусы (бактериофаги, вирусы животных и вирусы растений) и искусственные хромосомы (например, YAC). Специалист в данной области имеет необходимое оснащение для конструирования вектора с помощью стандартных рекомбинантных методов, которые описаны в Sambrook et al. (1989) и Ausubel et al., 1994, включенных в настоящее описание ссылкой. В дополнение к кодированию модифицированного полипептида, такого как модифицированный гелонин, вектор может кодировать немодифицированные полипептидные последовательности, такие как метка или нацеливающая молекула.

Для размножения вектора в клетке-хозяине он может содержать один или несколько источников сайтов репликации (часто называемых «ori»), которые представляют собой специфическую последовательность нуклеиновой кислоты, в которой начинается репликация. В качестве альтернативы можно использовать автономно реплицирующуюся последовательность (ARS), если клеткой-хозяином являются дрожжи.

В контексте экспрессии последовательности гетерологичной нуклеиновой кислоты «клетка-хозяин» относится к прокариотической или эукариотической клетке и включает

любые трансформируемые организмы, которые способны реплицировать вектор и/или экспрессировать гетерологичный ген, кодируемый вектором. Клетка-хозяин может использоваться и используется в качестве реципиента для векторов или вирусов (которые не квалифицируются как вектор, если они не экспрессируют экзогенные полипептиды). Клетка-хозяин может быть «трансфицирована» или «трансформирована», что относится к процессу, посредством которого экзогенная нуклеиновая кислота, такая как модифицированная последовательность, кодирующая белок, переносится или вводится в клетку-хозяин. Трансформированная клетка включает первичную объектную клетку и ее потомство. Клетки-хозяева могут происходить из прокариот или эукариот, включая дрожжевые клетки, клетки насекомых и клетки млекопитающих, в зависимости от того, является ли искомый результат репликацией вектора или экспрессией части или всей кодируемых вектором последовательностей нуклеиновых кислот. Многочисленные клеточные линии и культуры доступны для применения в качестве клетки-хозяина, и их можно получить через Американскую коллекцию типовых культур (ATCC), которая является организацией, которая служит архивом живых культур и генетических материалов (www.atcc.org). Подходящий хозяин может быть определен специалистом в данной области на основе каркаса вектора и искомого результата. Плазмиду или космиду, например, можно ввести в прокариотную клетку-хозяин для репликации многих векторов. Бактериальные клетки, используемые в качестве клеток-хозяев для векторной репликации и/или экспрессии, включают DH5α, JM109 и KCB, а также ряд коммерчески доступных бактериальных клеток-хозяев, таких как компетентные клетки SURE® и клетки SOLOPACK™ Gold (STRATAGENE®, Ла-Хойя, Калифорния). Альтернативно, бактериальные клетки, такие как E. coli LE392, могут быть использованы в качестве клеток-хозяев для фаговых вирусов. Подходящие дрожжевые клетки включают Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces pombe и Pichia pastoris. Примеры эукариотических клеток-хозяев для репликации и/или экспрессии вектора включают HeLa, NIH3T3, Jurkat, 293, Cos, CHO, Saos и PC12. Многие клетки-хозяева из различных типов клеток и организмов доступны и известны специалистам в данной области. Точно так же вирусный вектор можно использовать в сочетании с эукариотической или прокариотической клеткой-хозяином, в частности, с той, которая допускает репликацию или экспрессию вектора. Некоторые векторы могут использовать контрольные последовательности, которые позволяют им реплицироваться и/или экспрессироваться как в прокариотических, так и в эукариотических клетках. Специалист в данной области дополнительно поймет условия, при которых необходимо инкубировать все описанные выше клетки-хозяева для их поддержания и обеспечения репликации вектора. Также

понятны и известны методы и условия, которые позволяют осуществить крупномасштабное производство векторов, а также производство нуклеиновых кислот, кодируемых векторами, и их когнатных полипептидов, белков и пептидов.

Генетические модификации генома ортопоксвируса

Способы генетической модификации.

Способы вставки или удаления нуклеиновых кислот из целевого генома включают способы, описанные в данном документе и известные в данной области. Один из таких способов, который можно использовать для включения полинуклеотидов, кодирующих целевые гены, в целевой геном, включает применение транспозонов. Транспозоны представляют собой полинуклеотиды, которые кодируют ферменты транспозазы и содержат интересующую полинуклеотидную последовательность или ген, фланкированные 5’ и 3’ сайтами вырезания. Как только транспозон доставлен в целевую нуклеиновую кислоту (например, в клетку-хозяин), начинается экспрессия гена транспозазы, что приводит к появлению активных ферментов, которые отщепляют интересующий ген от транспозона. Эта активность опосредована сайт-специфическим распознаванием сайтов вырезания транспозонов транспозазой. В некоторых случаях эти сайты вырезания могут быть концевыми повторами или инвертированными концевыми повторами. После вырезания из транспозона интересующий ген может быть интегрирован в целевой геном посредством катализируемого транспозазой расщепления аналогичных сайтов вырезания, которые существуют в ядерном геноме клетки. Это позволяет вставить представляющий интерес ген в расщепленную ядерную ДНК в комплементарных сайтах вырезания, а последующее ковалентное лигирование фосфодиэфирных связей, которые соединяют интересующий ген с ДНК целевого генома, завершает процесс включения. В некоторых случаях транспозон может быть ретротранспозоном, так что ген, кодирующий целевой ген, сначала транскрибируется в продукт РНК, а затем обратно транскрибируется в ДНК перед включением в геном клетки млекопитающих. Системы транспозонов включают транспозон piggybac (подробно описанный, например, в WO 2010/085699) и транспозон sleeping beauty (подробно описанный, например, в US 2005/0112764), описания каждого из которых включены в настоящий документ ссылкой.

Считается, что дополнительные способы доставки нуклеиновой кислоты для обеспечения экспрессии композиций по настоящему изобретению включают практически любой способ, с помощью которого нуклеиновая кислота (например, ДНК, включая вирусные и невирусные векторы) может быть введена в органеллу, клетку, ткань или организм, как описано в данном документе или как известно типичному специалисту в данной области. Такие способы включают, помимо прочего, прямую доставку ДНК,

например, путем инъекции (Пат. США No. 5994624, 5981274, 5945100, 5780448, 5736524, 5702932, 5656610, 5589466 и 5580859, каждый из которых включен в данный документ ссылкой), включая микроинъекцию (Harland and Weintraub, 1985; Пат. США № 5789215, включенный в данный документ ссылкой); электропорацией (Пат. США № 5384253, включенный в данный документ ссылкой); осаждением фосфата кальция (Graham and Van Der Eb, 1973; Chen and Okayama, 1987; Rippe et al., 1990); с применением ДЭАЭ-декстрана с последующим применением полиэтиленгликоля (Gopal, 1985); прямой загрузкой при обработке ультразвуком (Fechheimer et al., 1987); трансфекцией, опосредованной липосомами (Nicolau и Sene, 1982; Fraley et al., 1979; Nicolau et al., 1987; Wong et al., 1980; Kaneda et al., 1989; Kato et al., 1991); бомбардировкой микрочастицами (заявки PCT № WO 94/09699 и 95/06128; Пат. США No. 5610042; 5322783, 5563055, 5550318, 5538877 и 5538880, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); путем перемешивания с волокнами карбида кремния (Kaeppler et al., 1990; Пат. США No. 5302523 и 5464765, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); посредством трансформации, опосредованной Agrobacterium (Пат. США No. 5591616 и 5563055, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); или посредством ПЭГ-опосредованной трансформации протопластов (Omirulleh et al., 1993; U.S. Пат. США No. 4684611 и 4952500, каждый из которых включен в данный документ ссылкой); поглощением ДНК, опосредованным высыханием/ингибированием (Potrykus et al., 1985). Посредством применения таких методов, органеллы, клетки, ткани или организм(ы) могут быть стабильно или транзиторно трансформированы.

Делеции CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p.

В различных воплощениях различные гены удаляются для усиления онколитической активности ортопоксвируса. Большинство описанных в данном документе делеций либо вовлечены в блокирование ответа хозяина на вирусную инфекцию, либо иным образом имеют неизвестную функцию. В различных воплощениях, по меньшей мере, один из генов, представленных в таблице 2, удален из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В различных воплощениях, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или 31 ген из числа представленных в таблице 2, удалены из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В различных воплощениях все гены, изображенные в таблице 2, удалены из генома рекомбинантного ортопоксвируса. В данном документе описаны три примерных воплощения настоящего изобретения, CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p. В таблице 2 ниже показаны кластеры удаленных генов и их функции в вирусах CopMD5p, CopMD3p и CopMD5p3p. В различных воплощениях, когда существуют две копии ITR,

только правый ITR генома удаляется, а левый ITR остается нетронутым. Делеции подтверждаются секвенированием всего генома.

Таблица 2. Удаленные гены у ортопоксвирусов

Название	Категория	Функция	Вирусные делеции	
C2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB	CopMD5p	CopMD5p 3p
C1L	Неизвестно	Неизвестно		
N1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
N2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует IRF3		
M1L	Неизвестно	Неизвестно		
M2L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и апоптоз		
K1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR and NF-kB		
K2L	Взаимодействие с хозяином	Предотвращает клеточное слияние		
K3L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует PKR		
K4L	Репликация ДНК	ДНК-модифицирующая нуклеаза		
K5L	Псевдоген	Псевдоген		
K6L	Псевдоген	Псевдоген		
K7R	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует NFkB и IRF3		
F1L	Взаимодействие с хозяином	Ингибирует апоптоз		
F2L	Репликация ДНК	Деоксиуридин трифосфатаза		
F3L	Взаимодействие с хозяином	Фактор вирулентности		
B14R	Псевдоген	Псевдоген	CopMD3p	
B15R	Неизвестно	Неизвестно		
B16R	Взаимодействие с хозяином	Ингибитор IL-1-бета		
B17L	Неизвестно	Неизвестно		
B18R	Неизвестно	Анкирин-подобный		
B19R	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый секвестор IFNa		
B20R	Неизвестно	Анкирин-подобный		
B21R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B22R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B23R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B24R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B25R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B26R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B27R-ITR*	Неизвестно	Неизвестно		
B28R-ITR*	Псевдоген	Рецептор TNF-a		
B29R-ITR*	Взаимодействие с хозяином	Секретируемый секвестор CC-хемокина		

Делеции гена B8R.

В различных воплощениях ортопоксвирусы дополнительно генетически модифицированы для включения делеций в гене B8R. Ген вируса осповакцины B8R кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN-γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона в нескольких видах, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с мышиным IFN-γ. Удаление гена B8R предотвращает нарушение функции IFN-γ у людей. Делеция гена B8R приводит к повышению безопасности без одновременного снижения иммуногенности.

Вставки трансгенов

В различных воплощениях в вектор могут быть вставлены дополнительные трансгены. В различных воплощениях один, два или три трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R. В некоторых штаммах, помимо трансгенов, присутствующих в сайте делеции B8R, штамм также имеет, по меньшей мере, один трансген, вставленный в дополнительный локус ортопоксвируса, который не является локусом удаленного гена B8R. В различных воплощениях, по меньшей мере, один трансген вставлен в границы делеций 5p, по меньшей мере, один трансген вставлен в границы делеций 3p или обоих. В различных воплощениях, по меньшей мере, три, четыре, пять или более трансгенов вставляют в модифицированный геном ортопоксвируса.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать, по меньшей мере, один трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, без ограничения указанным, лиганд OX40, лиганд ICOS, анти-CD47 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CD40/CD40L антитело или связывающий антиген его фрагмент, анти-Lag3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент и анти-Tim-3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать, по меньшей мере, один трансген, кодирующий, по меньшей мере, один белок интерлейкина. Примеры белков интерлейкина для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по настоящему изобретению включают, без ограничения указанным, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL- 12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может

включать трансген, кодирующий интерферон. Примеры интерферонов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF. Примеры белков-представителей суперсемейства TNF для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-1BB.

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий цитокин. Примеры цитокинов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, GM-CSF, лиганд Flt3, лиганд CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклаза).

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирусный вектор может включать трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген. Примеры ассоциированных с опухолью антигенов для экспрессии ортопоксвирусом композиций и способов по изобретению включают, без ограничения указанным, CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR, NTRK, MAGE-A3, NY-ESO-1, один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV), белки E6 и E7 HPV16, белки E6 и E7 HPV18, brachyury или простатическую кислую фосфатазу, или один или несколько их фрагментов. Дополнительные примеры ассоциированных с опухолью антигенов для применения в сочетании с описанными в данном документе композициями и способами включают, без ограничения указанным, те, которые перечислены в таблицах 3-30.

Способы лечения

Фармацевтический состав, введение и дозы

Терапевтические композиции, содержащие рекомбинантные ортопоксвирусные векторы по изобретению, могут быть получены с применением способов, известных в данной области. Например, такие композиции могут быть приготовлены с применением, например, физиологически приемлемых носителей, наполнителей или стабилизаторов (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16-е издание, Osol, A. Ed. (1980); включенных в данный документе ссылкой), и в искомой форме, например, в форме лиофилизированных

составов или водных растворов.

Чтобы вызвать онколиз, убить клетки, подавить рост, подавить метастазы, уменьшить размер опухоли и иным образом обратить или уменьшить злокачественный фенотип опухолевых клеток, используя способы и композиции по настоящему изобретению, можно контактировать опухоль с модифицированным ортопоксвирусом, например, путем введения ортопоксвируса пациенту, страдающему онкологическим заболеванием, например, одним или несколькими способами введения, описанными в данном документе. Путь введения может варьировать в зависимости от локализации и природы онкологического заболевания и может включать, например, внутрикожное, трансдермальное, парентеральное, внутривенное, внутримышечное, интраназальное, подкожное, регионарное (например, вблизи опухоли, особенно в сосудистой сети или соседней сосудистой сети опухоли), чрескожное, интратрахеальное, внутрибрюшинное, внутриартериальное, внутрипузырное, внутриопухолевое, ингаляционное, перфузионное, лаваж и пероральное введение и состав.

Термин «внутрисосудистый» относится к доставке в сосудистую сеть пациента, то есть внутрь, в пределах или в сосуд или сосуды пациента. В некоторых воплощениях введение осуществляется в сосуд, который считается веной (внутривенно), тогда как в других введение осуществляется в сосуд, который считается артерией. Вены включают, помимо прочего, внутреннюю яремную вену, периферическую вену, коронарную вену, печеночную вену, воротную вену, большую подкожную вену, легочную вену, верхнюю полую вену, нижнюю полую вену, желудочную вену, селезеночную вену, нижнюю брыжеечную вену, верхнюю брыжеечную вену, головную вену и/или бедренную вену. Артерии включают, без ограничения указанным, коронарную артерию, легочную артерию, плечевую артерию, внутреннюю сонную артерию, дугу аорты, бедренную артерию, периферическую артерию и/или цилиарную артерию. Предполагается, что доставка может осуществляться через или к артериоле или капилляру.

Внутриопухолевая инъекция или инъекция непосредственно в сосудистую сеть опухоли специально предусмотрена для дискретных, твердых, доступных опухолей. Также может быть целесообразным местное, региональное или системное введение. С вирусными частицами можно преимущественно контактировать путем введения нескольких инъекций в опухоль, расположенных, например, с интервалами приблизительно 1 см. В случае хирургического вмешательства настоящее изобретение можно использовать перед операцией, например, чтобы подвергнуть неоперабельную опухоль резекции. При необходимости также может применяться непрерывное введение, например, путем имплантации катетера в опухоль или в сосудистую сеть опухоли. Такая

непрерывная перфузия может иметь место, например, в течение периода от около 1-2 часов до около 2-6 часов, около до 6-12 часов или около 12-24 часов после начала лечения. Обычно доза терапевтической композиции при непрерывной перфузии может быть эквивалентна дозе, вводимой при однократной или многократной инъекции, скорректированной в течение периода времени, в течение которого происходит перфузия. Кроме того, предполагается, что перфузия конечностей может быть использована для введения терапевтических композиций по настоящему изобретению, особенно при лечении меланом и сарком.

Схемы лечения могут различаться и часто зависят от типа опухоли, локализации опухоли, прогрессирования заболевания, состояния здоровья и возраста пациента. Определенные типы опухолей потребуют более агрессивного лечения, в то же время некоторые пациенты не могут переносить более сложные протоколы. Клинический врач лучше всего подходит для принятия таких решений на основе известной эффективности и токсичности (если таковая имеется) терапевтических составов. В некоторых воплощениях опухоль, которую лечат, может, по меньшей мере, изначально, не подвергаться резекции. Лечение терапевтическим агентом по настоящему описанию может повысить резектабельность опухоли за счет усадки на краях или за счет удаления некоторых особенно инвазивных частей. После обработок возможна резекция. Дополнительные методы лечения после резекции служат для устранения микроскопических остаточных явлений опухоли.

Лечение может включать различные «единичные дозы». Единичная доза определяется как содержащая заранее определенное количество терапевтической композиции. Количество, которое необходимо ввести, а также конкретный путь и рецептура известны специалистам в области медицины. Единичную дозу не нужно вводить в виде однократной инъекции, но она может включать непрерывную инфузию в течение установленного периода времени. Единичную дозу по настоящему изобретению можно удобно описать в терминах бляшкообразующих единиц (БОЕ) для вирусной конструкции. Стандартные дозы могут варьировать от 10^3, 10^4, 10^5, 10^6, 10^7, 10^8, 10^9, 10^{10}, 10^{11}, 10^{12} до 10^{13} БОЕ и выше. Дополнительно или альтернативно, в зависимости от типа вируса и достижимого титра, можно доставлять от 1 до 100, от 10 до 50, 100-1000 или до около или, по меньшей мере, около 1×10^4, 1×10^5, 1×10^6, 1×10^7, 1×10^8, 1×10^9, 1×10^{10}, 1×10^{11}, 1×10^{12}, 1×10^{13}, 1×10^{14} или 1×10^{15} или выше инфекционных вирусных частиц (vp), включая все значения и диапазоны между ними, к опухоли или участку опухоли.

Другой способ доставки генома рекомбинантного ортопоксвируса, раскрытого в данном документе, в злокачественные опухолевые или опухолевые клетки может быть

осуществлен посредством внутриопухолевой инъекции. Однако фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут альтернативно вводиться парентерально, внутривенно, внутрикожно, внутримышечно, трансдермально или даже внутрибрюшинно, как описано в Пат. США № 5543158; Пат. США № 5641515 и Пат. США № 5399363 (каждый из них специально включен в настоящий документ ссылкой полностью). Инъекция конструкций нуклеиновых кислот может осуществляться шприцем или любым другим способом, используемым для инъекции раствора, при условии, что экспрессирующая конструкция может проходить через иглу определенного калибра, необходимую для инъекции. Примерная система безыгольной инъекции, которую можно использовать для введения рекомбинантных ортопоксвирусов, описанных в настоящем документе, приведена в Пат. США № 5846233. Эта система имеет сопло, определяющее ампульную камеру для хранения раствора, и энергетическое устройство для выталкивания раствора из сопла к месту доставки. Другой пример шприцевой системы - система, которая позволяет осуществить несколько инъекций заранее определенного количества раствора точно на любую глубину (Пат. США № 5846225).

Смеси вирусных частиц или нуклеиновых кислот, описанных в настоящем документе, могут быть приготовлены в воде, подходящей для смешивания с одним или несколькими эксципиентами, носителями или разбавителями. Также можно приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения эти составы могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Фармацевтические формы, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий (Пат. США № 5466468, конкретно включенный в настоящий документ ссылкой полностью). Во всех случаях форма может быть стерильной и может быть жидкой до такой степени, что ее можно вводить с помощью шприца. Она может быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их подходящие смеси и/или растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть осуществлено различными антибактериальными и

фунгицидными агентами, например, парабенами, хлоробутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и т.п. Во многих случаях, предпочтительно будет включать изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъецируемых композиций может обусловлено применением в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарат аллюминия и желатин.

Для парентерального введения в водном растворе, например, раствор может содержать подходящий буфер, если необходимо, и жидкий разбавитель сначала становится изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти конкретные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного, внутриопухолевого и внутрибрюшинного введения. В этой связи стерильные водные среды, которые можно использовать, будут известны специалистам в данной области в свете настоящего раскрытия. Например, одна доза может быть растворена в 1 мл изотонического раствора NaCl и либо добавлена к 1000 мл жидкости для гиподермоклизиса, либо введена в предполагаемое место инфузии. Некоторая вариация дозировки будет происходить в силу необходимости в зависимости от состояния подлежащего лечению объекта. Персона, ответственная за введение, будет в любом случае определять соответствующую дозу для индивидуального объекта. Более того, для введения человеку составы должны соответствовать стандартам стерильности, пирогенности, общей безопасности и чистоты, как того требуют стандарты Управления биологических препаратов FDA.

Используемый в данном документе термин «носитель» включает любой и все растворители, дисперсионные среды, носители, покрытия, разбавители, антибактериальные и фунгицидные агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, буферы, растворы носителей, суспензии, коллоиды и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. Кроме тех случаев, когда в терапевтических композициях предусматривается применение любых стандартных сред или агентов, несовместимых с активным ингредиентом. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. Фраза «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые не вызывают аллергической или подобной нежелательной реакции при введении человеку. Приготовление водной композиции, содержащей белок в качестве активного ингредиента, хорошо известно в данной области. Обычно такие композиции готовят в виде инъекций, либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензий; также могут быть приготовлены твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед

инъекцией.

Онкологические заболевания

Раскрытый в данном документе рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить млекопитающему, такому как человек, страдающему нарушением пролиферации клеток, таким как онкологическое заболевание, например, для уничтожения злокачественных опухолевых клеток непосредственно путем онколиза и/или для повышения эффективности адаптивного иммунного ответа против злокачественных опухолевых клеток-мишеней. В некоторых воплощениях нарушение пролиферации клеток представляет собой онкологическое заболевание, такое как лейкоз, лимфома, рак печени, рак костей, рак легких, рак мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек или рак горла. В конкретных случаях нарушение пролиферации клеток может представлять собой онкологическое заболевание, выбранное из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому,

карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши, рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

Врач, имеющий типичный опыт в данной области, может легко определить эффективное количество рекомбинантного ортопоксвирусного вектора для введения объекту-млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в этом. Например, врач может начать прописывать дозы рекомбинантного ортопоксвирусного вектора на уровнях ниже, чем требуется для достижения искомого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока искомый эффект не будет достигнут. В качестве альтернативы, врач может начать схему лечения с введения дозы рекомбинантного ортопоксвирусного вектора и впоследствии вводить постепенно более низкие дозы до достижения терапевтического эффекта (например, уменьшения объема одной или нескольких опухолей). В общем, подходящая суточная доза рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по настоящему изобретению будет представлять собой количество рекомбинантного ортопоксвирусного вектора, которое является самой низкой дозой, эффективной для получения терапевтического эффекта. Суточная доза терапевтической композиции рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по изобретению может вводиться в виде однократной дозы или в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более доз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, недели, месяца или год, необязательно, в стандартных лекарственных формах. Хотя рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по изобретению можно вводить отдельно, его также можно вводить в виде фармацевтического состава в сочетании с наполнителями, носителями и, необязательно, дополнительными терапевтическими

агентами.

Рекомбинантные ортопоксвирусные векторы по изобретению можно контролировать на предмет их способности ослаблять прогрессирование заболевания пролиферации клеток, такого как онкологическое заболевание, любым из множества способов, известных в данной области. Например, врач может контролировать реакцию млекопитающего (например, человека) на лечение рекомбинантным ортопоксвирусным вектором по настоящему изобретению путем анализа объема одной или нескольких опухолей у пациента. В качестве альтернативы, врач может контролировать чувствительность объекта (например, человека) к лечению рекомбинантным ортопоксвирусным вектором по настоящему изобретению путем анализа популяции T-reg клеток в лимфе конкретного объекта. Например, врач может взять образец у млекопитающего (например, человека) и определить количество или плотность злокачественных опухолевых клеток с применением установленных процедур, таких как сортировка клеток с активацией флуоресценции. Обнаружение того, что количество злокачественных опухолевых клеток в образце уменьшилось (например, на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более) относительно количества злокачественных опухолевых клеток в полученном образце от объекта до введения рекомбинантного ортопоксвируса может указывать на то, что введение ортопоксвируса эффективно лечит онкологическое заболевание.

Комбинированная терапия

В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить совместно с другими терапевтическими средствами для лечения онкологических заболеваний. Кроме того, в различных воплощениях рекомбинантные ортопоксвирусы, описанные в настоящем документе, вводят в сочетании с другими видами лечения онкологических заболеваний, например лучевой терапией, химиотерапией, хирургией и/или иммунотерапией. В некоторых аспектах этого изобретения рекомбинантный ортопоксвирус, описанный в данном документе, вводят вместе с ингибиторами контрольной точки. В различных воплощениях рекомбинантный ортопоксвирус можно вводить вместе с обработкой другим иммунонкологическим продуктом. Рекомбинантные ортопоксвирусы по настоящему изобретению и другие виды терапии или терапевтические агенты можно вводить одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения. Определение идентичности и количества терапевтического агента (агентов) для применения в способах по настоящему изобретению может быть легко выполнено типичными практикующими врачами с применением стандартных методов,

известных в данной области.

Описанные в данном документе рекомбинантные ортопоксвирусные векторы можно вводить с одним или несколькими дополнительными агентами, такими как ингибитор иммунных контрольных точек. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с ингибитором иммунной контрольной точки, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек для применения в сочетании с композициями и способами по настоящему изобретению включают, без ограничения указанным, лиганд OX40, лиганд ICOS, анти-CD47 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CD40/CD40L антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-Lag3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, и анти-Tim-3 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

Дополнительно или альтернативно вектор по изобретению можно вводить одновременно с интерлейкином (IL), смешивать с ним или вводить отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с интерлейкином, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры интерлейкинов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35. , IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

Дополнительно или альтернативно вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с интерфероном, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры интерферонов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN. -гамма.

Дополнительно или альтернативно вектор по настоящему изобретению можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, смешивать с ним или вводить отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с белком-представителем суперсемейства TNF, смешивать с ним или вводить отдельно от него. Типичные белки-представители суперсемейства TNF для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, TRAIL, лиганд Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганд 4-

1BB.

Дополнительно или альтернативно вектор по изобретению можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Например, рекомбинантный ортопоксвирусный вектор можно вводить одновременно с цитокином, в смеси с ним или отдельно от него. Примеры цитокинов для применения в сочетании с композициями и способами по изобретению включают, без ограничения указанным, GM-CSF, лиганд Flt3, лиганд CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклаза).

Таблица 3. Рак яичников

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	Калликреин 4	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 210); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 211); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 212); и RMPTVLQCVNVSVVS (SEQ ID NO: 213)	Wilkinson et al. Cancer Immunol. Immunother. 61(2):169-79 (2012). Hural et al. J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).
2	PBF	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	PRAME	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 215); SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 216); ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 217); SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 218); и LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 219)	Kessler et al. J. Exp. Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	WT1	TSEKRPFMCAY (SEQ ID NO: 220); CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 221); LSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 222); KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 223); и KRYFKLSHLQMHSRKH (SEQ ID NO: 223)	Asemissen et al. Clin. Cancer Res. 12(24):7476-82 (2006) Ohminami et al. Blood. 95(1):286-93 (2000). Guo et al. Blood. 106(4):1415-8 (2005). Lin et al. J. Immunother. 36(3):159-70 (2013). Fujiki et al. J. Immunother. 30(3):282-93 (2007).
5	HSDL1	CYMEAVAL (SEQ ID NO: 224)	Wick et al. Clin. Cancer Res. 20(5):1125-34 (2014).
6	Мезотелин	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 225) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 226)	Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 227) LYPKARLAF (SEQ ID NO: 228) AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229)	2; 200(3): 297–306.
7	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL(SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC(SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL(SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME(SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR(SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR(SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR(SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL(SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL(SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI MPFATPMEA(SEQ ID NO: 240) FATPMEAEL(SEQ ID NO: 241) FATPMEAELAR(SEQ ID NO: 242) LAMPFATPM(SEQ ID NO: 243) ARGPESRLL(SEQ ID NO: 231) SLLMWITQCFLPVF(SEQ ID NO: 232) LLEFYLAMPFATPMEAE L-ARRSLAQ(SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		244) EFYLAMPFATPM(SEQ ID NO: 245) PGVLLKEFTVSGNILTIR L-TAADHR(SEQ ID NO: 246) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 249) QGAMLAAQERRVPRAA E-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIR LT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQ L (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIR L-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAE L-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
8	CEA	TYYRPGVNLSLSC(SEQ ID NO: 258) EIIYPNASLLIQN(SEQ ID NO: 259) YACFVSNLATGRNNS(S EQ ID NO: 260) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP(SEQ ID NO: 261) EIIYPNASLLIQN(SEQ ID NO: 259) NSIVKSITVSASG(SEQ ID NO: 262) KTWGQYWQV(SEQ ID	Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875-82 (2010). Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003). Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Cox et al. Science. 264(5159):716-9

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 263) (A)MLGTHTMEV(SEQ ID NO: 264) ITDQVPFSV(SEQ ID NO: 265) YLEPGPVTA(SEQ ID NO: 266) LLDGTATLRL(SEQ ID NO: 267) VLYRYGSFSV(SEQ ID NO: 268) SLADTNSLAV(SEQ ID NO: 269) RLMKQDFSV(SEQ ID NO: 270) RLPRIFCSC(SEQ ID NO: 271) LIYRRRLMK(SEQ ID NO: 272) ALLAVGATK(SEQ ID NO: 273) IALNFPGSQK(SEQ ID NO: 274) RSYVPLAHR(SEQ ID NO: 275)	(1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
9	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008).
10	Her2/Neu	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 284)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
11	EpCAM	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 285)	Spizzo et al. Gynecol. Oncol. 103(2):483-8 (2006). Tajima et al. Tissue Antigens. 64(6):650-9 (2004).
12	CA125	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 286)	Bast et al. Cancer 116(12):2850-2853 (2010).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		VLFTINFTI (SEQ ID NO: 287) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 288) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 289) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 290) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 291) QLYWELSKL (SEQ ID NO: 292) KLTRGIVEL (SEQ ID NO: 293) QLTNGITEL (SEQ ID NO: 294) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 295) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 296)	
13	Фолатный рецептор α	FLLSLALML (SEQ ID NO: 297) NLGPWIQQV (SEQ ID NO: 298)	Bagnoli et al. Gynecol. Oncol. 88:S140-4 (2003). Pampeno et al. (2016) High-ranking In Silico epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP] unpublished
14	Белок спермы 17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Inernati et al. J. Immunother. 31(8):693-703 (2008).
15	TADG-12	YLPKSWTIQV (SEQ ID NO: 300) WIHEQMERDLKT (SEQ ID NO: 301)	Bellone et al. Cancer 115(4):800-11 (2009). Underwood et al. BBA Mol. Basis of Disease. 1502(3):337-350 (2000).
16	MUC-16	ILFTINFTI (SEQ ID NO: 286) VLFTINFTI (SEQ ID NO: 287) TLNFTITNL (SEQ ID NO: 288) VLQGLLKPL (SEQ ID NO: 289) VLQGLLRPV (SEQ ID NO: 290) RLDPKSPGV (SEQ ID NO: 291) QLYWELSKL (SEQ ID NO: 292) KLTRGIVEL (SEQ ID NO: 293)	Chekmasova et al. Clin. Cancer Res. 16(14):3594-606 (2010).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		QLTNGITEL (SEQ ID NO: 294) QLTHNITEL (SEQ ID NO: 295) TLDRNSLYV (SEQ ID NO: 296)	
17	L1CAM	LLANAYIYV (SEQ ID NO: 302) YLLCKAFGA (SEQ ID NO: 303) KLSPYVHYT (SEQ ID NO: 304)	Hong et al. J. Immunother. 37(2):93-104 (2014). Pampeno et al. (2016) High-ranking In Silico epitopes [determined by 3 algorithms: BISMAS, IEDB, RANKPEP] unpublished
18	маннан-MUC-1	PDTRPAPGSTAPPAHGV TSA (SEQ ID NO: 305) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 306) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 307) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 308)	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309-17 (1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
19	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
20	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
21	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(19 Pt 1): 6047-57 (2004).
22	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
23	MAGE-A4	EVDPASNTY (SEQ ID NO: 318) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 319) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 320) SESLKMIF (SEQ ID NO: 321)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426-32 (2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006) Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).
24	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
25	SSX-4	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO: 322) YFSKKEWEKMKSSEKIVYVY (SEQ ID NO: 323) MKLNYEVMTKLGFKVTLPPF (SEQ ID NO: 324) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO: 326) KSSEKIVYVYMKLNYEVMTK (SEQ ID NO: 327) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325)	Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
26	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
27	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 4. Рак молочной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	ENAH (hMena)	TMNGSKSPV (SEQ ID NO:	Di Modugno et al. Int. J. Cancer.

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		330)	109(6):909-18 (2004).
2	маммаглобин-A	PLLENVISK (SEQ ID NO: 331)	Jaramillo et al. Int. J. Cancer. 102(5):499-506 (2002).
3	NY-BR-1	SLSKILDTV (SEQ ID NO: 332)	Wang et al. Cancer Res. 66(13):6826-33 (2006).
4	EpCAM	RYQLDPKFI (SEQ ID NO: 285)	Gastl et al. Lancet 356(9246):1981-2 (2000). Tajima, 2004
5	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3- рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6- рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
6	BAGE-1	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
7	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
8	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
9	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
10	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
11	MAGE-A1	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 335) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 336) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 337) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 340) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 342) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 343) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 344) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 345) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 346) FLLLKYRAREPVTKAE	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten et al. Tissue Anitgens. 55(2):49-52 (2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière et al. Tissue Antigens. 63(5):453-7 (2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6): 1910-6 (2001).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		(SEQ ID NO: 347) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 348)	
12	MAGE-A2	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
13	Муцин k	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).
14	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
15	SSX-2	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 353) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 354) FGRLQGISPKI (SEQ ID NO: 355) WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO: 356) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ ID NO: 357) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 358)	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005). Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
16	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	TRAG-3	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
19	Her2/Neu	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 284)	
20	c-myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	циклин B1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
22	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
23	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
24	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
25	Сурвивин		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 5. Рак яичек

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	CD45	KFLDALISL (SEQ ID NO: 360)	Tomita et al. Cancer Sci. 102(4):697-705 (2011).
2	DKK1	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 361)	Qian et al. Blood. (5):1587-94 (2007).
3	PRAME	VLDGLDVLL (SEQ ID NO: 215), SLYSFPEPEA (SEQ ID NO: 216), ALYVDSLFFL (SEQ ID NO: 217), SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 218), LYVDSLFFL (SEQ ID NO: 219)	Kessler et al. J Exp Med. 193(1):73-88 (2001). Ikeda et al. Immunity 6(2):199-208 (1997).
4	RU2AS	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 362)	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
5	Теломераза	ILAKFLHWL (SEQ ID NO: 363); RLVDDFLLV (SEQ ID NO: 364); RPGLLGASVLGLDDI (SEQ ID NO: 365); и LTDLQPYMRQFVAHL (SEQ ID NO: 366)	Vonderheide et al. Immunity 10(6):673-9 (1999). Miney et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 97(9):4796-801 (2000). Schroers et al. Cancer Res. 62(9):2600-5 (2002).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Schroers et al. Clin. Cancer Res. 9(13):4743-55 (2003).

Таблица 6. Рак поджелудочной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	ENAH (hMena)	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	PBF	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
3	K-ras	VVVGAVGVG (SEQ ID NO: 367)	Gjertsen et al. Int. J. Cancer. 72(5):784-90 (1997).
4	Мезотелин	SLLFLLFSL (SEQ ID NO: 225) VLPLTVAEV (SEQ ID NO: 226) ALQGGGPPY (SEQ ID NO: 227) LYPKARLAF (SEQ ID NO: 228) AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229)	Le et al. Clin. Cancer Res. 18(3):858-68 (2012). Hassan et al. Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 13(3):243-7 (2005). Thomas et al J Exp Med. 2004 Aug 2; 200(3): 297–306.
5	Муцин k	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305)	Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993).

Таблица 7. Рак печени

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	G250 / MN / CAIX	HLSTAFARV (SEQ ID NO: 368); KIFGSLAFL (SEQ ID NO: 369); IISAVVGIL (SEQ ID NO: 370); ALCRWGLLL (SEQ ID NO: 371); ILHNGAYSL (SEQ ID NO: 372); RLLQETELV (SEQ ID NO: 373); VVKGVVFGI (SEQ ID NO: 374); и YMIMVKCWMI (SEQ ID NO: 375)	Vissers et al. Cancer Res. 59(21):5554-9 (1999). Fisk et al. J Exp Med. 181(6):2109-17 (1995). Brossart et al. Cancer Res. 58(4):732-6 (1998). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Rongcun et al. J Immunol. 163(2):1037-44 (1999).
2	Гепсин	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 377); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
3	Кишечная карбоксил эстераза	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	Альфа-фетопротеин	GVALQTMKQ (SEQ ID NO: 380); FMNKFIYEI (SEQ ID NO: 381); и QLAVSVILRV (SEQ ID NO: 382)	Butterfield et al. Cancer Res. 59(13):3134-42 (1999). Pichard et al. J Immunother. 31(3):246-53 (2008) Alisa et al. Clin. Cancer Res. 11(18):6686-94 (2005).
5	M-CSF	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 383)	Probst-Kepper et al. J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).
6	PBF	CTACRWKKACQR (SEQ ID NO: 214)	Tsukahara et al. Cancer Res. 64(15):5442-8 (2004).
7	PSMA	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 384)	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
8	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
10	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
13	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
14	c-myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
15	циклин B1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
16	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
17	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
18	Сурвивин		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 8. Колоректальный рак

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	ENAH (hMena)	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J Cancer. 109(6):909-18 (2004).
2	Кишечная карбоксил эстераза	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
3	CASP-5	FLIIWQNTM (SEQ ID NO: 385)	Schwitalle et al. Cancer Immun. 4: 14 (2004).
4	COA-1	TLYQDDTLTLQAAG (SEQ ID NO: 386)	Maccalli et al. Cancer Res. 63(20):6735-43 (2003).
5	OGT	SLYKFSPFPL (SEQ ID NO: 387)	Ripberger. J Clin Immunol. 23(5):415-23 (2003).
6	OS-9	KELEGILLL (SEQ ID NO: 388)	Vigneron et al. Cancer Immun. 2: 9 (2002).
7	TGF-бета RII	RLSSCVPVA (SEQ ID NO: 389)	Linnebacher et al. Int. J. Cancer. 93(1):6-11 (2001).
8	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	CEA	TYYRPGVNLSLSC (SEQ ID NO: 258) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 259) YACFVSNLATGRNNS (SEQ ID	Duffy, Clin. Chem. 47(4):624-30 (2001). Parkhurst et al. Mol. Ther. 19(3):620-6 (2011). Galanis et al. Cancer Res. 70(3):875-82 (2010).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		NO: 260) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) LWWVNNQSLPVSP (SEQ ID NO: 261) EIIYPNASLLIQN (SEQ ID NO: 259) NSIVKSITVSASG (SEQ ID NO: 262) KTWGQYWQV (SEQ ID NO: 263) (A)MLGTHTMEV (SEQ ID NO: 264) ITDQVPFSV (SEQ ID NO: 265) YLEPGPVTA (SEQ ID NO: 266) LLDGTATLRL (SEQ ID NO: 267) VLYRYGSFSV (SEQ ID NO: 268) SLADTNSLAV (SEQ ID NO: 269) RLMKQDFSV (SEQ ID NO: 270) RLPRIFCSC (SEQ ID NO: 271) LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 272) ALLAVGATK (SEQ ID NO: 273) IALNFPGSQK (SEQ ID NO: 274) RSYVPLAHR (SEQ ID NO: 275)	Bast et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 149(5):553-9 (1984). Crosti et al. J Immunol. 176(8):5093-9 (2006). Kobayashi et al. Clin Cancer Res. 8(10):3219-25 (2002). Campi et al. Cancer Res. 63(23):8481-6 (2003). Bakker et al. Int J Cancer. 62(1):97-102 (1995). Tsai et al. J Immunol. 158(4):1796-802 (1997). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Cox et al. Science. 264(5159):716-9 (1994). Kawakami et al. J Immunol. 154(8):3961-8 (1995). Kawakami et al. J Immunol. 161(12):6985-92 (1998). Skipper et al. J Immunol. 157(11):5027-33 (1996). Michaux et al. J Immunol. 192(4):1962-71 (2014).
10	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
11	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
12	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
13	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
14	MAGE-A2	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			(2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
15	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
16	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	c-myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
19	циклин B1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
20	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
22	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
23	Сурвивин		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
24	gp70		Castle et al., BMC Genomics 15:190 (2014)

Таблица 9. Рак щитовидной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	CALCA	VLLQAGSLHA (SEQ ID NO: 390)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008).
2	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al.

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			(2002).
4	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
7	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 10. Рак легких

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	CD274	LLNAFTVTV (SEQ ID NO: 391)	Munir et al. Cancer Res. 73(6):1764-76 (2013).
2	mdm-2	VLFYLGQY (SEQ ID NO: 392)	Asai et al. Cancer Immun. 2: 3 (2002).
3	альфа-актинин-4	FIASNGVKLV (SEQ ID NO: 393)	Echchakir et al. Cancer Res. 61(10):4078-83

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			(2001).
4	Фактор элонгации 2 (плоскоклеточная карцинома легкого)	ETVSEQSNV (SEQ ID NO: 394)	Hogan et al. Cancer Res. 58(22):5144-50 (1998).
5	ME1 (немелкоклеточная карцинома легкого)	FLDEFMEGV (SEQ ID NO: 395)	Karanikas et al. Cancer Res. 61(9):3718-24 (2001).
6	NFYC (плоскоклеточная карцинома легкого)	QQITKTEV (SEQ ID NO: 396)	Takenoyama et al. Int. J Cancer. 118(8):1992-7 (2006).
7	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	
8	GAGE-1,2,8	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
9	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
10	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
12	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
13	MAGE-A2	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 89(5):767-78 (1999).
14	MAGE-A6 (плоскоклеточная карцинома легкого)	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
15	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
16	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
17	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
18	TRAG-3	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
19	XAGE-1b/GAGED2a (немелкоклеточная карцинома легкого)	RQKKIRIQL (SEQ ID NO: 401) HLGSRQKKIRIQLRSQ (SEQ ID NO: 402) CATWKVICKSCISQTPG (SEQ ID NO: 403)	Ohue et al. Int J Cancer. 131(5):E649-58 (2012). Shimono et al. Int J Oncol. 30(4):835-40 (2007).
20	c-myc		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
21	циклин B1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
22	Her2/Neu	HLYQGCQVV (SEQ ID NO: 277) YLVPQQGFFC (SEQ ID NO: 278) PLQPEQLQV (SEQ ID NO: 279) TLEEITGYL (SEQ ID NO: 280) ALIHHNTHL (SEQ ID NO: 281) PLTSIISAV (SEQ ID NO: 282) VLRENTSPK (SEQ ID NO: 283) TYLPTNASL (SEQ ID NO: 404)	Nakatsuka et al. Mod. Pathol. 19(6):804-814 (2006). Pils et al. Br. J. Cancer 96(3):485-91 (2007). Scardino et al. Eur J Immunol. 31(11):3261-70 (2001). Scardino et al. J Immunol. 168(11):5900-6 (2002). Kawashima et al. Cancer Res. 59(2):431-5 (1999). Okugawa et al. Eur J Immunol. 30(11):3338-46 (2000).
23	MUC1		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
24	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Hung et al. Immunol. Rev. 222:43-69 (2008). http://cancerimmunity.org/peptide/mutations/
25	p62		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)
26	Сурвивин		Reuschenbach et al. Cancer Immunol. Immunother. 58:1535-1544 (2009)

Таблица 11. Рак предстательной железы

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	DKK1	ALGGHPLLGV (SEQ ID NO: 361)	Qian et al. Blood. 110(5):1587-94 (2007).
2	ENAH (hMena)	TMNGSKSPV (SEQ ID NO: 330)	Di Modugno et al. Int. J. Cancer. 109(6):909-18 (2004).
3	Калликреин 4	FLGYLILGV (SEQ ID NO: 210); SVSESDTIRSISIAS (SEQ ID NO: 211); LLANGRMPTVLQCVN (SEQ ID NO: 212); и RMPTVLQCVNVSVVS (SEQ ID NO: 213)	Wilkinson et al. Cancer Immunol Immunother. 61(2):169-79 (2012). Hural et al. J. Immunol. 169(1):557-65 (2002).
4	PSMA	NYARTEDFF (SEQ ID NO: 384)	Horiguchi et al. Clin Cancer Res. 8(12):3885-92 (2002).
5	STEAP1	MIAVFLPIV (SEQ ID NO: 405) и	Rodeberg et al. Clin. Cancer

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		HQQYFYKIPILVINK (SEQ ID NO: 406)	Res. 11(12):4545-52 (2005). Kobayashi et al. Cancer Res. 67(11):5498-504 (2007).
6	PAP	FLFLLFFWL (SEQ ID NO: 407); TLMSAMTNL (SEQ ID NO: 408); и ALDVYNGLL (SEQ ID NO: 409)	Olson et al. Cancer Immunol Immunother. 59(6):943-53 (2010).
7	PSA (карцинома предстательной железы)	FLTPKKLQCV (SEQ ID NO: 410) и VISNDVCAQV (SEQ ID NO: 411)	Correale et al. J Natl. Cancer Inst. 89(4):293-300 (1997).
8	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	BAGE-1 (немелкоклеточная карцинома легкого)	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
10	GAGE-1,2,8 (немелкоклеточная карцинома легкого)	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
11	GAGE-3,4,5,6,7 (плоскоклеточная карцинома легкого и аденокарцинома легкого)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
12	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
13	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
14	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
15	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
16	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 12. Рак почки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	FGF5	NTYASPRFK (SEQ ID NO: 413)	Hanada et al. Nature. 427(6971):252-6 (2004).
2	Гепсин	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQAV (SEQ ID NO: 377); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
3	Кишечная карбоксил эстераза	SPRWWPTCL (SEQ ID NO: 379)	Ronsin et al. J Immunol. 163(1):483-90 (1999).
4	M-CSF	LPAVVGLSPGEQEY (SEQ ID NO: 383)	Probst-Kepper et al. J Exp Med. 193(10):1189-98 (2001).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
5	RU2AS	LPRWPPPQL (SEQ ID NO: 362)	Van Den Eynde et al. J. Exp. Med. 190(12):1793-800 (1999).
6	hsp70-2 (почечно-клеточная карцинома)	SLFEGIDIYT (SEQ ID NO: 414)	Gaudin et al. J. Immunol. 162(3):1730-8 (1999).
7	Маннан-MUC-1 (почечно-клеточная карцинома)	PDTRPAPGSTAPPAHGVTSA (SEQ ID NO: 305) STAPPVHNV (SEQ ID NO: 306) LLLLTVLTV (SEQ ID NO: 307) PGSTAPPAHGVT (SEQ ID NO: 308)	Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Loveland et al. Clin. Cancer Res. 12(3 Pt 1):869-77 (2006). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011). Jerome et al. J Immunol. 151(3):1654-62 (1993). Brossart et al. Blood. 93(12):4309-17 (1999). Hiltbold et al. Cancer Res. 58(22):5066-70 (1998).
8	MAGE-A9 (почечно-клеточная карцинома)	ALSVMGVYV (SEQ ID NO: 415)	Oehlrich et al. Int J Cancer. 117(2):256-64 (2005).

Таблица 13. Меланома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	Гепсин	SLLSGDWVL (SEQ ID NO: 376); GLQLGVQA (SEQ ID NO: 416); и PLTEYIQPV (SEQ ID NO: 378)	Guo et al. Scand J Immunol. 78(3):248-57 (2013).
2	ARTC1	YSVYFNLPADTIYTN (SEQ ID NO: 417)	Wang et al J Immunol. 174(5):2661-70 (2005).
3	B-RAF	EDLTVKIGDFGLATEKSRWSG SHQFEQLS (SEQ ID NO: 418)	Sharkey et al. Cancer Res. 64(5):1595-9 (2004).
4	Бета-катенин	SYLDSGIHF (SEQ ID NO: 419)	Robbins et al. J. Exp. Med. 183(3):1185-92 (1996).
5	Cdc27	FSWAMDLDPKGA (SEQ ID NO: 420)	Wang et al. Science. 284(5418):1351-4 (1999).
6	CDK4	ACDPHSGHFV (SEQ ID NO: 421)	Wölfel et al. Science. 269(5228):1281-4 (1995).
7	CDK12	CILGKLFTK (SEQ ID NO: 422)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52. (2013).
8	CDKN2A	AVCPWTWLR (SEQ ID NO: 423)	Huang et al. J Immunol. 172(10):6057-64 (2004).
9	CLPP	ILDKVLVHL (SEQ ID NO: 424)	Corbière et al. Cancer Res. 71(4):1253-62 (2011).
10	CSNK1A1	GLFGDIYLA (SEQ ID NO: 425)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
11	FN1	MIFEKHGFRRTTPP (SEQ ID NO: 426)	Wang et al. J Exp Med. 195(11):1397-406 (2003).
12	GAS7	SLADEAEVYL (SEQ ID NO: 427)	Robbins, et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
13	GPNMB	TLDWLLQTPK (SEQ ID NO: 428)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
14	HAUS3	ILNAMIAKI (SEQ ID NO: 429)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
15	LDLR-	WRRAPAPGA (SEQ ID NO:	Wang et al. J Exp Med. 189(10):1659-68

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
	фукозилтрансфераза	430) и PVTWRRAPA (SEQ ID NO: 431)	(1999).
16	MART2	FLEGNEVGKTY (SEQ ID NO: 432)	Kawakami et al. J Immunol. 166(4):2871-7 (2001).
17	MATN	KTLTSVFQK (SEQ ID NO: 433)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013).
18	MUM-1	EEKLIVVLF (SEQ ID NO: 434)	Coulie et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92(17):7976-80 (1995).
19	MUM-2	SELFRSGLDSY (SEQ ID NO: 435) и FRSGLDSYV (SEQ ID NO: 436)	Chiari et al. Cancer Res. 59(22):5785-92 (1999).
20	MUM-3	EAFIQPITR (SEQ ID NO: 437)	Baurain et al. J. Immunol. 164(11):6057-66 (2000).
21	нео-PAP	RVIKNSIRLTL (SEQ ID NO: 438)	Topalian et al. Cancer Res. 62(19):5505-9 (2002).
22	Миозин класс I	KINKNPKYK (SEQ ID NO: 439)	Zorn, et al. Eur. J. Immunol. 29(2):592-601 (1999).
23	PPP1R3B	YTDFHCQYV (SEQ ID NO: 440)	Robbins et al. Nat Med. 19(6):747-52 (2013). Lu et al. J Immunol. 190(12):6034-42 (2013).
24	PRDX5	LLLDDLLVSI (SEQ ID NO: 441)	Sensi et al. Cancer Res. 65(2):632-40 (2005).
25	PTPRK	PYYFAAELPPRNLPEP (SEQ ID NO: 442)	Novellino et al. J. Immunol. 170(12):6363-70 (2003).
26	N-ras	ILDTAGREEY (SEQ ID NO: 443)	Linard et al. J. Immunol. 168(9):4802-8 (2002).
27	RBAF600	RPHVPESAF (SEQ ID NO: 444)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
28	SIRT2	KIFSEVTLK (SEQ ID NO: 445)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
29	SNRPD1	SHETVIIEL (SEQ ID NO: 446)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
30	Триозофосфат изомераза	GELIGILNAAKVPAD (SEQ ID NO: 447)	Pieper et al. J Exp Med. 189(5):757-66 (1999).
31	OA1	LYSACFWWL (SEQ ID NO: 448)	Touloukian et al. J. Immunol. 170(3):1579-85 (2003).
32	RAB38 / NY-MEL-1	VLHWDPETV (SEQ ID NO: 449)	Walton et al. J Immunol. 177(11):8212-8 (2006).
33	TRP-1 / gp75	MSLQRQFLR (SEQ ID NO: 450); ISPNSVFSQWRVVCDSLEDY (SEQ ID NO: 451); SLPYWNFATG (SEQ ID NO: 452); и SQWRVVCDSLEDYDT (SEQ ID NO: 453)	Touloukian et al. Cancer Res. 62(18):5144-7 (2002). Robbins et al. J. Immunol. (10):6036-47 (2002). Osen et al. PLoS One. 5(11):e14137 (2010).
34	TRP-2	SVYDFFVWL (SEQ ID NO: 454); TLDSQVMSL (SEQ ID NO: 455); LLGPGRPYR (SEQ ID NO: 456); ANDPIFVVL (SEQ ID NO: 457); QCTEVRADTRPWSGP (SEQ ID NO: 458); и ALPYWNFATG (SEQ ID NO: 459)	Parkhurst et al. Cancer Res. 58(21):4895-901 (1998). Noppen et al. Int. J. Cancer. 87(2):241-6 (2000). Wang et al. J. Exp. Med. 1184(6):2207-16 (1996). Wang et al. J. Immunol. 160(2):890-7 (1998). Castelli et al. J. Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Paschen et al. Clin. Cancer Res. (14):5241-7 (2005).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			Robbins et al. J. Immunol. 169(10):6036-47 (2002).
35	тирозиназа	KCDICTDEY (SEQ ID NO: 460); SSDYVIPIGTY (SEQ ID NO: 461); MLLAVLYCL (SEQ ID NO: 462); CLLWSFQTSA (SEQ ID NO: 463); YMDGTMSQV (SEQ ID NO: 464); AFLPWHRLF (SEQ ID NO: 229); IYMDGTADFSF (SEQ ID NO: 465); QCSGNFMGF (SEQ ID NO: 466); TPRLPSSADVEF (SEQ ID NO: 467); LPSSADVEF (SEQ ID NO: 468); LHHAFVDSIF (SEQ ID NO: 469); SEIWRDIDF (SEQ ID NO: 470); QNILLSNAPLGPQFP (SEQ ID NO: 471); SYLQDSDPDSFQD (SEQ ID NO: 661); и FLLHHAFVDSIFEQWLQRHRP (SEQ ID NO: 472)	Kittlesen et al. J. Immunol. 160(5):2099-106 (1998). Kawakami et al. J. Immunol. (12):6985-92 (1998). Wölfel et al. Eur. J. Immunol. 24(3):759-64 (1994). Riley et al. J. Immunother. 24(3):212-20 (2001). Skipper et al. J. Exp. Med. 183(2):527-34 (1996). Kang et al. J. Immunol. 155(3):1343-8 (1995). Dalet et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 108(29):E323-31 (2011) Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam et al. J. Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Morel et al. Int. J. Cancer. 83(6):755-9 (1999). Brichard et al. Eur. J. Immunol. 26(1):224-30 (1996). Topalian et al. J. Exp. Med. (5):1965-71 (1996). Kobayashi et al. Cancer Res. 58(2):296-301 (1998).
36	Мелан-A/MART-1	YTTAEEAAGIGILTVILGVLLL IGCWYCRR (SEQ ID NO: 473)	Meng et al. J. Immunother. 23:525-534 (2011)
37	gp100 / Pmel17	ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 474) ALNFPGSQK (SEQ ID NO: 474) VYFFLPDHL (SEQ ID NO: 475) RTKQLYPEW (SEQ ID NO: 476) HTMEVTVYHR (SEQ ID NO: 477) SSPGCQPPA (SEQ ID NO: 478) VPLDCVLYRY (SEQ ID NO: 479) LPHSSSHWL (SEQ ID NO: 480) SNDGPTLI (SEQ ID NO: 481) GRAMLGTHTMEVTVY (SEQ ID NO: 482) WNRQLYPEWTEAQRLD (SEQ ID NO: 483) TTEWVETTARELPIPEPE (SEQ ID NO: 484) TGRAMLGTHTMEVTVYH (SEQ ID NO: 485) GRAMLGTHTMEVTVY (SEQ ID NO: 482)	El Hage et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105(29):10119-24 (2008). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Robbins et al. J Immunol. 159(1):303-8 (1997). Sensi et al. Tissue Antigens. 59(4):273-9 (2002). Lennerz et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 102(44):16013-8 (2005). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Vigneron et al. Tissue Antigens. 65(2):156-62 (2005). Castelli et al. J Immunol. 162(3):1739-48 (1999). Touloukian et al. J Immunol. 164(7):3535-42 (2000). Parkhurst et al. J Immunother. 27(2):79-91 (2004). Lapointe et al. J Immunol. 167(8):4758-64 (2001). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001).
38	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
39	BAGE-1	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
40	GAGE-1,2,8	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
41	GAGE-3,4,5,6,7 (меланома кожи)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
42	GnTVf	VLPDVFIRC(V) (SEQ ID NO: 486)	Guilloux et al. J Exp Med. 183(3):1173-83 (1996).
43	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
44	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
45	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
46	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
47	LY6K	RYCNLEGPPI (SEQ ID NO: 487) KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMV-AKQ (SEQ ID NO: 488) KCCKIRYCNLEGPPINSSVF (SEQ ID NO: 489)	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803-8 (2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).
48	MAGE-A1	EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) KVLEYVIKV (SEQ ID NO: 335) SLFRAVITK (SEQ ID NO: 336) EVYDGREHSA (SEQ ID NO: 337) RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) EADPTGHSY (SEQ ID NO: 334) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) KEADPTGHSY (SEQ ID NO: 340) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341) ITKKVADLVGF (SEQ ID NO: 342) SAFPTTINF (SEQ ID NO: 343) SAYGEPRKL (SEQ ID NO: 344)	Traversari et al. J Exp Med. 176(5):1453-7 (1992). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 54(12):1214-20 (2005). Pascolo et al. Cancer Res. 61(10):4072-7 (2001). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999). Luiten et al. Tissue Antigens. 55(2):149-52 (2000). Luiten et al. Tissue Antigens. 56(1):77-81 (2000). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Stroobant et al. Eur J Immunol. 42(6):1417-28 (2012). Corbière et al. Tissue Antigens. 63(5):453-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		RVRFFFPSL (SEQ ID NO: 338) TSCILESLFRAVITK (SEQ ID NO: 345) PRALAETSYVKVLEY (SEQ ID NO: 346) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 347) EYVIKVSARVRF (SEQ ID NO: 348)	7 (2004). Goodyear et al. Cancer Immunol Immunother. 60(12):1751-61 (2011). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(9):2134-40 (1994). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999). Chaux et al. Eur J Immunol. 31(6):1910-6 (2001).
49	MAGE-A6	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
50	MAGE-A10	GLYDGMEHL (SEQ ID NO: 490) DPARYEFLW (SEQ ID NO: 341)	Huang et al. J Immunol. 162(11):6849-54 (1999). Chaux et al. J Immunol. 163(5):2928-36 (1999).
51	MAGE-A12	FLWGPRALV (SEQ ID NO: 491) VRIGHLYIL (SEQ ID NO: 492) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) REPFTKAEMLGSVIR (SEQ ID NO: 493) AELVHFLLLKYRAR (SEQ ID NO: 494)	van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994). Heidecker et al. J Immunol. 164(11):6041-5 (2000). Panelli et al. J Immunol. 164(8):4382-92 (2000). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Wang et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):807-18 (2007). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
52	MAGE-C2	LLFGLALIEV (SEQ ID NO: 495) ALKDVEERV (SEQ ID NO: 496) SESIKKKVL (SEQ ID NO: 497) ASSTLYLVF (SEQ ID NO: 498) SSTLYLVFSPSSFST (SEQ ID NO: 499)	Ma et al. Int J Cancer. 109(5):698-702 (2004). Godelaine et al. Cancer Immunol Immunother. 56(6):753-9 (2007). Ma et al. Int J Cancer. 129(10):2427-34 (2011). Wen et al. Cancer Sci. 102(8):1455-61 (2011).
53	NA88-A	QGQHFLQKV (SEQ ID NO: 500)	Moreau-Aubry et al. J Exp Med. 191(9):1617-24 (2000).
54	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).
55	SSX-2	KASEKIFYV (SEQ ID NO: 353) EKIQKAFDDIAKYFSK (SEQ ID NO: 354) FGRLQGISPKI (SEQ ID NO: 355) WEKMKASEKIFYVYMKRK (SEQ ID NO: 356) KIFYVYMKRKYEAMT (SEQ	Ayyoub et al. J Immunol. 168(4):1717-22 (2002). Ayyoub et al. J Immunol. 172(11):7206-11 (2004). Neumann et al. Cancer Immunol Immunother. 60(9):1333-46 (2011). Ayyoub et al. Clin Immunol. 114(1):70-8 (2005).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		ID NO: 357) KIFYVYMKRKYEAM (SEQ ID NO: 358)	Neumann et al. Int J Cancer. 112(4):661-8 (2004). Ayyoub et al. J Clin Invest. 113(8):1225-33 (2004).
56	SSX-4	INKTSGPKRGKHAWTHRLRE (SEQ ID NO: 322) YFSKKEWEKMKSSEKIVYVY (SEQ ID NO: 323) MKLNYEVMTKLGFKVTLPPF (SEQ ID NO: 324) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325) LGFKVTLPPFMRSKRAADFH (SEQ ID NO: 326) KSSEKIVYVYMKLNYEVMTK (SEQ ID NO: 327) KHAWTHRLRERKQLVVYEEI (SEQ ID NO: 325)	Ayyoub et al. J Immunol. 174(8):5092-9 (2005). Valmori et al. Clin Cancer Res. 12(2):398-404 (2006).
57	TRAG-3	CEFHACWPAFTVLGE (SEQ ID NO: 359)	Janjic et al. J Immunol. 177(4):2717-27 (2006).
58	TRP2-INT2g	EVISCKLIKR (SEQ ID NO: 501)	Lupetti et al. J Exp Med. 188(6):1005-16 (1998).
59	pgk		Morgan et al., J. Immunol. 171:3287-3295 (2003)

Таблица 14. Плоскоклеточная карцинома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	CASP-8	FPSDSWCYF (SEQ ID NO: 502)	Mandruzzato et al. J. Exp. Med. 186(5):785-93 (1997).
2	p53	VVPCEPPEV (SEQ ID NO: 276)	Ito et al. Int. J. Cancer. 120(12):2618-24 (2007).
3	SAGE	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 15. Хронический миелоидный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	BCR-ABL	SSKALQRPV (SEQ ID NO: 504); GFKQSSKAL (SEQ ID NO: 505); ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 506); и ATGFKQSSKALQRPVAS (SEQ ID NO: 506)	Yotnda et al. J. Clin. Invest. 101(10):2290-6 (1998). Bosch et al. Blood. 88(9):3522-7 (1996). Makita et al. Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).
2	dek-can	TMKQICKKEIRRLHQY (SEQ ID NO: 507)	Makita et al. Leukemia. 16(12):2400-7 (2002).
3	EFTUD2	KILDAVVAQK (SEQ ID NO: 508)	Lennerz et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102(44):16013-8 (2005).
4	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 16. Острый лимфобластный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	ETV6-AML1	RIAECILGM (SEQ ID NO: 509) и IGRIAECILGMNPSR (SEQ ID NO: 510)	Yotnda et al. J. Clin. Invest. (2):455-62 (1998). Yun et al. Tissue Antigens. 54(2):153-61 (1999).
2	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 17. Острый миелолейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	FLT3-ITD	YVDFREYEYY (SEQ ID NO: 511)	Graf et al. Blood. 109(7):2985-8 (2007).
2	Циклин-A1	FLDRFLSCM (SEQ ID NO: 512) и SLIAAAAFCLA (SEQ ID NO: 513)	Ochsenreither et al. Blood. 119(23):5492-501 (2012).
3	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 18. Хронический лимфолейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	FNDC3B	VVMSWAPPV (SEQ ID NO: 514)	Rajasagi et al. Blood. 124(3):453-62 (2014).
2	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 19. Промиелоцитарный лейкоз

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	pml-RARальфа	NSNHVASGAGEAAIETQSSSSEEIV (SEQ ID NO: 515)	Gambacorti-Passerini et al. Blood. 81(5):1369-75 (1993).
2	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).

Таблица 20. Множественная миелома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	MAGE-C1	ILFGISLREV (SEQ ID NO: 516) KVVEFLAML (SEQ ID NO: 517) SSALLSIFQSSPE (SEQ ID NO: 518) SFSYTLLSL (SEQ ID NO: 519) VSSFFSYTL (SEQ ID NO: 520)	Anderson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(7):985-97 (2011). Nuber et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(34):15187-92 (2010).
2	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
4	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
5	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
7	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 21. B-клеточная лимфома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	D393-CD20	KPLFRRMSSLELVIA (SEQ ID NO: 521)	Vauchy et al. Int J Cancer. 137(1):116-26 (2015).

Таблица 22. Карцинома мочевого пузыря

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	BAGE-1	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	GAGE-1,2,8	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
3	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	MAGE-A4 (переходно-клеточный рак мочевого пузыря)	EVDPASNTY (SEQ ID NO: 318) GVYDGREHTV (SEQ ID NO: 319) NYKRCFPVI (SEQ ID NO: 320) SESLKMIF (SEQ ID NO: 321)	Kobayashi et al. Tissue Antigens. 62(5):426-32 (2003). Duffour et al. Eur J Immunol. 29(10):3329-37 (1999). Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005). Ottaviani et al. Cancer Immunol Immunother. 55(7):867-72 (2006). Zhang et al. Tissue Antigens. 60(5):365-71 (2002).
5	MAGE-A6	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	SAGE	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).
7	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		(SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	
8	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
9	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
10	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
11	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
12	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 23. Рак головы и шеи

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	BAGE-1 (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	AARAVFLAL (SEQ ID NO: 333)	Boel et al. Immunity. 2(2):167-75 (1995).
2	GAGE-1,2,8	YRPRPRRY (SEQ ID NO: 397)	Van den Eynde et al. J Exp Med. 182(3):689-98 (1995).
3	GAGE-3,4,5,6,7	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
4	LY6K	RYCNLEGPPI (SEQ ID NO:	Suda et al. Cancer Sci. 98(11):1803-8

		487) KWTEPYCVIAAVKIFPRFFMV-AKQ (SEQ ID NO: 488) KCCKIRYCNLEGPPINSSVF (SEQ ID NO: 489)	(2007). Tomita et al. Oncoimmunology. 3:e28100 (2014).
5	MAGE-A3 (плоскоклеточная карцинома головы и шеи)	EVDPIGHLY (SEQ ID NO: 662) FLWGPRALV (SEQ ID NO: 491) KVAELVHFL (SEQ ID NO: 663) TFPDLESEF (SEQ ID NO: 664) VAELVHFLL (SEQ ID NO: 665) MEVDPIGHLY (SEQ ID NO: 666) EVDPIGHLY (SEQ ID NO: 662) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) AELVHFLLL (SEQ ID NO: 667) MEVDPIGHLY (SEQ ID NO: 666) WQYFFPVIF (SEQ ID NO: 668) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 669) RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 670) KKLLTQHFVQENYLEY (SEQ ID NO: 669) ACYEFLWGPRALVETS (SEQ ID NO: 671) RKVAELVHFLLLKYR (SEQ ID NO: 670) VIFSKASSSLQL (SEQ ID NO: 672) VFGIELMEVDPIGHL (SEQ ID NO: 673) GDNQIMPKAGLLIIV (SEQ ID NO: 674) TSYVKVLHHMVKISG (SEQ ID NO: 675) RKVAELVHFLLLKYRA (SEQ ID NO: 676) FLLLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 347)	Gaugler et al. J Exp Med. 179(3):921-30 (1994). van der Bruggen et al. Eur J Immunol. 24(12):3038-43 (1994). Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Oiso et al. Int J Cancer. 81(3):387-94 (1999). Miyagawa et al. Oncology. 70(1):54-62 (2006). Bilsborough et al. Tissue Antigens. 60(1):16-24 (2002). Schultz et al. Tissue Antigens. 57(2):103-9 (2001). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Schultz et al. J Exp Med. 195(4):391-9 (2002). Herman et al. Immunogenetics. 43(6):377-83 (1996). Russo et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 97(5):2185-90 (2000). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Schultz et al. Cancer Res. 60(22):6272-5 (2000). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Schultz et al. J Immunol. 172(2):1304-10 (2004). Zhang et al. J Immunol. 171(1):219-25 (2003). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2010). Kobayashi et al. Cancer Res. 61(12):4773-8 (2001). Cesson et al. Cancer Immunol Immunother. 60(1):23-35 (2011). Consogno et al. Blood. 101(3):1038-44 (2003). Manici et al. J Exp Med. 189(5):871-6 (1999). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
6	MAGE-A6	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
7	SAGE	LYATVIHDI (SEQ ID NO: 503)	Miyahara et al. Clin Cancer Res. 11(15):5581-9 (2005).

Таблица 24. Рак пищевода

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	GAGE-3,4,5,6,7 (Плоскоклеточная карцинома пищевода и аденокарцинома пищевода)	YYWPRPRRY (SEQ ID NO: 412)	De Backer et al. Cancer Res. 59(13):3157-65 (1999).
2	MAGE-A2	YLQLVFGIEV (SEQ ID NO: 349) EYLQLVFGI (SEQ ID NO: 350) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Kawashima et al. Hum Immunol. 59(1):1-14 (1998). Tahara et al. Clin Cancer Res. 5(8):2236-41 (1999). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
3	MAGE-A6	MVKISGGPR (SEQ ID NO: 398) EVDPIGHVY (SEQ ID NO: 399) REPVTKAEML (SEQ ID NO: 339) EGDCAPEEK (SEQ ID NO: 351) ISGGPRISY (SEQ ID NO: 400) LLKYRAREPVTKAE (SEQ ID NO: 352)	Zorn et al. Eur J Immunol. 29(2):602-7 (1999). Benlalam et al. J Immunol. 171(11):6283-9 (2003). Tanzarella et al. Cancer Res. 59(11):2668-74 (1999). Breckpot et al. J Immunol. 172(4):2232-7 (2004). Vantomme et al. Cancer Immun. 3:17 (2003). Chaux et al. J Exp Med. 189(5):767-78 (1999).
4	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A.

		231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
5	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
6	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
7	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
8	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt

		EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	1):6047-57 (2004).
9	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 25. Рак мозга

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 26. Рак глотки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 27. Опухоли языка

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	TAG-1	SLGWLFLLL (SEQ ID NO: 328) LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).
2	TAG-2	LSRLSNRLL (SEQ ID NO: 329)	Adair et al. J Immunother. 31(1):7-17 (2008).

Таблица 28. Синовиально-клеточная саркома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
			(2002).
4	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
6	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 29. Нейробластома

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO: 248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000). Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Таблица 30. Рак матки

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
1	LAGE-1	MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) LAAQERRVPR (SEQ ID NO:	Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Rimoldi et al. J Immunol. 165(12):7253-61 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		236) ELVRRILSR (SEQ ID NO: 314) APRGVRMAV (SEQ ID NO: 315) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) QGAMLAAQERRVPRAAEVP-R (SEQ ID NO: 249) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) CLSRRPWKRSWSAGSCPG-MPHL (SEQ ID NO: 316) ILSRDAAPLPRPG (SEQ ID NO: 317) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Sun et al. Cancer Immunol Immunother. 55(6):644-52 (2006). Slager et al. Cancer Gene Ther. 11(3):227-36 (2004). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Slager et al. J Immunol. 170(3):1490-7 (2003). Wang et al. Immunity. 20(1):107-18 (2004). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
2	NY-ESO-1	HLA-A2-рестрицированный пептид p157–165 (SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230)), HLA-Cw3-рестрицированный p92–100 (LAMP- FATPM (SEQ ID NO: 231)) и HLA-Cw6-рестрицированный p80–88 (ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232)) SLLMWITQC (SEQ ID NO: 230) MLMAQEALAFL (SEQ ID NO: 233) YLAMPFATPME (SEQ ID NO: 234) ASGPGGGAPR (SEQ ID NO: 235) LAAQERRVPR (SEQ ID NO: 236) TVSGNILTIR (SEQ ID NO: 237) APRGPHGGAASGL (SEQ ID NO: 238) MPFATPMEAEL (SEQ ID NO: 239) KEFTVSGNILTI (SEQ ID NO: 240) MPFATPMEA (SEQ ID NO: 241) FATPMEAEL (SEQ ID NO: 242) FATPMEAELAR (SEQ ID NO: 243) LAMPFATPM (SEQ ID NO: 231) ARGPESRLL (SEQ ID NO: 232) SLLMWITQCFLPVF (SEQ ID NO: 244) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) EFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 246) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) RLLEFYLAMPFA (SEQ ID NO:	Jager et al. Proc. Natl. Acad. Scie. U.S.A. 103(39):14453-8 (2006). Gnjatic et al. PNAS September 26, 2000 vol. 97 no. 20 p. 10919 Jager et al. J Exp Med. 187(2):265-70 (1998). Chen et al. J Immunol. 165(2):948-55 (2000). Valmori et al. Cancer Res. 60(16):4499-506 (2000). Aarnoudse et al. Int J Cancer. 82(3):442-8 (1999). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Wang et al. J Immunol. 161(7):3598-606 (1998). Matsuzaki et al. Cancer Immunol Immunother. 57(8)1185-95 (2008). Ebert et al. Cancer Res. 69(3):1046-54 (2009). Eikawa et al. Int J Cancer. 132(2):345-54 (2013). Knights et al. Cancer Immunol Immunother. 58(3):325-38 (2009). Jäger et al. Cancer Immun. 2:12 (2002). Zeng et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 98(7):3964-9 (2001). Mandic et al. J Immunol. 174(3):1751-9 (2005). Chen et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 101(25):9363-8 (2004). Ayyoub et al. Clin Cancer Res. 16(18):4607-15 (2010). Slager et al. J Immunol. 172(8):5095-102 (2004). Mizote et al. Vaccine. 28(32):5338-46 (2010). Jager et al. J Exp Med. 191(4):625-30 (2000). Zarour et al. Cancer Res. 60(17):4946-52 (2000).

No.	Опухоль-ассоциированный антиген	Описанные иммуногенные эпитопы	Источники
		248) QGAMLAAQERRVPRAAE-VPR (SEQ ID NO: 249) PFATPMEAELARR (SEQ ID NO: 250) PGVLLKEFTVSGNILTIRLT (SEQ ID NO: 251) VLLKEFTVSG (SEQ ID NO: 252) AADHRQLQLSISSCLQQL (SEQ ID NO: 253) LKEFTVSGNILTIRL (SEQ ID NO: 254) PGVLLKEFTVSGNILTIRL-TAADHR (SEQ ID NO: 247) LLEFYLAMPFATPMEAEL-ARRSLAQ (SEQ ID NO: 245) KEFTVSGNILT (SEQ ID NO: 255) LLEFYLAMPFATPM (SEQ ID NO: 256) AGATGGRGPRGAGA (SEQ ID NO: 257)	Zeng et al. J Immunol. 165(2):1153-9 (2000). Bioley et al. Clin Cancer Res. 15(13):4467-74 (2009). Zarour et al. Cancer Res. 62(1):213-8 (2002). Hasegawa et al. Clin Cancer Res. 12(6):1921-7 (2006).
3	HERV-K-MEL	MLAVISCAV (SEQ ID NO: 309)	Schiavetti et al. Cancer Res. 62(19):5510-6 (2002).
4	KK-LC-1	RQKRILVNL (SEQ ID NO: 310)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006).
5	KM-HN-1	NYNNFYRFL (SEQ ID NO: 311) EYSKECLKEF (SEQ ID NO: 312) EYLSLSDKI (SEQ ID NO: 313)	Fukuyama et al. Cancer Res. 66(9):4922-8 (2006). Monji et al. Clin Cancer Res. 10(18 Pt 1):6047-57 (2004).
6	Sp17	ILDSSEEDK (SEQ ID NO: 299)	Chiriva-Internati et al. Int J Cancer. 107(5):863-5 (2003).

Выравнивание генов

Примерное выравнивание выбранных генов ортопоксвирусов показано ниже. Различные гены 5 штаммов вируса осповакцины, Copenhagen («cop»), Western Reserver («WR»), Tian Tan («Tian»), Wyeth и Lister, выравнены следующим образом:

C2L

```
CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO
522-526, соответственно, в порядке появления)

cop     MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
WR      MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Tian    MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYIRW 60
Wyeth   MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHINDEVIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
Lister  MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKDEAIILNGINYHAFESLLDYMRW 60
        **** ****************************:**::**.******************:**

cop     KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
WR      KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Tian    KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKQYGIKKLYNA 120
Wyeth   KKINITINNVEMILVAAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
Lister  KKINITINNVEMILVAAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIRMFNFSKRYGIKKLYNA 120
        ******************:**** ********************** ***********:**********

cop     SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
WR      SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Tian    SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Wyeth   SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
Lister  SMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDI 180
        **********************************:**************************

cop     INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
WR      INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Tian    INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Wyeth   INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
Lister  INILHPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIVVIKNSDYISTITHYSPRTE 240
        ************************************************************

cop     YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
WR      YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Tian    YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Wyeth   YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTNMSSLKSEV 300
Lister  YWTIVGNTDRQFYNANVLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTKKWKTVTNMSSLKSEV 300
        ****************************************:*****************

cop     STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
```

```
WR      STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Tian    STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Wyeth   STCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
Lister  STCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLKHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMG 360
        *****:************************************************************

cop     GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
WR      GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Tian    GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
Wyeth   GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYAITGITHETRNYLY 420
Lister  GVYTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYAVEYDGDIYVITGITHETRNYLY 420
        ************************************************.*************

cop     KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
WR      KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Tian    KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Wyeth   KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
Lister  KYIVKEDKWIELYMYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNTWNLFDMSTRNIEY 480
        ************************************************************

cop     YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
WR      YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
Tian    YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
Wyeth   YDMFTKDET------HKSLPSFLSNCEKQFLQ 506
Lister  YDMFTKDETPKCNVTHKSLPSFLSNCEKQFLQ 512
        *********      *****************
```

C1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 527-531, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
WR      MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 60
Tian    MVKNNKI-----SNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
Wyeth   MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDRDYTS 55
Lister  MVKNNKI-----SNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTS 55
        *******     **********:********************************* ****

Cop     ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
WR      ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 120
Tian    ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Wyeth   ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKMTEDIK 115
Lister  ITKETLVSEIVEEYPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKMTADIK 115
        ************************************:***************** ***

Cop     LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
WR      LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 180
Tian    LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Wyeth   LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
Lister  LTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPI 175
        ************************************************************

Cop     PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
WR      PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 229
Tian    PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
Wyeth   PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
Lister  PYNRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKELMSK 224
        **************************************************
```

N1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO

532-536, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
WR      MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDNFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Tian    MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Wyeth   MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
Lister  MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELVDDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLN 60
        **********************:***************************************

Cop     QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
WR      QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Tian    QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Wyeth   QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
Lister  QPVNNIEDAKRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYFDDLMIDLYGEK 117
        ***********************************************************
```

N2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 537-541, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRF 60
WR      MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Tian    MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Wyeth   MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIIDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
Lister  MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIMDCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRF 60
        ******************************* *:*********************:**

Cop     LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
WR      LMMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKRIKRT 120
Tian    LMMNKDELNNTQCHIIKNL---------------------------------------- 79
Wyeth   LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
Lister  LTMNKDELNNTQCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQHHTIDLFKKIKRT 120
        * ***************::

Cop     PYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
WR      RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF 175
Tian    ---------------------------------------------------------
Wyeth   RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
Lister  RYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILNKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF 175
```

M1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей(SEQ ID NO 542-546, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
WR      MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Tian    MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Wyeth   MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 60
Lister  MIFVIESKLLQIYRN--RNINFYTTMDNIMSAEYYLSLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPS 58
        ***************  ******************************************

Cop     GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
WR      GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Tian    GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Wyeth   GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 120
Lister  GNNYHILHAYCGIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKINNNRIVAMLLTH 118
        ************************************************************

Cop     GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
WR      GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Tian    GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 180
Wyeth   GADPNACDKHNKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINN------------------ 161
```

```
Lister GADPNACDKQHKTPLYYLSGTDDEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSER 178
       *********::*******************************

Cop    VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
WR     VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Tian   VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 240
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister VFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHI 238


Cop    VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
WR     VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Tian   VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 300
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister VCSKTVKNVDIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKLLSTSNVITDQTV 298


Cop    NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
WR     NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Tian   NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 360
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister NICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE 358


Cop    YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
WR     YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 420
Tian   YETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKD 420
Wyeth  ------------------------------------------------------------
Lister YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKD 418


Cop    KLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
WR     RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Tian   RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 472
Wyeth  ------------------------------------------------
Lister RLDKSIIIPFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDDYF 470
```

M2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 547-551, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
WR     MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Tian   ------------------------MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 36
Wyeth  MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
Lister MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWYFAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSE 60
                                          :************************

Cop    SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
WR     SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Tian   SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 96
Wyeth  SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
Lister SYIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNIS 120
       ************************************************************

Cop    VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
WR     VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Tian   VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 156
Wyeth  VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
Lister VTITCMEMNCGTTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPKDK 180
       ************************************************************

Cop    YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
```

```
WR      YLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
Tian    YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 196
Wyeth   YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
Lister  YLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELSYDICYRE 220
        ********.*******************************
```

K1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 552-556, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
WR      MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Tian    MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLE 60
Wyeth   MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
Lister  MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALYYAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLE 60
        **********************:****::**********************:********

Cop     NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
WR      NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Tian    NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Wyeth   NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
Lister  NEFPLHQAATLEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSGNMQTVKLFVKKNWRL 120
        ************************:***********************************

Cop     MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKNGHVDMMILLL 180
WR      MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Tian    MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Wyeth   MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
Lister  MFYGKTGWKTSFYHAVMLNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDMMILLL 180
        ********************************************* **************

Cop     DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEITKMII 240
WR      DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Tian    DYMTVDKHQ---------------------------------------------------- 189
Wyeth   DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
Lister  DYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMII 240
        ****  : :

Cop     EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
WR      EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
Tian    ---------------------------------------------
Wyeth   EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVKKN 284
Lister  EKHVEYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVKKN 284
```

K2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 557-561, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
WR      MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Tian    MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Wyeth   MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNIVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTR 60
Lister  ------------------------------------------------------------


Cop     IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPLYYQQYHR 120
WR      IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Tian    IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Wyeth   IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 120
Lister  IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHR 60
        ************************************************** *******
```

```
Cop     FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
WR      FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 180
Tian    FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT 180
Wyeth   -----LNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 175
Lister  FGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT 120
             ********************************************** ********

Cop     KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
WR      KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Tian    KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 240
Wyeth   KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 235
Lister  KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMT 180
        **********************************:************************

Cop     HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
WR      HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 300
Tian    HFTDSITAA-KDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 299
Wyeth   HFTDSITAAKLDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 295
Lister  HFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHM 240
        *********  **** ******************************************

Cop     TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
WR      TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 360
Tian    TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDITGFI 359
Wyeth   TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 355
Lister  TRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFI 300
        **************************************:*******************

Cop     LFMGKVESP 369
WR      LFMGKVESP 369
Tian    LFMGKVESP 368
Wyeth   LFMGKVESP 364
Lister  LFMGKVESP 309
        *********
```

K ORF A

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 562-563, соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
Tian MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFSNYVHHGNRFRTVLISKTSIAC 60
     ********************:****************************************

Cop  FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81
Tian FSDIKRILPCTFKIYSINDCP 81
     *********************
```

K3L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 564-568, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
WR      MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Tian    MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Wyeth   MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHFEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
Lister  MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPHSEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVG 60
        *********************:************ ************************

Cop     KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
WR      KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
Tian    KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
Wyeth   KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
```

```
Lister KTVKVKVIRVDYTKGYIDVNYKRMCRHQ 88
       ****************************
```

K4L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 569-572, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
WR      MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Wyeth   MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
Lister MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILSNTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFG 60
       ************************************************************

Cop     TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
WR      TIILNKIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Wyeth   TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
Lister TIILNEIVQLPKRGVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDITNILGGVLHTKFWI 120
       *****:******************************************************

Cop     SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
WR      SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Wyeth   SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
Lister SDNTHIYLGSANMDWRSLTQVKELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNWKNF 180
       ************************************************************

Cop     YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
WR      YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Wyeth   YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
Lister YPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCTMERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMN 240
       ************************************************************

Cop     FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
WR      FIPIIYSKAGNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Wyeth   FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
Lister FIPIIYSKAGKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFIMRNFLRSIAMLKSK 300
       **********:**************:***********************************

Cop     NIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
WR      NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Wyeth   NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
Lister NINIEVKLFIVPDADPPIPYSRVNHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINITPD 360
       **:********************************************************

Cop     DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
WR      DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Wyeth   DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
Lister DGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKRCKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPE 420
       **********************************:*************************

Cop     YSLE 424
WR      YSLE 424
Wyeth   YSLE 424
Lister YSLE 424
       ****
```

K5L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 573-577, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     ------------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 47
WR      MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
Tian    MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 60
```

```
Wyeth  -------------MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTIT 47
Lister ---------MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLNLLAAKLMGTIT 51
                      .    **************************:*************

Cop    PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 107
WR     LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Tian   LNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR 120
Wyeth  PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 107
Lister PNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPP 111
        ************************************************************

Cop    LSYSREQTMRL-----VMFQVHIISCNMQIVIE--------------------------- 135
WR     LSYSREQTIRL-----AMF---------------------------------------- 134
Tian   LSYSREQTIRL-----AMF---------------------------------------- 134
Wyeth  TLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 167
Lister TLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIF 171
           :  . .:     . :

Cop    ----
WR     ----
Tian   ----
Wyeth  NRVK 171
Lister NRVK 175
```

K6L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 578-581, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
WR     MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
Wyeth  MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
Lister MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKHSGRYDELAENISSLGILVFSHDHIG 60
       ************************************************************

Cop    HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
WR     HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
Wyeth  HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
Lister HGRSNGEKMMIDDFGTARGNY 81
       *********************
```

K7R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 582-586, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
WR     MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Tian   MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Wyeth  MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
Lister MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITWRNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKF 60
       ************************************************************

Cop    DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
WR     DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Tian   DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Wyeth  DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
Lister DDVAIRYYGIDKINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKITEHWGYKKISES 120
       ************************************************************

Cop    RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
WR     RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
Tian   RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
Wyeth  RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
```

```
Lister RFQSLGNITDLMTDDNINILILFLEKKLN 149
       ****************************
```

F1L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 587-591, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
WR     MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Tian   MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDRDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Wyeth  MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
Lister MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDHDYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLS 60
       ************************************:************************

Cop    TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
WR     TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Tian   TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Wyeth  TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
Lister TERDHVMMAVRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVSNDYNRDMNIMYDMAS 120
       ************************************************************

Cop    TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
WR     TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSHTICDD 180
Tian   TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Wyeth  TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
Lister TKSFTVYDINNEVNTILMDNKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSHTICDD 180
       ************************************:*********:***************

Cop    CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
WR     YFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Tian   CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Wyeth  CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
Lister CFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAIMFATYKTLKYMIG 226
        *********************************************
```

F2L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 592-596, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
WR     MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Tian   MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Wyeth  MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
Lister MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLYSAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPK 60
       *************************** ********************************

Cop    ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
WR     FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Tian   ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Wyeth  ICYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
Lister FCYGRIAPRSGLSLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNTGDRIAQLIYQRI 120
       :************************************************************

Cop    YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
WR     YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
Tian   YYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGSTGLR 147
Wyeth  YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
Lister YYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGSTGLR 147
       **************:*************
```

F3L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 597-601, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
WR      MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Tian    MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Wyeth   MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
Lister  MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNSTILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKD 60
        ************************************************************

Cop     PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
WR      PVTWVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Tian    PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Wyeth   PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
Lister  PVTRVCLDLDIHSLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYTCINFILRDF 120
        *** ********************************************************

Cop     RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
WR      RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Tian    RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Wyeth   RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVP 180
Lister  RKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNFIAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVP 180
        **************************************************:*********

Cop     DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
WR      DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Tian    DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Wyeth   DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
Lister  DEDYVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRGINNVKWILDCTKIFHCDKQP 240
        ************************************************************

Cop     RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
WR      RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Tian    RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Wyeth   RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
Lister  RKSYKYPFIEYPMNMDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIAVNYISNNWI 300
        ************************************************************

Cop     PIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
WR      PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Tian    PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Wyeth   PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
Lister  PIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVAS 360
        ************:***********************************************

Cop     INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
WR      INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Tian    INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Wyeth   INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
Lister  INNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTYYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFY 420
        ************************************************************

Cop     CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
WR      CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Tian    CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Wyeth   CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
Lister  CESSNTWTLIDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYNHHTYSWNIWDGK 480
        ************************************ **********************
```

B14R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 602-605, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   ------------------------------------------------------------
WR    MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGSTAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNI 60
Tian  ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------


Cop   ------------------------------------------------------------
WR    SFKSINKVYGRYSAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIFTEGKINPLLDE 120
Tian  ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------


Cop   ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGELFNHASVK 57
WR    PLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 180
Tian  ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
Wyeth ---MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASVK 57
          : ********************************************: *******

Cop   ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLDAMFIDVHIPK 117
WR    ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPK 240
Tian  ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
Wyeth ESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDFMDAMFIDVHIPK 117
      ********************************************: ::* ********

Cop   FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
WR    FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 300
Tian  FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
Wyeth FKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAAAT 177
      ********************************* ************************

Cop   CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
WR    CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 345
Tian  CALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
Wyeth CALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC 222
      **********:*****.****************************
```

B15R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 606-610, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
WR      MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Tian    MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Wyeth   MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
Lister  MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIYWSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDD 60
        *************************:**********************************

Cop     AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
WR      AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Tian    AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Wyeth   AELVFIDIRELVKHMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
Lister  AELVFIDIRELVKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLCAYAATYWGGEDH 120
        *************:*********:************************************

Cop     PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
WR      PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Tian    PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Wyeth   PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
Lister  PTSNSLNALFVMLEMLNYVDYNIIFRRMN 149
        ****************************
```

B ORF E

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 611-612, соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
Tian MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGMVFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFL 60
     ************************************************************

Cop  LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91
Tian LIRYITTDDFCTIFDIIPRHIFYQLANVDEH 91
     *******************************
```

B16R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 613-617, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
WR      MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Tian    ------------------------------------MELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 24
Wyeth   MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
Lister  MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFMELENEPVILPCPQINTLSSGYNI 60
                                            ************************

Cop     LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
WR      LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Tian    LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVL 84
Wyeth   LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
Lister  LDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVS 120
        ************************************************************

Cop     ESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
WR      ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
Tian    ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 144
Wyeth   ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
Lister  ESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIIT 180
        *****:******************************************************

Cop     IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPTMQLPEGVVTSIGSNLTI 240
WR      IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Tian    IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 204
Wyeth   IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
Lister  IEDVRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTI 240
        ******************** ******************  *****:*:**********

Cop     ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
WR      ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Tian    ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 264
Wyeth   ACRVSLRPPTTDTDVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
Lister  ACRVSLRPPTTDADVFWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVK 300
        ************:******************:****************************

Cop     EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
WR      EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
Tian    EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSI- 289
Wyeth   EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
Lister  EEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT 326
        *************************
```

B ORF F

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 618-619, соответственно, в порядке появления)

```
Cop  MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIKSIFD 60
```

```
Tian MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILGHTISPVDLSFTICGYEIRSIFD 60
     ************************************************************:****

Cop  SETDTIVKFNDIMSQ 75
Tian SKTDTIVKFNDIMSQ 75
     *:**************
```

B17L

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 620-624, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
WR     MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
Tian   MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Wyeth  MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCAL 60
Lister MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCAL 60
       ************************************************************:*******

Cop    DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
WR     DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Tian   DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Wyeth  DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
Lister DSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNL 120
       ************************************************************

Cop    DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITPVE 180
WR     DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDITPVE 180
Tian   DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Wyeth  DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
Lister DKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIE 180
       ************************************************:**** :*

Cop    APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
WR     APLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Tian   APLSGNVLVYTFPNINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Wyeth  APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
Lister APLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPI 240
       *** *********:**********:***********************************

Cop    DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
WR     DICSCCSQYINYDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Tian   DICSCCSQYTNGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Wyeth  DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
Lister DICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQE 300
       ********* * ********************************************

Cop    HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
WR     HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Tian   HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Wyeth  HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
Lister HEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV 340
       ****************************************
```

B18R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 625-628, соответственно, в порядке появления)

```
Cop   MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTA 60
WR    MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
Tian  MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTA 60
Wyeth MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTA 60
      ************:****************************************: ******
```

```
Cop    LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHDVNVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
WR     LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Tian   LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
Wyeth  LHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKN 120
       **********************.*:************************************

Cop    HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
WR     HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Tian   HLLHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
Wyeth  HLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLA 180
       ** ************************************************************

Cop    HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
WR     HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Tian   HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
Wyeth  HVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKML 240
       ************************************************************

Cop    LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRMIVFEFIK 300
WR     LTFNPNFEICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
Tian   LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
Wyeth  LTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIK 300
       *******:****************************************************:*******

Cop    TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
WR     TYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
Tian   TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN 360
Wyeth  TYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN 360
       ********************:********************:******************

Cop    NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
WR     NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Tian   NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
Wyeth  NKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYC 420
       **** **************:****************************************

Cop    ILLDDTFYDRHVKNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
WR     ILLDDTFYNRHVRNRDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLSTVLDTTLYAV 480
Tian   ILLDDTFYDRHVKNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
Wyeth  ILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAV 480
       ********:***:**:*************************.**:***************

Cop    LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
WR     LRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Tian   LRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
Wyeth  LRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDK 540
       ******:******.************************************************

Cop    NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
WR     NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
Tian   NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
Wyeth  NCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV 574
       **********************************
```

B19R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 629-632, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
WR     MTMKMMVHIYFVSL--LLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 58
Tian   MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
Wyeth  MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGT 60
       **************  ******************************************
```

```
Cop    MNDMATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
WR     MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 118
Tian   MNDIAALGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
Wyeth  MNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANY 120
       ***:*:**************************************************

Cop    TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
WR     TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 178
Tian   TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
Wyeth  TSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAK 180
       ****************************:**************************

Cop    HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
WR     HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 238
Tian   HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
Wyeth  HYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSR 240
       *************************:**********************************

Cop    CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
WR     CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 298
Tian   CKILTVIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLIEWENPSGWLIGF 300
Wyeth  CKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN---------------------------------- 265
       ***************  :     .

Cop    DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
WR     DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 351
Tian   DFDVYSVLTSRGGITEATLYFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE 353
Wyeth  ------------------------------------------------------
```

B21R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 633-634, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
Wyeth  MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFRLFVECCDINKLVEGTTPLHCYLM 60
       ************************************************************

Cop    NEGFESSVLKNLLKEYVMNTFNVHDIHYTNI 91
Wyeth  NEGFESSVLKNLLKEYVMTSITQIFNS---- 87
       ******************.:::.
```

B22R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 635-637, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Wyeth   MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCAQFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 60
Lister  -------------------------------MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHC 29
                                       ** ***:**********************

Cop     LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Wyeth   LTEYILWVSHRWTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWDNIDNCVEIIKCFI 120
Lister  LTEYILWVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPWD---NCVEIIKCFI 86
        ****************:** ***************************   **********

Cop     RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Wyeth   RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 180
Lister  RNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK 146
        ************************************************************

Cop     Y 181
Wyeth   Y 181
```

```
Lister Y 147
         *
```

B23R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 638-639, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 60
Wyeth MIAFIIFREIGIISTRIAMDCT----CILCRLLDEDVTYKKIKLEIETCHNLSKHIDRRG 56
      ********************      *********************************

Cop    NNALHCYVSNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYVKSQIVHLLISS 120
Wyeth NNALHCYVFNKCDTDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIVHLLISS 116
      ******** *********************************.******************

Cop    YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPN 180
Wyeth YSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIVDKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTTPN 176
      ************************************************.************

Cop    PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 240
Wyeth PRPEVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHRESQSLSKDVIKCLINNN 236
      ************************************************************

Cop    VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 300
Wyeth VSIHGRDEGGSLPIQYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKRFRVT 296
      ************************************************************

Cop    PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 360
Wyeth PYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLIN 356
      ************************************************************

Cop    YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 386
Wyeth YLHYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC 382
      **************************
```

B24R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 640-641, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
Wyeth MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNIDMIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKR 60
      ********************************:***************************

Cop    LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
Wyeth LLEYGASVTTSRSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMIDAFNRDIRYLYPE 120
      ************************:*****::****************************

Cop    PLFACIRYALILDDDFPSKVSMISPVIIRN------------------------------ 150
Wyeth PLFACIRYALILDDDFPSKVKYDISGRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK 180
      ********************.       ::

Cop    ------------------
Wyeth RHRLRYAKNPTSNGTKKN 198
```

B25R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 642-644, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 60
WR     ----------------------------------------MDEIVRIVRDSMWYIPNVFM 20
```

```
Wyeth MSRINITKKIYCSVFLF--LFLSYISNYEKVNDEMYEMGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFM 58
                                                 ***** **************

Cop    DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 120
WR     DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 80
Wyeth DDGKNEGHVSVNNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLHCYTMNTRFNPS 118
      ************************************************************

Cop    VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYKF 180
WR     VLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHYQSITRSLIY---------------------------- 112
Wyeth VLKILLHHGMRNFDSKD---DHYQSITRSLIY---------------------------- 147
      *****************   .**   : *:

Cop    NGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHISTFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAII 240
WR     ------------------------------------------------------------
Wyeth ------------------------------------------------------------


Cop    DYGANINAVTHLPSTVYQT 259
WR     -------------------
Wyeth -------------------
```

B26R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 645-648, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
WR     -------------------MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 41
Wyeth  MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
Lister MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQK 60
                             .      ********************************

Cop    EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL----------------- 103
WR     EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 101
Wyeth  EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
Lister EEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPT 120
       ************************************     :

Cop    --------
WR     KDGIRLGV 109
Wyeth  KDGIRLGV 128
Lister KDGIRLGV 128
```

B27R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 649-652, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFS 60
WR     MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
Wyeth  MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLK--VPMIKSLFYKMSEFS 58
Lister MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVNDIIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPT 60
       ****************************************  :***********  :

Cop    PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 113
WR     TITT---------------------------------------------------- 64
Wyeth  PYDDYYVKKILAYCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSIIVT 111
Lister TITT---------------------------------------------------- 64
```

B28R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 643-655, соответственно, в порядке появления)

```
Cop    MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
WR     MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEYKRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQC 60
Wyeth ----------------------MHHPMESVKTTN--TNAIICV---REHTLPDYANTQC 32
                             * * :.  . *  ..  :*     .:   . :****

Cop    TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
WR     TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 120
Wyeth TPCGSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKDHPDARHVFPKQN 92
      ***************************** ******************************

Cop    VE 122
WR     VE 122
Wyeth V- 93
       *
```

C23L/B29R

CLUSTAL O(1.2.4) множественное выравнивание последовательностей (SEQ ID NO 656-660, соответственно, в порядке появления)

```
Cop     --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
WR      --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
Tian    --------------MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 46
Wyeth   --------------MHVPASLQQ---SSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 43
Lister MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKI 60
                      :******   **********************************

Cop     CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
WR      CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
Tian    CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 106
Wyeth   CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 103
Lister CQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSIS 120
       ****************************** ****************************

Cop     ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
WR      ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Tian    ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 166
Wyeth   ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 163
Lister ESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPV 180
       ****************************:*********************************

Cop     LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
WR      LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Tian    LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 226
Wyeth   LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 223
Lister LGSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVDGSASE 240
       ************************************************************

Cop     GATDDTSLIDSTKLKACV 244
WR      GATDDTSLIDSTKLKACV 244
Tian    GATDDTSLIDSTKLKACV 244
Wyeth   GATDDTSLIDSTKLKACV 241
Lister GATDDTSLIDSTKLKACV 258
       ******************
```

Анализы для измерения характеристик вирусов

Известные в данной области анализы для измерения распространения опухоли и вирулентности вируса включают, без ограничения указанным, измерение размера бляшек,

анализ образования синцитий и/или кометный анализ (EEV). Анализы, известные в данной области для измерения иммуностимулирующей активности вируса, включают, помимо прочего, активацию NK (измеренную в% экспрессии CD69), дегрануляцию NK (измеренную в кратном увеличении CD107a) и/или анализы праймирования Т-клеток. Анализы, известные в данной области для измерения селективности вируса, включают, без ограничения указанным, поражения оспой на хвосте, биораспределение и/или измерения массы тела.

Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов

Примеры белков, кодируемых генами ортопоксвирусов, описанными в этом раскрытии, воспроизводятся ниже в таблицах 31-40. Используемый ниже термин «местоположение» относится к местоположению гена по отношению к удаленным нуклеиновым кислотам в примерных ортопоксвирусных векторах, описанных в данном документе. Для различных генов предоставляется информация об аминокислотных последовательностях и идентификационные номера белков.

Таблица 31. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Copenhagen, удаленных в векторе CopMD5p

SEQ ID NO.	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:23	C2L (26% 5')	AAA47999.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:24	C1L	AAA48000.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDC NKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKM TEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCR NSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKE LMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:25	N1L	AAA48001.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:26	N2L	AAA48002.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILNRFLTMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQ HHTIDLFKKIKRTPYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSILN KYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID	M1L	AAA48003.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL	Внутрен-

NO:27			SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPS ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKA STISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLIN KLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQY DSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAV LSEYETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRL NNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDKLDKSIII PFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGV SYEVFDDYF	няя делеция
SEQ ID NO:28	M2L	AAA48004.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:29	HR/K1L	AAA48005.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGMDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHTTIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSVNLENVLLDDAEITKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:30	SPI-3/K2L	AAA48006.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPLYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSG MSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDIT KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDE EYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAK LDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMM APSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDIT GFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:31	K ORF A	AAA48007.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAHHIIFFVIDCDCISLQFS NYVHHGNRFRTVLISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSI NDCP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:32	K ORF B	AAA48008.1	MGTVFVPYLLVKLALRVLVISNGYCHVPLKYIVLM IAHRVLLSSILESTTLDIPDLRSTIELILLTASRLKFNL YRPNL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:33	K3L	AAA48009.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPH SEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:34	K4L	AAA48010.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNIDIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутренняя делеция
SEQ ID	K5L	AAA48011.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSRLN	Внутрен-

NO:35			LLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDKVYKY QYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTPR LSYSREQTMRLVMFQVHIISCNMQIVIE	няя делеция
SEQ ID NO:36	K6L	AAA48012.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:37	K7R	AAA48013.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:38	F1L	AAA48014.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:39	DUT/F2 L	AAA48015.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:40	F3L (75% 3')	AAA48016.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYATGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRGSYIDTIEVY NHHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 32. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Western Reserve, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
SEQ ID NO:41	VACWR 026 (26% 5')	AAO89305.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHENVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:42	VACWR 027	AAO89306.1	MVKNNKIQKNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNL TDDEFKCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEE YPDDCNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFA ILDKMTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDS YRTRAINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPY	Внутренняя делеция

			NRFFCRNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDR RKFKKELMSK	
SEQ ID NO:43	VACWR 028	AAO89307.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDNFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:44	VACWR 029	AAO89308.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPN QHHTIDLFKRIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFINYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:45	VACWR 030	AAO89309.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPS ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKA STISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLIN KLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQY DSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAV LSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRL NNPVILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIII PFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGV SYEVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:46	VACWR 031	AAO89310.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYSMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:47	VACWR 032	AAO89311.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:48	SPI-3	AAO89312.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRSG MSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDIT KTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDE EYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAK LDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMM APSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDIT GFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:49	VACWR 034	AAO89313.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPH FEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:50	VACWR 035	AAO89314.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNKIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA	Внутренняя делеция

			GNILFWPYIEDELRRAAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CRLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	
SEQ ID NO:51	VACWR 036	AAO89315.1	MQHANCNREIKIYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKE IETWIFNRVK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:52	VACWR 037	AAO89316.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMIL MSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCP ESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKA TNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:53	VACWR 038	AAO89317.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:54	VACWR 039	AAO89318.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:55	VACWR 040	AAO89319.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVETIKMFTLLSH TICDDYFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:56	DUT	AAO89320.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPYAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:57	VACWR 042 (75% 3')	AAO89321.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTWVCLDLDIH SLTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIY TCINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKN FIAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDED YVVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPR GINNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMN MDQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNA IAVNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVG GLPNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVA SINNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPST YYPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTL IDDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVY NHHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 33. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Tian Tan, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	АК последовательность	Расположение
SEQ ID NO:58	TC2L (26% 5')	AAF33878.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYIRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKQY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY	Внутренняя делеция

			MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	
SEQ ID NO:59	TC1L	AAF33879.1	MVKNNKISNSCRMIMSTDPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDC NKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDKM TEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCR NSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKE LMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:60	TN1L	AAF33880.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:61	TN2L	AAF33881.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPYIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLMMNKDELNNT QCHIIKNL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:62	TM1L	AAF33882.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPS ERVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKA STISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNV DIIDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLIN KLLSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQY DSTDFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAV LSEYETMVDYLLFNHFSVDFVVNGHTCMSECVRL NNPVILSKLMLHNLTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIII PFIAYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGV SYEVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:63	TM2L	AAF33883.1	MSSSTRLPVLVLAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSES YIDRNANIVLTGYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGV GKDNKLSVLLFTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCG TTKYDSDLPESIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPT KINPHYLHPKDKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELN QCLLDIKELSYDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:64	TK1L	AAF33884.1	MLQALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHV EYKSDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVN CVKKN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:65	TK2L	AAF33885.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNSGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTVDKHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:66	TK3L	AAF33886.1	MIALLILSLACSASAYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDN IVFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKR DLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTV CIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRDAVNKINSIVERRS GMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGTWQYPFDI TKTRNASFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDD EEYDMVRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAA KDYWSFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMM APSMFNPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDE QGTVAEASTIMVATARSSPEELEFNTPFVFIIRHDIT GFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:67	ORFR	AAF33887.1	MGHIITYCQVHTNISILIRKAYHIIFFVIDCDCISLQFS NYVHHGNRFRTVLISKTSIACFSDIKRILPCTFKIYSI NDCP	
SEQ ID NO:68	TK4L	AAF33888.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYEKDYALYIYLFDYPH SEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR	Внутренняя

			VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	делеция
SEQ ID NO:69	TK6L	AAF33889.1	MTLVQHVVTIKSTYWVIPWELASYDNPNLFTAMIL MSPLVNADAVSKLNLLAAKLMGTITLNAPVGKLCP ESVSRDMDKVYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKA TNKVRKIISKINTPRLSYSREQTIRLAMF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:70	TK8R	AAF33890.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:71	TF1L	AAF33891.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDR DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:72	TF2L	AAF33892.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTDRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:73	TF3L (75% 3')	AAF33893.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция
	TK5L			
	ORFR			
	TK7L			

Таблица 34. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Wyeth, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:74	VAC_DPP20_035 (26% 5')	AEY74729.1	MESVTFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQEHHIND EVIILNGINYHAFESLLDYMRWKKINITINNVEMILV AAVIIDVTPVVDLCVKTMIHNINSTNCIRMFNFSKR YGIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTT ILSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINIL HPKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNI VVIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNAN VLHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLETKKWKTVT NMSSLKSEVSTCVNNGKLYVIGGLEFSISTGVAEYL KHGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGV YTTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVY AVEYDGDIYAITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETHKSLPSFLSNCEK QFLQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:75	VAC_DPP10_036	AEY74730.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDRDYTSITKETLVSEIVEEYPDD CNKILAIIFLVLDKDIDVDIKTKLKPKPAVRFAILDK	Внутренняя делеция

			MTEDIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTR AINKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFC RNSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKK ELMSK	
SEQ ID NO:76	N1L	AEY74731.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:77	VAC_DPP11_038	AEY74732.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIID CINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNTQ CHIIKEFMTYEQMAIDHYGGYVNAILYQIRKRPNQ HHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:78	VAC_DPP11_039	AEY74733.1	MLHNPTSETMYLTMNAIKKDKLDKSIIIPFIAYFVL MHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSYEVFDD YF	Отсутствует
SEQ ID NO:79	VAC_DPP12_040	AEY74734.1	MSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKASTISWM MKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKYVDIIDLLLP STDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSLAHLINKLLSTSN VITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDFKMAVE VGSIKCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSEYKTMVDY LLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVKLNNRHFIEADVT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:80	VAC_DPP12_041	AEY74735.1	MIFVIESKLLQIYRNRNRNINFYTTMDNIMSAEYYL SLYAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYC GIKGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASK INNNRIVAMLLTHGADPNACDKHNKTPLYYLSGTD DEVIERINLLVQYGAKINN	Отсутствует
SEQ ID NO:81	VAC_DPP12_042	AEY74736.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:82	VAC_DPP10_043	AEY74737.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDTFKADVHGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELRLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:83	VAC_DPP20_044	AEY74738.1	MIALLILSLTCSVSTYRLQGFTNAGIVAYKNIQDDNI VFSPFGYSFSMFMSLLPASGNTRIELLKTMDLRKRD LGPAFTELISGLAKLKTSKYTYTDLTYQSFVDNTVC IKPSYYQQYHRLNFRRDAVNKINSIVERRSGMSNV VDSNMLDNNTLWAIINTIYFKGIWQYPFDITKTRNA SFTNKYGTKTVPMMNVVTKLQGNTITIDDKEYDM VRLPYKDANISMYLAIGDNMTHFTDSITAAKLDYW SFQLGNKVYNLKLPKFSIENKRDIKSIAEMMAPSMF NPDNASFKHMTRDPLYIYKMFQNAKIDVDEQGTV AEASTIMVATARSSPEKLEFNTPFVFIIRHDITGFILF MGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:84	VAC_DPP10_045	AEY74739.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPH FEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:85	K4L	AEY74740.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW	Внутренняя делеция

			KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	
SEQ ID NO:86	VAC_DPP20_047	AEY74741.1	MGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADAVSKL NLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDKVYK YQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISKINTP PTLILQGTNNEISDVLGAYYFMQHANCNREIKIYEG AKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:87	List034/VAC_DPP20_048	AEY74742.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:88	K7R/VAC_DPP20_49	AEY74743.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:89	LIVPclone14_046/VAC_DPP20_047	AEY74744.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITKLGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:90	F2L/VAC_DPP20_051	AEY74745.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKICYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:91	F3L (75% 3')	AEY74746.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSMKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 35. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Lister, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD5p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:92	List023 (26% 5')	ABD52473.1	MESVIFSINGEIIQVNKEIITASPYNFFKRIQDHHLKD EAIILNGINYHAFESLLDYMRWKKINITINNVEMILV AAIIIDVPPVVDLCVKTMIHNINFTNCIRMFNFSKRY GIKKLYNASMSEIINNITAVTSDPEFGKLSKDELTTI LSHEDVNVNHEDVTAMILLKWIHKNPNDVDIINILH PKFMTNTMRNAISLLGLTISKSTKPVTRNGIKHNIV VIKNSDYISTITHYSPRTEYWTIVGNTDRQFYNANV LHNCLYIIGGMINNRHVYSVSRVDLKTKKWKTVTN MSSLKSEVSTCVNDGKLYVIGGLEFSISTGVAEYLK HGTSKWIRLPNLITPRYSGASVFVNDDIYVMGGVY	Внутренняя делеция

			TTYEKYVVLNDVECFTKNRWIKKSPMPRHHSIVYA VEYDGDIYVITGITHETRNYLYKYIVKEDKWIELY MYFNHVGKMFVCSCGDYILIIADAKYEYYPKSNT WNLFDMSTRNIEYYDMFTKDETPKCNVTHKSLPSF LSNCEKQFLQ	
SEQ ID NO:93	C1L/List 024	ABD52474.1	MVKNNKISNSCRMIMSTNPNNILMRHLKNLTDDEF KCIIHRSSDFLYLSDSDYTSITKETLVSEIVEEYPDDC NKILAIIFLVLDKDIDVDIETKLKPKPAVRFAILDKM TADIKLTDLVRHYFRYIEQDIPLGPLFKKIDSYRTRA INKYSKELGLATEYFNKYGHLMFYTLPIPYNRFFCR NSIGFLAVLSPTIGHVKAFYKFIEYVSIDDRRKFKKE LMSK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:94	N1L/List 025	ABD52475.1	MRTLLIRYILWRNDNDQTYYNDDFKKLMLLDELV DDGDVCTLIKNMRMTLSDGPLLDRLNQPVNNIEDA KRMIAISAKVARDIGERSEIRWEESFTILFRMIETYF DDLMIDLYGEK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:95	List026	ABD52476.1	MTSSAMDNNEPKVLEMVYDATILPEGSSMDPNIM DCINRHINMCIQRTYSSSIIAILDRFLTMNKDELNNT QCHIIKEFMTYEQMAIDHYGEYVNAILYQIRKRPNQ HHTIDLFKKIKRTRYDTFKVDPVEFVKKVIGFVSIL NKYKPVYSYVLYENVLYDEFKCFIDYVETKYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:96	List027	ABD52477.1	MIFVIESKLLQIYRNRNINFYTTMDNIMSAEYYLSL YAKYNSKNLDVFRNMLQAIEPSGNNYHILHAYCGI KGLDERFVEELLHRGYSPNETDDDGNYPLHIASKIN NNRIVAMLLTHGADPNACDKQHKTPLYYLSGTDD EVIERINLLVQYGAKINNSVDEEGCGPLLACTDPSE RVFKKIMSIGFEARIVDKFGKNHIHRHLMSDNPKAS TISWMMKLGISPSKPDHDGNTPLHIVCSKTVKNVDI IDLLLPSTDVNKQNKFGDSPLTLLIKTLSPAHLINKL LSTSNVITDQTVNICIFYDRDDVLEIINDKGKQYDST DFKMAVEVGSIRCVKYLLDNDIICEDAMYYAVLSE YETMVDYLLFNHFSVDSVVNGHTCMSECVRLNNP VILSKLMLHNPTSETMYLTMKAIEKDRLDKSIIIPFI AYFVLMHPDFCKNRRYFTSYKRFVTDYVHEGVSY EVFDDYF	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:97	List028	ABD52478.1	MVYKLVLLFCIASLGYSVEYKNTICPPRQDYRYWY FAAELTIGVNYDINSTIIGECHMSESYIDRNANIVLT GYGLEINMTIMDTDQRFVAAAEGVGKDNKLSVLL FTTQRLDKVHHNISVTITCMEMNCGTTKYDSDLPE SIHKSSSCDITINGSCVTCVNLETDPTKINPHYLHPK DKYLYHNSEYGMRGSYGVTFIDELNQCLLDIKELS YDICYRE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:98	K1L/List 029	ABD52479.1	MDLSRINTWKSKQLKSFLSSKDAFKADINGHSALY YAIADNNVRLVCTLLNAGALKNLLENEFPLHQAAT LEDTKIVKILLFSGLDDSQFDDKGNTALYYAVDSG NMQTVKLFVKKNWRLMFYGKTGWKTSFYHAVM LNDVSIVSYFLSEIPSTFDLAILLSCIHITIKNGHVDM MILLLDYMTSTNTNNSLLFIPDIKLAIDNKDIEMLQ ALFKYDINIYSANLENVLLDDAEIAKMIIEKHVEYK SDSYTKDLDIVKNNKLDEIISKNKELKLMYVNCVK KN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:99	List030	ABD52480.1	IELLKTMDLRKRDLGPAFTELISGLAKLKTSKYTYT DLTYQSFVDNTVCIKPSYYQQYHRFGLYRLNFRRD AVNKINSIVERRSGMSNVVDSNMLDNNTLWAIINTI YFKGIWQYPFDITKTRNASFTNKYGTKTVPMMNV VTKLQGNTITIDDEEYDMVRLPYKDANISMYLAIG DNMTHFTDSITAAKLDYWSSQLGNKVYNLKLPKFS IENKRDIKSIAEMMAPSMFNPDNASFKHMTRDPLYI YKMFQNAKIDVDEQGTVAEASTIMVATARSSPEKL EFNTPFVFIIRHDITGFILFMGKVESP	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:100	K3L/List 031	ABD52483.1	MLAFCYSLPNAGDVIKGRVYENDYALYIYLFDYPH SEAILAESVKMHMDRYVEYRDKLVGKTVKVKVIR	Внутренняя

			VDYTKGYIDVNYKRMCRHQ	делеция
SEQ ID NO:101	K4L/List 032	ABD52484.1	MNPDNTIAVITETIPIGMQFDKVYLSTFNMWREILS NTTKTLDISSFYWSLSDEVGTNFGTIILNEIVQLPKR GVRVRVAVNKSNKPLKDVERLQMAGVEVRYIDIT NILGGVLHTKFWISDNTHIYLGSANMDWRSLTQVK ELGIAIFNNRNLAADLTQIFEVYWYLGVNNLPYNW KNFYPSYYNTDHPLSINVSGVPHSVFIASAPQQLCT MERTNDLTALLSCIRNASKFVYVSVMNFIPIIYSKA GKILFWPYIEDELRRSAIDRQVSVKLLISCWQRSSFI MRNFLRSIAMLKSKNINIEVKLFIVPDADPPIPYSRV NHAKYMVTDKTAYIGTSNWTGNYFTDTCGASINIT PDDGLGLRQQLEDIFMRDWNSKYSYELYDTSPTKR CKLLKNMKQCTNDIYCDEIQPEKEIPEYSLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:102	List033	ABD52485.1	MGHSMGATISILASYDNPNLFTAMILMSPLVNADA VSRLNLLAAKLMGTITPNAPVGKLCPESVSRDMDK VYKYQYDPLINHEKIKAGFASQVLKATNKVRKIISK INTPPTLILQGTNNKISDVLGAYYFMQHANCNREIK IYEGAKHHLHKETDEVKKSVMKEIETWIFNRVK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:103	List034	ABD52486.1	MSANCMFNLDNDYIYWKPITYPKALVFISHGAGKH SGRYDELAENISSLGILVFSHDHIGHGRSNGEKMMI DDFGTARGNY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:104	K7R/List 035	ABD52487.1	MATKLDYEDAVFYFVDDDKICSRDSIIDLIDEYITW RNHVIVFNKDITSCGRLYKELMKFDDVAIRYYGID KINEIVEAMSEGDHYINFTKVHDQESLFATIGICAKI TEHWGYKKISESRFQSLGNITDLMTDDNINILILFLE KKLN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:105	F1L/List 036	ABD52489.1	MLSMFMCNNIVDYVDDIDNGIVQDIEDEASNNVDH DYVYPLPENMVYRFDKSTNILDYLSTERDHVMMA VRYYMSKQRLDDLYRQLPTKTRSYIDIINIYCDKVS NDYNRDMNIMYDMASTKSFTVYDINNEVNTILMD NKGLGVRLATISFITELGRRCMNPVKTIKMFTLLSH TICDDCFVDYITDISPPDNTIPNTSTREYLKLIGITAI MFATYKTLKYMIG	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:106	List037	ABD52490.1	MFNMNINSPVRFVKETNRAKSPTRQSPGAAGYDLY SAYDYTIPPGERQLIKTDISMSMPKFCYGRIAPRSGL SLKGIDIGGGVIDEDYRGNIGVILINNGKCTFNVNT GDRIAQLIYQRIYYPELEEVQSLDSTNRGDQGFGST GLR	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:107	List038 (75% 3')	ABD52491.1	MPIFVNTVYCKNILALSMTKKFKTIIDAIGGNIIVNS TILKKLSPYFRTHLRQKYTKNKDPVTRVCLDLDIHS LTSIVIYSYTGKVYIDSHNVVNLLRASILTSVEFIIYT CINFILRDFRKEYCVECYMMGIEYGLSNLLCHTKNF IAKHFLELEDDIIDNFDYLSIKLILESDELNVPDEDY VVDFVIKWYIKRRNKLGNLLLLIKNVIRSNYLSPRG INNVKWILDCTKIFHCDKQPRKSYKYPFIEYPMNM DQIIDIFHMCTSTHVGEVVYLIGGWMNNEIHNNAIA VNYISNNWIPIPPMNSPRLYASGIPANNKLYVVGGL PNPTSVERWFHGDAAWVNMPSLLKPRCNPAVASI NNVIYVMGGHSETDTTTEYLLPNHDQWQFGPSTY YPHYKSCALVFGRRLFLVGRNAEFYCESSNTWTLI DDPIYPRDNPELIIVDNKLLLIGGFYRESYIDTIEVYN HHTYSWNIWDGK	Внутренняя делеция

Таблица 36. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Copenhagen, удаленных в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:108	B14R (41% 3')	AAA48211.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGELFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCNS LDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFGS TGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAAA	Внутренняя делеция

			ATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILFV GRYCSPTTNC	
SEQ ID NO:109	B15R	AAA48212.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:110	B ORF E	AAA48213.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGM VFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTI FDIIPRHIFYQLANVDEH	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:111	B16R	AAA48214.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNASECIDKGXYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDFISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIHPT MQLPEGVVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWIS NGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRL NINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:112	B ORF F	AAA48215.1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILG HTISPVDLSFTICGYEIKSIFDSETDTIVKFNDIMSQ	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:113	B17L	AAA48216.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:114	B18R	AAA48217.1	MSRRLIYVLNINRKSTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRQHVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHDVNVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLSHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRMIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYT RYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYDRHVKN RDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKL STVLDTTLYAVLRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKS FKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:115	B19R	AAA48218.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFF NKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDMATLGE PFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQ VSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNG DCVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYC GILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELII HNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILT VIPSQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLI DDVLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATL YFENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:116	B20R	AAA48219.1	MDEDTRLSRYLYLTDREHINVDSIKQLCKISDPNAC YRCGCTALHEYFYNYRSVNGKYKYRYNGYYQYY SSSDYENYNEYYYDDYDRTGMNSESDSESDNISIKT EYENEYEFYDETQDQSTQHNDL	Внутренняя делеция

SEQ ID NO:117	B21R	AAA48220.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFR LFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLL KEYVMNTFNVHDIHYTNI	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:118	B22R	AAA48221.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCA QFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHR WTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPW DNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIV SGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK Y	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:119	B23R	AAA48222.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDYCGRECTILCRLLDEDVT YKKIKLEIETCHNLSKHIDRRGNNALHCYVSNKCD TDIKIVRLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGAYSKHRYV KSQIVHLLISSYSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLL KYLIVDKRIRPSKNTNYAINGLGLVDIYVTTPNPRP EVLLWLLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHY YISSHRESQSLSKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPI QYYWSFSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAY YLNKRFRVTPYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSI TSYDSREYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLINYL HYGDMVVRCMLDNGQQLSSARLLC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:120	B24R	AAA48223.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDDID MIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKRLLEYGASVTTS RSIINTAIQKSSYQRENKTRIVDLLLSYHPTLETMID AFNRDIRYLYPEPLFACIRYALILDDDFPSKVSMISP VIIRN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:121	B ORF G	AAA48224.1	MRRCIHIKERKIHMTNIVDRNVTFILTVVHKYVRYV PHTVANDAHNLVHLAHLIHFIIYFFIIRDVRKKKKK KKKNRTIYFFSNVYARHIK	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:122	B25R	AAA48225.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLFLSYISNYEKVNDEMYE MGEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSV NNVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNS PLHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGH HYLIHSLSIDNKIFDILTDTIDDFSKSSDLLLCYLRYK FNGSLNYYVLYKGSDPNCADEDELTSLHYYCKHIS TFYKSNYYKLSHTKMRAEKRFIYAIIDYGANINAVT HLPSTVYQT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:123	B26R	AAA48226.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYIYRLSKL	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:124	B27R	AAA48227.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILA YCLLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKID SIIVT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:125	B28R	AAA48228.1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEY KRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRN NHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNALPDIIVFSKD HPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:126	C23L/B29R (44% 5')	AAA48229.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITREEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция

Таблица 37. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Western Reserve, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:127	SPI-2/B13R/ VACWR	AAO89474.1	MDIFREIASSMKGENVFISPASISSVLTILYYGANGS TAEQLSKYVEKEENMDKVSAQNISFKSINKVYGRY SAVFKDSFLRKIGDKFQTVDFTDCRTIDAINKCVDIF	Внутренняя делеция

	195 (26% 3')		TEGKINPLLDEPLSPDTCLLAISAVYFKAKWLTPFE KEFTSDYPFYVSPTEMVDVSMMSMYGKAFNHASV KESFGNFSIIELPYVGDTSMMVILPDKIDGLESIEQN LTDTNFKKWCNSLEATFIDVHIPKFKVTGSYNLVD TLVKSGLTEVFGSTGDYSNMCNSDVSVDAMIHKT YIDVNEEYTEAAAATCALVSDCASTITNEFCVDHPF IYVIRHVDGKILFVGRYCSPTTNC	
SEQ ID NO:128	VACWR 196	AAO89475.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVRQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:129	VACWR 197	AAO89476.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPST MQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISN GMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLN INPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:130	VACWR 198	AAO89477.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLKTDI TPVEAPLPGNVLVYTFPDINKRIPGYIHLNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYIN YDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFT YFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVG VNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:131	VACWR 199	AAO89478.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLLHRDYSNLLLEYIKSRYML LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFEIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNIDIYT RYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRN RDSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHKETILLKLS TVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLTELKKYNNDKSF KIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:132	B18R/VACWR200	AAO89479.1	MTMKMMVHIYFVSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNK MRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIAALGEPFS AKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSN KRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCV QGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILY AKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHNPE LEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQ DHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDDVLI EWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYFENV TEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:133	VACWR 201	AAO89480.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQSTENTSIDTTVTINIIYL AIMKIIMNIIMMIMIELV	Отсутствует
SEQ ID NO:134	VACWR 202	AAO89481.1	MNSESDNISIKTEYEFYDETQDQSTQLVGYDIKLKT NEDDFMAMIDQWVSMII	Отсутствует
SEQ ID	VACWR	AAO89482.1	MEMYPRHRYSKHSVFKGFSDKVRKNDLDMNVVK	Внутрен-

NO:135	203		ELLSNGASLTIKDSSNKDPITVYFRRTIMNLEMIDER KYIVHSYLKNYKNFDYPFFRKLVLTNKHCLNNYY NISDSKYGTPLHILASNKKLITPNYMKLLVYNGNDI NARGEDTQMRTPLHKYLCKFVYHNIEYGIRYYNEK IIDAFIELGADLTIPNDDGMIPVVYCIHSNAEYGYNN ITNIKIIRKLLNLSRRASHNLFRDRVMHDYISNTYID LECLDIIRSLDGFDINGYFEGRTPLHCAIQHNFTQIA KYLLDRGADIVVPNTLIIHQYIQ	няя делеция
SEQ ID NO: 677 и 136	VACWR 204	AAO89483.1	MLNFSLCLYPVFILNKLVLRTQSIILHTINNASIKNR \\\\\\ и \\\\\\ MEEDTNISNKVIRYNTVNNIWETLPNFWTGTINPGV VSHKDDIYVVCDIKDEKNVKTCIFRYNTNTYNGWE LVTTTESRLSALHTILYNNTIMMLHCYESYMLQDT FNVYTREWNHMCHQHSNSYIMYNILPIY	Отсут-ствует
SEQ ID NO:137	SPI-1/VAC WR205	AAO89484.1	MDIFKELILKHTDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGST AEQLSKYIENMNENTPDDNNDMDVDIPYCATLAT ANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNANQTK ELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVVSAVH FKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDMMVST ENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIILPDDIE GIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMPKFKVE MTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMCNETITV EKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFSMVYRT KVYINHPFMYMIKDNTGRILFIGKYCYPQ	Внешняя делеция
SEQ ID NO:138	C13L/V ACWR2 06	AAO89485.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPISEDKSFNSVE VLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLS TPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKM SILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAY YRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLP AYYRNGVDG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:139	VACWR 207	AAO89486.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCTHIFCITCINIWHKTRRET GASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:140	p28/VA CWR208	AAO89487.1	MEFDPAKINTSSIDHVTILQYIDEPNDIRLTVCIIRNI NNITYYINITKINTHLANQFRAWKKRIAGRDYMTN LSRDTGIQQSKLTETIRNCQKNRNIYGLYIHYNLVIN VVIDWITDVIVQSILRGLVNWYIANNTYTPNTPNNT TTISELDIIKILDKYEDVYRVSKEKECGICYEVVYSK R	Внешняя делеция
SEQ ID NO:141	C10L/V ACWR2 09	AAO89488.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDS DSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDSTIT FMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSMTTIHYNDDVDIDIHTD KNGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLL VNNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEAREL FSLTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTEDDYKF LSRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVT RFYFNMPK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:142	VGF-1/VAC WR210	AAO89489.1	MSMKYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTSPEITNAT TDIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCS HGYTGIRCQHVVLVDYQRSENPNTTTSYIPSPGIML VLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTKLPIQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:143	VACWR 211	AAO89490.1	MDEIVRIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVNNV CHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSPLH CYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDEKGHHY QSITRSLIY	Внутрен-няя делеция
SEQ ID NO:144	C20L/V ACWR2 12	AAO89491.1	MLFYLEEPIRGYVIILIVHPSWNDCATGHILIMLLN WHEQKEEGQHLLYLFIKHNQGYTLNILRYLLDRFD IQKDEYYNTAFQNCNNNVASYIGYDINLPTKDGIRL GV	Внутрен-няя делеция
SEQ ID NO:145	VACWR 213	AAO89492.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	Внутрен-няя

				делеция
SEQ ID NO:146	VACWR 214	AAO89493.1	MYDDLIEQCHLSMERKSKLVDKALNKLESTIGQSR LSYLPPEIMRNII	Внешняя делеция
SEQ ID NO:147	B28R/V ACWR2 15	AAO89494.1	MKSVLYSYILFLSCIIINGRDIAPHAPSDGKCKDNEY KRHNLCPGTYASRLCDSKTNTQCTPCGSGTFTSRN NHLPACLSCNGRRDRVTRLTIESVNALPDIIVFSKD HPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:148	VACWR 216	AAO89495.1	MDSLRPVVVVNWIQINFHIDIVKGITGYGFAFICGR DGVRICSETTRRTDDVSGYSVSYSTFCLGNTCLASG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:149	VACWR 217	AAO89496.1	MWKLICIQLTTTTGLSESISTSELTITMNHKDCNPVF REEYFSVLNKVATSGFFTGERCAL	Внешняя делеция
SEQ ID NO:150	B29R/V ACWR2 18 (44% 5')	AAO89497.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция

Таблица 38. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Tian Tan, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:151	TF3L (41% 3')	AAF34083.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDF MDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFG STGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAA AATCALVSDCASTITNEFCVDHPFIYVIRHVDGKILF VGRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:152	TB15R	AAF34084.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:153	ORFL	AAF34085.1	MYNSSIHTPEYDVIIHVIEHLKHHKQCVQTVTSGM VFTSPVSSSICTKSDDGRNLSDGFLLIRYITTDDFCTI FDIIPRHIFYQLANVDEH	
SEQ ID NO:154	TB16R	AAF34086.1	MELENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADN DRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDM MSLNLTIVSVLESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNI NAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIED VRKNDAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRD KIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADV FWISNGMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVI TSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:155	ORFL	AAF34087.1	MVIIPGVRCLSLLFLRRRCPLHIISAFTLLAINALILG HTISPVDLSFTICGYEIRSIFDSKTDTIVKFNDIMSQ	
SEQ ID NO:156	TB17L	AAF34088.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TQIEAPLSGNVLVYTFPNINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NGDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:157	TB18R	AAF34089.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTS TELDFVVKNYDLNRRHPVTGYTALHCYLYNNYFT NDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNI SHDVVIDMIDKDKNHLLHRDYSNLLLEYIKSRYML	Внутренняя делеция

			LKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYL CLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNAL DNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKIC NNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEM PIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYT RYEGKTLLHVACEYNNTQVIDYLIRINGDINALTDN NKHATQLIIDNKENSPYTINCLLYILRYIVDKNVIRS LVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYDRHVKN RNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKL STVLDTTLYAVLRCHNSRKLRRYLTELKKYNNDKS FKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTD KNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	
SEQ ID NO:158	TB19R	AAF34090.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFF NKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIAALGEP FSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQV SNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGD CVQGIVRSHIKKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGI LYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKELIIHN PELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIP SQDHRFKLILDPKINVTIGEPANITCTAVSTSLLIDD VLIEWENPSGWLIGFDFDVYSVLTSRGGITEATLYF ENVTEEYIGNTYKCRGHNYYFEKTLTTTVVLE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:159	ORFR	AAF34091.1	MHVIDVDVRLYMSTFIIIDQSTENTSIDTTVTINIIYL AIMKIIMNIIMMIMIELV	
SEQ ID NO:160	TB21R	AAF34092.1	LKNVECVDIDSTITFMKYDPNDDNKRTCSNWVPLT NNYMEYCLVIYLETPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDI MFAKTLDFKSTKVLTGRKTIAVLDISVSYNRSMTTI HYNDDVDIDIHTDKNGKELCYCYITIDDHYLVDVE TIGVIVNRSGKCLLVNNHLGIGIVKDKRISDSFGDV CMDTIFDFSEARELFSLTNDDNRNIAWDTDKLDDD TDIWTPVTENDYKFLSRLVLYAKSQSDTVFDYYVL TGDTEPPTVFIFKVTRFYFNMPK	
SEQ ID NO:161	TB22L	AAF34093.1	MYCRCSHGYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYI PSPGIMLVLVGIIIITCCLLSVYRFTRRTKLPLQDMV VP	
SEQ ID NO:162	TB23R (44% 5')	AAF34094.1	MHVPASLQQSSSSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTK QDQTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSV EDVDPPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESAD GNTVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCE VSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIG STIVDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKY VDGSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция
	TB20R			
	ORFL			

Таблица 39. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Wyeth, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Ген	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:163	VAC_DPP20_207	AEY74905.1	MNHCLLAISAVYFKAKWLTPFEKEFTSDYPFYVSP TEMVDVSMMSMYGKAFNHASVKESFGNFSIIELPY VGDTSMMVILPDKIDGLESIEQNLTDTNFKKWCDF MDAMFIDVHIPKFKVTGSYNLVDTLVKSGLTEVFG STGDYSNMCNLDVSVDAMIHKTYIDVNEEYTEAA AATCALVSDCASTVTNEFCADHPFIYVIRHVDGKIL FVGRYCSPTTNC	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:164	VAC_DPP10_208	AEY74906.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKHMPWDDVKDCAEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID	VAC_D	AEY74907.1	MSILPVIFLSIFFYSSFVQTFNASECIDKGQYFASFME	Внутрен-

NO:165	PP12_209		LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRIIPIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLNLTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIASNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKNDAGYYTCVLEYIYGGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPSTMQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDTDVFWISNGMYYEEDDGDGDGRISVANKIYMTDKRRVITSRLNINPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	няя делеция
SEQ ID NO:166	VAC_DPP20_210	AEY74908.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEYYSAEKYMCRYTTLNHNCVNVRRCALDSKLLHDIITNCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSVLYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCADHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDITQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDGMIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYTNDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARFTYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIVGVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:167	VAC_DPP20_211	AEY74909.1	MSRRLIYVLNINRESTHKIQENEIYTYFSHCNIDHTSTELDFVVKNYDLNRRQPVTGYTALHCYLYNNYFTNDVLKILLNHGVDVTMKTSSGRMPVYILLTRCCNISHDVVIDMIDKDKNHLSHRDYSNLLLEYIKSRYMLLKEEDIDENIVSTLLDKGIDPNFKQDGYTALHYYYLCLAHVYKPGECRKPITIKKAKRIISLFIQHGANLNALDNCGNTPFHLYLSIEMCNNIHMTKMLLTFNPNFKICNNHGLTPILCYITSDYIQHDILVMLIHHYETNVGEMPIDERRIIVFEFIKTYSTRPADSITYLMNRFKNINIYTRYEGKTLLHVACEYNNTHVIDYLIRINGDINALTDNNKHAIQLIIDNKENSPYTIDCLLYILRYIVDKNVIRSLVDQLPSLPIFDIKSFEKFISYCILLDDTFYNRHVRNRNSKTYRYAFSKYMSFDKYDGIITKCHDETMLLKLSTVLDTTLYAVLRCHNSKKLRRYLNELKKYNNDKSFKIYSNIMNERYLNVYYKDMYVSKVYDKLFPVFTDKNCLLTLLPSEIIYEILYMLTINDLYNISYPPTKV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:168	VAC_DPP20_212	AEY74910.1	MTMKMMVHIYFVSLSLLLLLFHSYAIDIENEITEFFNKMRDTLPAKDSKWLNPACMFGGTMNDIATLGEPFSAKCPPIEDSLLSHRYKDYVVKWERLEKNRRRQVSNKRVKHGDLWIANYTSKFSNRRYLCTVTTKNGDCVQGIVRSHIRKPPSCIPKTYELGTHDKYGIDLYCGILYAKHYNNITWYKDNKEINIDDIKYSQTGKKLIIHNPELEDSGRYDCYVHYDDVRIKNDIVVSRCKILTVIPSQDHRFKLKRNCGYASN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:169	VAC_DPP10_217	AEY74911.1	MRQIKINGTDMLTVMYMLNKPTKKRYVNNPIFTDWANKQYKFYNQIIYNANKLIEQSKKIDDMIEEVSIDDNRLSTLPLEIRHLIFSYAFL	Отсутствует
SEQ ID NO:170	VAC_DPP10_218	AEY74912.1	MSSKGGSGGMWSVFIHGHDGSNKGSKTYTSGGGGMWGGGSSSGVNGGVKSGTGKI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:171	VAC_DPP10_219	AEY74913.1	MFDYLENEEVALDELKQMLRDRDPNDTRNQFKNNALHAYLFNEHCNNVEVVKLLLDSGTNPLRKNWRQLPH	Внешняя делеция
SEQ ID NO:172	VAC_DPP10_220	AEY74914.1	MLKLKDIAMALLEATGFSNINDFNIFSYMKSKNVDVDLIKVLVEHGFDLSVKCENHRSVIENYVMTMILFIENGCSVLYEDEY	Внешняя делеция
SEQ ID NO:173	VAC_DPP10_221	AEY74915.1	MKGIDNTAYSYIDDLTCCTRGIMADYLNSDYRYNKDVDLVKLFLENGKPHGIMCSIVPLWRNDKETIFLILKTMNSDVLQHILIEYMTFGDIPLVEYGTVVNKEAIHGYFRNINIDSYTMKYLLKKEGRCHQLSRLDTYVNPTMDVIISTLIHTKRVFVTCLMLAQFLVL	Внешняя делеция
SEQ ID NO:174	VAC_DPP10_222	AEY74916.1	MPSIISIGHLCKSNYGCYNFYTYTYKKGLCDMSYACPILSTINICLPYLKDINMIDKRGETLLHKAVRYNKQSLVSLLLESGSDVNIRSNNGYTCIAIAINESKNIELLK	Внешняя делеция

			MLLCHKPTLDYVIDSLREISNIVDNDYAIKQCIKYA MIIDDCTSSKIPEFISQRYNDYIDLCN	
SEQ ID NO:175	VAC_DPP10_223	AEY74917.1	MKKIMVGGNTMFSLIFTDHGAKIIHRYANNPELRE YYELKQNKIYVEAYDIISNAIVKHDRIHKTIESVDD NTYISNLPYTIKYKIFEQQ	Внешняя делеция
SEQ ID NO:176	VAC_DPP10_224	AEY74918.1	MRILFLIAFMYGCVHSYVNAVETKCSNLDIVTSSGE FHCSGCVEHMPNFSYMYWLAKDMRSDEDAKFIEH LGEGIKEDETVRTIDGRIVTLQKVLHVTDTNKFAHY RFTCVLTTIDGVSKKNIWLK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:177	VAC_DPP10_225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRET GASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:178	VAC_DPP10_226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMT NLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:179	VAC_DPP20_227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDS DSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDNTIT FMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSITTIHYNDDVDIDIHTDK NGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLV NNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFS LTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTENDYKFL SRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTR FYFNMPK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:180	VAC_DPP20_228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEITNATT DIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSH GYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYIPSPGIMLV LVGIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:181	VAC_DPP20_229	AEY74923.1	MDIFKELIVKHPDENVLISPVSILSTLSILNHGAAGST AEQLSKYIENMNENTPDDKKDDNNDMDVDIPYCA TLATANKIYGSDSIEFHASFLQKIKDDFQTVNFNNA NQTKELINEWVKTMTNGKINSLLTSPLSINTRMTVV SAVHFKAMWKYPFSKHLTYTDKFYISKNIVTSVDM MVGTENNLQYVHINELFGGFSIIDIPYEGNSSMVIIL PDDIEGIYNIEKNITDEKFKKWCGMLSTKSIDLYMP KFKVEMTEPYNLVPILENLGLTNIFGYYADFSKMC NETITVEKFLHTTFIDVNEEYTEASAVTGVFMTNFA MVYRTKVYINHPFMYMIKDTTGRILFIGKYCYPQ	Внешняя делеция
SEQ ID NO:182	C13L/VAC_DPP20_230	AEY74924.1	MMIYGLIACLIFVTSSIASPLYIPVIPPITEDKSFNSVE VLVSLFRDDQKDYTVTSQFNNYTIDTKDWTIGVLS TPDGLDIPLTNITYWSRFTIGRALFKSESEDIFQKKM SILGVSIECKKSSTLLTFLTVRKMTRVFNKFPDMAY YRGDCLKAVYVTMTYKNTKTGETDYTYLSNGGLP AYYRNGVDG	Внешняя делеция
SEQ ID NO:183	VAC_DPP20_231	AEY74925.1	MNLQKLSLAIYLTATCSWCYETCIRKTALYHDIQLE HVEDNKDSVASLPYK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:184	VAC_DPP20_232	AEY74926.1	MSLESFIITTFNNNSSTNIDNMCHLYVKVCPSSLLFR LFVECCDINKLVEGTTPLHCYLMNEGFESSVLKNLL KEYVMTSITQIFNS	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:185	VAC_DPP20_233	AEY74927.1	MISLSFLIHNPLKKWKLKPSISINGYRSTFTMAFPCA QFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYILWVSHR WTHRETAGPLYRLLISFRTDATELFGGELKDSLPW DNIDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQSAIV SGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRTAK Y	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:186	VAC_DPP20_234	AEY74928.1	MIAFIIFREIGIISTRIAMDCTCILCRLLDEDVTYKKIK LEIETCHNLSKHIDRRGNNALHCYVFNKCDTDIKIV RLLLSRGVERLCRNNEGLTPLGVYSKHRYVKSQIV HLLISSYSNSSNELKSNINDFDLSSDNIDLRLLKYLIV DKRIRPSKNTNYAINSLGLVDIYVTTPNPRPEVLLW	Внутренняя делеция

			LLKSECYSTGYVFRTCMYNSDMCKNSLHYYISSHR ESQSLSKDVIKCLINNNVSIHGRDEGGSLPIQYYWS FSTIDIEIVKLLLIKDVDTCRVYDVSPILEAYYLNKR FRVTPYNVDMEIVNLLIERRHTLVDVMRSITSYDSR EYNHYIIDNILKRFRQQDESIVQAMLINYLHYGDM VVRCMLDNGQQLSSARLLC	
SEQ ID NO:187	VAC_DPP20_235	AEY74929.1	MYGLILSRFNNCGYHCYETILIDVFDILSKYMDNID MIDNENKTLLYYAVDVNNIQFAKRLLEYGASVTTS RSIINTAIQKSSYRRENKTKLVDLLLSYHPTLETMID AFNRDIRYLYPEPLFACIRYALILDDDFPSKVKYDIS GRHKELKRYRVDINRMKNAYISGVSMFDILFKRSK RHRLRYAKNPTSNGTKKN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:188	VAC_DPP20_236	AEY74930.1	MSRINITKKIYCSVFLFLFLSYISNYEKVNDEMYEM GEMDEIVSIVRDSMWYIPNVFMDDGKNEGHVSVN NVCHMYFTFFDVDTSSHLFKLVIKHCDLNKRGNSP LHCYTMNTRFNPSVLKILLHHGMRNFDSKDDHYQ SITRSLIY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:189	VAC_DPP20_237	AEY74931.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNN NVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:190	VAC_DPP20_238	AEY74932.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVPMIKSLFYKMSEFSPYDDYYVKKILAYC LLRDESFAELHSKFCLNEDYKSVFMKNISFDKIDSII VT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:191	VAC_DPP20_239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLPDYANTQCTPC GSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNAL PDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:192	VAC_DPP20_241 (43% 5')	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQD QTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVED VDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGN TVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSI DIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTI VDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVD GSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:193	VAC_DPP10_225	AEY74919.1	MKLFTQNDRYFGLLDSCNHIFCITCINIWHKTRRET GASDNCPICRTRFRNITMSKFYKLVN	Внешняя делеция
SEQ ID NO:194	VAC_DPP10_226	AEY74920.1	MHYPKYYINITKINPHLANQFRAWKKRIAGRDYMT NLSKDTGIQQSKLYVTVKKIETYMVYIYTTI	Внешняя делеция
SEQ ID NO:195	VAC_DPP20_227	AEY74921.1	MDIYDDKGLQTIKLFNNEFDCIRNDIRELFKHVTDS DSIQLPMEDNSDIIENIRKILYRRLKNVECVDIDNTIT FMKYDPNDDNKRTCSNWVPLTNNYMEYCLVIYLE TPICGGKIKLYHPTGNIKSDKDIMFAKTLDFKSKKV LTGRKTIAVLDISVSYNRSITTIHYNDDVDIDIHTDK NGKELCYCYITIDDHYLVDVETIGVIVNRSGKCLLV NNHLGIGIVKDKRISDSFGDVCMDTIFDFSEARELFS LTNDDNRNIAWDTDKLDDDTDIWTPVTENDYKFL SRLVLYAKSQSDTVFDYYVLTGDTEPPTVFIFKVTR FYFNMPK	Внешняя делеция
SEQ ID NO:196	VAC_DPP20_228	AEY74922.1	MLINYLMLLFAAMIIRSFADSGNAIETTLPEITNATT DIPAIRLCGPEGDGYCLHGDCIHARDIDGMYCRCSH GYTGIRCQHVVLVDYQRSEKPNTTTSYIPSPGIMLV LVGIIIITCCLLSVYRFTRRTNKLPLQDMVVP	Внешняя делеция
SEQ ID NO:197	VAC_DPP20_239	AEY74933.1	MHHPMESVKTTNTNAIICVREHTLPDYANTQCTPC GSGTFTSRNNHLPACLSCNGRRDRVTLLTIESVNAL PDIIVFSKDHPDARHVFPKQNVE	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:198	VAC_DPP20_241 (43% 5')	AEY74934.1	MHVPASLQQSSSSCTEEENKHHMGIDVIIKVTKQD QTPTNDKICQSVTEITESESDPDPEVESEDDSTSVED VDLPTTYYSIIGGGLRMNFGFTKCPQIKSISESADGN TVNARLSSVSPGQGKDSPAITHEEALAMIKDCEVSI	Внутренняя делеция

			DIRCSEEEKDSDIKTHPVLGSNISHKKVSYEDIIGSTI VDTKCVKNLEFSVRIGDMCKESSELEVKDGFKYVD GSASEGATDDTSLIDSTKLKACV	

Таблица 40. Примеры белков, кодируемых генами осповакцины Lister, эквивалентных тем, которые удалены в векторе CopMD3p

SEQ ID NO	Gene	Учетный ID белка	Аминокислотная последовательность	Расположение
SEQ ID NO:200	B15R/List191	ABD52695.1	MTANFSTHVFSPQHCGCDRLTSIDDVKQCLTEYIY WSSYAYRNRQCAGQLYSTLLSFRDDAELVFIDIREL VKNMPWDDVKDCTEIIRCYIPDEQKTIREISAIIGLC AYAATYWGGEDHPTSNSLNALFVMLEMLNYVDY NIIFRRMN	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:201	List192	ABD52696.1	MSILPVIFLPIFFYSSFVQTFNAPECIDKGQYFASFME LENEPVILPCPQINTLSSGYNILDILWEKRGADNDRII PIDNGSNMLILNPTQSDSGIYICITTNETYCDMMSLN LTIVSVSESNIDLISYPQIVNERSTGEMVCPNINAFIA SNVNADIIWSGHRRLRNKRLKQRTPGIITIEDVRKN DAGYYTCVLEYIYRGKTYNVTRIVKLEVRDKIIPST MQLPDGIVTSIGSNLTIACRVSLRPPTTDADVFWISN GMYYEEDDGDGNGRISVANKIYMTDKRRVITSRLN INPVKEEDATTFTCMAFTIPSISKTVTVSIT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:202	B17L/List193	ABD52698.1	MSRKFMQVYEYDREQYLDEFIEDRYNDSFITSPEY YSAEKYMCRYTTLNHNCINVRRCALDSKLLHDIIT NCKIYNNIELVRATKFVYYLDLIKCNWVSKVGDSV LYPVIFITHTSTRNLDKVSVKTYKGVKVKKLNRCA DHAIVINPFVKFKLTLPNKTSHAKVLVTFCKLRTDI TQIEAPLSGNVLVYTFPDINKRIPGYIHVNIEGCIDG MIYINSSKFACVLKLHRSMYRIPPFPIDICSCCSQYT NDDIEIPIHDLIKDVAIFKNKETVYYLKLNNKTIARF TYFNNIDTAITQEHEYVKIALGIVCKLMINNMHSIV GVNHSNTFVNCLLEDNV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:203	crmE/List195	ABD52700.1	MTKVIIILGFLIINTNSLSMKCEQGVSYYNSQELKCC KLCKPGTYSDHRCDKYSDTICGHCPSDTFTSIYNRS PWCHSCRGPCGTNRVEVTPCTPTTNRICHCDSNSY CLLKASDGNCVTCAPKTKCGRGYGKKGEDEMGNT ICKKCRKGTYSDIVSDSDQCKPMTR	Отсутствует
SEQ ID NO:204	L6/List196	ABD52701.1	MAMPSLSACSSIEDDFNYGSSVASASVHIRMAFLR KVYGILCLQFLLTTATTAVFLYFDCMRTFIQGSPVLI LASMFGSIGLIFALTLHRHKHPLNLYLLCGFTLSESL TLASVVTFYDVHVVMQAFMLTTAAFLALTTYTLQ SKRDFSKLGAGLFAALWILILSGLLGIFVQNETVKL VLSAFGALVFCGFIIYDTHSLIHKLSPEEYVLASINL YLDIINLFLHLLQLLEVSNKK	Отсутствует
SEQ ID NO:205	List197	ABD52704.1	MASPCAKFRPCHCHATKDSLNTVADVRHCLTEYIL WVSHRWTHRESAGSLYRLLISFRTDATELFGGELK DSLPWDNCVEIIKCFIRNDSMKTAEELRAIIGLCTQS AIVSGRVFNDKYIDILLMLRKILNENDYLTLLDHIRT AKY	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:206	List199C	ABD52706.1	MEQTLTRLHTYLQQYTKHSPRVVYALLSRGYVIILI VHPSWNDCATGHILIMLLNWHEQKEEGQHLLYLFI KHNQGYTLNILRYLLDRFDIQKDEYYNTAFQNCNN NVASYIGYDINLPTKDGIRLGV	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:207	List199D	ABL63830.1	MLPHTSDTTSTFRLKTVFDLVFENRNIIYKADVVND IIHHRLKVSLPMIKSLFYKMSLPTTITT	Внутренняя делеция
SEQ ID NO:208	C23L/List201 (47% 5')	ABL63827.1	MKQYIVLACMCLAAAAMPASLQQSSSSSSSCTEEE NKHHMGIDVIIKVTKQDQTPTNDKICQSVTEITESES DPDPEVESEDDSTSVEDVDPPTTYYSIIGGGLRMNF GFTKCPQIKSISESADGNTVNARLSSVSPGQGKDSP AITHEEALAMIKDCEVSIDIRCSEEEKDSDIKTHPVL GSNISHKKVSYEDIIGSTIVDTKCVKNLEFSVRIGDM	Внутренняя делеция

			CKESSELEVKDGFKYVDGSASEGATDDTSLIDSTKL KACV	
	List198A			
	List198B			
	List199A			
	List199B			
	List200			
	List194			

Примеры

Примеры ниже предлагаются для того, чтобы предоставить типичным специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, заявленные в данном документе, выполняются, изготавливаются и оцениваются, и предназначены для того, чтобы быть чисто иллюстративными для изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что автор считает своим изобретением.

Пример 1. Создание рекомбинантного ортопоксвируса CopMD5p3p «SKV-B8R+»

Открытые рамки считывания (ORF) из 59 штаммов поксвируса были сгруппированы в ортологи и выровнены по аминокислотному уровню (см. фиг. 1 для филогенетического анализа). Для определения родства всех штаммов был проведен байесовский анализ. Поксвирусы очень разнообразны по содержанию генов и диапазону хозяев. Существует несколько природных штаммов осповакцины дикого типа, которые отличаются друг от друга.

Пять штаммов осповакцины дикого типа (Copenhagen, TianTan, Lister, Wyeth и Western Reserve) смешивали при равном количестве бляшкообразующих единиц и секвенировали с помощью NGS (исходный пул). Полученную смесь трижды пассировали в различных линиях злокачественных опухолевых клеток (HeLa, 786-O, HT29, MCF7). Конечную популяцию секвенировали с помощью секвенирования NGS Illumina. Риды (короткие фрагменты ДНК) были отнесены к разным штаммам на основе идентичности последовательностей и использовались для расчета процента каждого штамма в конечной популяции. Затем была проведена количественная оценка относительной численности различных вирусных штаммов. Как показано на фиг. 2, штамм Copenhagen был самым распространенным штаммом осповакцины после трех пассажей в любой из четырех линий злокачественных опухолевых клеток, что указывает на то, что этот штамм был способен опережать в росте другие штаммы и, следовательно, воспроизводиться быстрее.

Различные штаммы осповакцины дикого типа также использовали для инфицирования с низким БОЕ (1×10^4) различных ядер опухолей из пациентов. Каждый штамм инфицирован в среднем в 4 повторах, каждый из которых содержит три ядра опухоли размером 2 х 2 мм. Репликацию оценивали посредством титрования вирусов и выражали в виде бляшкообразующих единиц (БОЕ), как показано на фиг. 3. Штамм

Copenhagen вырастает до более высоких титров, чем другие штаммы, и поэтому реплицируется быстрее в образцах пациентов ex vivo. Ядра пациентов ex vivo хорошо имитируют трехмерную опухоль пациента.

Штаммы осповакцины дикого типа затем подвергали анализу бляшек на клетках U2-OS с покрытием 3% CMC. Через два дня после инфицирования измеряли размер 20-30 бляшек для каждого штамма. Измерения размера налета для Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister и Tian Tan показаны на фиг. 4. На образование налета влияет способность вируса реплицироваться, распространяться и убивать. Более крупные размеры бляшек, наблюдаемые для штамма Copenhagen, позволяют предположить, что этот штамм превосходит другие по этим способностям, которые важны для развития онколитического вируса.

Затем подсчитывали количество сайтов TTAA в областях размером 1 тыс. п.н. в геноме осповакцины Copenhagen (см. фиг. 5A). Данные секвенирования Ilumina NGS объединяли и использовали для идентификации сайтов вставки транспозонов (Tn-Seq). Входную библиотеку трижды пассировали в клетках HeLa или U2-OS, после чего определяли частоты нокаутов транспозонов. Частота нокаута напрямую соответствует количеству ридов, подтверждающих событие (см. фиг. 5B и фиг. 6).

Наконец, все 59 геномов поксвирусов с фиг. 1 были использованы для поиска ORF и сгруппированы в ортологические группы. Группы, содержащие гены Copenhagen, были нанесены на график в зависимости от местоположения гена в геноме Copenhagen (ось абсцисс) и размера группы (ось ординат). Когда все 59 видов имеют один и тот же ген, консервативность считается равной 100%. Мотив TTAA необходим для вставки транспозона, и этот мотив является повсеместным по всему геному, то есть транспозоны могут вставляться в любом месте генома. Однако было отмечено, что транспозоны вставляются преимущественно в области с низкой консервативностью генов поксвируса. При секвенировании транспозонных нокаутов основные делеции были идентифицированы и помечены как CopMD5p и CopMD3p (см. фиг. 5C и фиг. 6). Гены, которые присутствуют в середине генома и которые имеют повышенную генную консервативность (фиг. 5C), важны для репликации вируса. Это связано с тем, что отключение этих генов с помощью вставок транспозонов вызывает снижение приспособляемости (меньшая частота после пассирования). Было обнаружено, что гены, входящие в состав основных делеций CopMD5p и CopMD3p, менее важны для репликации вируса, поскольку их делеция не влияет на приспособляемость.

Глубокое секвенирование Illumina NGS показало наличие крупных делеций в процессе очистки бляшек. CopMD5p и CopMD3p представляют собой клоны, которые

были очищены из бляшек и, как было обнаружено, несут основные геномные делеции. Эти 2 клона использовали для совместной инфекции монослоя клеток HeLa с высоким MOI (MOI 10), чтобы вызвать рекомбинацию. Случайный выбор бляшек и ПЦР выявили наличие двойной делеции CopMD5p3p, которая содержала делеции обоих геномов (см. фиг. 8). Эти 2 делеции были объединены и очищены для получения реплицирующегося вируса, называемого в данном документе «CopMD5p3p», который демонстрирует делеции в генах C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R. В данном контексте «CopWT» относится к вирусу осповакцины Copenhagen дикого типа, «CopMD5p» относится к вирусу осповакцины Copenhagen, несущему делеции в репрезентативных 5'-генах (C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L. , K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L) и «CopMD3p» относится к вирусу осповакцины Copenhagen, несущему делеции в репрезентативных 3'-генах (B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R), а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

Затем 59 геномов поксвируса оценивали на наличие 32 гена, удаленных в CopMD5p3p. Поиск по гомологии использовали для поиска в поксвирусах из других клад с аминокислотными последовательностями генов из таблицы 2 из генома Copenhagen. Как показано на фиг. 35, процентное содержание этих 32 генов, присутствующих в различных штаммах поксвируса, уменьшается с увеличением дивергенции от штамма Copenhagen (каждая точка на графике представляет один геном поксвируса). Однако большинство членов семейства ортопоксвирусов включают, по меньшей мере, 85% генов, которые удалены в рекомбинантном векторе CopMD5p3p.

Пример 2. Гибель злокачественных опухолевых клеток

Злокачественные опухолевые клетки инфицировали CopMD5p3p в диапазоне MOI (от 1 до 0,01) в 24-луночных планшетах в 4 повторах. Через два дня после заражения вирусом планшеты окрашивали кристаллическим фиолетовым. Краситель кристаллический фиолетовый растворяли в SDS и считывали спектрофотометрически. Данные представлены в виде процента незараженных клеток (см. фиг. 9). Эти данные показывают, что большинство линий злокачественных опухолевых клеток умирают быстрее при воздействии вируса CopMD5p3p.

Способность вируса осповакцины Copenhagen дикого типа и нескольких модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen вызывать противоопухолевый иммунный ответ и размножаться в различных линиях злокачественных опухолевых

клеток также показана на фиг. 26, 27 и 29-34.

Пример 3. Рост в злокачественных опухолевых клетках

Четыре линии злокачественных опухолевых клеток инфицировали CopMD5p3p с низким MOI (0,001) в 24-луночных планшетах в трех повторностях, и в разные моменты времени вирус собирали и титровали. Время 0 ч представляет собой момент введения. Кривые роста HeLa, 786-O, HT-29 и MCF7 показаны на фиг. 10. Эти данные показывают, что модифицированный вирус CopMD5p3p не поражен в его способности расти in vitro. Это означает, что вирус обладает репликационной способностью даже при наличии интерферонового ответа. Способность к репликации в клеточных линиях млекопитающих дает еще одно важное преимущество. Таким образом, вирусы можно производить с повышенной скоростью и эффективностью.

Пример 4. Рост в образцах опухоли из пациентов

Образцы опухоли пациента были взяты сразу после операции и разрезаны на ядра размером 2 мм x 2 мм. Три ядра были инфицированы небольшим количеством вируса (1×10^4 БОЕ) либо Copenhagen дикого типа, либо CopMD5p3p. Через 72 часа выход вируса оценивали с помощью анализа бляшек и окончательный титр вируса выражали как БОЕ (см. фиг. 11). Эти данные показывают, что модифицированный вирус CopMD5p3p может реплицироваться в свежих образцах опухоли пациента. Репликация в образцах опухоли пациента - хорошая трехмерная модель репликации в опухоли пациента.

Пример 5. Синцитии в клетках U2-OS

Монослои клеток U2-OS инфицировали либо вирусом Copenhagen дикого типа, либо вирусом CopMD5p3p. Через 2 часа среду заменяли на перекрывающую среду, как это было сделано для анализа бляшек. Через 48 часов после заражения делали снимки с помощью EVOS для оценки фенотипа бляшек (см. фиг. 12). Считается, что слияние клеток, также известное как синцитий, способствует распространению вируса, поскольку неинфицированные клетки сливаются с инфицированными. Кроме того, было показано, что слитые клетки иммуногенны и в случае злокачественных опухолевых клеток могут помочь инициировать противоопухолевый иммунный ответ. См., например, http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/22/6566.long.

Пример 6. Синцитии в клетках 786-O

Монослои клеток 786-O инфицировали либо вирусом Copenhagen дикого типа, либо вирусом CopMD5p3p. Через 24 часа делали снимки с помощью EVOS при 10-кратном увеличении (см. фиг. 13). Это дополнительное свидетельство наличия синцитиев. На фиг. 12 показан фенотип бляшки. В текущем эксперименте монослои клеток инфицировали без покрывающего слоя. Большинство клеток, инфицированных вирусом

CopMD5p3p, слились.

Пример 7. Контроль опухолей и потеря массы на мышиной модели

Голых мышей CD-1 (Crl: CD1-Foxn1nu) инокулировали ксенотрансплантатом рака толстой кишки человека HT-29 (клетки 5e6). После того, как подкожные опухоли достигли размера приблизительно 5 мм × 5 мм, мышей обрабатывали три раза (пунктирные линии) с интервалом 24 часа 1×10^7 БОЕ любого вируса осповакцины внутривенно. У мышей приблизительно через день измеряли размер опухоли и потерю массы (см. фиг. 14). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p - гораздо более безопасный вирус, потому что он не вызывает потери массы или других признаков болезни у голых мышей с ослабленным иммунитетом. Этот эксперимент также показал, что CopMD5p3p способен контролировать рост опухоли аналогично исходному вирусу Copenhagen дикого типа.

Пример 8. Индукция поражений оспой

Бестимусным мышам CD-1 вводили один раз 1×10^7 БОЕ любого вируса осповакцины внутривенно, по шесть мышей на группу. Через две недели после обработки мышей умерщвляли и фотографировали хвосты. Поражения оспой на хвостах подсчитывали вручную на каждом хвосте мыши. Репрезентативные изображения показаны на фиг. 15. Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p - гораздо более безопасный вирус, потому что он не вызывает никаких поражений оспы у голых мышей с ослабленным иммунитетом. Это важно, поскольку предыдущие клинические данные по онколитической осповакцине показали, что у пациентов после лечения развиваются поражения оспой. Нокаут тимидинкиназы (TK) - популярный способ повышения безопасности OV (онколитического вируса), который в настоящее время присутствует в онколитической осповакцине III фазы и в онколитическом T-Vec, одобренном FDA. Данные показывают, что удаление TK не играет решающей роли в этом анализе, где у мышей развиваются поражения оспой при заражении вирусами с удаленными TK, но не развиваются поражения оспой с CopMD5p3p, который имеет интактную TK.

Пример 9. Биораспределение осповакцины IVIS после системного введения

Вирусы осповакцины Wyeth дикого типа, Copenhagen дикого типа и CopMD5p3p модифицировали для экспрессии люциферазы светлячка (Fluc) и YFP посредством трансфекции инфицированных клеток плазмидой pSEM1, заменяющей TK на Fluc и YFP. Вирусы очищали и размножали. Все вирусы являются нокаутами TK и кодируют функциональный Fluc в своем локусе TK.

Затем голых мышей CD-1 инокулировали ксенотрансплантатом рака толстой кишки человека HT-29. После того, как подкожные опухоли достигли размера

приблизительно 5 мм x 5 мм, мышей обрабатывали один раз 1e7 БОЕ любого вируса осповакцины, кодирующего Fluc, внутривенно, по четыре мыши на группу. Через четыре дня после лечения мышам инъецировали в.б. (внутрибрюшинно) люциферин и визуализировали с помощью IVIS на наличие вируса (см. фиг. 16). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p является гораздо более безопасным вирусом, поскольку он более специфичен для опухоли. Другие вирусы демонстрируют нецелевую репликацию в хвосте, мышцах, лапах и в интраназальной полости. CopMD5p3p локализуется только в опухоли. Как показано на предыдущих фиг. 15 и 16, в хвосте обнаруживается меньше CopMD5p3p по сравнению с другими штаммами. На фиг. 17 показано, что CopMD5p3p также имеет более низкие титры в других органах по сравнению с другими онколитическими осповакцинами. Поскольку CopMD5p3p реплицируется на том же уровне, что и другие вирусы в опухоли, но меньше в тканях, не являющихся мишенями, CopMD5p3p лучше соответствует профилю онколитического вируса.

Дополнительный пример биораспределения различных векторов вируса осповакцины, включая вирус осповакцины Copenhagen дикого типа и несколько модифицированных вирионов осповакцины Copenhagen, показан на фиг. 28.

Пример 10. Иммуногенность осповакцины в PBMC человека

PBMC были выделены из крови здоровых доноров-людей (n = 2). PBMC инкубировали с любой осповакциной в течение 24 часов и проверяли маркеры ранней активации с помощью проточной цитометрии (см. фиг. 18). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками. Мы считаем, что это желательный признак, поскольку OV, реплицирующиеся в опухолевой ткани, должны активировать иммунные клетки для успешного противоопухолевого иммунного ответа.

Пример 11. Иммуногенность осповакцины в спленоцитах мыши

Иммунокомпетентным мышам Balb/C вводили 1×10^7 БОЕ вируса осповакцины внутривенно. Через один или два дня мышей умерщвляли, собирали селезенки и анализировали на иммунную активацию с помощью проточной цитометрии (см. фиг. 19). Этот эксперимент показал, что CopMD5p3p более иммуногенен и легче обнаруживается иммунными клетками мыши. Эти данные хорошо дополняют предыдущую фиг. 18, поскольку большинство экспериментов in vivo проводится на мышах.

Пример 12. Иммуногенность осповакцины в клетках человека

Раковые клетки человека 786-O были инфицированы любым из вирусов при MOI 0,01. На следующий день клетки собирали и ядра и цитоплазму разделяли фракционированием клеток. Белок экстрагировали из каждой фракции и анализировали на

предмет субъединиц p65 и p50 NF-kB (см. фиг. 20). Фактор иммунной транскрипции NF-kB инициировал иммунный ответ, как только его субъединицы p65 и p50 перемещаются в ядро. Некоторые вирусы обладают иммунодепрессивным действием и блокируют эту транслокацию, предотвращая иммунный ответ. Подавление функции NF-kB противоречит цели применения онколитических вирусов в сочетании с иммунотерапевтическими подходами. Таким образом, CopMD5p3p является более предпочтительным вирусом, поскольку ведет себя аналогично MG-1.

Пример 13. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4 на модели агрессивной меланомы

Иммунокомпетентным мышам C57BL/6 инокулировали (5e5 клеток) подкожно опухоли меланомы B16-F10. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом CopMD5p3p, получали три дозы 1×10^7 БОЕ в опухоль (внутри опухоли) с интервалом в один день. Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять доз антитела по 100 мкг в.б. с интервалом один день. Выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 21). В этом эксперименте мы проверили, может ли онколитический эффект нашего вируса CopMD5p3p сочетаться с блокадой хорошо известной иммунной контрольной точки CTLA-4 на очень агрессивной мышиной модели меланомы. Удивительно, но средняя выживаемость мышей, получавших вирус и контрольную точку, была выше, чем в любой другой группе. Это говорит о том, что CopMD5p3p обладает некоторыми стимулирующими свойствами, которые действуют синергетически с иммунотерапией блокады контрольных точек.

Пример 14. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-CTLA4

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1e7 БОЕ в опухоль (внутрь опухоли). Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять (с интервалом 24 часа, пунктирные линии) доз антитела по 100 мкг в.б. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 22). Данные показывают, что вирус осповакцины, нокаутный по TK, не работает так же хорошо с анти-CTLA4, как CopMD5p3p. Это говорит о том, что CopMD5p3p более иммуногенен и более способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

Пример 15. Синергизм с ингибитором иммунных контрольных точек анти-PD1

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно

опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получали три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1e7 БОЕ в опухоль (внутри опухоли). Мыши, обработанные анти-PD1, получали пять (с интервалом 24 часа, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. через 24 часа после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 23). Данные показывают, что вирус осповакцины с нокаутом TK не работает так же хорошо с анти-PD1, как CopMD5p3p. Это говорит о том, что CopMD5p3p более иммуногенен и более способен вызывать противоопухолевый иммунный ответ.

Пример 16. Синергизм с ингибиторами иммунных контрольных точек анти-PD1 и анти-CDLA4

Иммунокомпетентным мышам Balb/C инокулировали (5×10^5 клеток) подкожно опухоли CT26-LacZ. Обработку начинали после того, как размер подкожных опухолей достигал около 5 мм x 5 мм. Мыши, обработанные вирусом осповакцины, получили три (с интервалом 24 часа, первые три пунктирные линии) дозы 1×10^7 БОЕ в опухоль (внутрь опухоли). Мыши, обработанные анти-CTLA4, получали пять (с интервалом 24 часа, первые пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. Мыши, обработанные анти-PD1, получали пять (с интервалом 24 часа, последние пять пунктирных линий) 100 мкг доз антитела в.б. через 24 часа после последней дозы вируса осповакцины. Размер опухоли и выживаемость регистрировали через день после начала обработки (см. фиг. 24). В этом эксперименте мы проверили, может ли более низкая доза (25 мкг вместо 100 мкг) антитела ингибитора контрольной точки работать, если мы заблокируем обе контрольные точки одновременно. CopMD5p3p все же смог привести к излечению на этой мышиной модели с более низкой дозой (50 мкг всего) обоих ингибиторов контрольных точек. Поскольку ингибиторы контрольных точек обладают дозозависимой токсичностью, выгодно, чтобы очень маленькие дозы блокаторов контрольных точек все же могли достичь наблюдаемого фенотипа. Как и в других экспериментах, вирусу CopMD5p3p удается вылечить сформировавшиеся опухоли, и этот эффект не наблюдается для вируса дикого типа, у которого отсутствуют соответствующие делеции CopMD5p3p.

Пример 17. Введение для лечения объекта

Используя способы, описанные в данном документе, специалист в данной области может ввести объекту (например, пациенту) фармацевтическую композицию, содержащую рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, описанный в данном документе, для обработки злокачественных опухолевых или опухолевых клеток. Онкологическим

заболеванием может быть, например, лейкоз, лимфома, рак печени, рак костей, рак легких, рак мозга, рак мочевого пузыря, рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной железы, рак сердца, рак шейки матки, рак матки, рак головы и шеи, рак желчного пузыря, рак гортани, рак губы и полости рта, рак глаза, меланома, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак яичек или рак горла и другие.

Например, специалист в данной области может оценить, что пациент страдает от онкологического заболевания или опухолей, и может ввести пациенту терапевтически эффективное количество (например, количество, достаточное для уменьшения размера опухоли) фармацевтической композиции, содержащей рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, описанный в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть введена объекту в одной или нескольких дозах (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 или более) в течение определенного интервала времени (например, еженедельно, ежедневно или ежечасно). Пациента можно обследовать между приемами, чтобы контролировать эффективность терапии и увеличивать или уменьшать дозу в зависимости от реакции пациента. Фармацевтическая композиция может вводиться пациенту перорально, парентерально (например, местно), внутривенно, внутримышечно, подкожно или интраназально. Лечение может включать однократное введение фармацевтической композиции. Лечение может включать длительное дозирование фармацевтической композиции (например, дни, недели, месяцы или годы). Лечение может дополнительно включать применение другого терапевтического агента (например, ингибитора иммунной контрольной точки, такого как анти-PD-1 или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент, IL-12, FLT3L).

Пример 18. Целевые делеции CopMD5p и CopMD3p

В следующем протоколе получения модифицированных векторов вируса осповакцины используются методы, описанные, например, в Rintoul et al. PLoS One. 6 (9): e24643 (2011), раскрытие которого включено в настоящий документ ссылкой.

Вкратце, CopMD5p (вирус осповакцины Copenhagen, несущий делеции в 5' генах: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3Lp) и CopMD3p (вирус осповакцины Copenhagen, несущий делеции в 3' генах: (B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R, а также отдельные делеции в каждом из генов ITR B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и рекомбинантные конструкции, нацеленные на B29R, были синтезированы с помощью технологии g-Block (IDT, Коралвилл, штат Айова). Клетки U2OS инфицировали вирусом осповакцины дикого типа (Wyeth, Western Reserve, Tian Tan, Lister) при MOI 0,01 в бессывороточной среде DMEM в течение 1,5 часов. Вирусную надосадочную жидкость аспирировали и клетки U2OS

трансфицировали с помощью ПЦР-амплифицированных CopMD5p или CopMd3p, нацеленных на g-блоки, с помощью Lipofectamine 2000 (Invitrogen) в OptiMEM (Gibco). DMEM с добавлением 10% FBS добавляли к клеткам через 30 минут после трансфекции и оставляли на ночь. На следующий день среду для трансфекции аспирировали и к клеткам добавляли свежую среду DMEM с 10% FBS. Через 48 часов после инфекционной трансфекции клетки U2OS собирали и лизировали с помощью одного цикла замораживания-оттаивания. Последовательно разведенные лизаты высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS, и положительные по eGFP (меченные CopMD5p) или положительные по mCherry (меченные CopMd3p) бляшки выделяли и очищали с помощью 5 циклов очистки бляшек.

Вирусы осповакцины с двойной делецией основных генов были получены путем совместного инфицирования вирусов осповакцины с делециями CopMD5p и CopMd3p с MOI 5 для каждого вируса в клетках U2OS. На следующий день клетки собирали и лизировали за один цикл замораживания-оттаивания. Лизаты серийно разводили и высевали на конфлюэнтный монослой клеток U2OS и отбирали на двойные положительные бляшки (eGFP + mCherry). Бляшки очищали с помощью 5 раундов очистки бляшек.

Примерная схема получения модифицированных ортопоксвирусных векторов (например, векторов модифицированного вируса осповакцины, таких как векторы модифицированного вируса осповакцины Copenhagen) по настоящему раскрытию показана на фиг. 25.

Пример 19. SKV-GFP (CopMD5p3p-B8R-) имеет аналогичную эффективность в борьбе с опухолью по сравнению с SKV (CopMD5p3p-B8R+)

Ген B8R вируса осповакцины (vaccinia virus, VV) кодирует секретируемый белок, гомологичный рецептору гамма-интерферона (IFN-γ). In vitro белок B8R связывается и нейтрализует противовирусную активность гамма-интерферона нескольких видов, включая гамма-интерферон человека и крысы; однако он не связывается в значительной степени с мышиным IFN-γ. В данном документе мы описываем создание и характеристику рекомбинантных VV, лишенных гена B8R. Гомологичная рекомбинация между таргетной конструкцией и локусом B8R привела к замене 75% гена B8R трансгенами eGFP, фланкированными двумя сайтами loxP (SKV-GFP).

Вирусы B8R- показали эффективность, аналогичную вирусам B8R+. Фиг. 38. Оценивали выживаемость мышей, получавших SKV или SKV-GFP. 5×10^6 клеток CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. На 14, 16 и 18 день опухоли обрабатывали дозой 10^7 БОЕ с помощью внутриопухолевой инъекции SKV или SKV-GFP. Не наблюдалось

значительного снижения эффективности, если инъецированные вирусы имели делецию локуса B8R.

Пример 20. Инфицирование нормальной клеточной линии по сравнению с злокачественной опухолевой клеточной линией с помощью вируса SKV (CopMD5p3p-B8R+)

Жизнеспособность первичных здоровых клеток сравнивали с жизнеспособностью злокачественных опухолевых клеток. Конфлюентные нормальные или злокачественные опухолевые клетки инфицировали в диапазоне MOI (БОЕ/клетка) в течение 48 часов, после чего оценивали жизнеспособность. Как показано на фиг. 36, вирус SKV-B8R+ преимущественно инфицирует злокачественные опухолевые клетки.

Пример 21. SKV (CopMD5p3p-B8R+) не нарушает передачу сигналов интерферона

Передача сигналов интерферона оценивалась путем определения количества генов в сигнальном пути интерферона, которые активированы (индуцированная экспрессия) или подавлены (подавленная экспрессия) в различных линиях нормальных клеток и в одной линии злокачественных опухолевых клеток (786-O). Фиг. 37 Конфлюентные монослои из 1 миллиона клеток были инфицированы при MOI 3 (3 x 10^6 БОЕ) в течение 18 часов либо SKV (CopMD5p3p-B8R+), либо родительским штаммом вируса Copenhagen с отключенным геном TK. РНК секвенировали с применением RNA-seq и определяли генную экспрессию генов интерферона после картирования ридов после нормализации экспрессии. В то время как вирус SKV (CopMD5p3p-B8R+) в основном индуцирует гены в сигнальном пути интерферона, родительский Copenhagen репрессирует гены. Это позволяет предположить, что SKV (CopMD5p3p-B8R+) способен индуцировать передачу сигналов интерферона I типа, что имеет решающее значение для клиренса вируса из нормальных клеток.

Пример 22. B8R-отрицательный вирус осповакцины, сконструированный для экспрессии Flt3L, IL-12 TM и анти-hCTLA-4

Модифицированные вирусы осповакцины, содержащие делеции CopMD5p3p и B8R, как описано выше, были дополнительно созданы для экспрессии иммунотерапевтических трансгенов. Вирус SKV-123 (CopMD5p3p-B8R+-IL12TM-FLT3-antiCTLA4), экспрессирующий три трансгена, оценивали с точки зрения кинетики экспрессии трансгена. Конфлюэнтные монослои клеточных линий аденокарциномы человека 786-O инфицировали вирусом SKV-123 при MOI 3 (3 × 10^6 БОЕ). РНК секвенировали с применением RNA-seq и генную экспрессию встроенных трансгенов определяли после картирования ридов после нормализации экспрессии. Пик экспрессии трансгена приходился на 3-4 часа после инфицирования клеток. См. фиг. 39.

Пример 23. SKV, экспрессирующий связанный с мембраной мышиный IL-12 p35 (SKVm-3), обладает большей эффективностью в борьбе с опухолями мышей

Оценивали выживаемость мышей, обработанных вирусом SKVm-3 (CopMD5p3p-B8R+) или SKV-3 (CopMD5p3p-B8R+ -IL12TM) (экспрессирующим связанный с мембраной p35 IL-12 мыши). 5×10^6 клеток CT26-LacZ высевали подкожно в день 0. На 14, 16 и 18 день опухоли лечили дозой 1e7 БОЕ с внутриопухолевой инъекцией SKV или SKVm-3. Тем не менее вирус SKV увеличивает выживаемость мышей с опухолями толстой кишки CT26. Экспрессия IL-12 в SKVm-3 способна вызывать ремиссии, ведущие к длительному излечению. См. фиг. 40.

Пример 24. Крупные двойные делеции, созданные в различных штаммах осповакцины, усиливают уничтожение злокачественных опухолевых клеток in vitro

Клетки Hela инфицировали при MOI 0,1 следующими штаммами сконструированных вирусов осповакцины: (1) родительский вирус дикого типа (wt); (2) вирус с удаленными основными генами на 5' (5p), (3) вирус с удаленными основными генами на 3' (3p) и (4) рекомбинированные вирусы с удаленными основными генами на 5' и 3' (5p3p). Жизнеспособность клеток определяли количественно с помощью анализа с аламаровым синим через 72 часа после заражения. Штаммы осповакцины 5p и с двойной делецией основных генов 5p3p более цитотоксичны для клеток HelLa по сравнению с их родительским штаммом дикого типа и штаммом с делецией основных генов 3p. См. фиг. 41. Фиг. 42 представлена сводка основных штаммов осповакцины с делециями и влияние делеций 5p, 3p и 5p3p на синцитии, цитотоксичность и репликацию. Бестимусным мышам CD-1 вводили 1×10^7 БОЕ путем внутривенной инъекции в хвостовую вену и измеряли в указанные моменты времени. Штаммы осповакцины 5p3p не вызывали потери массы по сравнению со штаммами дикого типа. Фиг. 43. Через 6 дней после инъекции мышей также обследовали на предмет поражений оспой. Штаммы осповакцины 5p3p не вызывают поражений оспой по сравнению со штаммами дикого типа фиг. 44.

Некоторые воплощения

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в данный документ ссылкой в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения ссылкой.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными воплощениями, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и эта заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые входят в

известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в данном документе выше, и следуют из объема формулы изобретения.

Некоторые воплощения находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 генов, независимо выбранных из группы, состоящей из: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L , F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

2. Нуклеиновая кислота по п. 1, отличающаяся тем, что указанная делеция включает делецию каждого из указанных генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

3. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

4. Нуклеиновая кислота по п. 3, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

5. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

6. Нуклеиновая кислота по п. 5, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

7. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.

8. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.

9. Нуклеиновая кислота по п. 7 или 8, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

10. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает

делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

11. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

12. Нуклеиновая кислота по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

13. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

14. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

15. Нуклеиновая кислота по п. 13 или 14, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

16. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

17. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

18. Нуклеиновая кислота по п. 16 или 17, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

19. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

20. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

21. Нуклеиновая кислота по п. 19 или 20, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.

22. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

23. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-56, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

24. Нуклеиновая кислота по п. 22 или 23, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

25. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

26. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

27. Нуклеиновая кислота по п. 25 или 26, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

28. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

29. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

30. Нуклеиновая кислота по п. 28 или 29, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

31. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR.

32. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

33. Нуклеиновая кислота по п. 31 или 32, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

34. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

35. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

36. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 34 или 35, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

37. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу.

38. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-36, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.

39. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 37 или 38, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

40. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

41. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-39, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

42. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 40 или 41, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

43. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

44. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-42, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

45. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 43 или 44, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

46. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L, и B14R.

47. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-45, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L, и B14R.

48. Нуклеиновая кислота по п. 47, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B15R, B17L, и B14R.

49. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-48, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 генов, выбранных из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

50. Нуклеиновая кислота по п. 49, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

51. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-50, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

52. Нуклеиновая кислота по п. 51, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

53. Нуклеиновая кислота по п. 52, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

54. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что каждая из указанных делеций представляет собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

55. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и при этом указанной делеции достаточно, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяин.

56. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

57. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30.

58. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

59. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

60. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты.

61. Нуклеиновая кислота по п. 60, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18.

62. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов.

63. Нуклеиновая кислота по п. 62, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

64. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-63, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки.

65. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

66. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий

фрагмент.

67. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

68. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

69. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-68, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

70. Нуклеиновая кислота по п. 69, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из

IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

71. Нуклеиновая кислота по п. 70, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

72. Нуклеиновая кислота по п. 71, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

73. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-72, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон (IFN).

74. Нуклеиновая кислота по п. 73, отличающаяся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из

IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

75. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-74, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

76. Нуклеиновая кислота по п. 75, отличающаяся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

77. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-76, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин.

78. Нуклеиновая кислота по п. 77, отличающаяся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

79. Нуклеиновая кислота по п. 78, отличающаяся тем, что указанный цитокин

представляет собой лиганд Flt3.

80. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, содержащий делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, или 22 гена, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

81. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

82. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 80 или 81, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

83. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

84. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-82, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

85. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

86. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-84, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

87. Вектор по п. 85 или 86, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

88. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

89. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-87, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

90. Вектор по п. 88 или 89, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

91. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

92. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-90, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

93. Вектор по п. 91 или 92, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

94. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

95. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-93, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

96. Вектор по п. 94 или 95, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

97. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

98. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

99. Вектор по п. 97 или 98, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.

100. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

101. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-99, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

102. Вектор по п. 100 или 101, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

103. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

104. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-102, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

105. Вектор по п. 103 или 104, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

106. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор сериновых протеаз.

107. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-105, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор сериновых протеаз.

108. Вектор по п. 106 или 107, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

109. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

110. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-108, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

111. Вектор по п. 109 или 110, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

112. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

113. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-111, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, кодирующих kelch-подобный белок.

114. Вектор по любому из пп. 112-113, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

115. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, кодирующих моноглицеридлипазу.

116. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-114, в котором указанный вектор включает делецию по меньшей мере 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу.

117. Вектор по п. 115-116, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

118. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

119. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-117,

отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

120. Вектор по любому из пп. 118-119, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

121. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

122. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-120, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

123. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 121-122, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие белок анкириновых повторов, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

124. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

125. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-123, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

126. Вектор по п. 124 или 125, отличающийся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B15R, B17L и B14R.

127. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-126, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 генов, выбранных из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

128. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-127, отличающийся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

129. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 128, отличающийся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

130. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 129, отличающийся тем, что

указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

131. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 129, отличающийся тем, что указанные делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

132. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-131, в котором каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и при этом указанная делеция достаточна для того, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяин.

133. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-132, отличающийся тем, что указанный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

134. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-134, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

135. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30.

136. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD274, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

137. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

138. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты.

139. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18.

140. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что

указанный ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов.

141. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

142. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-141, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.

143. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 142, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

144. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

145. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

146. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

147. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-146, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

148. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

149. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

150. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

151. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-150, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон (IFN).

152. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 151, отличающийся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

153. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-152, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

154. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 153, отличающийся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

155. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-154, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин.

156. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 155, отличающийся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

157. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 156, отличающийся тем, что указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

158. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор содержит ген тимидинкиназы (TK).

159. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

160. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что при контакте популяции клеток млекопитающих с указанной нуклеиновой кислотой или указанным рекомбинантным ортопоксвирусным вектором клетки проявляют повышенное

образование синцитиев относительно популяции клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает указанных делеций.

161. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что при контакте популяции клеток млекопитающих с указанной нуклеиновой кислотой или указанным рекомбинантным ортопоксвирусным вектором клетки проявляют повышенное распространение ортопоксвирусного вектора относительно популяции клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает указанных делеций.

162. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих по сравнению с таковым у формы ортопоксвирусного вектора, не включающей указанных делеций.

163. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 162, отличающиеся тем, что указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

164. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 163, отличающиеся тем, что указанные человеческие клетки представляют собой злокачественные опухолевые клетки.

165. Линия упаковочных клеток, включающая нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157.

166. Способ лечения онкологического заболевания у пациента-млекопитающего, указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-79 или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по любому из пп. 80-157 указанному пациенту.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что указанный пациент-млекопитающее является пациентом-человеком.

168. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что указанное онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легких, рака мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи, рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака

поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака яичек и рака горла.

169. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что указанное онкологическое заболевание выбрано из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши,

рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

170. Способ по любому из пп. 166-169, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту ингибитора иммунных контрольных точек.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

172. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

173. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

174. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

175. Способ по любому из пп. 166-174, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерлейкина.

176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из

IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

177. Способ по п. 175, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

178. Способ по любому из пп. 175-177, отличающийся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

179. Способ по любому из пп. 166-178, отличающийся тем, что указанный способ

дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из

IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

181. Способ по любому из пп. 165-180, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту белка-представителя суперсемейства TNF.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

183. Способ по любому из пп. 166-182, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.

184. Способ по п. 183, отличающийся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

185. Способ по п. 184, отличающийся тем, что указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

186. Набор, включающий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, и вкладыш в упаковке, инструктирующий пользователя указанного набора экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вектор в клетке-хозяине.

187. Набор, включающий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя ввести терапевтически эффективное количество указанной нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора пациенту-проводя лечение указанного онкологического заболевания.

188. Набор по п. 187, отличающийся тем, что указанный пациент-млекопитающее является пациентом-человеком.

189. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что ген B8R удален.

190. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 189, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, один трансген вставлен в локус удаленного гена B8R.

191. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 190, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, два трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R.

192. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 191, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, три трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R.

193. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по пп. 189-192, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, один дополнительный трансген вставлен в локус, который не является локусом гена B8R.

194. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 193, отличающиеся тем, что локус является границей делеции 5p.

195. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 193, отличающиеся тем, что локус является границей делеции 3p.

196. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по пп. 189-192, в которые встроен, по меньшей мере, один из следующих трансгенов: IL-12TM, FLT3-L или антитело против CLTA-4.

ИЗМЕНЕННАЯ ПО СТ.34PCT ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ К РАССМОТРЕНИЮ

1. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 генов, независимо выбранных из группы, состоящей из: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L , F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

2. Нуклеиновая кислота по п. 1, отличающаяся тем, что указанная делеция включает делецию каждого из указанных генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

3. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, где указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

4. Нуклеиновая кислота по п. 3, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

5. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

6. Нуклеиновая кислота по п. 5, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

7. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.

8. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор каспазы-9.

9. Нуклеиновая кислота по п. 7 или 8, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

10. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса,

отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

11. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор BCL-2.

12. Нуклеиновая кислота по п. 10 или 11, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

13. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

14. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

15. Нуклеиновая кислота по п. 13 или 14, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

16. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

17. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

18. Нуклеиновая кислота по п. 16 или 17, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

19. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

20. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-18, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

21. Нуклеиновая кислота по п. 19 или 20, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.

22. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает

делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

23. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-56, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

24. Нуклеиновая кислота по п. 22 или 23, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

25. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

26. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор PKR.

27. Нуклеиновая кислота по п. 25 или 26, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор PKR, представляет собой K3L.

28. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

29. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-27, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор сериновых протеаз.

30. Нуклеиновая кислота по п. 28 или 29, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

31. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигналов TLR.

32. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-30, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

33. Нуклеиновая кислота по п. 31 или 32, отличающаяся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

34. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

35. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-33, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2

генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

36. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 34 или 35, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

37. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу.

38. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-36, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует моноглицеридлипазу.

39. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 37 или 38, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

40. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

41. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-39, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

42. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 40 или 41, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

43. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

44. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-42, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

45. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 43 или 44, отличающаяся тем, что указанные гены, кодирующие белок с анкириновым повтором, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

46. Нуклеиновая кислота, включающая геном рекомбинантного ортопоксвируса, отличающаяся тем, что указанный геном рекомбинантного ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R,

B17L, и B14R.

47. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-45, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L, и B14R.

48. Нуклеиновая кислота по п. 47, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B15R, B17L, и B14R.

49. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-48, отличающаяся тем, что указанный рекомбинантный геном ортопоксвируса включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 генов, выбранных из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

50. Нуклеиновая кислота по п. 49, отличающаяся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

51. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-50, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA). , Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

52. Нуклеиновая кислота по п. 51, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

53. Нуклеиновая кислота по п. 52, отличающаяся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

54. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что каждая из указанных делеций представляет собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

55. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и при этом указанной делеции достаточно, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяин.

56. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-53, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

57. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью

антиген, указанный в любой из таблиц 3-30.

58. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD133, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

59. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

60. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты.

61. Нуклеиновая кислота по п. 60, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18.

62. Нуклеиновая кислота по п. 56, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов.

63. Нуклеиновая кислота по п. 62, отличающаяся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

64. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-63, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунной контрольной точки.

65. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

66. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD-L1 антитело или его

антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело, или его антигенсвязывающий фрагмент.

67. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

68. Нуклеиновая кислота по п. 64, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

69. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-68, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

70. Нуклеиновая кислота по п. 69, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из

IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

71. Нуклеиновая кислота по п. 70, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

72. Нуклеиновая кислота по п. 71, отличающаяся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

73. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-72, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон (IFN).

74. Нуклеиновая кислота по п. 73, отличающаяся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из

IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

75. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-74, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

76. Нуклеиновая кислота по п. 75, отличающаяся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

77. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-76, отличающаяся тем, что указанная нуклеиновая кислота дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин.

78. Нуклеиновая кислота по п. 77, отличающаяся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

79. Нуклеиновая кислота по п. 78, отличающаяся тем, что указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

80. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, содержащий делецию, по меньшей мере, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, или 22 гена, каждый независимо выбран из группы, состоящей из: C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L, F3L, B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R, B20R.

81. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

82. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 80 или 81, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 генов, выбранных из группы, состоящей из B14R, B15R, B16R, B17L, B18R, B19R и B20R.

83. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

84. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-82, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 или 16 генов, выбранных из группы, состоящей из C2L, C1L, N1L, N2L, M1L, M2L, K1L, K2L, K3L, K4L, K5L, K6L, K7R, F1L, F2L и F3L.

85. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, включающий делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

86. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-84, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор каспазы-9.

87. Вектор по п. 85 или 86, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор каспазы-9, представляет собой F1L.

88. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

89. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-87, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор BCL-2.

90. Вектор по п. 88 или 89, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор BCL-2, представляет собой N1L.

91. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор

включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

92. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-90, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего dUTPase.

93. Вектор по п. 91 или 92, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий dUTPase, представляет собой F2L.

94. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

95. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-93, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета.

96. Вектор по п. 94 или 95, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий секретируемый гликопротеин, подобный рецептору IFN-альфа/бета, представляет собой B19R.

97. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

98. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор IL-1-бета.

99. Вектор по п. 97 или 98, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор IL-1-бета, представляет собой B16R.

100. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

101. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-99, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего фосфолипазу D.

102. Вектор по п. 100 или 101, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий фосфолипазу D, представляет собой K4L.

103. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

104. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-102, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор PKR.

105. Вектор по п. 103 или 104, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий

ингибитор PKR, представляет собой K3L.

106. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор сериновых протеаз.

107. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-105, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, кодирующего ингибитор сериновых протеаз.

108. Вектор по п. 106 или 107, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор сериновых протеаз, представляет собой K2L.

109. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

110. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-108, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 гена, который кодирует ингибитор передачи сигнала TLR.

111. Вектор по п. 109 или 110, отличающийся тем, что указанный ген, кодирующий ингибитор передачи сигналов TLR, представляет собой N2L.

112. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, которые кодируют kelch-подобный белок.

113. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-111, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, кодирующих kelch-подобный белок.

114. Вектор по любому из пп. 112-113, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие kelch-подобный белок, независимо выбраны из группы, состоящей из F3L и C2L.

115. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, кодирующих моноглицеридлипазу.

116. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-114, в котором указанный вектор включает делецию по меньшей мере 1 или 2 генов, которые кодируют моноглицеридлипазу.

117. Вектор по п. 115-116, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие моноглицеридлипазу, независимо выбраны из группы, состоящей из K5L и K6L.

118. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

119. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-117, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют ингибитор NF-κB.

120. Вектор по любому из пп. 118-119, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие ингибитор NF-κB, независимо выбраны из группы, состоящей из K7R, K1L и M2L.

121. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

122. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-120, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2 или 3 генов, которые кодируют белок с анкириновым повтором.

123. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 121-122, отличающийся тем, что указанные гены, кодирующие белок анкириновых повторов, независимо выбраны из группы, состоящей из B18R, B20R и M1L.

124. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор, в котором указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

125. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-123, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1 или 2 генов, выбранных из группы, состоящей из B15R, B17L и B14R.

126. Вектор по п. 124 или 125, отличающийся тем, что указанная делеция включает каждый из указанных генов B15R, B17L и B14R.

127. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-126, отличающийся тем, что указанный вектор включает делецию, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 генов, выбранных из группы генов ITR, состоящей из B21R, B22R, B23R, B24R, B25R, B26R, B27R, B28R и B29R.

128. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-127, отличающийся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Wyeth, Lister, EM63, ACAM2000, CV-1, модифицированной осповакцины Ankara (MVA), Dairen I, GLV-1h68, IHD-J, L-IVP, LC16m8, LC16mO, Tashkent, Tian Tan и WAU86/88-1.

129. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 128, отличающийся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм, выбранный из группы, состоящей из Copenhagen, Western Reserve, Tian Tan, Wyeth и Lister.

130. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 129, отличающийся тем, что указанный вирус осповакцины представляет собой штамм Copenhagen вируса осповакцины.

131. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 129, отличающийся тем, что указанные делеции представляют собой делецию всего полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген.

132. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-131, в котором каждая из указанных делеций представляет собой делецию части полинуклеотида, кодирующего соответствующий ген, и при этом указанная делеция достаточна для того, чтобы сделать указанный ген нефункциональным при введении в клетку-хозяин.

133. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-132, отличающийся тем, что указанный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

134. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-134, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ассоциированный с опухолью антиген.

135. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, указанный в любой из таблиц 3-30.

136. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген представляет собой ассоциированный с опухолью антиген, выбранный из группы, состоящей из CD19, CD33, EpCAM, CEA, PSMA, EGFRvIII, CD274, EGFR, CDH19, ENPP3, DLL3, MSLN, ROR1, HER2, HLAA2, EpHA2, EpHA3, MCSP, CSPG4, NG2, RON, FLT3, BCMA, CD20, FAPα, FRα, CA-9, PDGFRα, PDGFRβ, FSP1, S100A4, ADAM12m, RET, MET, FGFR, INSR и NTRK.

137. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает MAGE-A3 или один или несколько его фрагментов.

138. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает один или несколько белков вируса папилломы человека (HPV) или их фрагменты.

139. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает (i) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV16 и (ii) белки E6 и E7 или их фрагменты из HPV18.

140. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает brachyury или один или несколько его фрагментов.

141. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 134, отличающийся тем, что указанный ассоциированный с опухолью антиген включает простатическую кислую фосфатазу или один или несколько ее фрагментов.

142. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-141, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий ингибитор иммунных контрольных точек.

143. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 142, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

144. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD-L1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

145. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

146. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 143, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

147. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-146, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерлейкин (IL).

148. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

149. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что

указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

150. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 147, отличающийся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

151. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-150, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий интерферон (IFN).

152. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 151, отличающийся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

153. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-152, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий белок-представитель суперсемейства TNF.

154. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 153, отличающийся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

155. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-154, отличающийся тем, что указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор дополнительно включает трансген, кодирующий цитокин.

156. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 155, отличающийся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

157. Рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 156, отличающийся тем, что указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

158. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор содержит ген тимидинкиназы (TK).

159. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор содержит ген рибонуклеотидредуктазы.

160. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что при контакте популяции клеток млекопитающих с указанной нуклеиновой кислотой или указанным

рекомбинантным ортопоксвирусным вектором клетки проявляют повышенное образование синцитиев относительно популяции клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает указанных делеций.

161. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что при контакте популяции клеток млекопитающих с указанной нуклеиновой кислотой или указанным рекомбинантным ортопоксвирусным вектором клетки проявляют повышенное распространение ортопоксвирусного вектора относительно популяции клеток млекопитающих того же типа, контактировавших с формой ортопоксвирусного вектора, которая не включает указанных делеций.

162. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что указанная нуклеиновая кислота или указанный рекомбинантный ортопоксвирусный вектор оказывает повышенное цитотоксическое действие на популяцию клеток млекопитающих по сравнению с таковым у формы ортопоксвирусного вектора, не включающей указанных делеций.

163. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 162, отличающиеся тем, что указанные клетки млекопитающих представляют собой клетки человека.

164. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по п. 163, отличающиеся тем, что указанные человеческие клетки представляют собой злокачественные опухолевые клетки.

165. Линия упаковочных клеток, включающая нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157.

166. Способ лечения онкологического заболевания у пациента-млекопитающего, указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества нуклеиновой кислоты по любому из пп. 1-79 или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора по любому из пп. 80-157 указанному пациенту.

167. Способ по п. 166, отличающийся тем, что указанный пациент-млекопитающее является пациентом-человеком.

168. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что указанное онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, рака печени, рака костей, рака легких, рака мозга, рака мочевого пузыря, рака желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рака сердца, рака шейки матки, рака матки, рака головы и шеи,

рака желчного пузыря, рака гортани, рака губы и полости рта, рака глаза, меланомы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака яичек и рака горла.

169. Способ по п. 166 или 167, отличающийся тем, что указанное онкологическое заболевание выбрано из группы, которая включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), карциному коры надпочечников, лимфому, связанную со СПИДом, первичную лимфому ЦНС, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак желчных протоков, внепеченочный рак, семейство сарком Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, герминогенные опухоли центральной нервной системы, краниофарингиому, эпендимому, опухоли бронхов, опухоль Беркитта, карциноидную опухоль, первичную лимфому, хордому, хронические миелопролиферативные новообразования, рак толстой кишки, рак внепеченочных желчных протоков, протоковую карцинома in situ (DCIS), рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак маточной трубы, фиброзную гистиоцитому кости, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта (GIST), семиному, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, детскую глиому ствола головного мозга, волосатоклеточный лейкоз, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль Вильмса и другие опухоли почек у детей, гистиоцитоз клеток Лангерганса, мелкоклеточный рак легкого, кожную Т-клеточную лимфому, внутриглазную меланому, карциному клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, карциному срединно расположенных структур, синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому/новообразование плазматических клеток, миелодиспластические синдромы, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), эпителиальный рак яичников, герминальный рак яичников, рак яичников с низким потенциалом злокачественности, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак придаточных пазух носа и полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, опухоль гипофиза, опухоль надпочечников, рак прямой кишки,

ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому Капоши, рабдомиосаркому, синдром Сезари, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, рак горла, тимома и рак тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, рак уретры, рак эндометрия, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы, и макроглобулинемию Вальденстрема.

170. Способ по любому из пп. 166-169, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту ингибитора иммунных контрольных точек.

171. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из лиганда OX40, лиганда ICOS, анти-CD47 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти- CD40/CD40L антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-Lag3-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-CTLA-4-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD-L1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, анти-PD1-антитела или его антигенсвязывающего фрагмента и анти-Tim-3 антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

172. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент или анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

173. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-PD1 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

174. Способ по п. 170, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой анти-CTLA-4 антитело или его антигенсвязывающий фрагмент.

175. Способ по любому из пп. 166-174, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерлейкина.

176. Способ по п. 175, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из

IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12 p35, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-15, IL-18, IL-21 и IL-23.

177. Способ по п. 175, отличающийся тем, что указанный интерлейкин выбран из группы, состоящей из IL-12 p35, IL-12 p40 и IL-12 p70.

178. Способ по любому из пп. 175-177, отличающийся тем, что указанный интерлейкин является мембраносвязанным.

179. Способ по любому из пп. 166-178, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту интерферона.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что указанный интерферон выбран из группы, состоящей из

IFN-альфа, IFN-бета, IFN-дельта, IFN-эпсилон, IFN-тау, IFN-омега, IFN-дзета и IFN-гамма.

181. Способ по любому из пп. 165-180, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту белка-представителя суперсемейства TNF.

182. Способ по п. 181, отличающийся тем, что указанный белок-представитель суперсемейства TNF выбран из группы, состоящей из TRAIL, лиганда Fas, LIGHT (TNFSF-14), TNF-альфа и лиганда 4-1BB.

183. Способ по любому из пп. 166-182, отличающийся тем, что указанный способ дополнительно включает введение указанному пациенту цитокина.

184. Способ по п. 183, отличающийся тем, что указанный цитокин выбран из группы, состоящей из GM-CSF, лиганда Flt3, лиганда CD40, анти-TGF-бета, анти-VEGF-R2 и cGAS (гуаниладенилатциклазы).

185. Способ по п. 184, отличающийся тем, что указанный цитокин представляет собой лиганд Flt3.

186. Набор, включающий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, и вкладыш в упаковке, инструктирующий пользователя указанного набора экспрессировать указанную нуклеиновую кислоту или указанный вектор в клетке-хозяине.

187. Набор, включающий нуклеиновую кислоту по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, и вкладыш в упаковку, инструктирующий пользователя ввести терапевтически эффективное количество указанной нуклеиновой кислоты или рекомбинантного ортопоксвирусного вектора пациенту-проводя лечение указанного онкологического заболевания.

188. Набор по п. 187, отличающийся тем, что указанный пациент-млекопитающее является пациентом-человеком.

189. Нуклеиновая кислота по любому из пп. 1-79 или рекомбинантный ортопоксвирусный вектор по любому из пп. 80-157, отличающиеся тем, что ген B8R удален.

190. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 189, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, один трансген вставлен в локус удаленного

гена B8R.

191. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 190, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, два трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R.

192. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 191, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, три трансгена вставлены в локус удаленного гена B8R.

193. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по пп. 189-192, отличающиеся тем, что, по меньшей мере, один дополнительный трансген вставлен в локус, который не является локусом гена B8R.

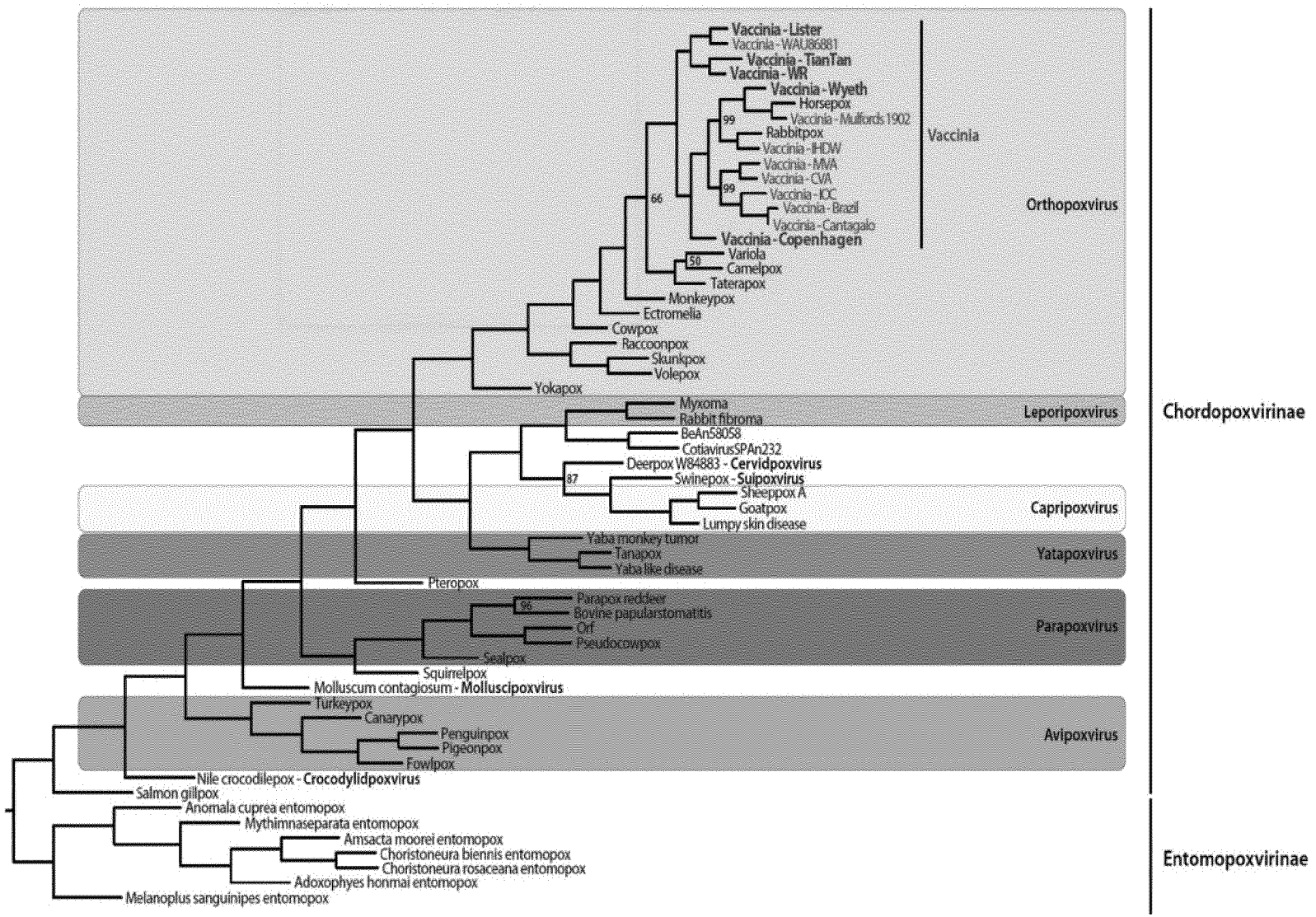
194. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 193, отличающиеся тем, что локус является границей делеции 5p.

195. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по п. 193, отличающиеся тем, что локус является границей делеции 3p.

196. Нуклеиновая кислота или рекомбинантный ортопоксвирус по пп. 189-192, в которые встроен, по меньшей мере, один из следующих трансгенов: IL-12TM, FLT3-L или антитело против CLTA-4.

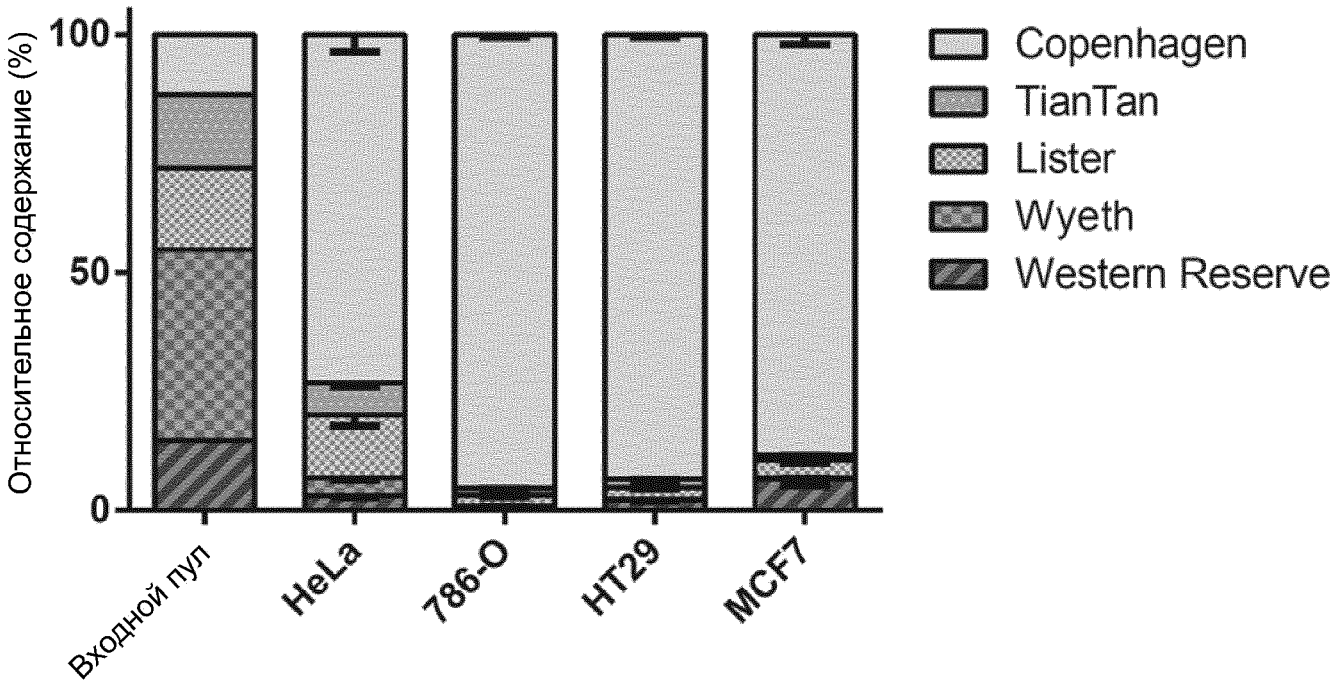
Фиг. 1

Филогенетический анализ 59 штаммов поксвирусов



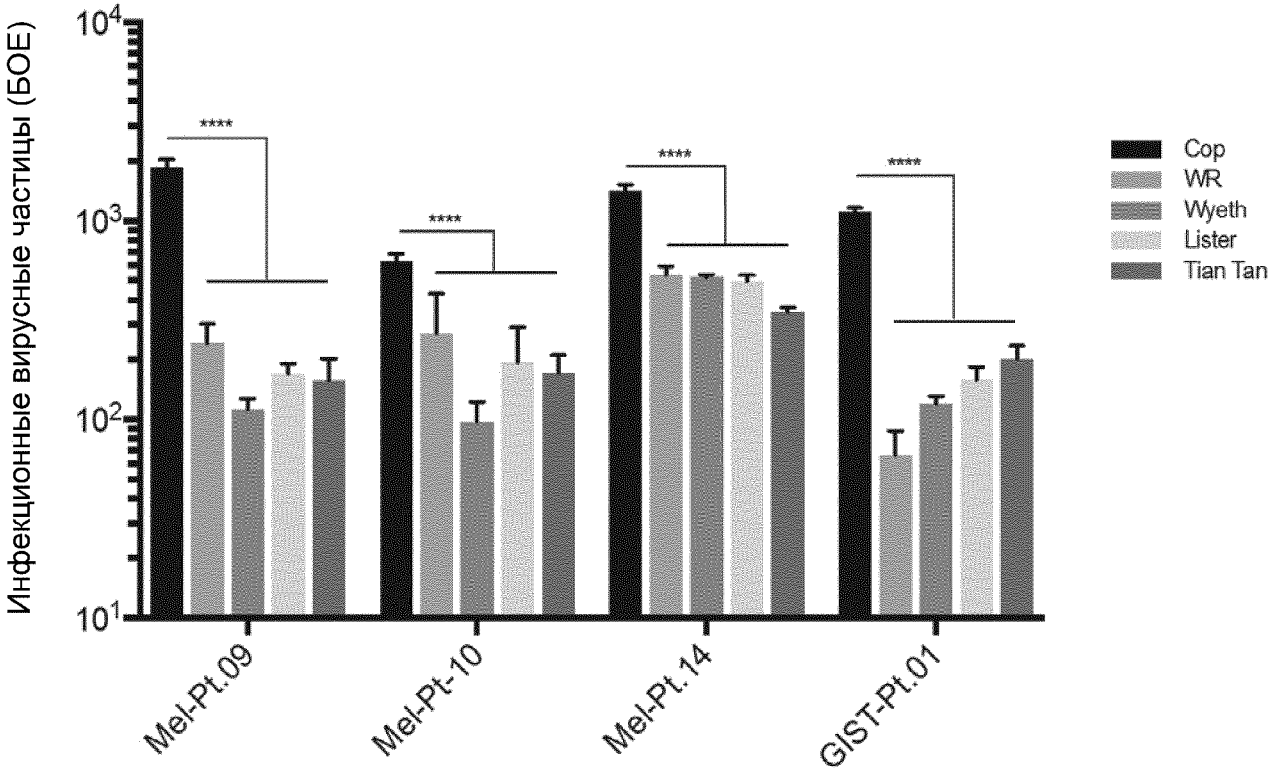
Фиг. 2

(Конкуренция на основе приспособляемости)



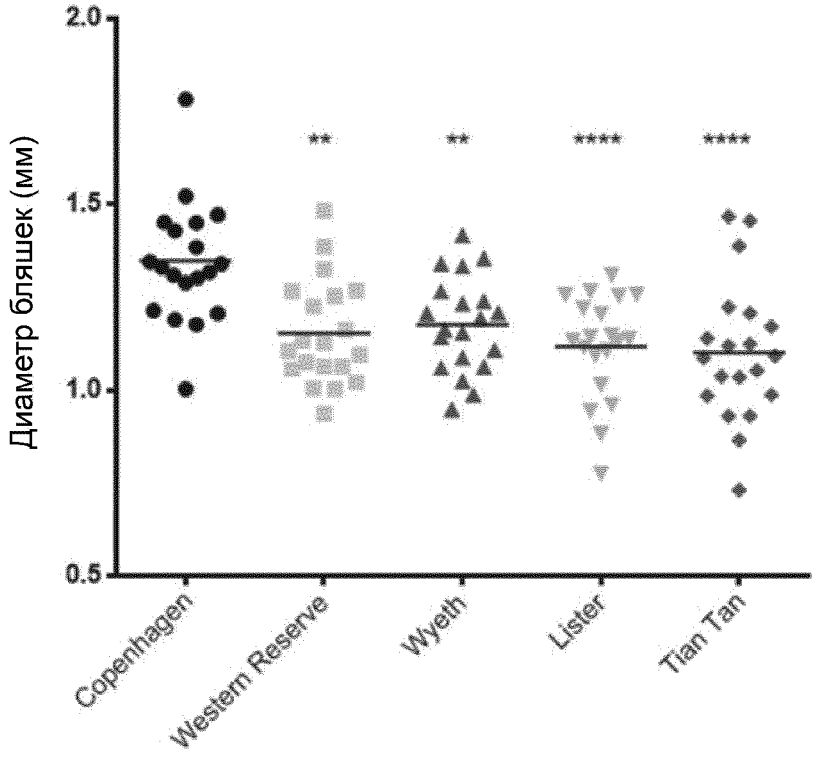
Фиг. 3

(Репликация в ядрах опухолей из пациентов)



Фиг. 4

(Размер бляшек осповакцины)



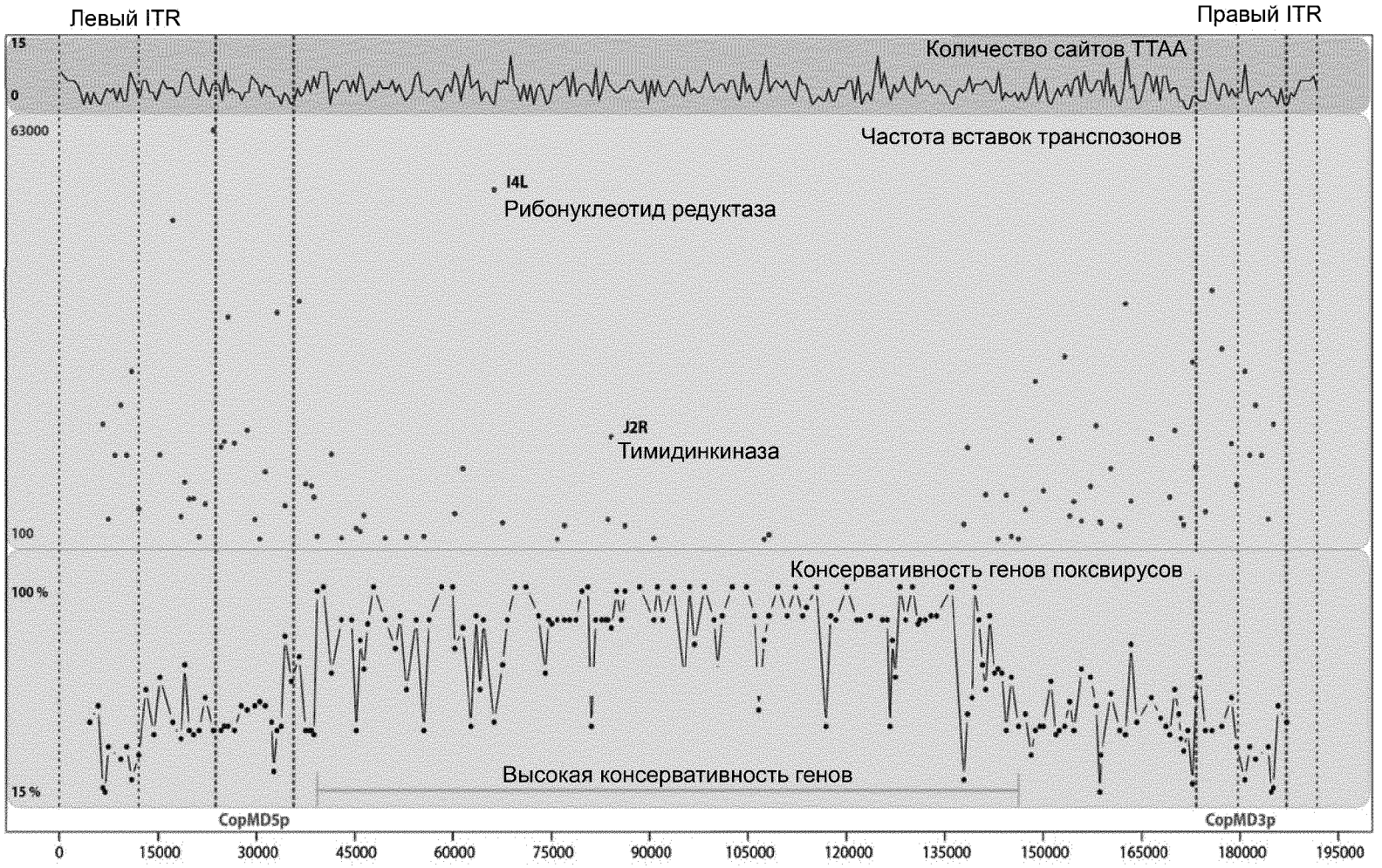
Фиг. 5

(Распределение транспозоновых нокаутов)

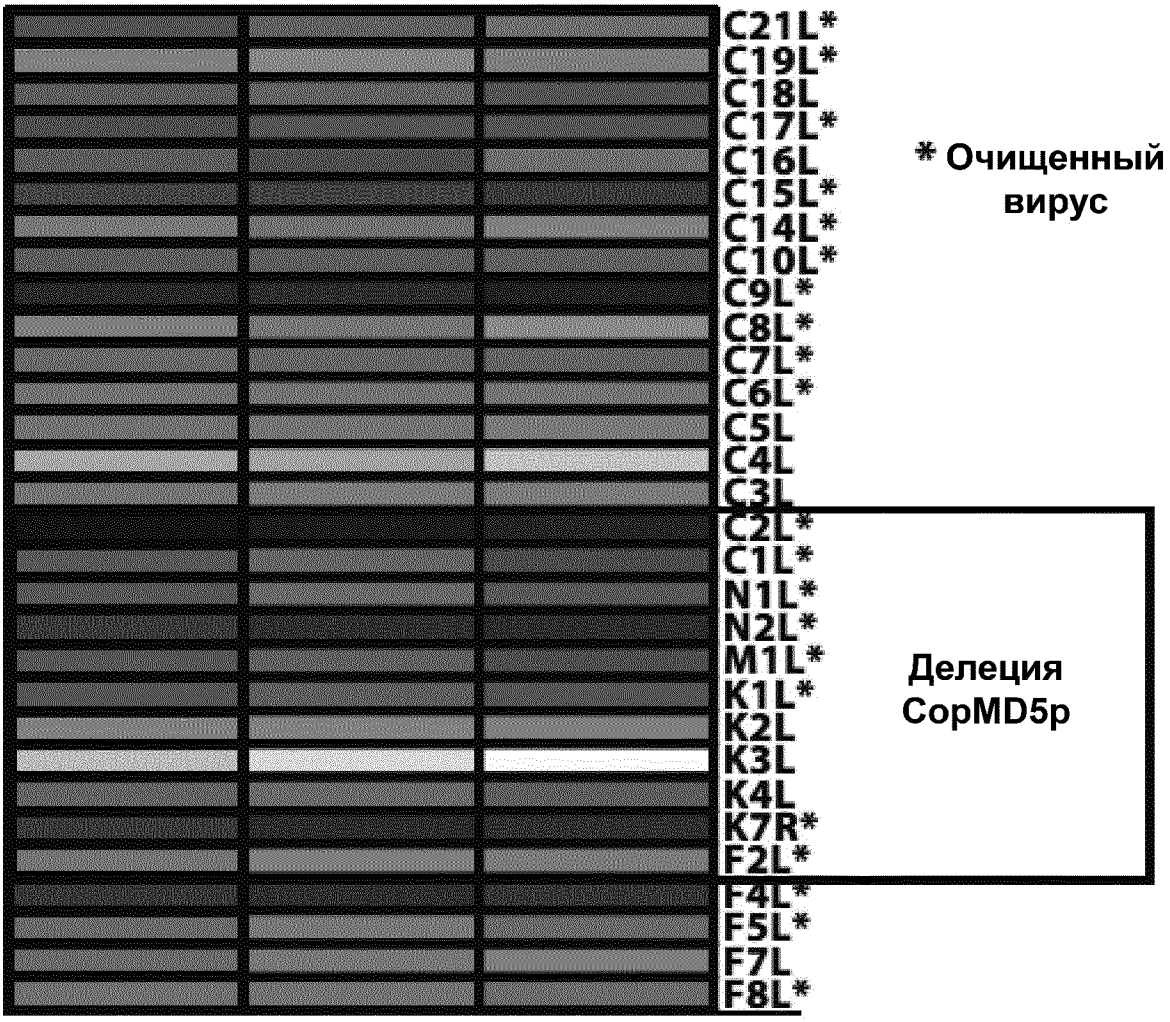
Фиг. 5A

Фиг. 5B

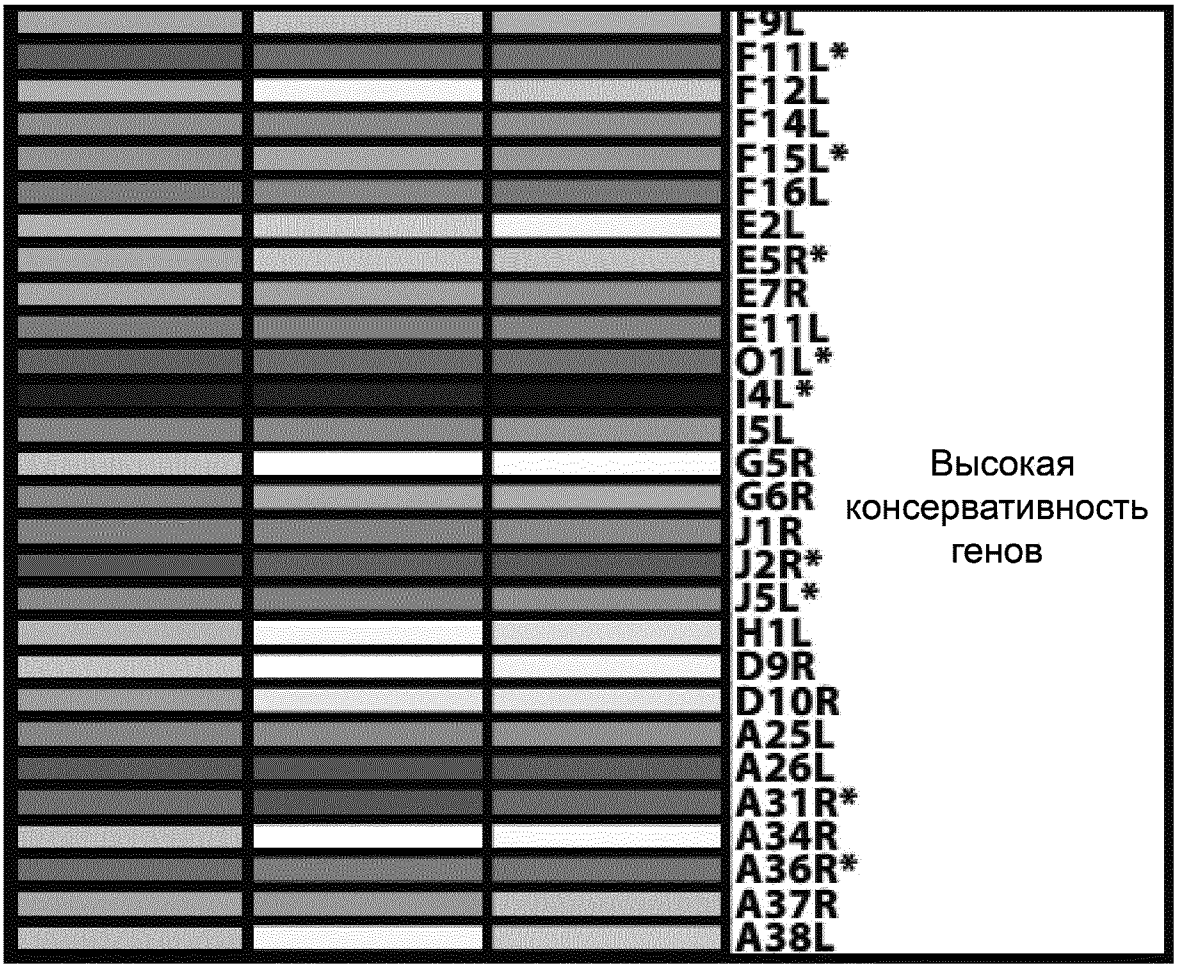
Фиг. 5C



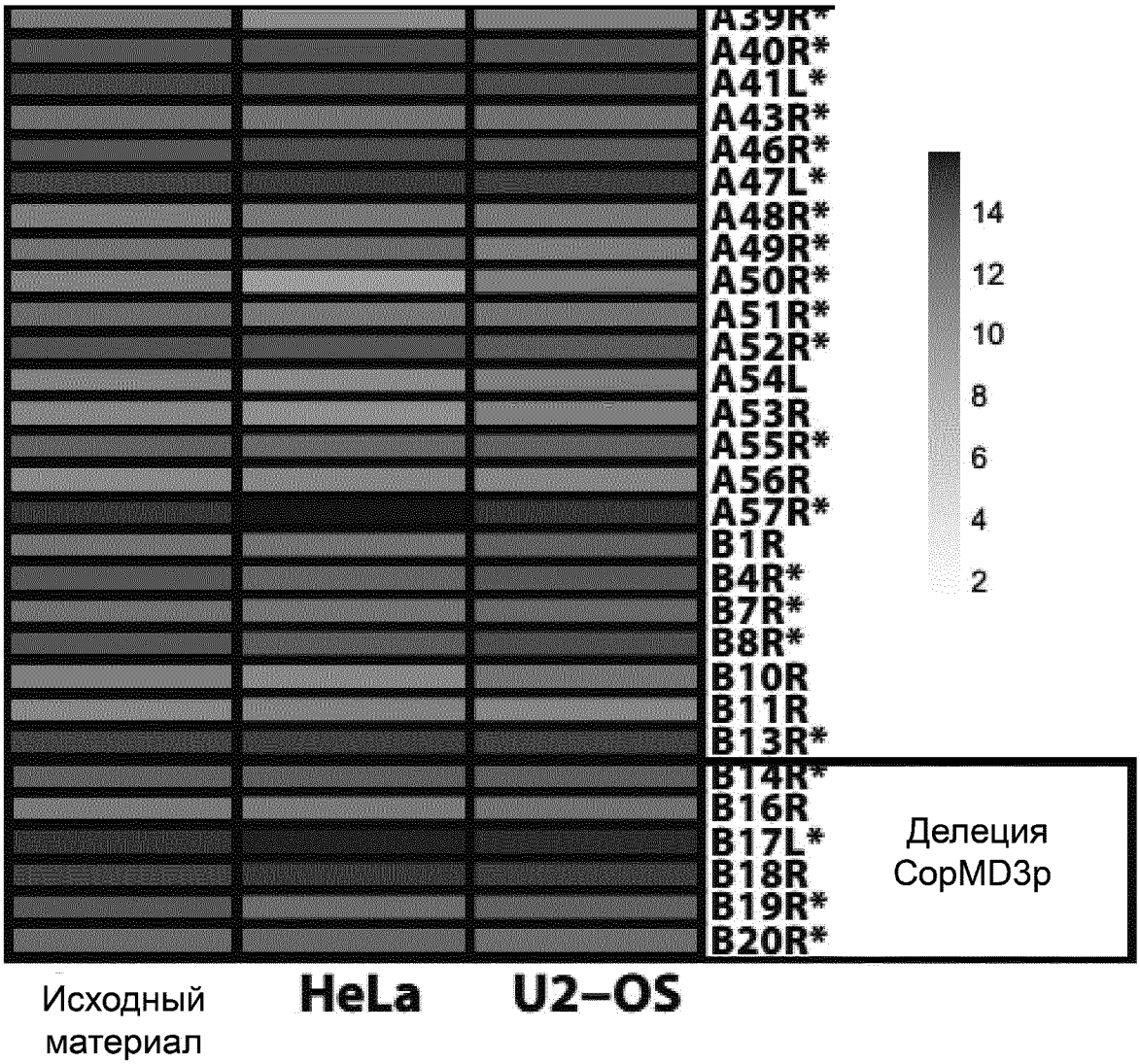
Фиг. 6


C21L*
C19L*
C18L
C17L*
C16L
C15L*
C14L*
C10L*
C9L*
C8L*
C7L*
C6L*
C5L
C4L
C3L
C2L*
C1L*
N1L*
N2L*
M1L*
K1L*
K2L
K3L
K4L
K7R*
F2L*
F4L*
F5L*
F7L
F8L*
* Очищенный вирус
Делеция CopMD5p

Фиг. 6
(Проодолжение)



Фиг. 6
(Проодолжение)



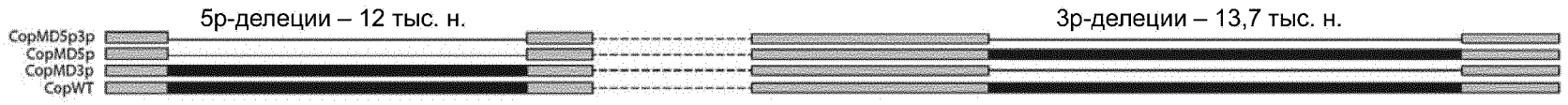
Фиг. 7

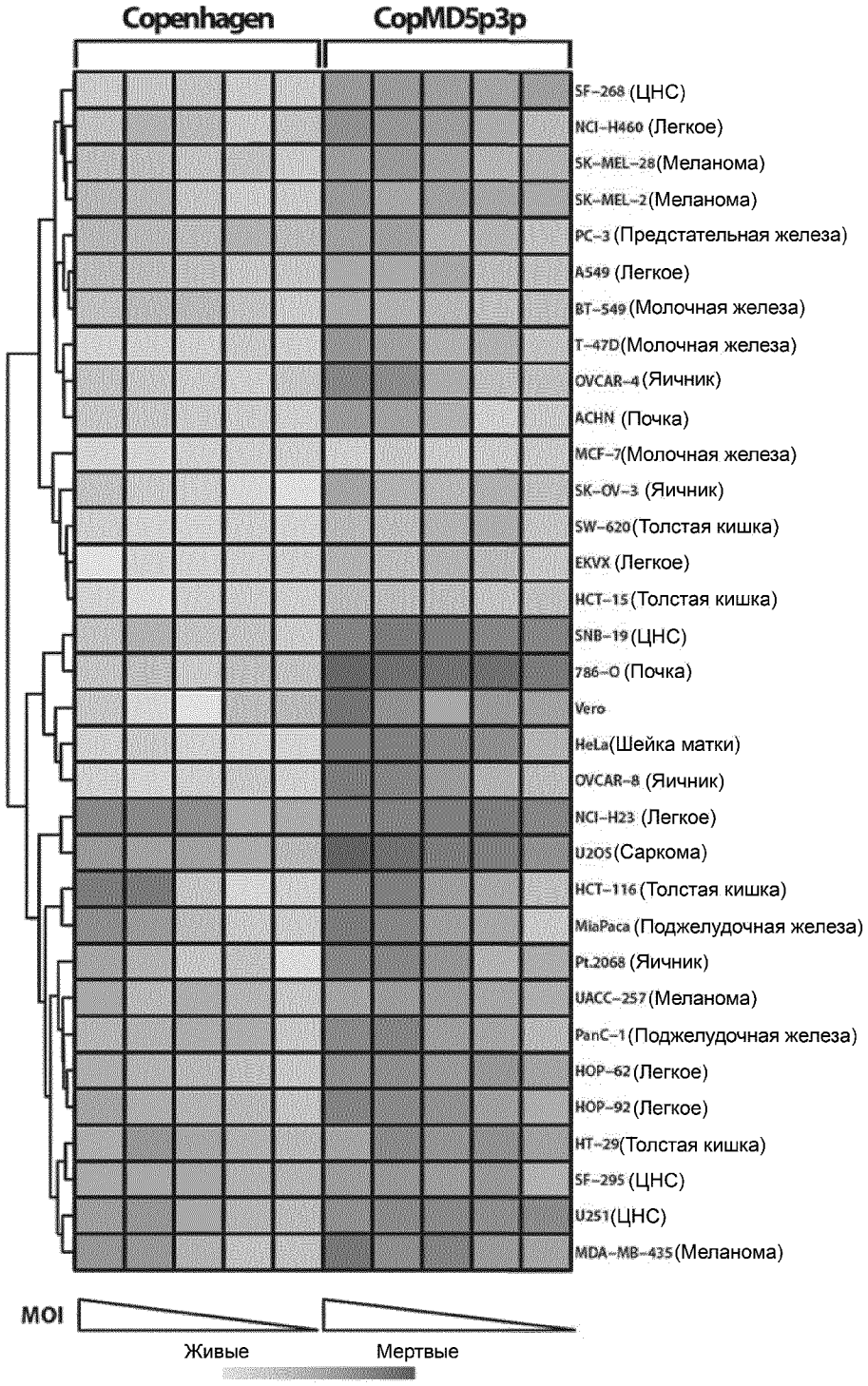
(Образование транспозоновых бляшек)



Фиг. 8

(Основные делеции)



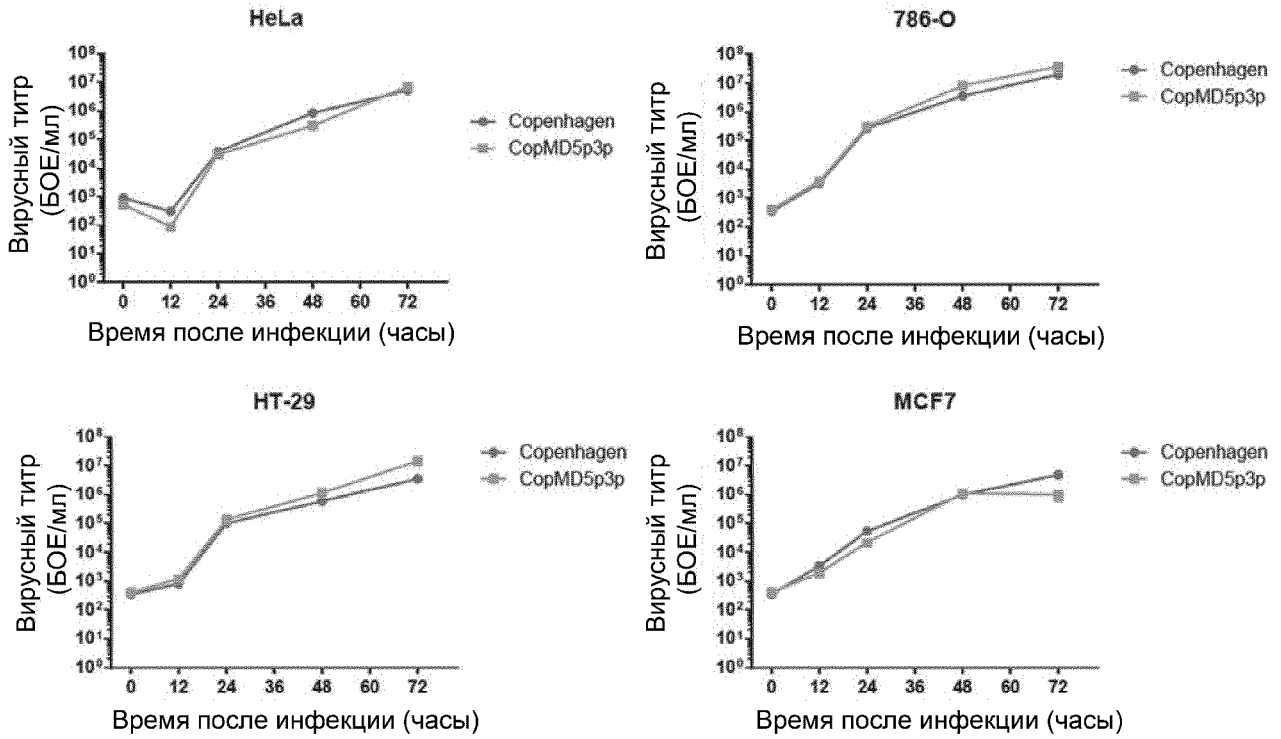


Фиг. 9

(Уничтожение злокачественных опухолевых клеток)

Фиг. 10

(Рост в злокачественных опухолевых клетках)



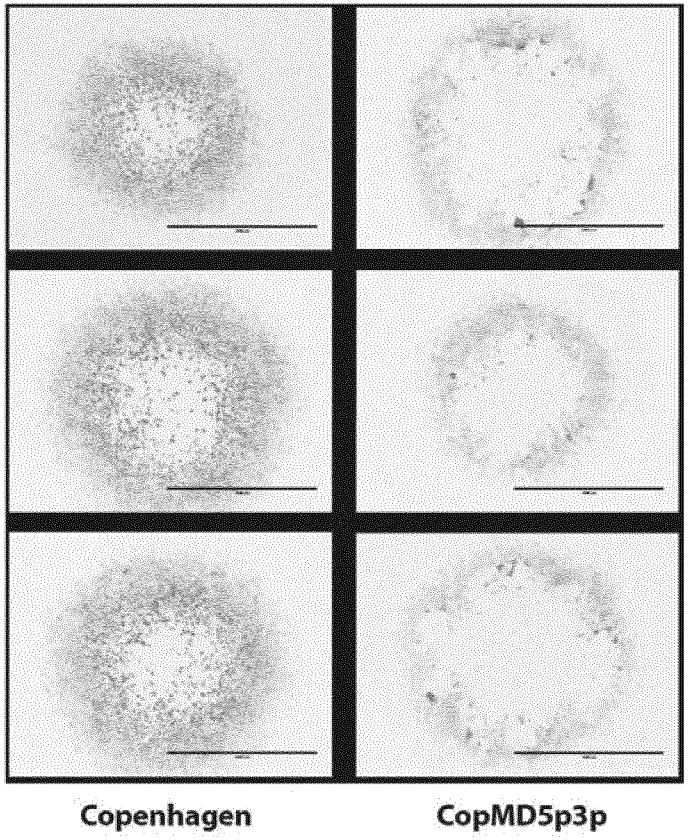
Фиг. 11

(Рост в образцах опухолей из пациентов)

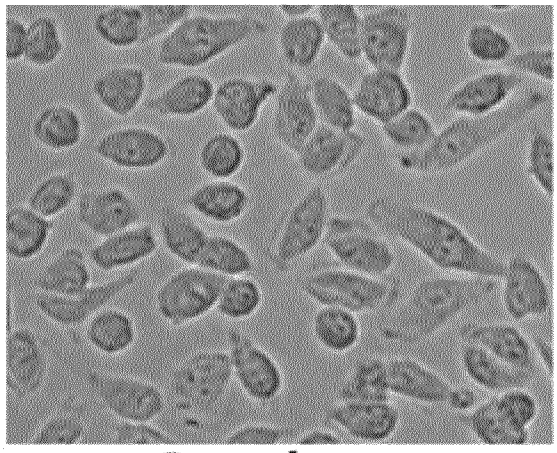


Фиг. 12

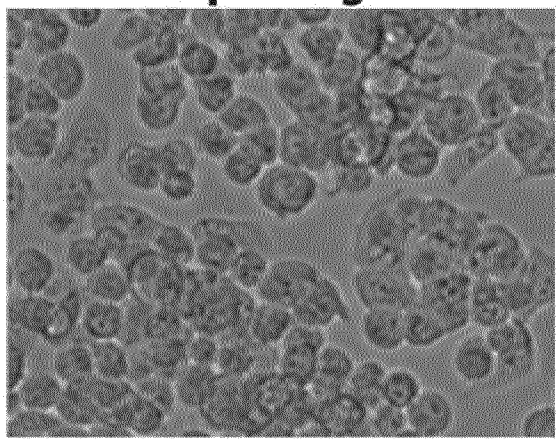
(Различие бляшек, синцитии)



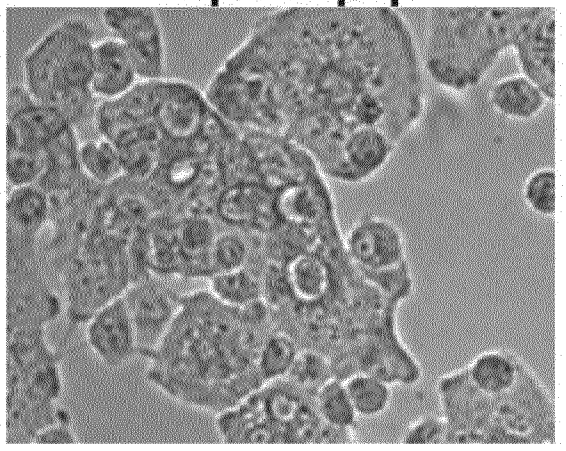
Без вируса



Copenhagen



CopMD5p3p

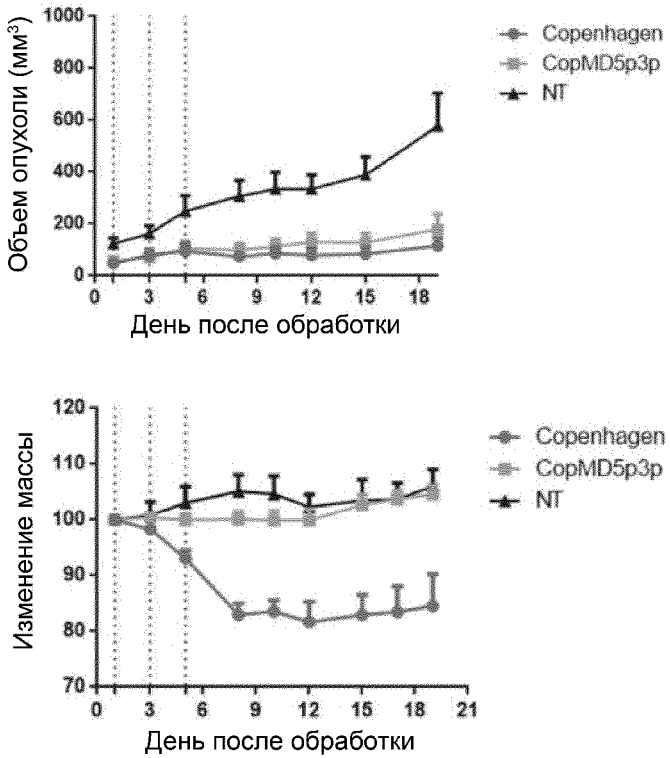


Фиг. 13

(Синцитии)

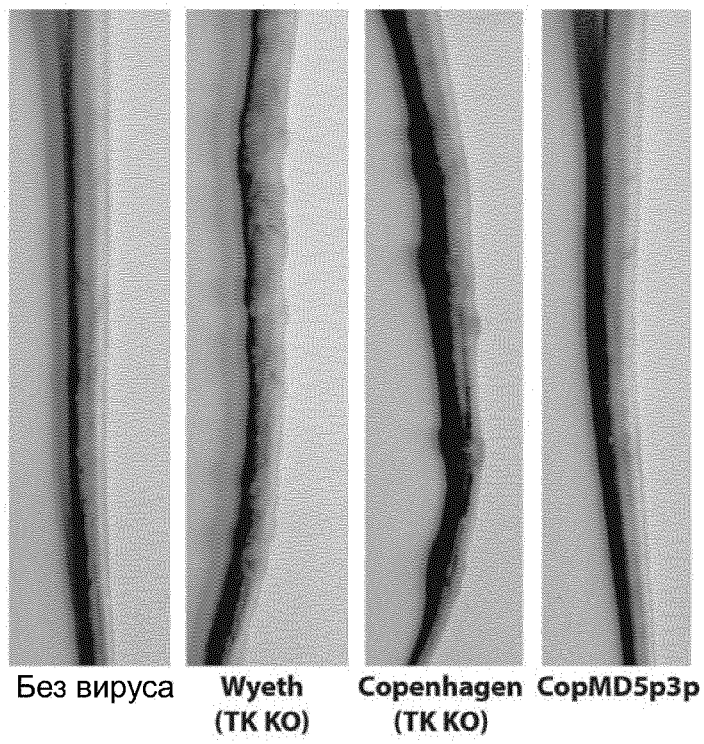
Фиг. 14

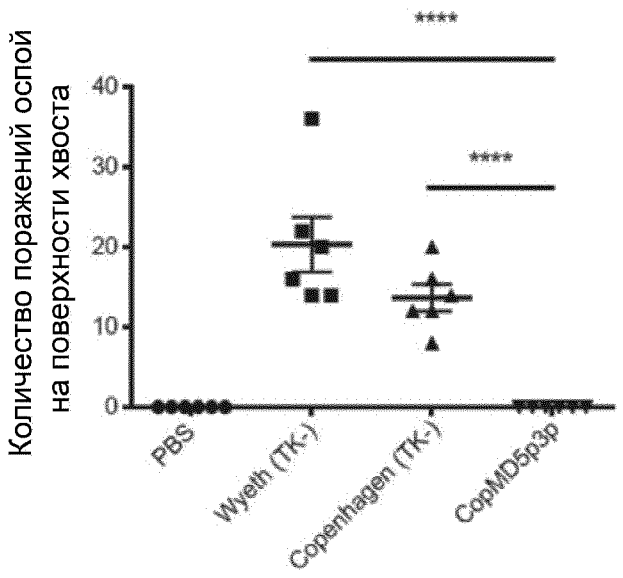
(Контроль опухоли и потеря массы)



Фиг. 15

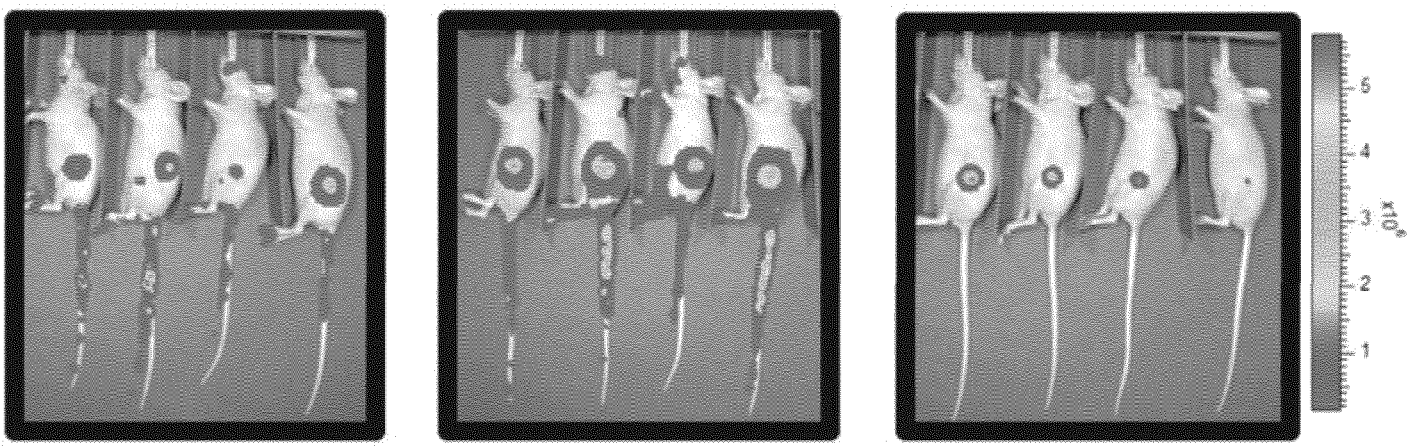
(Образование поражений оспой)





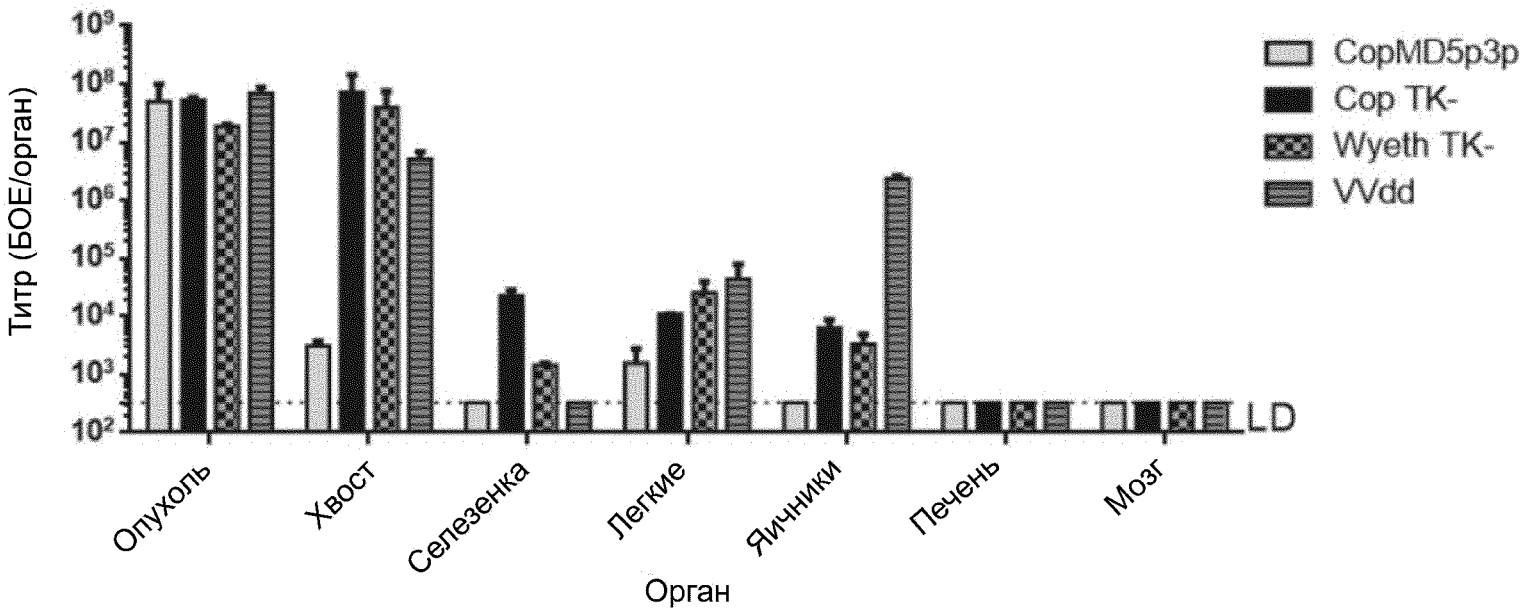
Фиг. 16

(Визуализация с помощью IVIS (системы отображения ИК- данных)
биораспределения осповакцины после системного введения)



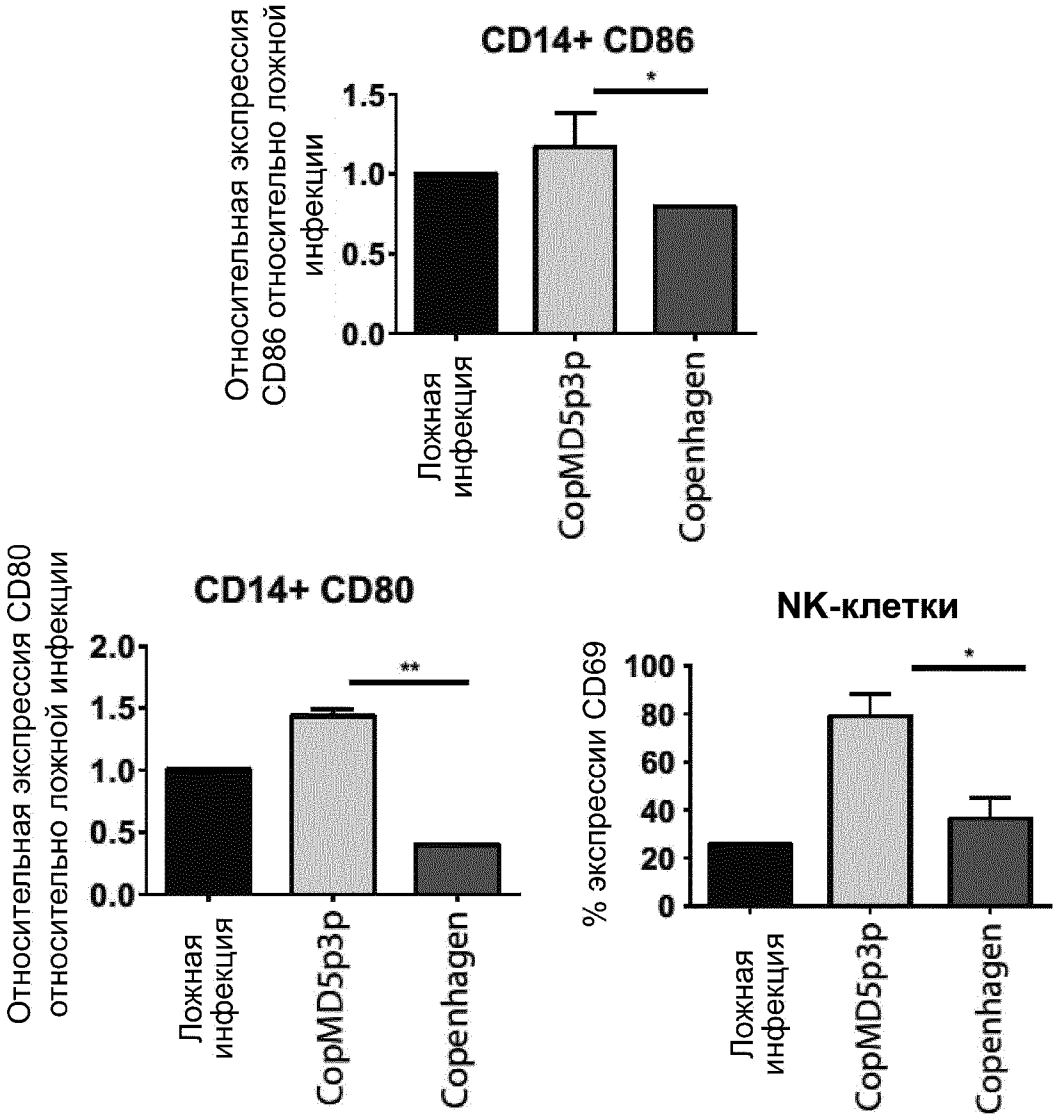
Фиг. 17

(Биораспределение осповакцины после системного введения (титр))



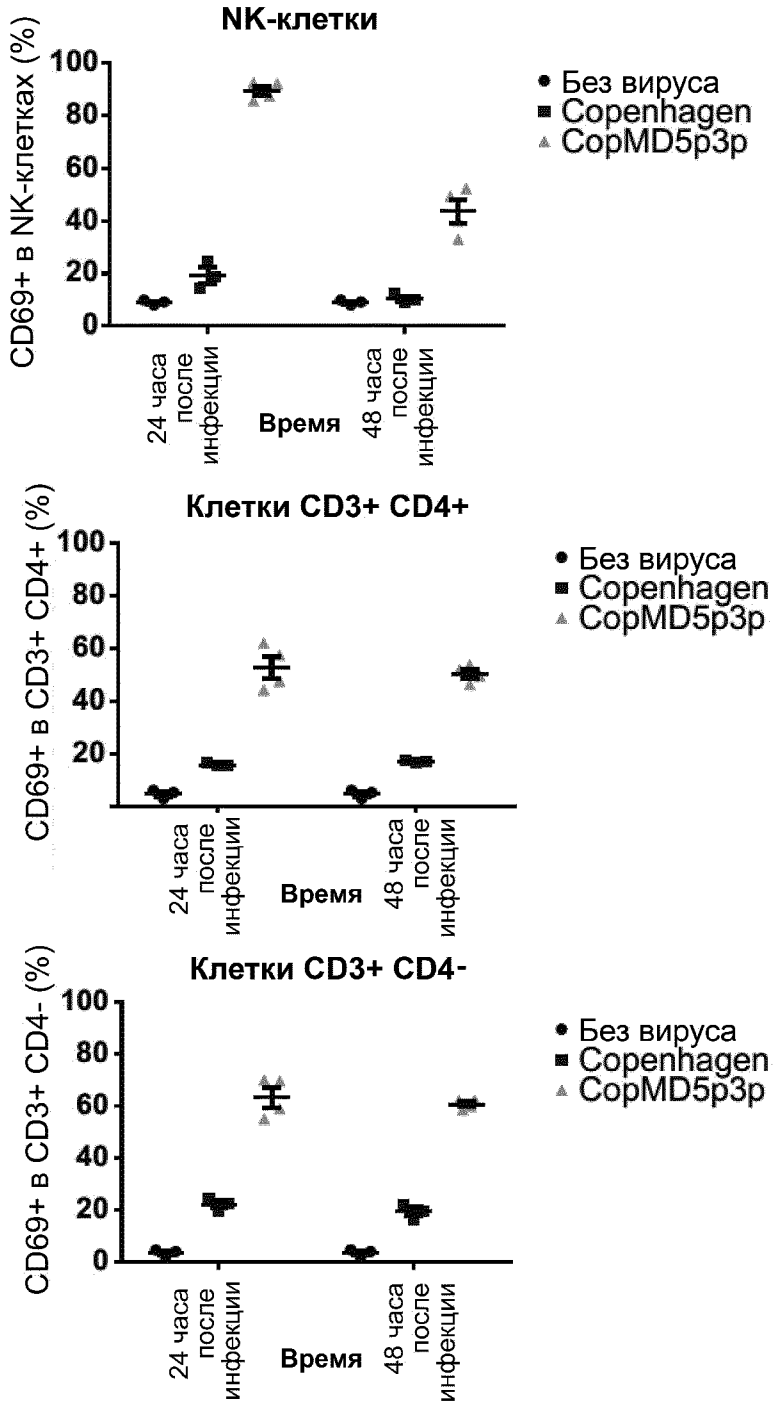
Фиг. 18

(Иммуногенность осповакцины в PBMC человека)



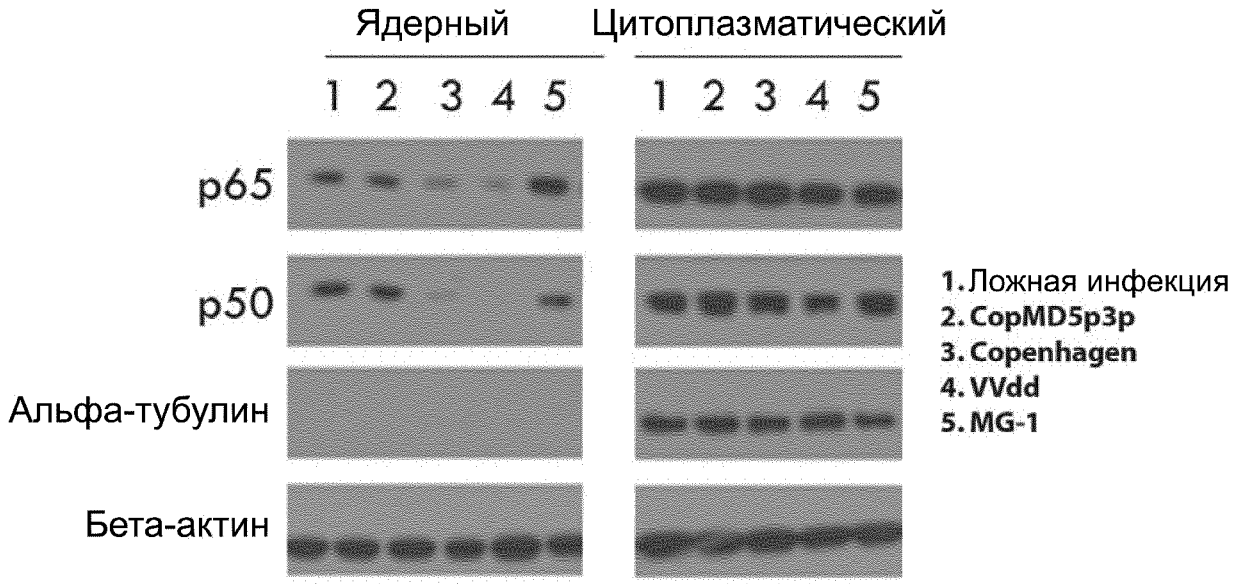
Фиг. 19

(Иммуногенность осповакцины в спленоцитах мыши)



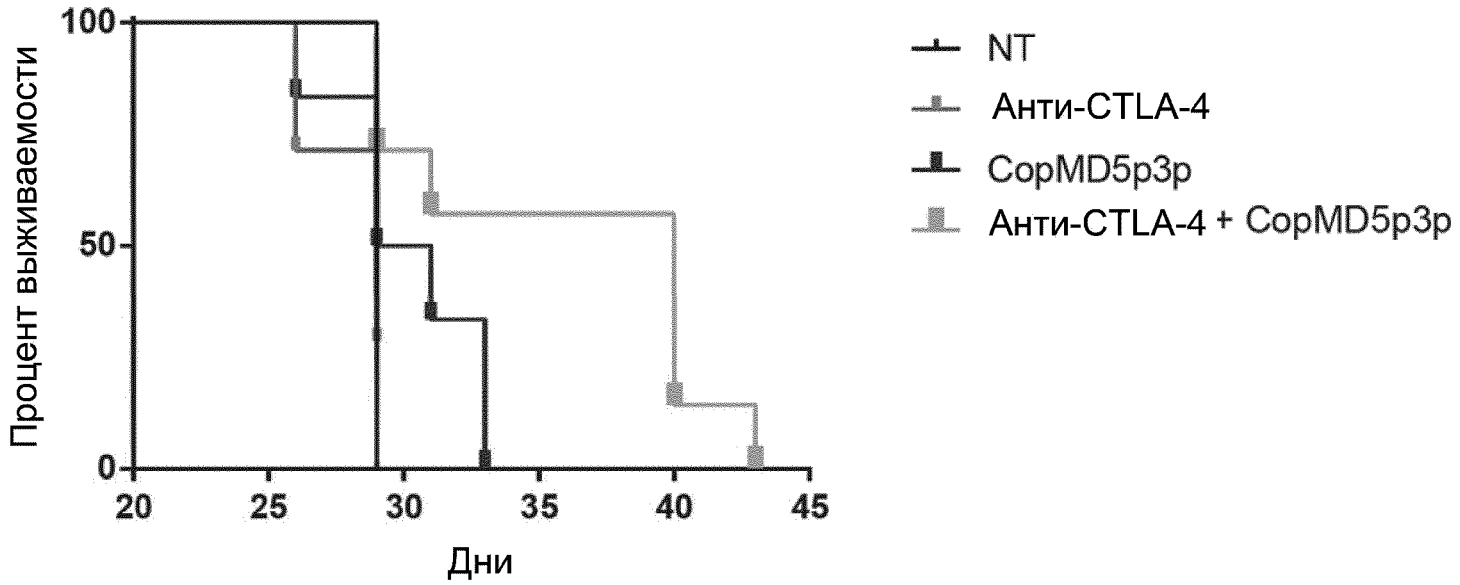
Фиг. 20

(Иммуногенность осповакцины в клетках человека)



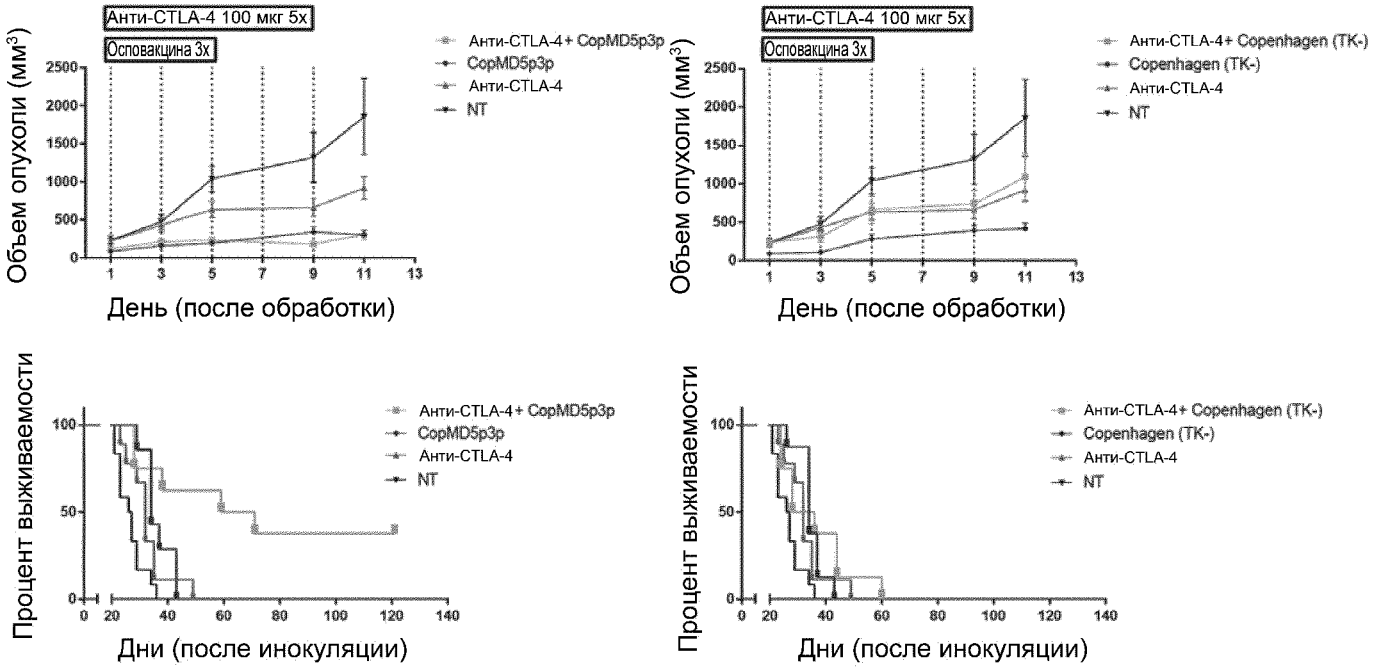
Фиг. 21

(Синергия с ингибитором иммунной контрольной точки анти-CTLA-4
в модели агрессивной меланомы)



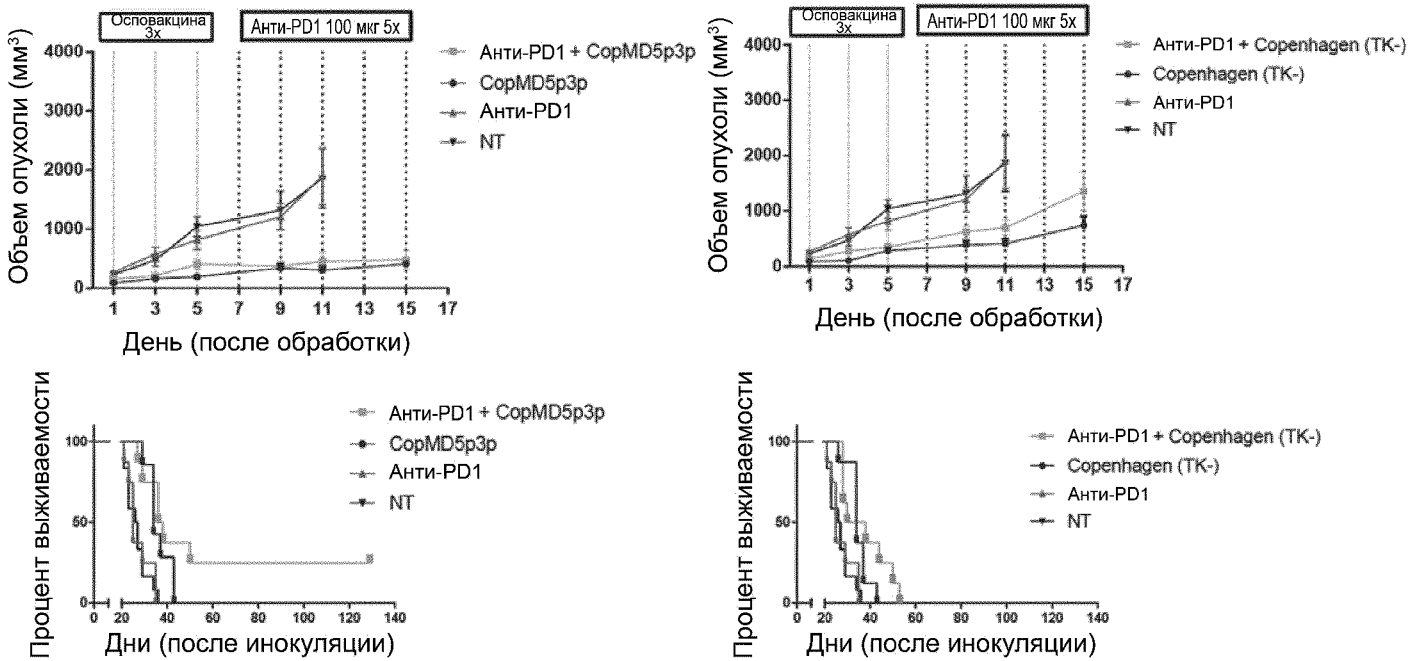
Фиг. 22

(Синергия с ингибитором иммунной контрольной точки анти-CTLA-4)



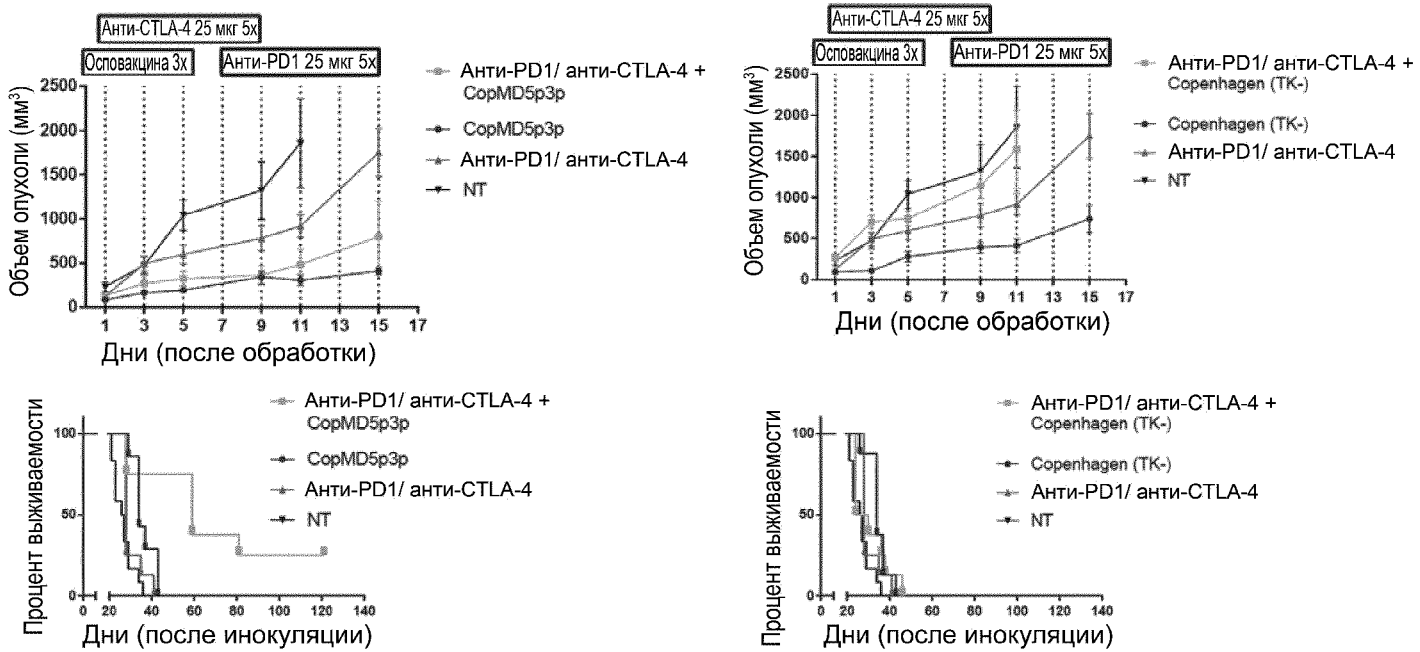
Фиг. 23

(Синергия с ингибитором иммунной контрольной точки анти-PD1)

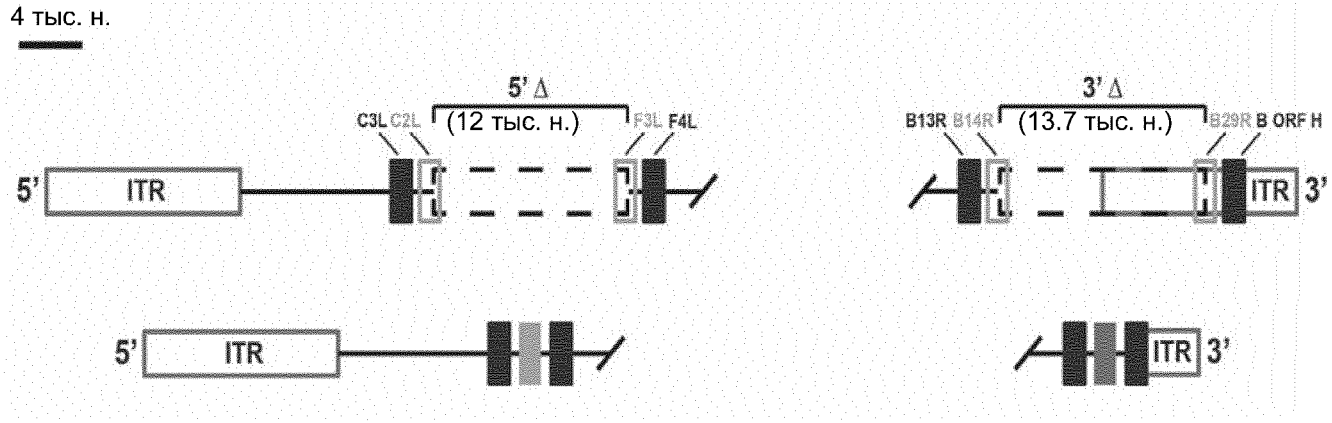


Фиг. 24

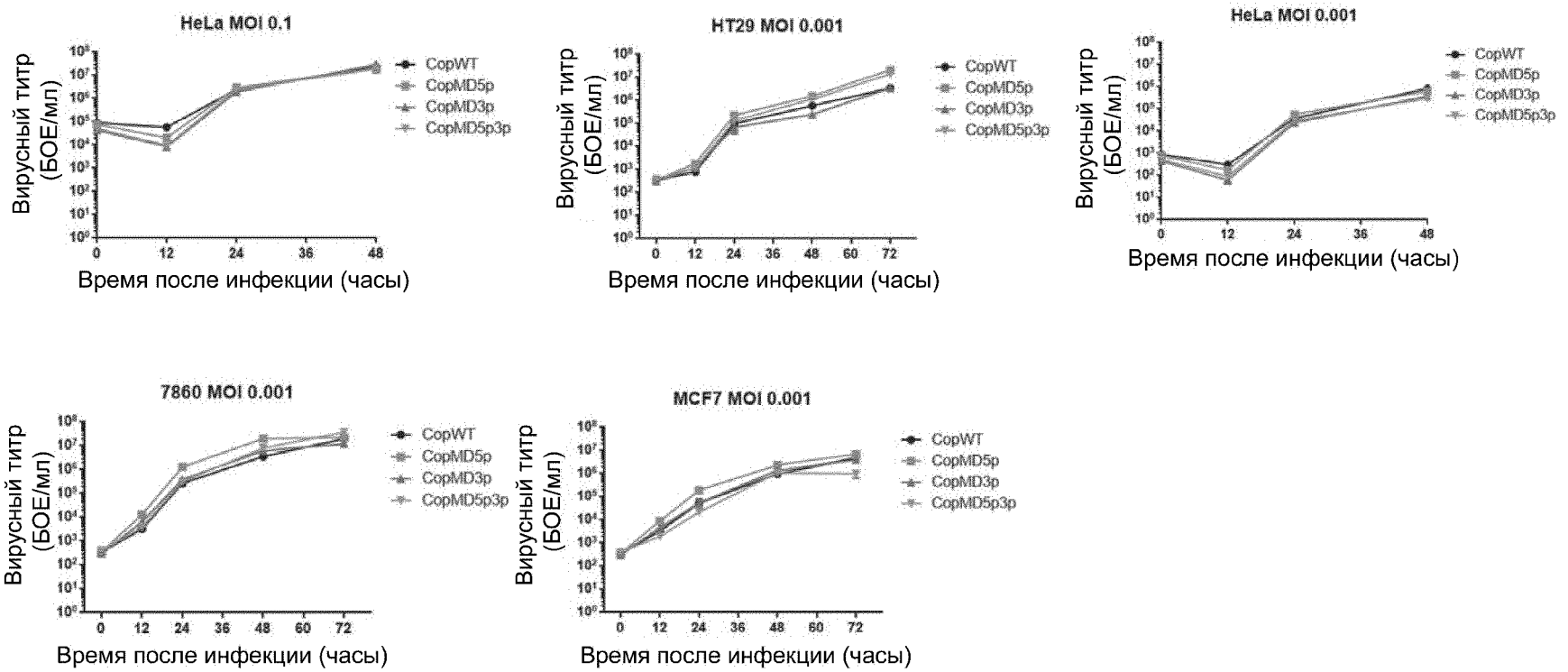
(Синергия с ингибиторами иммунной контрольной точки анти-PD1 и анти-CTLA-4)



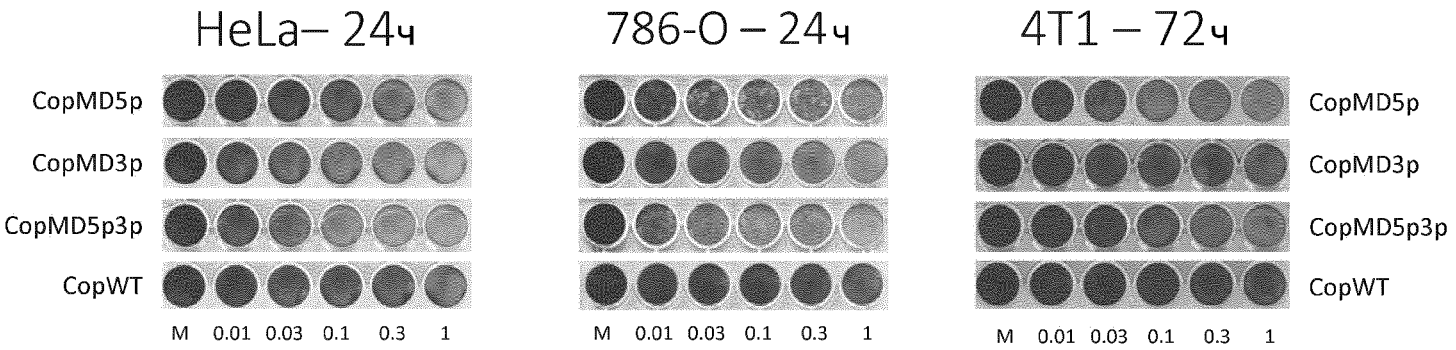
Фиг. 25

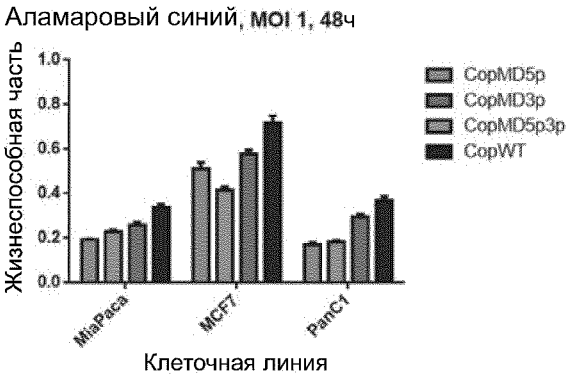

4 тыс. н.
5' Δ
(12 тыс. н.)
C3L C2L
F3L F4L
5'
ITR
3' Δ
(13.7 тыс. н.)
B13R B14R
B29R B ORF H
ITR 3'
5'
ITR
ITR 3'

Фиг. 26


HeLa MOI 0.1
HT29 MOI 0.001
HeLa MOI 0.001
7860 MOI 0.001
MCF7 MOI 0.001
Вирусный титр (БОЕ/мл)
Время после инфекции (часы)
CopWT
CopMD5p
CopMD3p
CopMD5p3p

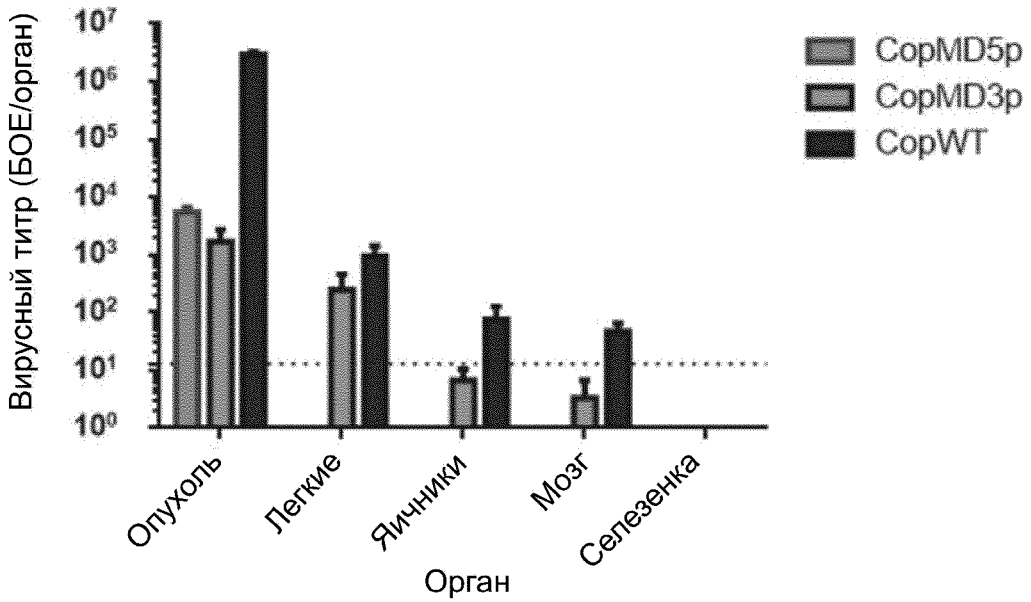
Фиг. 27


HeLa– 24ч
786-O – 24ч
4T1 – 72ч
CopMD5p
CopMD3p
CopMD5p3p
CopWT
M 0.01 0.03 0.1 0.3 1
M 0.01 0.03 0.1 0.3 1
M 0.01 0.03 0.1 0.3 1
CopMD5p
CopMD3p
CopMD5p3p
CopWT

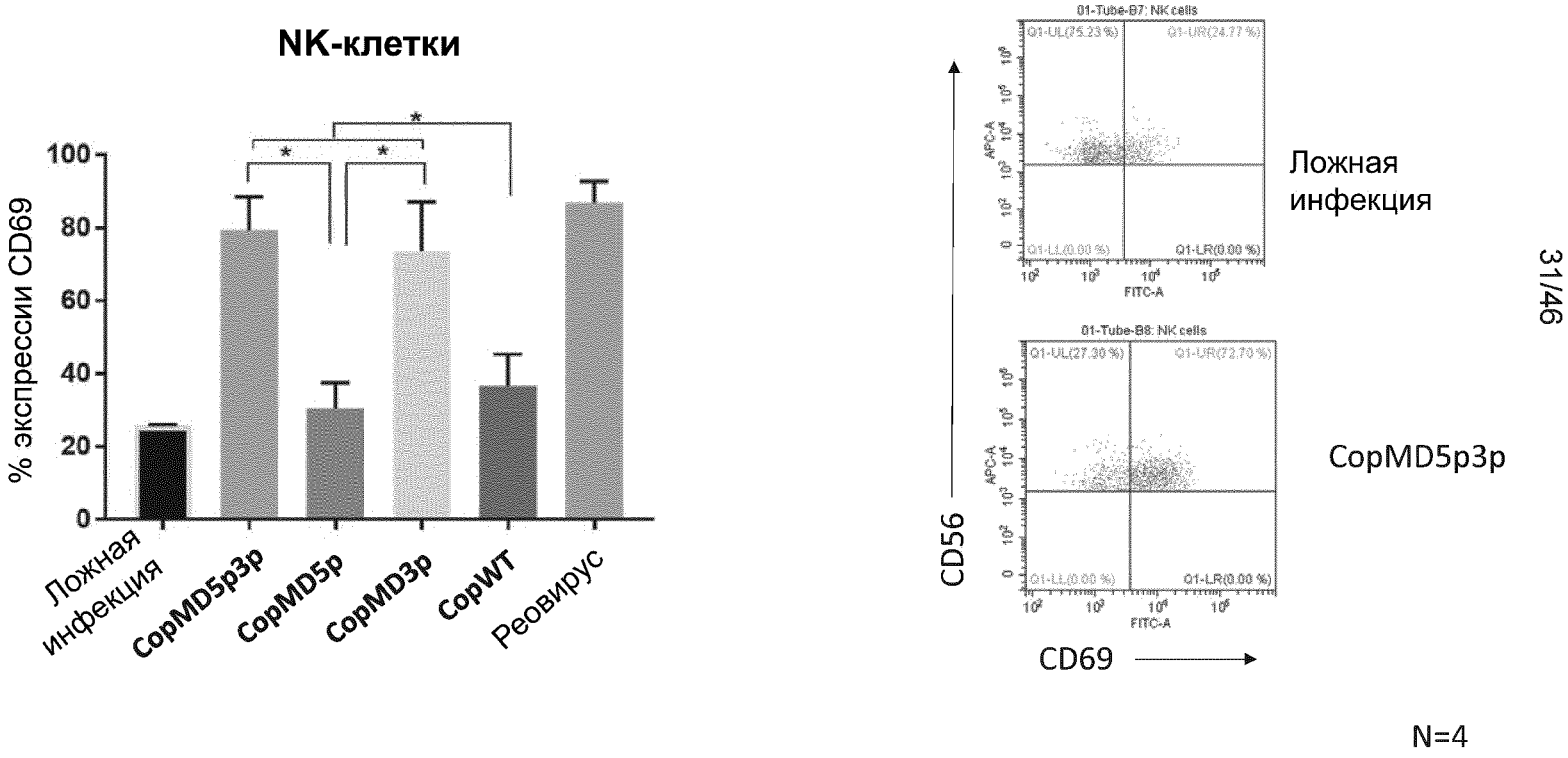

Аламаровый синий, MOI 1, 48ч
Жизнеспособная часть
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
MiaPaca
MCF7
PanC1
Клеточная линия
CopMD5p
CopMD3p
CopMD5p3p
CopWT

Фиг. 28

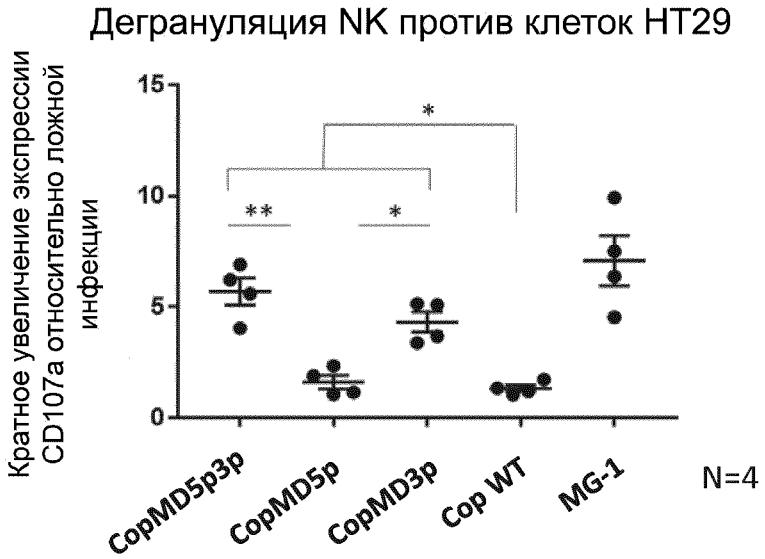
Биораспределение, в.в. CT26-LacZ, 72 ч



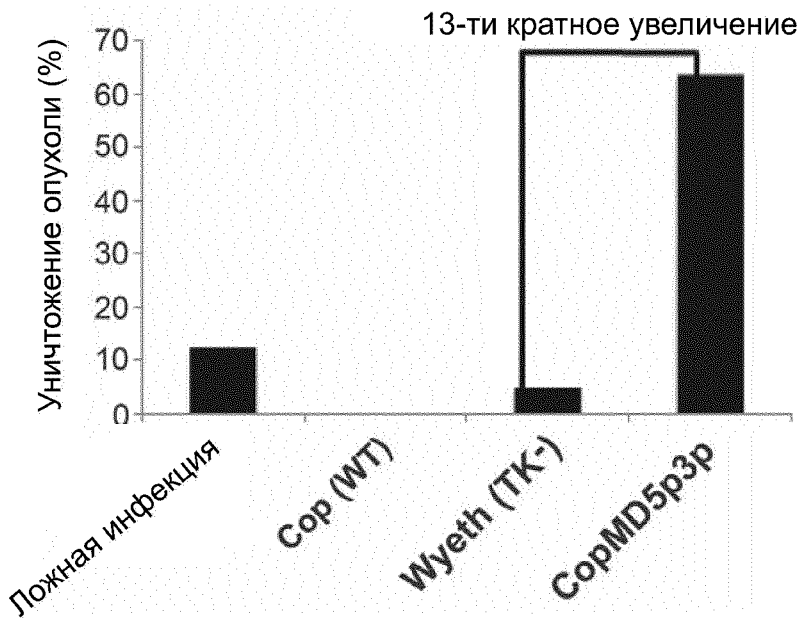
Фиг. 29


NK-клетки
% экспрессии CD69
100
80
60
40
20
0
*
*
*
Ложная инфекция
CopMD5p3p
CopMD5p
CopMD3p
CopWT
Реовирус
01-Tube-B7: NK cells
Q1-UL(75.23 %)
Q1-UR(24.77 %)
Q1-LL(0.00 %)
Q1-LR(0.00 %)
APC-A
FITC-A
Ложная инфекция
01-Tube-B8: NK cells
Q1-UL(27.30 %)
Q1-UR(72.70 %)
Q1-LL(0.00 %)
Q1-LR(0.00 %)
CopMD5p3p
CD56
CD69
N=4

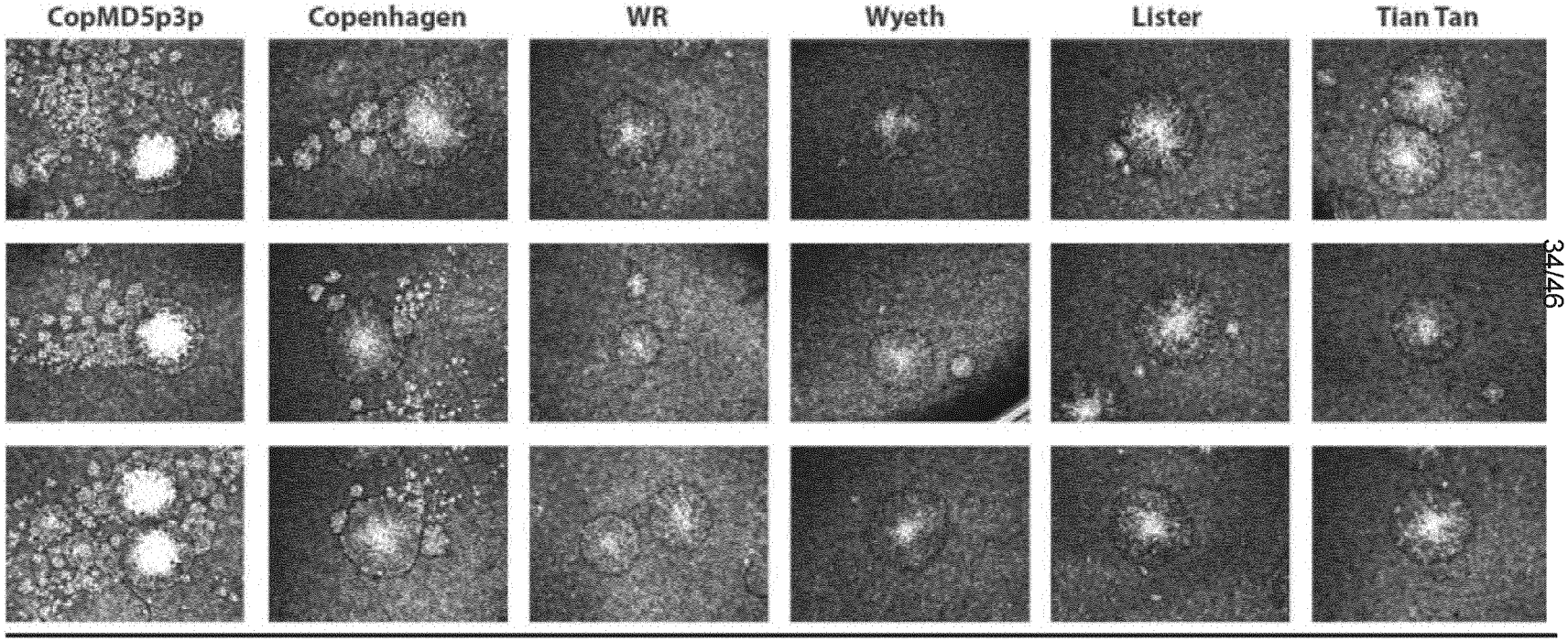
Фиг. 30


Дегрануляция NK против клеток HT29
Кратное увеличение экспрессии CD107a относительно ложной инфекции
15
10
5
0
**
*
*
CopMD5p3p
CopMD5p
CopMD3p
Cop WT
MG-1
N=4

Фиг. 31


13-ти кратное увеличение
Уничтожение опухоли (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
Ложная инфекция
Cop (WT)
Wyeth (TK-)
CopMD5p3p

Фиг. 32



Фиг. 33

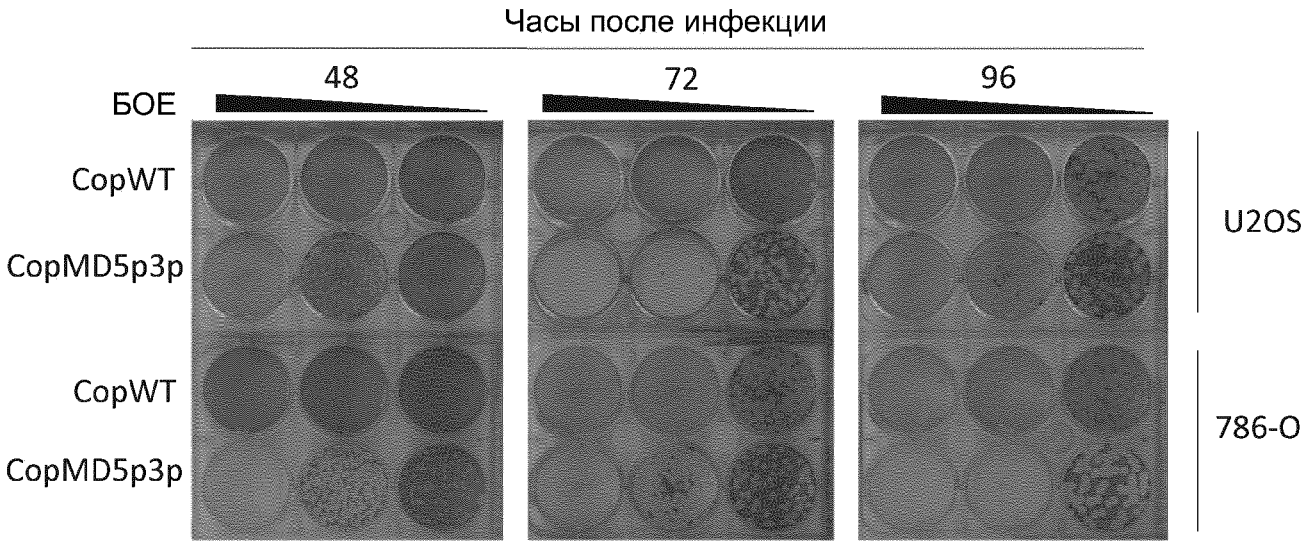
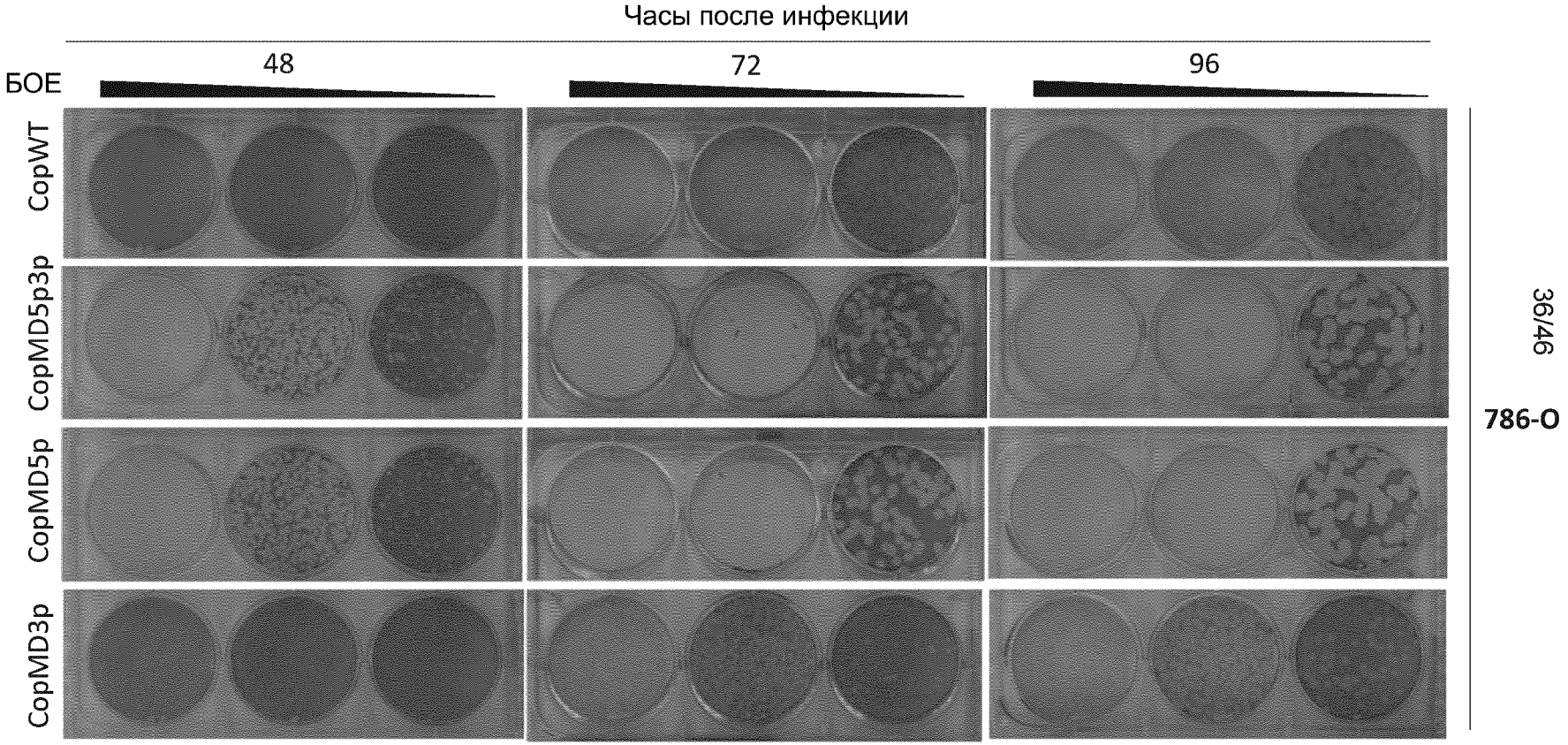
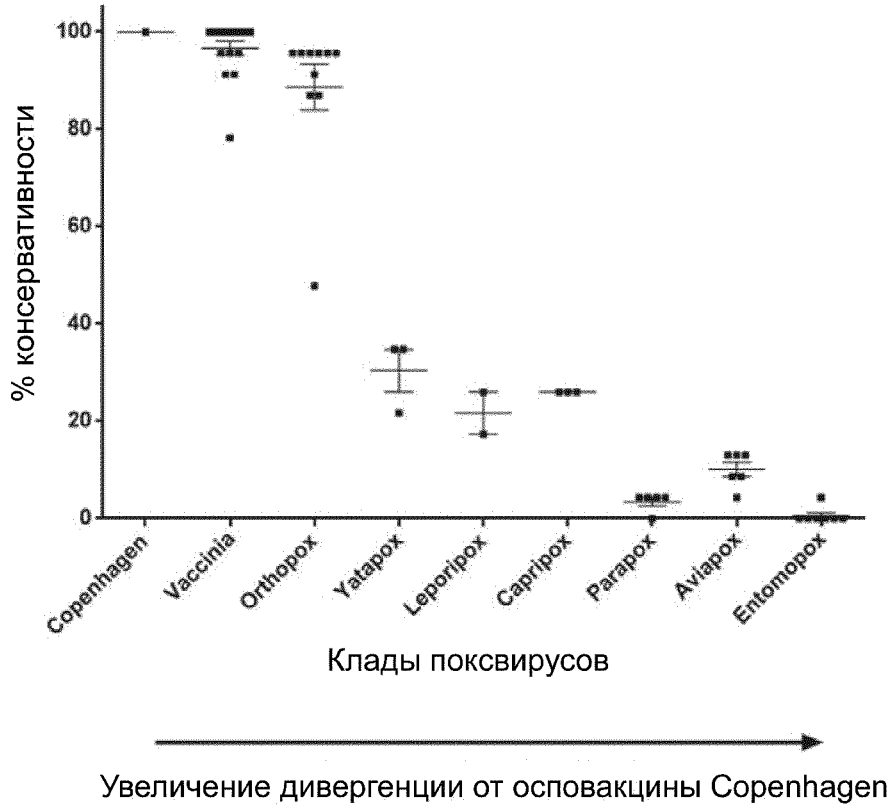

Часы после инфекции
48
72
96
БОЕ
CopWT
CopMD5p3p
CopWT
CopMD5p3p
U2OS
786-O

FIG. 34

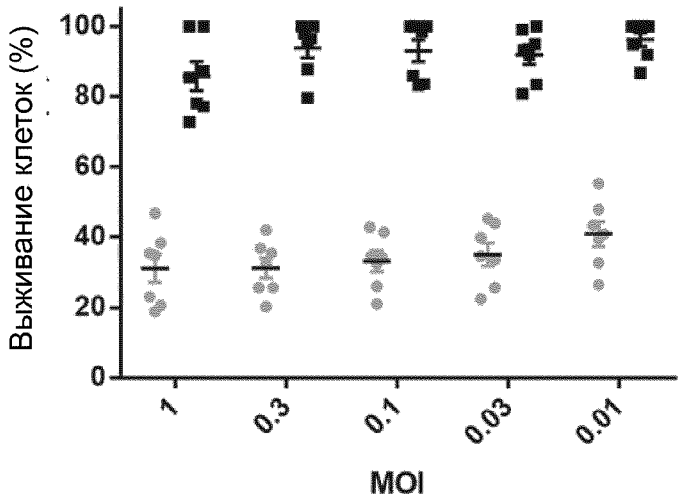

Часы после инфекции
48
72
96
БОЕ
CopWT
CopMD5p3p
CopMD5p
CopMD3p

786-O

Фиг. 35


% консервативности
100
80
60
40
20
0
Copenhagen
Vaccinia
Orthopox
Yatapox
Leporipox
Capripox
Parapox
Avipox
Entomopox
Клады поксвирусов
Увеличение дивергенции от осповакцины Copenhagen

Фиг. 36



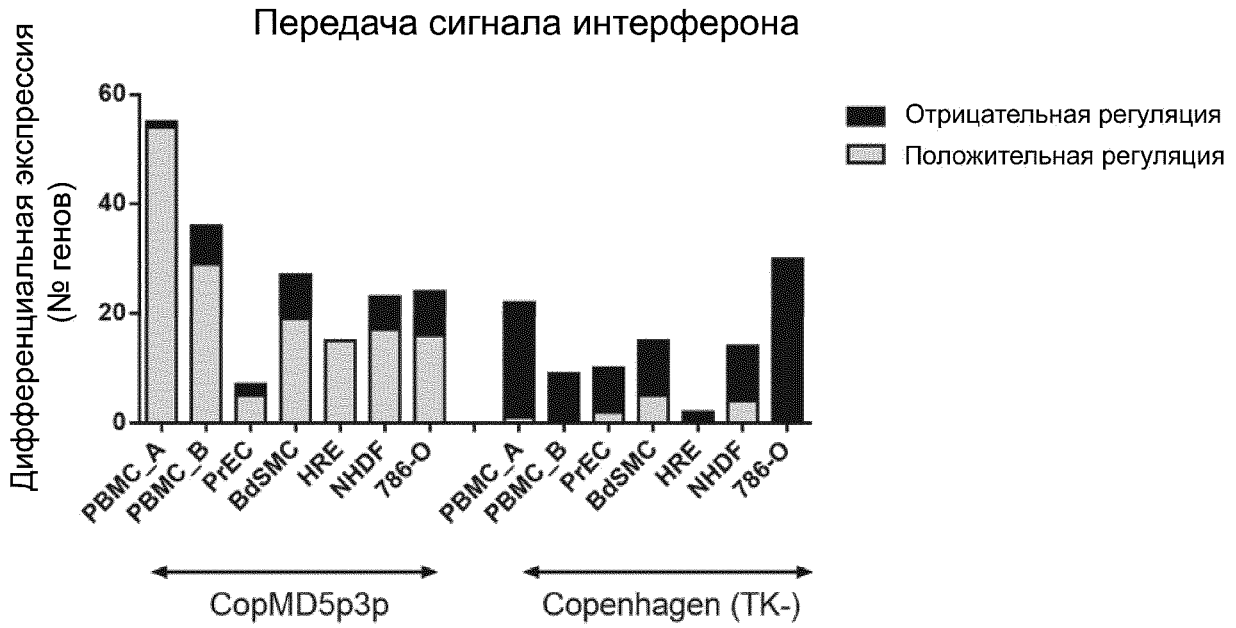
Злокачественные опухолевые клетки:

HeLa - Шейка матки
SNB-19 - Глиобластома
786-O - Почка
M14 - Меланома
U-251 - Глиобластома
NCI-H23 - Легкое
U2OS - Остеосаркома

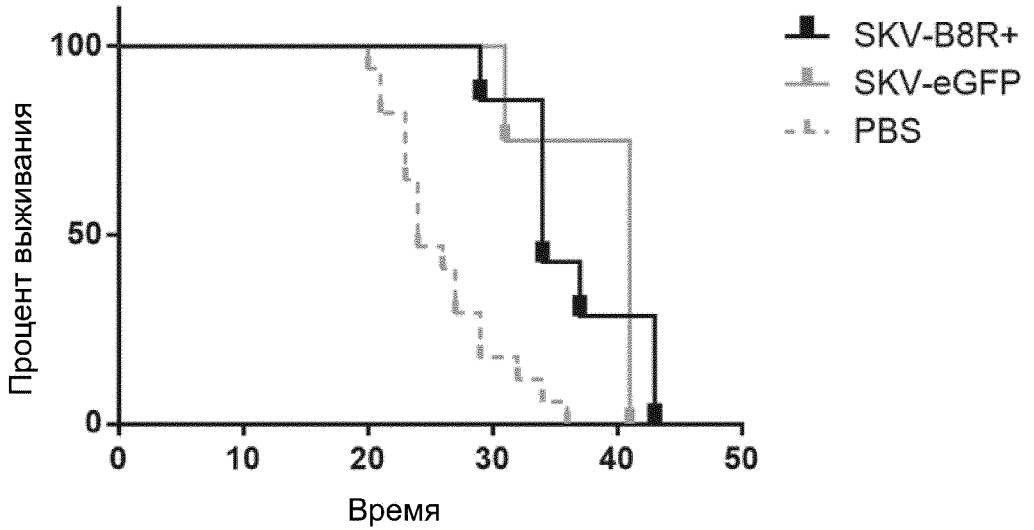
Нормальные клетки:

PrEC - Эпителиальные клетки предстательной железы
PBMC - Иммунные клетки
BdSMC Гладкомышечные клетки мочевого пузыря
HSMM - Миобласты скелетной мускулатуры
HMEC - Эпителиальные клетки молочной железы
NHDF - Дермальные фибробласты
NHEM - Эпидермальные меланоциты

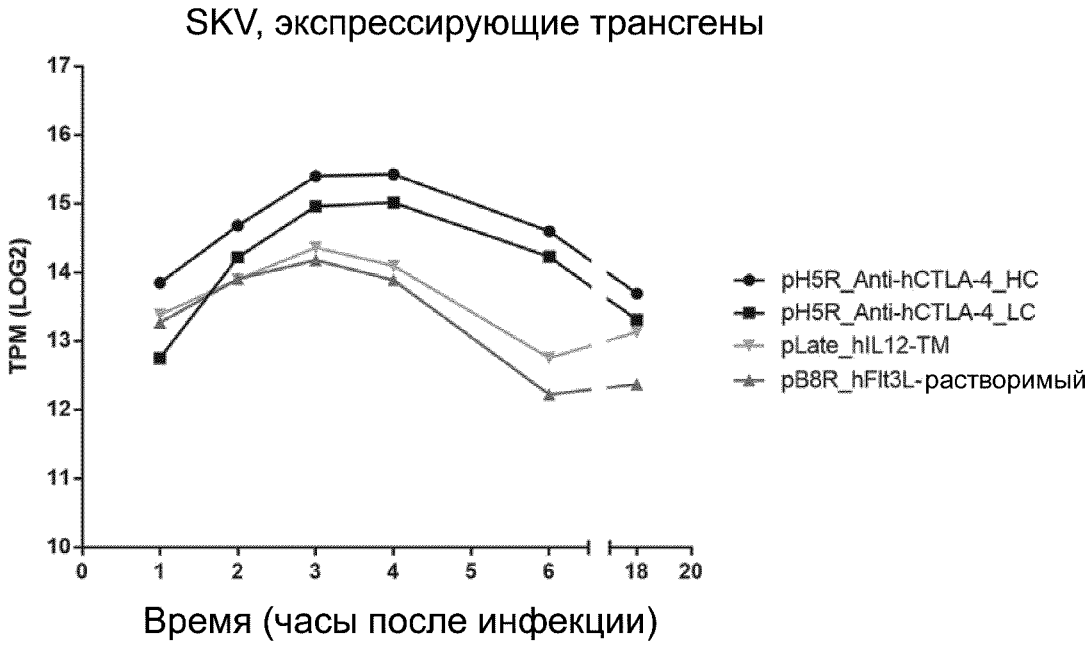
Фиг. 37


Передача сигнала интерферона
Дифференциальная экспрессия (№ генов)
60
40
20
0
Отрицательная регуляция
Положительная регуляция
PBMC_A
PBMC_B
PrEC
BdSMC
HRE
NHDF
786-O
PBMC_A
PBMC_B
PrEC
BdSMC
HRE
NHDF
786-O
CopMD5p3p
Copenhagen (TK-)

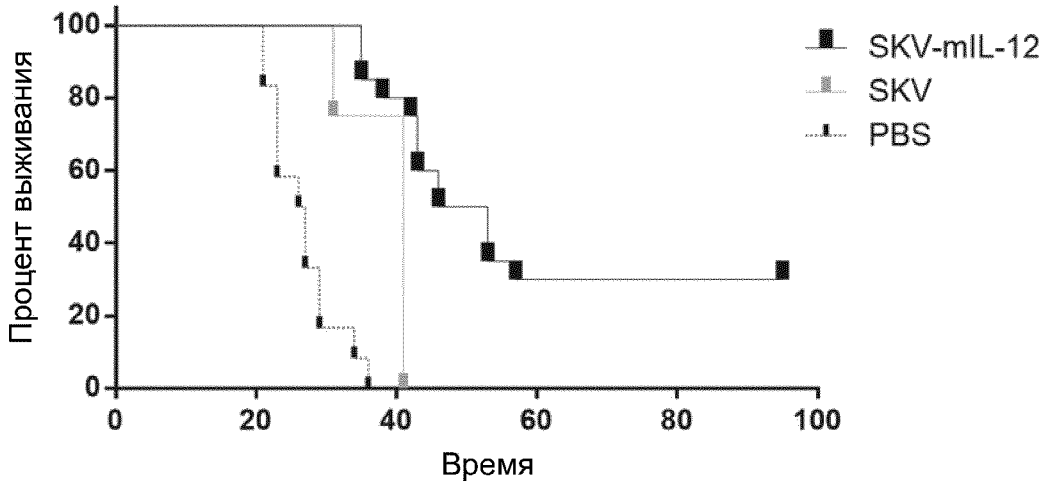
Фиг. 38


100
50
0
0
10
20
30
40
50
Процент выживания
Время
SKV-B8R+
SKV-eGFP
PBS

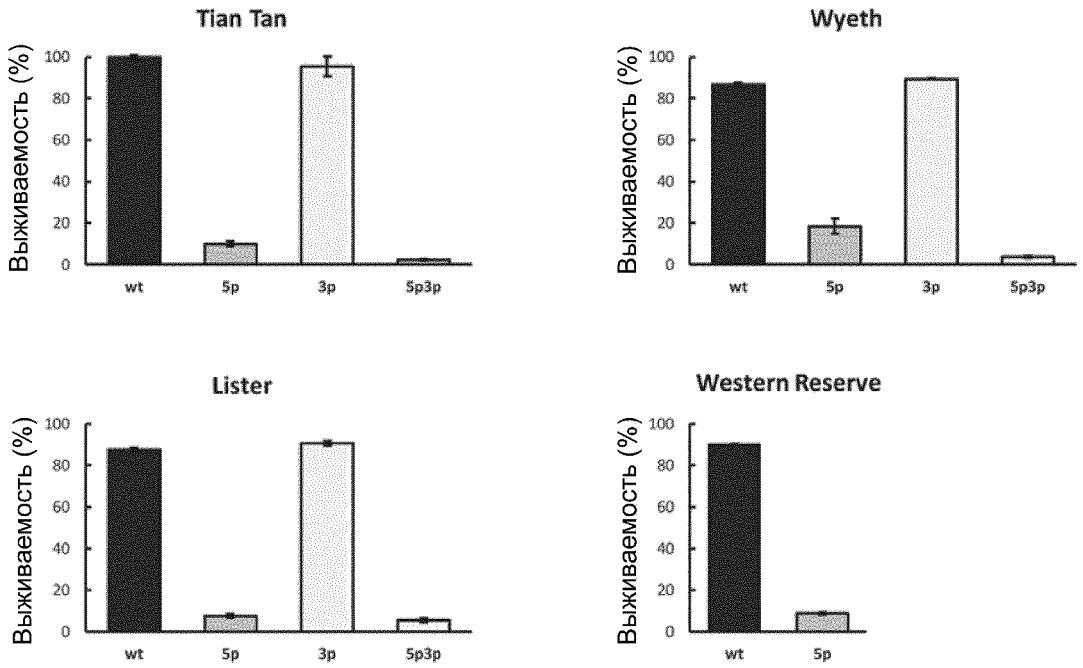
Фиг. 39


SKV, экспрессирующие трансгены
TPM (LOG2)
17
16
15
14
13
12
11
10
0
1
2
3
4
5
6
18
20
Время (часы после инфекции)
pH5R_Anti-hCTLA-4_HC
pH5R_Anti-hCTLA-4_LC
pLate_hIL12-TM
pB8R_hFlt3L-растворимый

Фиг. 40


Процент выживания
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Время
SKV-mIL-12
SKV
PBS

Фиг. 41

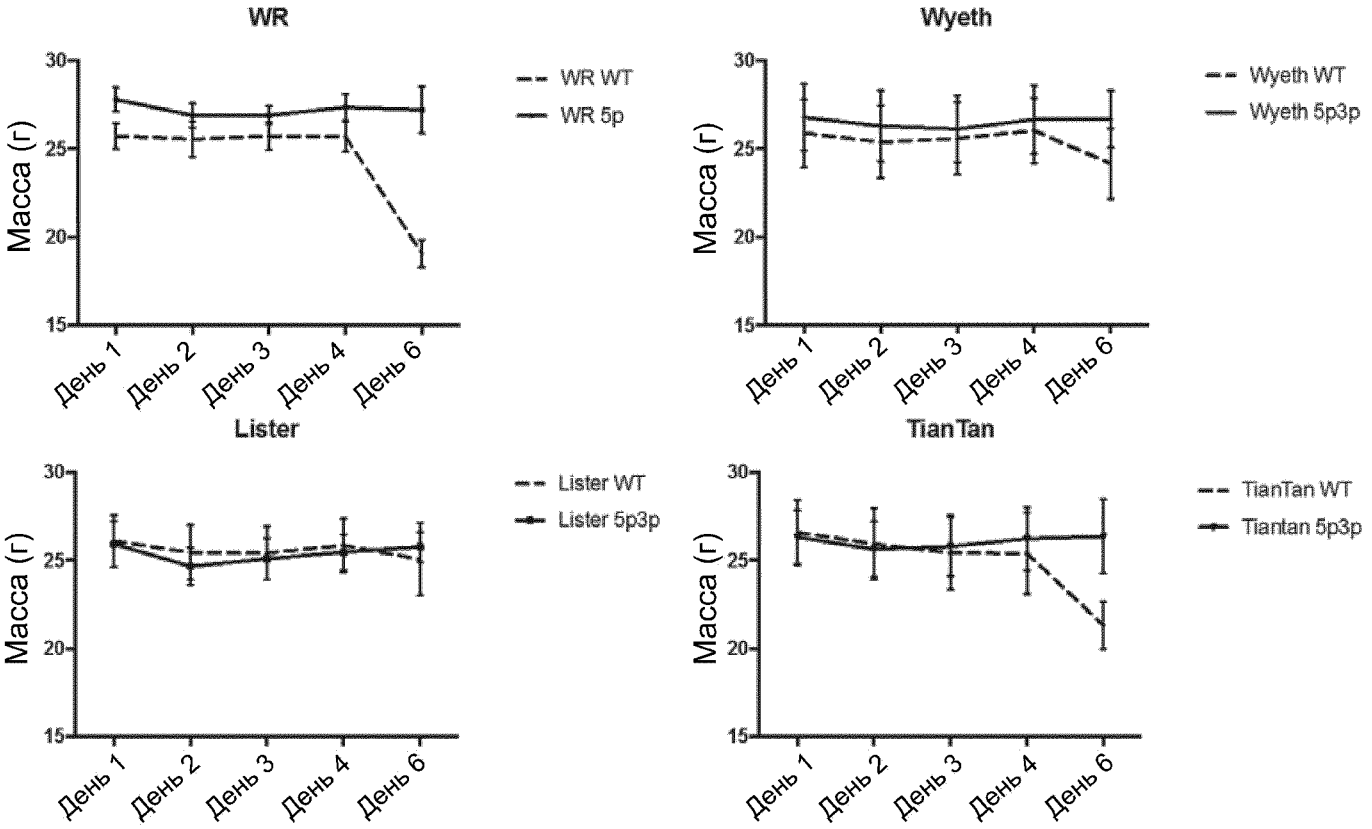

Tian Tan
Выживаемость (%)
100
80
60
40
20
0
wt
5p
3p
5p3p
Wyeth
Выживаемость (%)
100
80
60
40
20
0
wt
5p
3p
5p3p
Lister
Выживаемость (%)
100
80
60
40
20
0
wt
5p
3p
5p3p
Western Reserve
Выживаемость (%)
100
80
60
40
20
0
wt
5p

Фиг. 42

Вирус	Делеция	Синцитии	Цитотоксичность (HeLa)	Репликация
Wyeth	NP	Нет	+	Да
Wyeth	5p	Да	+++	Да
Wyeth	3p	Нет	+	Да
Wyeth	5p3p	Да	+++	Да
TianTan	NP	Нет	+	Да
TianTan	5p	Да	+++	Да
TianTan	3p	Нет	+	Да
TianTan	5p3p	Да	+++	Да
Lister	NP	Нет	+	Да
Lister	5p	Да	+++	Да
Lister	3p	Нет	+	Да
Lister	5p3p	Да	+++	Да
Western Reserve	NP	Нет	+	Да
Western Reserve	5p	Да	+++	Да
Western Reserve	3p	ND	ND	ND
Western Reserve	5p3p	ND	ND	ND

NP: вирус дикого типа без основных делеций
ND: не определено

Фиг. 43


WR
Масса (г)
30
25
20
15
День 1
День 2
День 3
День 4
День 6
WR WT
WR 5p
Wyeth
Масса (г)
30
25
20
15
День 1
День 2
День 3
День 4
День 6
Wyeth WT
Wyeth 5p3p
Lister
Масса (г)
30
25
20
15
День 1
День 2
День 3
День 4
День 6
Lister WT
Lister 5p3p
TianTan
Масса (г)
30
25
20
15
День 1
День 2
День 3
День 4
День 6
TianTan WT
Tiantan 5p3p

Фиг. 44

Штамм осповакцины	WR	Wyeth	Lister	TianTan
WT	++	+++	+++	+++
5p3p	ND	-	-	-
5p	+	ND	ND	ND

-	Нет поражений оспой
+	Только хвост
++	Хвост и лапы
+++	Хвост, лапы и часть тела
ND	Не определено