(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292298 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.02

(22) Дата подачи заявки
2021.02.12

(51) Int. Cl. ***A61K 39/00*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

(54) НЕОАНТИГЕНЫ, ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ В РАКЕ ЯИЧНИКА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

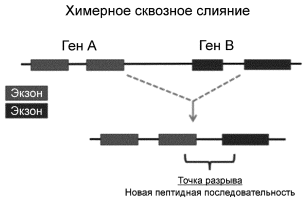
(31) **62/976,384**
(32) **2020.02.14**
(33) **US**
(86) **PCT/IB2021/051184**
(87) **WO 2021/161244 2021.08.19**

(71) Заявитель:
ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бхаргава Випул, Кришна Винод, Покейлико Дэвид Дж., Сафабахш Пегах, Сепульведа Мануэль Алехандро (US)

(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к неоантигенам рака яичника, кодирующим их полинуклеотидам, векторам, клеткам-хозяевам, рекомбинантным вирусным частицам, вакцинам, содержащим неоантигены, белковым молекулам, связывающим неоантигены рака яичника, а также к способам их получения и применения.



202292298 A1

202292298 A1

НЕОАНТИГЕНЫ, ЭКСПРЕССИРУЕМЫЕ В РАКЕ ЯИЧНИКА, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/976384, поданной 14 февраля 2020 г., под названием «NEOANTIGENS EXPRESSED IN OVARIAN CANCER AND THEIR USES»(«Неоантигены, экспрессируемые в раке яичника, и их применение»), которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Данная заявка содержит перечень последовательностей, представленный в электронном виде в формате ASCII и настоящим включенный в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Копия перечня в формате ASCII, созданная 22 января 2021 г., называется JBI6238WOPCT1_SL.txt и имеет размер 165 739 байт.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к неоантигенам рака яичника, кодирующим их полинуклеотидам, векторам, клеткам-хозяевам, вакцинам, содержащим неоантигены, белковым молекулам, связывающим неоантигены рака яичника, а также способам их получения и применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Рак яичников занимает пятое место среди причин смертности от рака среди женщин. Риск заболеть раком яичника у женщин в течение жизни составляет примерно 1 к 78. По оценкам Американского онкологического общества, в 2020 году в США будет зарегистрировано около 21750 новых случаев рака яичника и 13940 случаев смерти от рака яичника.

Рак яичника возникает в результате неконтролируемого роста аномальных клеток внутри, вблизи или на внешнем слое яичника. Операция по удалению ракового образования является наиболее распространенным способом лечения рака яичника. Хирургические процедуры могут включать тотальную абдоминальную гистерэктомию,

двустороннюю сальпингоовариэктомию, оментэктомию, визуализацию всех поверхностей брюшины и случайную биопсию брюшины с промыванием брюшины. После операции адъювантная химиотерапия обязательна в случаях субоптимального уменьшения объема (остаточное заболевание размером 1 см и более), на поздних стадиях или ранних стадиях с высоким риском рецидива. с начала 2000-х годов комбинированная химиотерапия препаратами платины и паклитакселом являлась стандартом лечения в условиях адъювантной терапии и терапии первой линии.

Хотя было показано, что комбинированная химиотерапия платиной и паклитакселом в качестве терапии первой линии обеспечивает частоту ответа более 80% у пациентов с распространенным раком яичника, у большинства пациентов в конечном итоге возникает рецидив, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составляет 18 месяцев. Резистентность к химиотерапии на основе платины является основной причиной плохой общей выживаемости, связанной с раком яичника. Частота ответа на препараты второй линии, такие как липосомальный доксорубицин, гемцитабин или топотекан, снижается с каждым последующим рецидивом вследствие химиорезистентности, что приводит к общей 5-летней выживаемости 30–40%.

Таким образом, сохраняется потребность в терапии рака яичника, включая рецидивирующий, рефрактерный и/или резистентный к платине рак яичников.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный гетерологичный полипептид, содержащий два или более полипептидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В описании также предложен выделенный полинуклеотид, содержащий последовательность SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406, или их фрагменты.

В настоящем описании также предложены векторы, содержащие полинуклеотиды, кодирующие полипептиды, раскрытые в настоящем документе.

В настоящем описании также представлены вирусы или рекомбинантные вирусы, содержащие векторы согласно настоящему изобретению.

В описании также представлена молекула самореплицирующейся РНК, содержащая вектор согласно настоящему изобретению.

В настоящем описании также предложены клетки, содержащие векторы в соответствии с настоящим описанием или рекомбинантные вирусы в соответствии с настоящим описанием, или трансдуцированные ими.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая полинуклеотиды в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая полипептиды в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая векторы в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая рекомбинантные вирусы в соответствии с настоящим описанием.

В описании также представлена вакцина, содержащая самореплицирующуюся молекулу РНК согласно настоящему изобретению.

В описании также представлены способы профилактики или лечения рака яичника у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более вакцин согласно настоящему изобретению, одного или более вирусов или рекомбинантных вирусов согласно настоящему изобретению или одной или более фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

В настоящем описании также представлены способы индукции иммунного ответа против одной или более аминокислотных последовательностей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405, у субъекта, включая введение субъекту одного или более рекомбинантных вирусов согласно настоящему изобретению, содержащих полинуклеотиды согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус представляет собой Ad26, GAd20, MVA, и/или введение самореплицирующейся молекулы РНК, кодирующей полипептиды согласно настоящему описанию.

В настоящем описании также предложен способ лечения или предотвращения рака яичника у субъекта, включающий

введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей рекомбинантный вирус, и/или композиции, содержащей самореплицирующуюся молекулу РНК, кодирующую гетерологичный полипептид, состоящий из двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202 или 203 полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный вирус представляет собой вирус Ad26, GAd20 или MVA. В некоторых вариантах осуществления введение включает одно или более введений.

В настоящем описании также предложен способ лечения или предотвращения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту

первой композиции, содержащей первый гетерологичный полинуклеотид, кодирующий первый гетерологичный полипептид, причем первый гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95,

97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты; и

второй композиции, содержащей второй гетерологичный полинуклеотид, кодирующий второй гетерологичный полипептид, причем второй гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты; при этом первый гетерологичный полипептид и второй гетерологичный полипептид имеют разные аминокислотные последовательности.

В настоящем описании также предложен способ лечения или предотвращения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества композиции, содержащей рекомбинантный вирус и/или композицию, содержащую самореплицирующуюся молекулу РНК, кодирующую гетерологичный полипептид, выбранный из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261,

263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

В изобретении также предусмотрено введение антитела к CTLA-4, антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 в комбинации с любой из композиций, содержащих полинуклеотиды, полипептиды, векторы или вирусы, раскрытые в данном документе.

Следует понимать, что вышеописанные варианты осуществления изобретения охватывают полипептиды, содержащие также, в дополнение к конкретно перечисленным полипептидам и их фрагментам, дополнительные полипептидные последовательности, включая один или более полипептидов, отличных от конкретно перечисленных. Аналогичным образом приведенные выше варианты осуществления настоящего изобретения также охватывают полинуклеотиды, содержащие также, в дополнение к конкретно перечисленным полинуклеотидам и их фрагментам, дополнительные полинуклеотидные последовательности, включая один или более полинуклеотидов, отличных от конкретно перечисленных полинуклеотидов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 показан рисунок слияния генов, полученный в результате сквозного химерного слияния. Неоантигенные пептидные последовательности возникают в точках разрыва.

На Фиг. 2 показан рисунок слияния генов в результате хромосомного изменения, такого как транслокации ДНК.

На Фиг. 3 показан рисунок вариантов сплайсинга с измененными 5’ и 3’-концевыми сайтами сплайсинга, сохраненными интронами, исключенными экзонами или измененными терминациями или вставками.

На Фиг. 4 представлен рисунок подхода к идентификации вариантов сплайсинга.

На Фиг. 5A, Фиг. 5B, Фиг. 5C и Фиг. 5D показаны тепловые карты, представляющие ограниченную опухолью экспрессию неоантигенов-кандидатов рака яичника. Данные антигены не имеют заметной экспрессии ни в здоровых тканях, ни в иммунных клетках, полученных от здоровых доноров. Типы иммунных клеток (первые 15 рядов) были получены от трех здоровых доноров (идентификаторы донора: D001003103, D001000682 и D001004622). Образцы рака яичника помечены префиксом «OV_CA». Необработанные значения Ct нормализовали относительно экспрессии

эндогенного контрольного гена RPL19. Черные клетки обозначают высокую экспрессию (ΔCt ниже 15) в каждом образце.

На Фиг. 6A, Фиг. 6B, Фиг. 6C и Фиг. 6D показаны тепловые карты, представляющие неоантигены-кандидаты рака яичника с экспрессией как в контроле (ткани и иммунные клетки, полученные от здоровых доноров), так и в образцах опухоли. Типы иммунных клеток (первые 15 рядов) были получены от трех здоровых доноров (идентификаторы донора: D001003103, D001000682 и D001004622). Образцы рака яичника помечены префиксом «OV_CA». Необработанные значения Ct нормализовали относительно экспрессии эндогенного контрольного гена RPL19. Черные клетки обозначают высокую экспрессию (ΔCt ниже 15) в каждом образце.

На Фиг. 7A и Фиг. 7B показаны иллюстративные точечные диаграммы, изображающие положительные иммуногенные реакции неоантигенов с использованием экзогенного аутологичного анализа повторной стимуляции здорового донора. Реакции иммуногенности измеряли посредством оценки дважды положительных клеток IFNγ TNFα в популяциях Т-клеток CD4+ и/или CD8+. Ответ считается положительным, если дважды положительная фракция IFNγ TNFα была больше или равна трем по сравнению с нестимулированными клетками (отрицательный контроль ДМСО) с минимальной частотой не менее 0,01%.

На Фиг. 8 показано количество доноров с положительными иммуногенными реакциями (Т-клеток CD8 и/или CD4) для связанных со слиянием генов неоантигенов.

На Фиг. 9A и Фиг. 9B показано количество доноров с положительными иммуногенными реакциями (CD8 и/или CD4 Т-клетки) для неоантигенов., связанных с альтернативным сплайсингом

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Определения

Все публикации, включая, без ограничений, патенты и заявки на патенты, цитируемые в данном описании, включены в настоящий документ путем ссылки, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

Следует понимать, что применяемые в настоящем документе термины предназначены только для описания конкретных вариантов осуществления и не имеют ограничительного характера. Если не указано иное, все технические и научные

термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится изобретение.

В настоящем документе описаны иллюстративные способы и материалы, хотя при практическом осуществлении для проверки настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе. При описании и изложении формулы настоящего изобретения будут применяться следующие термины.

При использовании в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают и множественное число, если содержание текста ясно не указывает на иное. Так, например, ссылка на «клетку» включает комбинацию двух или более клеток и т. п.

Переходные термины «содержащий», «состоящий по существу из» и «состоящий из» предназначены для обозначения их по существу общепринятых патентных значений; т. е. (i) термин «содержащий», который является синонимом терминам «включающий», «содержащий» или «характеризующийся», является включающим или неограниченным и не исключает дополнительные, неуказанные элементы или стадии способа; (ii) термин «состоящий из» исключает любые элемент, стадию или ингредиент, не указанные в пункте формулы изобретения; и (iii) «состоящий по существу из» ограничивает объем формулы изобретения конкретными материалами или стадиями «и теми, которые не оказывают существенного влияния на основные и новые характеристики» заявленного изобретения. Варианты осуществления, описанные в отношении фразы «содержащий» (или его эквивалентов), обеспечивают такое же значение, как варианты осуществления, описанные независимо друг от друга в отношении фразы «состоящий из» и «состоящий по существу из».

В контексте данного описания и прилагаемой формулы изобретения фраза «и их фрагменты» при добавлении к списку включает в себя все члены связанного списка. Список может содержать группу Маркуша, так что, например, фраза «группа, состоящая из пептидов A, B и C и их фрагментов» указывает или перечисляет группу Маркуша, включая A, B, C, фрагменты A, фрагменты B и фрагменты C.

Термин «выделенный» относится к однородной популяции молекул (таких как синтетические полинуклеотиды или полипептиды), которые были по существу отделены и/или очищены от других компонентов той системы, в которой данные молекулы формировались, такой как рекомбинантная клетка, а также к белку, который был подвергнут по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. Термин

«выделенное» относится к антителу, которое по существу не содержит иных клеточных материалов и/или химических веществ, и охватывает молекулы, которые выделены с большей чистотой, такой как 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% чистотой.

Термин «полинуклеотид» относится к синтетической молекуле, содержащей цепь нуклеотидов, ковалентно связанных через сахарофосфатную основную цепь или другую эквивалентную ковалентную химическую структуру. кДНК является типичным примером полинуклеотида.

Термин «полипептид» или «белок» относится к молекуле, которая содержит по меньшей мере два аминокислотных остатка, связанных пептидной связью с образованием полипептида.

Термин «иммуногенный фрагмент» относится к полипептиду, который распознается цитотоксическими Т-лимфоцитами, хелперными Т-лимфоцитами или В-клетками, когда фрагмент находится вместе с молекулами MHC класса I или MHC класса II.

Термин «внутри рамки считывания» относится к рамке считывания кодонов в первом полинуклеотиде, которая совпадает с рамкой считывания кодонов во втором полинуклеотиде, которые связаны вместе с образованием гетерологичного полинуклеотида. Гетерологичный полинуклеотид внутри рамки считывания кодирует гетерологичный полипептид, кодируемый как первым полинуклеотидом, так и вторым полинуклеотидом.

Термин «иммуногенный» относится к полипептиду, который содержит один или более иммуногенных фрагментов.

Термин «гетерологичный» относится к двум или более полинуклеотидам или двум или более полипептидам, не находящимся в одинаковых отношениях друг к другу в природе.

Термин «гетерологичный полинуклеотид» относится к не встречающемуся в природе полинуклеотиду, который кодирует два или более неоантигенов, как описано в настоящем документе.

Термин «гетерологичный полипептид» относится к не встречающемуся в природе полипептиду, содержащему два или более неоантигенных полипептида, как описано в настоящем документе.

Термин «не встречающийся в природе» относится к молекуле, которая не существует в природе.

Термин «вектор» относится к полинуклеотиду, который способен к удвоению внутри биологической системы, или может быть перемещен между такими системами. Полинуклеотиды-векторы, как правило, содержат элементы, такие как точки начала репликации, сигнал полиаденилирования или селективные маркеры, функция которых состоит в том, чтобы способствовать удвоению или сохранению таких полинуклеотидов в биологической системе. Примеры таких биологических систем могут включать клетку, вирус, животное, растение и реконструированные биологические системы, использующие биологические компоненты, способные к удвоению вектора. Содержащий вектор полинуклеотид может представлять собой молекулы ДНК или РНК или их гибрид.

Термин «экспрессионный вектор» относится к вектору, который можно использовать в биологической системе или реконструированной биологической системе для управления трансляцией полипептида, кодируемого полинуклеотидной последовательностью, присутствующей в экспрессионном векторе.

Термин «вирусный вектор» относится к конструкции вектора, которая включает по меньшей мере один полинуклеотидный элемент вирусного происхождения и может быть упакована в частицу вирусного вектора.

Термин «неоантиген» относится к полипептиду, присутствующему в опухолевой ткани яичника и имеющему по меньшей мере одно изменение, которое отличает его от соответствующего полипептида дикого типа, присутствующего в незлокачественной ткани, например, посредством мутации в опухолевой клетке или посттрансляционной модификации, специфической для опухолевой клетки. Мутация может включать вставку или делецию со сдвигом рамки считывания или без сдвига рамки считывания, миссенс-замену или нонсенс-замену, изменение сайта сплайсинга, варианты аберрантного сплайсинга, геномную перестройку или слияние генов или любое геномное или экспрессионное изменение, приводящее к образованию неоантигена.

Термин «распространенность» относится к процентной доле исследуемой популяции, имеющей неоантиген яичника.

Термин «рекомбинантный» относится к полинуклеотидам, полипептидам, векторам, вирусам и другим макромолекулам, которые получены, экспрессированы, созданы или выделены рекомбинантными средствами.

Термин «вакцина» относится к композиции, которая содержит один или более иммуногенных полипептидов, иммуногенных полинуклеотидов или фрагментов или

любую их комбинацию, намеренно введенную для индуцирования приобретенного иммунитета у реципиента (например, у субъекта).

Термины «лечить», «лечение» или «терапия» заболевания или расстройства, такого как рак, относятся к достижению одной или более следующих целей: уменьшение тяжести и/или продолжительности расстройства, замедление нарастания выраженности симптомов, характерных для этого расстройства, ограничение или предотвращение рецидива расстройства у субъектов, которые ранее страдали расстройством, либо ограничение или предотвращение рецидива симптомов у субъектов с ранее проявлявшимися симптомами расстройства.

Термины «предотвращать», «предотвращающий», «предотвращение» или «профилактика» заболевания или расстройства означают предотвращение возникновения у субъекта расстройства.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к некоторому количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата. Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов, как течение заболевания, возраст, пол и масса тела субъекта, а также от способности терапевтического средства или комбинации терапевтических средств вызывать у субъекта желаемый ответ. Примеры показателей эффективного терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, которые включают, например, улучшенное самочувствие пациента.

Термин «рецидивирующий» относится к повторному возникновению заболевания или признаков и симптомов заболевания после периода улучшения после предшествующего лечения терапевтическим средством.

Термин «рефрактерный» относится к заболеванию, которое не реагирует на лечение. Рефрактерное заболевание может быть устойчивым к лечению до или в начале лечения или рефрактерное заболевание может стать устойчивым во время лечения.

Термин «репликон» относится к вирусной нуклеиновой кислоте, которая способна направлять генерацию собственных копий и включает РНК, а также ДНК. Например, для получения одноцепочечного РНК-транскрипта, составляющего репликон артеривируса, можно использовать версии двухцепочечной ДНК геномов артеривируса. Как правило, репликон вируса содержит весь геном вируса. Термин «субгеномный репликон» относится к вирусной нуклеиновой кислоте, которая содержит что-либо меньшее, чем полный комплемент генов и других признаков

вирусного генома, но все же способна направлять создание своих копий. Например, субгеномные репликоны артеривируса могут содержать большую часть генов неструктурных белков вируса, но не содержат большую часть генов, кодирующих структурные белки. Субгеномные репликоны способны направлять экспрессию всех вирусных генов, необходимых для репликации вирусного субгенома (репликация субгеномного репликона), без продукции вирусных частиц.

«РНК-репликон» (или «самореплицирующаяся молекула РНК») относится к РНК, которая содержит всю генетическую информацию, необходимую для направления ее собственной амплификации или саморепликации в пермиссивной клетке. Чтобы направлять свою собственную репликацию, молекула РНК 1) кодирует полимеразу, репликазу или другие белки, которые могут взаимодействовать с белками вируса или клетки-хозяина, нуклеиновыми кислотами или рибонуклеотидными белками для катализирования процесса амплификации РНК; и 2) содержат цис-действующие последовательности РНК, необходимые для репликации и транскрипции кодируемой репликоном РНК. Самореплицирующуюся РНК, как правило, получают из геномов РНК-вирусов с положительной цепью и ее можно использовать в качестве основы для введения инородных последовательностей в клетки-хозяева путем замены вирусных последовательностей, кодирующих структурные или неструктурные гены, или вставки инородных последовательностей, кодирующих структурные или неструктурные гены, на 5'-конце или 3'-конце. Инородные последовательности также могут быть введены в субгеномные области альфавирусов. Самореплицирующаяся РНК может быть упакована в рекомбинантные вирусные частицы, такие как рекомбинантные альфа-вирусные частицы, или альтернативно доставлена хозяину с помощью липидных наночастиц (LNP). Самореплицирующаяся РНК может составлять по меньшей мере 1 т. п. н., или по меньшей мере 2 т. п. н., или по меньшей мере 3 т. п. н., или по меньшей мере 4 т. п. н., или по меньшей мере 5 т. п. н., или по меньшей мере 6 т. п. н., или по меньшей мере 7 т. п. н., или по меньшей мере 8 т. п. н., или по меньшей мере 10 т. п. н., или по меньшей мере 12 т. п. н., или по меньшей мере 15 т. п. н., или по меньшей мере 17 т. п. н., или по меньшей мере 19 т. п. н., или по меньшей мере 20 т. п. н., или может составлять 100 п. о.–8 т. п. н. или 500 п. о.–8 т. п. н. или 500 п. о.–7 т. п. н. или 1–7 т. п. н. или 1–8 т. п. н. или 2–15 т. п. н. или 2–20 т. п. н. или 5–15 т. п. н. или 5–20 т. п. н. или 7–15 т. п. н. или 7–18 т. п. н. или 7–20 т. п. н. по размеру. Самореплицирующиеся РНК описаны, например, в WO2017/180770, WO2018/075235, WO2019143949A2,

Термин «пациент» включает в себя любого человека или не относящееся к человеку животное. Термин «не относящееся к человеку животное» включает в себя всех позвоночных, например млекопитающих и немлекопитающих, таких как приматы, овцы, собаки, кошки, лошади, коровы, куры, амфибии, рептилии и т. д. Термины «индивид» и «пациент» в настоящем документе могут применяться взаимозаменяемо.

Выражение «в комбинации с» означает, что два или более терапевтических средства вводят субъекту вместе в смеси, одновременно в виде отдельных средств или последовательно в виде отдельных средств в любом порядке.

Термины «усиливать» или «индуцировать» в отношении иммунного ответа относятся к повышению масштаба и/или эффективности иммунного ответа или увеличению длительности иммунного ответа. Термины используются взаимозаменяемо с термином «усиливаться».

Термин «иммунный ответ» относится к любому ответу на иммуногенный полипептид, или полинуклеотид, или фрагмент иммунной системы субъекта, относящегося к позвоночным. Примеры иммунных ответов включают местные и системные клеточные ответы, а также гуморальный иммунитет, такой как ответы цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), включая антиген-специфическую индукцию CTL $CD8^+$, ответы хелперных Т-клеток, включая пролиферативные Т-клеточные ответы и высвобождение цитокинов, и В-клеточные ответы, включая выделение антител.

Термины «специфически связывается», «специфическое связывание», «специфически связывает» или «связывает» относятся к связыванию белковой молекулы с антигеном или эпитопом в пределах антигена (например, с неоантигеном предстательной железы) с большей аффинностью, чем у других антигенов. Как правило, белковая молекула связывается с антигеном или эпитопом в пределах антигена с равновесной константой диссоциации (K_D) около 1×10^{-7} М или менее, например около 5×10^{-8} М или менее, около 1×10^{-8} М или менее, около 1×10^{-9} М или менее, около 1×10^{-10} М или менее, около 1×10^{-11} М или менее или около 1×10^{-12} М или менее, как правило, со значением K_D, которое по меньшей мере в сто раз ниже его значения K_D связывания с неспецифическим антигеном (например, BSA, казеином). В контексте неоантигенов яичника, описанных в настоящем документе, термин «специфическое связывание» относится к связыванию белковой молекулы с неоантигеном предстательной железы без обнаружимого связывания с белком дикого типа, вариантом которого является неоантиген.

Термины «вариант», «мутант» или «измененный» относятся к полипептиду или полинуклеотиду, который отличается от эталонного полипептида или эталонного полинуклеотида одной или более модификациями, например одной или более заменами, вставками или делециями.

Термин «антитело» относится к молекуле иммуноглобулина, включая моноклональные антитела, в том числе мышиные, человеческие, гуманизированные и химерные моноклональные антитела, антигенсвязывающие фрагменты, биспецифические или мультиспецифические антитела, димерные, тетрамерные или мультимерные антитела, одноцепочечные антитела, доменные антитела и любую другую модифицированную конфигурацию молекулы иммуноглобулина, которая содержит антигенсвязывающий сайт требуемой специфичности.

Термин «альтернативный каркас» относится к одноцепочечному белковому каркасу, который содержит структурированную сердцевину, связанную с вариабельными доменами с высокой конформационной толерантностью. Вариабельные домены допускают изменение, внесенное без ущерба для целостности каркаса, и, следовательно, вариабельные домены можно конструировать и выбирать для связывания со специфическим антигеном.

Термин «химерный антигенный рецептор», или «CAR», относится к сконструированным Т-клеточным рецепторам, в которых прививается лиганд или антигенная специфичность на Т-клетки (например, интактные Т-клетки, центральные Т-клетки памяти, эффекторные Т-клетки памяти или их комбинации). CAR также известны как искусственные Т-клеточные рецепторы, химерные Т-клеточные рецепторы или химерные иммунорецепторы. CAR содержат внеклеточный домен, способный связываться с антигеном, трансмембранный домен и по меньшей мере один внутриклеточный домен. Внутриклеточный домен CAR содержит полипептид, который, как известно, выполняет функцию домена, передающего сигнал для активации или ингибирования биологического процесса в клетке. Трансмембранный домен содержит любой пептид или полипептид, который, как известно, охватывает клеточную мембрану и может выполнять функцию связывания внеклеточного и сигнального доменов. Химерный антигенный рецептор может дополнительно содержать шарнирный домен, который служит в качестве линкера между внеклеточным и трансмембранным доменами.

Термины «Т-клеточный рецептор» или «ТКР» относятся к молекуле, способной распознавать пептид, если он представлен молекулой МНС. Гетеродимер ТКР

природного происхождения состоит из альфа (α) и бета (β) цепи в около 95% Т-клеток, тогда как приблизительно 5% Т-клеток имеют ТКР, состоящий из гамма (γ) и дельта (δ) цепей. Каждая цепь природного ТКР является членом суперсемейства иммуноглобулинов и имеет один N-концевой вариабельный (V) домен иммуноглобулина (Ig), один Ig-константный (C) домен, трансмембранную область и короткий цитоплазматический хвост на С-конце. Вариабельный домен как α-цепи, так и β-цепи ТКР имеет три гипервариабельных или определяющих комплементарность участка (CDR), CDR1, CDR2 и CDR3, которые отвечают за распознавание обработанных антигенов, представленных на МНС.

ТКР может представлять собой полноразмерный гетеродимер α/β или γ/δ или растворимую молекулу, содержащую часть внеклеточного домена ТКР, которая сохраняет связывание комплекса пептид/МНС. ТКР может быть сконструирован в виде одноцепочечного ТКР.

«Комплекс Т-клеточного рецептора» или «комплекс ТКР» относится к известному комплексу ТКР, содержащему цепи ТКРα и ТКРβ, молекулы CD3ε, CD3γ, CD3δ и CD3ζ. В некоторых случаях цепи ТКРα и ТКРβ заменены цепями ТКРγ и ТКРδ. Аминокислотные последовательности различных белков, образующих ТКР-комплекс, хорошо известны.

Термины «Т-клетка» и «Т-лимфоцит» являются взаимозаменяемыми и используются в настоящем документе как синонимы. Т-клетка включает тимоциты, наивные Т-лимфоциты, Т-клетки памяти, незрелые Т-лимфоциты, зрелые Т-лимфоциты, покоящиеся Т-лимфоциты или активированные Т-лимфоциты. Т-клетка может представлять собой клетку Т-хелпер (Th), например Т-хелпер 1 (Th1) или Т-хелпер 2 (Th2). Т-клетка может представлять собой хелперную Т-клетку (HTL; $CD4^+$ Т-клетка) $CD4^+$ Т-клетку, цитотоксическую Т-клетку (CTL; $CD8^+$ Т-клетка), инфильтрирующую опухоль цитотоксическую Т-клетку (TIL; $CD8^+$ Т-клетка), $CD4^+CD8^+$ Т-клетку или любую другую подгруппу Т-клеток. Также включены «NKT-клетки», относящиеся к специализированной популяции Т-клеток, которые экспрессируют полуинвариантный αβ Т-клеточный рецептор, но также экспрессируют различные молекулярные маркеры, которые, как правило, ассоциированы с Nk-клетками, такими как NK1.1. NKT-клетки включают $NK1.1^+$ и $NK1.1^-$, а также клетки $CD4^+$, $CD4^-$, $CD8^+$ и $CD8^-$. ТКР на NKT-клетках уникален тем, что он распознает гликолипидные антигены, презентированные подобной ГКГС I молекулой CD Id. NKT-

клетки могут иметь как защитные, так и вредные эффекты из-за их способности продуцировать цитокины, которые способствуют воспалению или иммунной толерантности. Также включены «гамма-дельта-Т-клетки (γδ Т-клетки)», которые относятся к специализированной популяции, а именно к небольшой подгруппе Т-клеток, имеющей на своей поверхности отдельный ТКР, и в отличие от большинства Т-клеток, в которых ТКР состоит из двух гликопротеиновых цепей, обозначенных как α- и β-цепи ТКР, Т-клеточный рецептор в Т-клетках γδ состоит из γ-цепи и δ-цепи. Т-клетки γδ могут играть роль в иммунонадзоре и иммунорегуляции, и было обнаружено, что они являются важным источником IL-17 и индуцируют устойчивый цитотоксический $CD8^+$ Т-клеточный ответ. Также включены «регуляторные Т-клетки» или «Трег», которые относятся к Т-клеткам, которые подавляют аномальный или избыточный иммунный ответ и играют роль в иммунной толерантности. Трег обычно представляют собой Foxp3-положительные $CD4^+$Т-клетки и могут также включать Foxp3-отрицательные регуляторные Т-клетки, которые представляют собой IL-10-продуцирующие $CD4^+$Т-клетки.

Термины «естественный киллер» или «NK-клетка» относятся к дифференцированному лимфоциту с фенотипом CD 16+ CD56+ и/или CD57+ ТКР-. NK-клетки характеризуются способностью связываться с клетками, которые не экспрессируют «собственные» антигены MHC/HLA, и уничтожать их путем активации специфических цитолитических ферментов, способностью уничтожать опухолевые клетки или другие пораженные клетки, которые экспрессируют лиганд для рецепторов, активирующих NK-клетки, а также способностью высвобождать молекулы белка, называемые цитокинами, которые стимулируют или ингибируют иммунный ответ.

Термин «около» означает «в пределах приемлемого диапазона ошибки» для конкретного значения, определенного обычным специалистом в данной области, причем ошибка отчасти зависит от того, каким образом измерено или определено это значение, т. е. от ограничений системы измерения. Если в примерах или в других разделах настоящего описания в контексте конкретного анализа, результата или варианта осуществления явным образом не указано иное, термин «около» означает «в пределах одного среднеквадратичного отклонения» в соответствии с практикой, принятой в данной области, или «в диапазоне до 5%», в зависимости от того, что больше.

Термин «антигенпрезентирующая клетка» (АПК) относится к любой клетке, которая представляет на своей поверхности антиген в сочетании с молекулой главного

комплекса гистосовместимости (MHC) — либо с MHC класса I, либо с MHC класса II, либо с обеими молекулами.

Термины «примирование/стимулирование» или «режим примирования/стимулирования» относятся к способу лечения субъекта, включающему примирование Т-клеточного ответа первой вакциной с последующей стимуляцией иммунного ответа второй вакциной. Первая вакцина и вторая вакцина, как правило, различаются. Такие иммунизации с использованием режима праймирования-бустирования вызывают иммунные ответы большей интенсивности и охвата, чем это возможно при праймировании и бустировании одной и той же вакциной. На этапе праймирования инициируются клеточная память, а на этапе бустирования происходит расширение вторичного иммунного ответа. Бустирование может происходить один или несколько раз.

Термин «вспомогательный элемент» относится к любому полинуклеотидному или полипептидному элементу, функционально связанному с полинуклеотидом или полипептидом, и включает промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, стоп-кодоны, белковые метки, такие как гистидиновая метка, и т. п. В настоящем документе вспомогательные элементы включают в себя регуляторные элементы.

Термин «различный» в контексте полипептидных или полинуклеотидных последовательностей означает неидентичные полипептидные или полинуклеотидные последовательности.

Композиции изобретения

Настоящее описание относится к неоантигенам яичника, кодирующим их полинуклеотидам, векторам, клеткам-хозяевам, вакцинам, содержащим неоантигены или полинуклеотиды, кодирующие неоантигены, белковым молекулам, связывающим неоантигены яичника, а также способам их получения и применения. В настоящем описании также предложены вакцины, содержащие неоантигены яичника по настоящему описанию, которые преобладают в популяции пациентов с раком яичника, таким образом обеспечивая пан-вакцину, которая может использоваться для лечения широкой популяции пациентов с диагностированными различными стадиями рака яичника, такими как локализованный или метастазирующий рак яичника.

Раковые клетки продуцируют неоантигены, возникающие в результате геномных изменений и аберрантных транскрипционных программ. Неоантигенная

нагрузка у пациентов ассоциировалась с ответом на иммунотерапию (Snyder et al., N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2189-2199; Le et al., N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20; Rizvi et al., Science. 2015 Apr 3;348(6230):124-8; Van Allen et al., Science. 2015 Oct 9;350(6257):207-211. Изобретение основано по меньшей мере частично на выявлении неоантигенов яичника, которые часто встречаются у пациентов с раком яичника и, следовательно, могут использоваться для разработки терапии, пригодной для лечения спектра пациентов с раком яичника. Один или более неоантигенов или полинуклеотидов, кодирующих неоантигены в соответствии с настоящим описанием, также можно использовать для диагностических или прогностических целей.

Полипептиды

В настоящем документе раскрыты полипептиды, содержащие неоантигенные последовательности рака яичника, которые могут вызывать иммунный ответ у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405, а также их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления выделенный полипептид может содержать по меньшей мере две или более последовательностей неоантигена рака яичника.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к выделенному гетерологичному полипептиду, содержащему два или более полипептида, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65,

67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты. В некоторых вариантах осуществления два или более раскрытых в данном документе полипептида могут присутствовать в виде тандемных повторов в любом порядке.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 237 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 261 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 323 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 331 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 333 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 337 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 339 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 353 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 361 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 363 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 365 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 369 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 371 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 373 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 377 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 379 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 381 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 385 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 387 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 389 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 393 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 395 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или ее фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или ее фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 6–24 аминокислот в длину.

В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 7 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 9 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 11 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 13 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 15 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 16 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 17 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 19 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 21 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 22 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 23 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 24 аминокислот. В некоторых вариантах

осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 6 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 7 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 10 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 11 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 13 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 15 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 16 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 17 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 19 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 21 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 22 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 23 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 6–25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 7–25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–25 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–24 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–23 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–22 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–21 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–20 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–19 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–18 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–17 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–16 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–15 аминокислот. В некоторых

вариантах осуществления фрагменты содержат около 8–14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9–14 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9–13 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9–12 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9–11 аминокислот. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 9–10 аминокислот.

В некоторых вариантах осуществления фрагменты представляют собой иммуногенные фрагменты.

Иммуногенные фрагменты по существу представляют собой пептиды, которые активируют Т-клетки, например те, которые индуцируют цитотоксические Т-клетки при презентации на молекуле МНС. Способы оценки активации Т-клеток и/или индукции цитотоксических Т-лимфоцитов хорошо известны. В иллюстративном анализе PBMC, выделенные у пациента с раком яичника, культивируют *in vitro* в присутствии испытываемого неоантигена или его фрагментов и IL-25. Культуры можно периодически пополнять IL-15 и IL-2 и культивировать в течение дополнительных 12 дней. В день 12 культуры повторно стимулируют испытываемым неоантигеном или его фрагментами, а на следующий день можно оценить активацию Т-клеток посредством измерения процента клеток $IFN\gamma^{+}TNA\alpha^{+}$ $CD8^{+}$ по сравнению с контрольной культурой.

Полипептиды и гетерологичные полипептиды в соответствии с настоящим описанием целесообразно использовать для получения рекомбинантных вирусов, клеток и вакцин в соответствии с настоящим описанием, а также белковых молекул, которые специфически связываются с одним или более неоантигенами яичника в соответствии с настоящим описанием или могут использоваться непосредственно в качестве терапевтических средств посредством их доставки субъекту, имеющему рак яичника, с использованием различных технологий. Два или более неоантигенов (например, полипептиды) могут быть включены в вакцину в любом порядке с применением стандартных способов клонирования.

В процессе проверки 95 неоантигенных полипептидов SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, были определены как особенно

подоходящие для включения в вакцину против рака яичника на основании профиля их экспрессии, распространенности и иммуногенности *in vitro*. Ожидается, что любая комбинация двух или более из 95 неоантигенов может быть использована для создания вакцины против рака яичника, которая может быть доставлена субъекту с использованием любых доступных средств доставки и любой доступной формы, такой как пептиды, ДНК, РНК, репликоны, или посредством вирусной доставки. Два или более неоантигенов (например, полипептиды) могут быть включены в вакцину в любом порядке с применением стандартных способов клонирования.

Два или более из 95 полипептидов могут быть собраны в гетерологичные полинуклеотиды, кодирующие гетерологичные полипептиды, в любом порядке, и порядок полипептидов может различаться в различных вариантах доставки. Как правило, сборка полипептидов в конкретный порядок может быть основана на генерировании минимального количества соединительных эпитопов с использованием известных алгоритмов.

В некоторых вариантах осуществления в описании представлен полипептид, включающий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

В описании также предложен полипептид, содержащий два или более тандемных повтора SEQ ID NO; 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов. В некоторых вариантах осуществления полипептид содержит 2, 3, 4, 5 или более 5 повторов полипептидов согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды соединены «голова к хвосту».

В некоторых вариантах осуществления полипептиды могут быть разделены линкером.

Иллюстративные линкерные последовательности включают AAY, RR, DPP, HHAA, HHA, HHL, RKSYL, RKSY, SSL или REKR. В некоторых вариантах осуществления линкеры, раскрытые в данном документе, могут содержать сайт расщепления протеазой, так что гетерологичные полипептиды могут расщепляться in vivo у субъекта на пептидные фрагменты, содержащие последовательности неоантигенов, что приводит к усилению иммунного ответа.

В некоторых воплощениях полипептиды соединены между собой напрямую без линкера.

В некоторых вариантах осуществления полипептиды по настоящему изобретению могут дополнительно содержать лидерную последовательность или последовательность энхансера Т-клеток (TCE) на N-конце. Лидерные последовательности могут увеличивать экспрессию и/или увеличивать иммунологический ответ. Примеры лидерных последовательностей включают αцепь рецептора ТКР лимфоцитов T^2 (HAVT20) (MACPGFLWALVISTC LEFSMA; SEQ ID NO: 419), сигнальную последовательность убиквитина (Ubiq) (MQIFVKTLTGKTITLEVEP SDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGVR; SEQ ID NO: 420), или последовательность энхансера Т-клеток (TCE), такую как пептидный фрагмент длиной 28 ак, из инвариантной цепи рыбы-мандарина (MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAV; SEQ ID NO: 421). Считается, что лидерные последовательности могут способствовать усилению иммунного ответа на описанные в данном документе эпитопы.

Полинуклеотиды

В настоящем изобретении также предусмотрены полинуклеотиды, которые кодируют любой из полипептидов, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании представлен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид с SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223,

225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид, который по меньшей мере на 90 % идентичен полипептиду SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагментам.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406, или их фрагменты.

В описании также предложен выделенный полинуклеотид, содержащий полинуклеотидную последовательность, которая по меньшей мере на 90% идентична

полинуклеотидной последовательности SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406, или их фрагментам.

В настоящем описании также предложен выделенный гетерологичный полинуклеотид, содержащий два или более полинуклеотидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 и 406, а также их фрагменты.

В настоящем описании также предложен выделенный гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, содержащий два или более полипептидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301,

303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 21 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 24 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 27 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 33 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 39 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 42 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 45 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 48 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 51 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 54 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 57 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 60 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 63 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 66 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 69 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 72 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат по меньшей мере 75 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 18 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 21 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 30 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 33 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 36 нуклеотидов. В некоторых

вариантах осуществления фрагменты содержат около 39 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 42 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 45 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 48 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 51 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 54 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 57 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 60 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 63 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 66 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 69 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 72 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 75 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 18–75 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 21–75 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–75 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–72 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–69 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–66 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–63 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–60 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–57 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–54 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–51 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–48 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–45 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 24–42 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27–42 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27–39 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27–36 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27–33 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления фрагменты содержат около 27–30 нуклеотидов.

Полинуклеотиды и гетерологичные полинуклеотиды по настоящему изобретению кодируют неоантигены яичника и гетерологичные полипептиды,

содержащие два или более неоантигена яичника, описанные в настоящем документе. Полинуклеотиды и гетерологичные полинуклеотиды в соответствии с настоящим описанием можно использовать для получения полипептидов, гетерологичных полипептидов, векторов, рекомбинантных вирусов, клеток и вакцин в соответствии с настоящим описанием. Полинуклеотиды и гетерологичные полинуклеотиды в соответствии с настоящим описанием можно использовать в качестве терапевтических средств посредством их доставки субъекту, имеющему рак яичника, с использованием различных технологий, включая вирусные векторы, описанные в настоящем документе, или другие технологии доставки, также описанные в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 1 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 1 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 2 или ее фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 3 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 3 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 4 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 5 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 5 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 6 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 7 или ее фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 7 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 8 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 9 или ее фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 9 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 10 или его фрагментом.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 11 или ее фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 11 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 12 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 13 или ее фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 13 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 14 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 15 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 15 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 16 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 17 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 17 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 18 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 19 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 19 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 20 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 21 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 21 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 22 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 23 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 23 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 24 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 25 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 25 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 26 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 27 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 27 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 28 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 29 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 29 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 30 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 31 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 31 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 32 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 33 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 33 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 34 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 35 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 35 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 36 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 37 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 37 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 38 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 39 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 39 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 40 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 41 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 41 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 42 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 43 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 43 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 44 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 45 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 45 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 46 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 47 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 47 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 48 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 49 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 49 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 50 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 51 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 51 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 52 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 53 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 53 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 54 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 55 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 55 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 56 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 57 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 57 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 58 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 59 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 59 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 60 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 61 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 61 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 62 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 63 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 63 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 64 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 65 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 65 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 66 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 67 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 67 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 68 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 69 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 69 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 70 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 71 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 71 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 72 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 73 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 73 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 74 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 75 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 75 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 76 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 77 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 77 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 78 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 79 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 79 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 80 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 81 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 81 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 82 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 83 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 83 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 84 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 85 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 85 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 86 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 87 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 87 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 88 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 89 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 89 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 90 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 91 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 91 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 92 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 93 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 93 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 94 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 95 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 95 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 96 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 97 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 97 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 98 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 99 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 99 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 100 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 101 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 101 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 102 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 103 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 103 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 104 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 105 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 105 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 106 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 107 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 107 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 108 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 109 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 109 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 110 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 111 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 111 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 112 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 113 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 113 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 114 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 115 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 115 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 116 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 117 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 117 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 118 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 119 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 119 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 120 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 121 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 121 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 122 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 123 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 123 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 124 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 125 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 125 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 126 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 127 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 127 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 128 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 129 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 129 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 130 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 131 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 131 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 132 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 133 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 133 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 134 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 135 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 135 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 136 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 137 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 137 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 138 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 139 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 139 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 140 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 141 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 141 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 142 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 143 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 143 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 144 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 145 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 145 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 146 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 147 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 147 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 148 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 149 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 149 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 150 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 151 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 151 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 152 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 153 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 153 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 154 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 155 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 155 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 156 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 157 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 157 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 158 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 159 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 159 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 160 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 161 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 161 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 162 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 163 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 163 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 164 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 165 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 165 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 166 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 167 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 167 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 168 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 169 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 169 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 170 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 171 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 171 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 172 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 173 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 173 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 174 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 175 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 175 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 176 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 177 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 177 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 178 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 179 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 179 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 180 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 181 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 181 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 182 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 183 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 183 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 184 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 185 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 185 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 186 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 187 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 187 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 188 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 189 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 189 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 190 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 191 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 191 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 192 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 193 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 193 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 194 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 195 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 195 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 196 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 197 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 197 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 198 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 199 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 199 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 200 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 201 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 201 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 202 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 203 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 203 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 204 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 205 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 205 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 206 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 207 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 207 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 208 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 209 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 209 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 210 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 211 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 211 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 212 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 213 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 213 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 214 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 215 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 215 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 216 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 217 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 217 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 218 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 219 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 219 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 220 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 221 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 221 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 222 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 223 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 223 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 224 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 225 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 225 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 226 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 227 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 227 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 228 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 229 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 229 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 230 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 231 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 231 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 232 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 233 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 233 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 234 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 235 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 235 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 236 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 237 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 237 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 238 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 239 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 239 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 240 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 241 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 241 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 242 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 243 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 243 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 244 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 245 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 245 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 246 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 247 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 247 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 248 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 249 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 249 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 250 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 251 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 251 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 252 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 253 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 253 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 254 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 255 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 255 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 256 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 257 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 257 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 258 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 259 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 259 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 260 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 261 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 261 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 262 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 263 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 263 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 264 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 265 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 265 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 266 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 267 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 267 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 268 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 269 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 269 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 270 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 271 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 271 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 272 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 273 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 273 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 274 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 275 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 275 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 276 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 277 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 277 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 278 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 279 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 279 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 280 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 281 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 281 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 282 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 283 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 283 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 284 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 285 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 285 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 286 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 287 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 287 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 288 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 289 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 289 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 290 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 291 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 291 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 292 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 293 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 293 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 294 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 295 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 295 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 296 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 297 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 297 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 298 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 299 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 299 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 300 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 301 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 301 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 302 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 303 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 303 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 304 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 305 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 305 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 306 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 307 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 307 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 308 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 309 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 309 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 310 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 311 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 311 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 312 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 313 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 313 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 314 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 315 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 315 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 316 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 317 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 317 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 318 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 319 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 319 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 320 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 321 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 321 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 322 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 323 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 323 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 324 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 325 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 325 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 326 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 327 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 327 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 328 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 329 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 329 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 330 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 331 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 331 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 332 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 333 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 333 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 334 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 335 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 335 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 336 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 337 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 337 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 338 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 339 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 339 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 340 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 341 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 341 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 342 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 343 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 343 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 344 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 345 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 345 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 346 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 347 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 347 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 348 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 349 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 349 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 350 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 351 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 351 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 352 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 353 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 353 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 354 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 355 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 355 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 356 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 357 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 357 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 358 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 359 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 359 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 360 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 361 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 361 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 362 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 363 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 363 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 364 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 365 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 365 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 366 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 367 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 367 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 368 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 369 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 369 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 370 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 371 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 371 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 372 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 373 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 373 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 374 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 375 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 375 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 376 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 377 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 377 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 378 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 379 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 379 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 380 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 381 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 381 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 382 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 383 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 383 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 384 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 385 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 385 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 386 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 387 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 387 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 388 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 389 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 389 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 390 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 391 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 391 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 392 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 393 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 393 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 394 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 395 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 395 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 396 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 397 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 397 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 398 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 399 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 399 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 400 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 401 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 401 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 402 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 403 или его фрагменты. В некоторых вариантах

осуществления полипептид SEQ ID NO: 403 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 404 или его фрагментами.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, кодирующий полипептид SEQ ID NO: 405 или его фрагменты. В некоторых вариантах осуществления полипептид SEQ ID NO: 405 или его фрагмент кодируется полинуклеотидом SEQ ID NO: 406 или его фрагментами.

В некоторых вариантах осуществления гетерологичный полинуклеотид представляет собой гетерологичный полинуклеотид внутри рамки считывания.

Для экспрессии в различных хозяевах полинуклеотиды могут быть кодон-оптимизированы с использованием известных способов.

В некоторых вариантах осуществления выделенный гетерологичный полинуклеотид представляет собой гетерологичный полинуклеотид внутри рамки считывания.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит ДНК или РНК.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид содержит РНК.

В некоторых вариантах осуществления РНК представляет собой мРНК.

Варианты сконструированных полинуклеотидов, полипептидов, гетерологичных полинуклеотидов и гетерологичных полипептидов в соответствии с настоящим описанием

Варианты полинуклеотидов, полипептидов, гетерологичных полинуклеотидов и гетерологичных полипептидов или их фрагментов входят в объем настоящего описания. Например, варианты могут содержать одну или более замен, делеций или вставок при условии, что варианты сохраняют или имеют улучшенные характеристики (такие как иммуногенность или стабильность) по сравнению с исходным соединением. В некоторых вариантах осуществления идентичность последовательностей может составлять около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% между исходным соединением и вариантом. В некоторых вариантах осуществления варианты формируются путем консервативных замен.

В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 80%.

В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 85%.

В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 90%.

В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 91%.

В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 91%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 92%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 93%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 94%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет 94%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 95%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 96%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 97%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 98%. В некоторых вариантах осуществления идентичность составляет около 99%.

Процент идентичности между двумя последовательностями зависит от числа идентичных положений, общих для последовательностей (т. е. % идентичности = число идентичных положений / общее число положений × 100), с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, который необходимо встроить для оптимального выравнивания двух последовательностей. Процент идентичности между двумя аминокислотным последовательностями можно определить с помощью алгоритма E. Meyers and W. Miller (*Comput Appl Biosci* 4:11–17 (1988)), который встроен в программу ALIGN (версия 2.0), используя таблицы массы остатков PAM120, штрафа на длину гэпа 12 и штрафа гэпа 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями можно определить с помощью алгоритма Needleman and Wunsch (*J Mol Biol* 48:444–453 (1970)), который встроен в программу GAP в пакете программ GCG (доступен на сайте http_//_www_gcg_com), используя либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, а также веса гэпов 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и веса длины гэпов 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Варианты полипептидов или гетерологичных полипептидов, или их фрагментов, содержащих одно изменение аминокислотного состава, обычно сохраняют аналогичную третичную структуру и антигенность по сравнению с исходным соединением. В некоторых случаях вариант также может содержать по меньшей мере одно изменение аминокислотного состава, которое приводит к повышенной антигенности варианта, повышенной аффинности связывания с ТКР, или с антителом, или и с тем, и с другим. Варианты полипептидов или гетерологичных полипептидов также могут иметь улучшенную способность связываться с молекулой HLA.

Варианты в соответствии с настоящим описанием можно сконструировать так, чтобы они содержали консервативные замены. Консервативные замены в настоящем

документе определяются как замены в пределах одной из следующих пяти групп: группа 1 — малые алифатические неполярные или слабополярные остатки (Ala, Ser, Thr, Pro, Gly); группа 2 — полярные отрицательно заряженные остатки и их амиды (Asp, Asn, Glu, Gin); группа 3 — полярные положительно заряженные остатки (His, Arg, Lys); группа 4 — большие алифатические неполярные остатки (Met, Leu, lie, Val, Cys); и группа 5 — большие ароматические остатки (Phe, Tyr, Trp).

Варианты в соответствии с настоящим описанием можно сконструировать так, чтобы они содержали менее консервативные замены, такие как замена одной аминокислоты на другую, имеющую аналогичные характеристики, но несколько отличающуюся по размеру, например, замена аланина на остаток изолейцина. Варианты в соответствии с настоящим описанием также можно сконструировать так, чтобы они содержали сильно неконсервативные замены, которые могут включать замещение кислой аминокислоты полярной или даже щелочной по своему характеру.

Дополнительные замены, которые можно выполнять для получения вариантов в соответствии с настоящим описанием, включают в себя замены, которые могут включать структуры, отличные от обычных L-аминокислот. Таким образом, D-аминокислоты и нестандартные аминокислоты (т. е. отличные от обычных протеиногенных аминокислот природного происхождения) также можно использовать для целей замены для получения вариантов с повышенной иммуногенностью по сравнению с исходным соединением.

Если обнаружено, что замены в более чем одном положении приводят к получению полипептидов или гетерологичных полипептидов с по существу эквивалентной или большей иммуногенностью, то можно протестировать комбинации этих замен, чтобы определить, оказывают ли комбинированные замены аддитивное или синергетическое воздействие на иммуногенность варианта.

Аминокислотные остатки, которые по существу не участвуют во взаимодействии с ТКР, могут быть модифицированы путем замены другой аминокислотой, встраивание которой по существу не влияет на реактивность Т-клеток и не исключает связывание с соответствующим МНС. Аминокислотные остатки, которые по существу не участвуют во взаимодействии с ТКР, также могут быть удалены, если такая делеция не оказывает существенного влияния на реактивность Т-клеток и не исключает связывание с соответствующим МНС.

Кроме того, полипептиды, или гетерологичные полипептиды, или их фрагменты, или варианты могут быть дополнительно модифицированы для повышения

стабильности и/или связывания с молекулами MHC, чтобы вызвать более сильный иммунный ответ. Способы такой оптимизации пептидной последовательности хорошо известны в данной области и включают, например, введение обратных пептидных связей или непептидных связей. При обратной пептидной связи аминокислотные остатки не соединены пептидными (—CO—NH—) связями, а пептидная связь является обратной. Такие ретро-инверсопептидомиметики могут быть получены с использованием способов, известных в данной области, например, описанных в Meziere et al. (1997) (Meziere et al., 1997). Данный подход включает получение псевдопептидов, содержащих изменения, затрагивающие основную цепь, а не ориентацию боковых цепей. В Meziere et al. (Meziere et al., 1997) показывают, что для связывания MHC и ответов Т-хелперных клеток данные псевдопептиды являются полезными. Ретро-инвертированные пептиды, содержащие NH—CO связи вместо CO—NH пептидных связей, гораздо более устойчивы к протеолизу. Дополнительными непептидными связями, которые можно использовать, являются, например, —CH_2—NH, —CH_2S —, —CH_2CH_2—, —CH=CH—, —$COCH_2$—, —$CH(OH)CH_2$— и —CH_2SO—.

Полипептиды, или гетерологичные полипептиды, или их фрагменты, или варианты в соответствии с настоящим описанием могут быть синтезированы с помощью дополнительных химических групп, присутствующих на их амино- и/или карбокси-концах, для повышения стабильности, биодоступности и/или аффинности пептидов. Например, к амино-концу могут быть добавлены гидрофобные группы, такие как карбобензоксильная, данзильная или трет-бутилоксикарбонильная группа. Аналогичным образом ацетильная группа или 9-фторенилметоксикарбонильная группа может быть размещена на амино-концах. Кроме того, к карбокси-концам можно добавлять гидрофобную группу, трет-бутилоксикарбонильную группу или амидную группу.

Кроме того, полипептиды, или гетерологичные полипептиды, или их фрагменты, или варианты в соответствии с настоящим описанием могут быть синтезированы для изменения их стерической конфигурации. Например, вместо обычного L-изомера может использоваться D-изомер одного или более аминокислотных остатков пептида.

Аналогичным образом полипептиды, или гетерологичные полипептиды, или их фрагменты, или варианты в соответствии с настоящим описанием могут быть модифицированы химически путем посредством взаимодействия конкретных аминокислот либо до, либо после синтеза полипептидов, или гетерологичных

полипептидов, или их фрагментов, или вариантов в соответствии с настоящим описанием. Примеры таких модификаций хорошо известны в данной области и обобщены, например, в публикации R. Lundblad, Chemical Reagents for Protein Modification, 3rd ed. CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004), которая включена в настоящий документ посредством ссылки. Химические модификации аминокислот включают без ограничения модификацию посредством ацилирования, амидирования, пиридоксилирования лизина, восстановительного алкилирования, тринитробензилирования аминогрупп 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислотой (TNBS), амидной модификации карбоксильных групп и сульфгидрильной модификации путем окисления цистеина надмуравьиной кислотой до цистеиновой кислоты, образования производных ртути, образования смешанных дисульфидов с другими тиольными соединениями, реакции с малеимидом, карбоксиметилирования йодуксусной кислотой или йодацетамидом и карбамоилирования цианатом при щелочном pH, не ограничиваясь вышеупомянутым. В этом отношении специалист в данной области может обратиться к главе 15 публикации Current Protocols In Protein Science, Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et a l., 1995) для ознакомления с более широкой методологией, связанной с химической модификацией белков.

Вкратце, модификация, например, аргининильных остатков в белках часто основана на реакции соседних дикарбонильных соединений, таких как фенилглиоксаль, 2,3-бутандион и 1,2-циклогександион с образованием аддукта. Другим примером является реакция метилглиоксаля с остатками аргинина. Цистеин можно модифицировать без сопутствующей модификации других нуклеофильных сайтов, таких как лизин и гистидин. В результате большое количество реагентов доступно для модификации цистеина. Веб-сайты таких компаний, как Sigma-Aldrich (http://www.sigma-aldrich.com), содержат информацию о конкретных реагентах. Селективное восстановление дисульфидных связей в белках также является распространенным. Дисульфидные связи могут образовываться и окисляться в процессе термической обработки биофармацевтических препаратов. Реагент Woodward's Reagent K можно использовать для модификации конкретных остатков глутаминовой кислоты. N-(3-(диметиламино)пропил)-N'-этилкарбодиимид можно применять для образования внутримолекулярных сшивок между остатком лизина и остатком глутаминовой кислоты. Например, диэтилпирокарбонат является реагентом для модификации гистидильных остатков в белках. Гистидин также можно

модифицировать, используя 4-гидрокси-2-ноненаль. Реакция лизиновых остатков и других α-аминогрупп может использоваться, например, для связывания пептидов с поверхностями или сшивок белки/пептиды. Лизин представляет собой сайт присоединения поли(этилен)гликоля и основной сайт модификации в гликозилировании белков. Остатки метионина в белках могут быть модифицированы, например, иодоацетамидом, бромэтиламином и хлорамином Т. Тетранитрометан и N-ацетилимидазол могут быть использованы для модификации тирозильных остатков. Сшивка посредством образования дитирозина может быть достигнута с помощью ионов перекиси водорода/меди. В недавних исследованиях по модификации триптофана использовали N-бромсукцинимид, 2-гидрокси-5-нитробензилбромид или 3-бром-3-метил-2-(2-нитрофенилмеркапто)-3H-индол (BPNS-скатол). Успешная модификация терапевтических белков и пептидов с помощью ПЭГ часто связана с увеличением периода полужизни в кровотоке при сшивании белков с глутаральдегидом, диакрилатом полиэтиленгликоля и формальдегидом для получения гидрогелей. Химическую модификацию аллергенов для иммунотерапии часто проводят путем карбамилирования с использованием цианата калия.

В настоящем описании предложен выделенный полипептид, который на около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен полипептиду SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405.

В настоящем описании также предложен выделенный полинуклеотид, который на около 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичен полинуклеотиду SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106,

108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405, и их фрагменты, причем полипептид содержит одну или более обратных пептидных связей.

В некоторых вариантах осуществления обратная пептидная связь содержит связь NH—CO.

В некоторых вариантах осуществления обратная пептидная связь содержит связь CH_2—NH, —CH_2S—, —CH_2CH_2—, —CH=CH—, —$COCH_2$—, —$CH(OH)CH_2$— или —CH_2SO—.

В настоящем описании также предложен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269,

271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405, при этом полипептид содержит одну или более химических модификаций.

В некоторых вариантах осуществления одна или более химических модификаций содержат модификацию карбобензоксилом, данзилом, трет-бутилоксикарбонилом, 9-фторенилметоксикарбонилом или D-изомером аминокислоты.

Способы получения полинуклеотидов и полипептидов в соответствии с настоящим описанием

Полинуклеотиды в соответствии с настоящим описанием или варианты могут быть в форме РНК или в форме ДНК, полученной путем клонирования или синтеза. ДНК может быть двухцепочечной или одноцепочечной.

Способы создания полинуклеотидов и гетерологичных полинуклеотидов в соответствии с настоящим описанием или вариантами известны в данной области и включают в себя химический синтез, ферментативный синтез (например, транскрипцию *in vitro*), ферментативное или химическое расщепление более длинного предшественника, химический синтез более мелких фрагментов полинуклеотидов с последующим лигированием фрагментов или использованием известных способов ПЦР. Синтезированная полинуклеотидная последовательность может быть сконструирована с помощью соответствующих кодонов для желаемой аминокислотной последовательности. Как правило, предпочтительные кодоны могут быть выбраны для предполагаемого хозяина, в котором для экспрессии будет применяться последовательность.

Способы получения полипептидов и гетерологичных полипептидов в соответствии с настоящим описанием известны в данной области и включают стандартные методы молекулярной биологии для клонирования и экспрессии полипептидов, а также химического синтеза полипептидов.

Пептиды можно синтезировать с помощью режима Fmoc-полиамида твердофазного синтеза пептидов, как описано в публикации Lukas et al. (Lukas et al., 1981) и в приведенных в ней ссылках. Временная защита N-аминогруппы обеспечивается группой 9-фторенилметилоксикарбонила (Fmoc). Повторяющееся

расщепление этой высоколабильной защитной группы проводят с использованием 20% пиперидина в N, N-диметилформамиде. Функциональные группы боковой цепи могут быть защищены в виде их бутиловых эфиров (в случае серинтреонина и тирозина), бутиловых сложных эфиров (в случае глутаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты), бутилоксикарбонильного производного (в случае лизина и гистидина), тритилового производного (в случае цистеина) и 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонильного производного (в случае аргинина). Если глутамин или аспарагин являются С-концевыми остатками, применяют 4,4′-диметоксибензгидрильную группу для защиты амидных функциональных групп боковой цепи. Твердофазная подложка основана на полидиметилакриламидном полимере, состоящем из трех мономеров диметилакриламида (мономер главной цепи), бисакрилоилэтилен диамина (кросс-линкер) и метилового сложного эфира акрилоилсаркозина (функционализирующий агент). В качестве расщепляемого агента, связывающего пептид с резиной, используется кислотно-лабильное производное 4-гидроксиметил-феноксиуксусной кислоты. Все аминокислотные производные добавляют в виде предварительно подготовленных симметричных производных ангидрида, за исключением аспарагина и глутамина, которые добавляют в ходе обратной процедуры связывания, опосредованной N, N-дициклогексилкарбодиимид/1 гидроксибензотриазолом. Все реакции связывания и снятия защиты отслеживают с помощью процедур тестирования нингидрина, тринитробензолсульфоновой кислоты или изотина. После завершения синтеза пептиды отщепляют от смоляной подложки с одновременным удалением защитных групп боковых цепей путем обработки 95% трифторуксусной кислотой, содержащей 50% смеси поглотителей. Обычно используемые поглотители включают в себя этандитиол, фенол, анизол и воду, точный выбор которых зависит от составляющих аминокислот синтезированного пептида. Также возможно сочетание методик синтеза пептидов в твердой фазе и фазе раствора (см., например, публикацию Bruckdorfer et al., 2004 г., и приведенные в ней ссылки).

В патенте США № 4,897,445 представлен способ твердофазного синтеза непептидных связей (—CH_2—NH) в полипептидных цепях, который включает полипептиды, синтезированные в ходе стандартных процедур, и непептидную связь, синтезированную путем взаимодействия аминоальдегида с аминокислотой в присутствии $NaCNBH_3$.

Векторы и рекомбинантные вирусы в соответствии с настоящим описанием

В настоящем описании также предложен вектор, содержащий полинуклеотид или гетерологичный полинуклеотид согласно настоящему изобретению. В настоящем описании также предложены векторы, содержащие полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, раскрытых в настоящем документе.

В настоящем описании также предложен вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагменты.

В настоящем описании также предложен вектор, содержащий один или более полинуклеотидов SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406, или их фрагменты.

В настоящем описании также предложен вектор, содержащий гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, содержащий два или более полипептидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65,

67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В настоящем описании также предложен вектор, содержащий гетерологичный полинуклеотид, содержащий два или более полинуклеотидов, выбранных из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 и 406, а также их фрагменты.

В описании также предложен вектор, содержащий гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201,

202 или 203 полипептида, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В описании также предложен вектор, содержащий гетерологичный полинуклеотид, содержащий 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202 или 203 полипептида, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 и 406, а также их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор экспрессии. В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вектор экспрессии. Вектор может представлять собой вектор, предназначенный для экспрессии полинуклеотида или гетерологичного полинуклеотида в соответствии с настоящим описанием в любом хозяине, таком как бактерия, дрожжи или млекопитающее. Как правило, приемлемые экспрессионные векторы могут реплицироваться в организмах-хозяевах либо в виде эписом, либо в виде неотъемлемой части хромосомной ДНК хозяина. Обычно экспрессионные векторы содержат селективные маркеры, такие как вызывающие резистентность к ампициллину, резистентность к гигромицину, резистентность к тетрациклину, резистентность к канамицину или резистентность к неомицину, чтобы обеспечивать обнаружение таких клеток, трансформированных или трансдуцированных желаемыми последовательностями ДНК. Примерами векторов являются плазмиды, космиды, фаги, вирусные векторы, транспозоны или искусственные хромосомы.

Известны подходящие векторы; многие из них коммерчески доступны для создания рекомбинантных конструктов. Следующие векторы представлены в качестве примера. Бактериальные: pBs, phagescript, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, Ла-Холья, г. Сан-Диего, штат Калифорния, США); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 и pRIT5 (Pharmacia, г. Уппсала, Швеция). Эукариотические: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG и pSVL (Pharmacia). Транспозоновые векторы: Транспозон «Спящая красавица» сна и транспозон PiggyBac.

В некоторых вариантах осуществления вектор представляет собой вирусный вектор. Векторы в соответствии с настоящим описанием можно использовать для получения рекомбинантных вирусов, содержащих векторы в соответствии с настоящим описанием, или для экспрессии полипептидов в соответствии с настоящим описанием. Вирусные векторы получают из вирусных геномов природного происхождения, которые, как правило, модифицируют так, чтобы они были не способны к репликации, т.е. не реплицировались. Нереплицирующимся вирусам необходимо предоставление белков в транс-конфигурации для репликации. Как правило, эти белки стабильно или временно экспрессируются в линии вирусных продуцирующих клеток, тем самым допуская репликацию вируса. Таким образом, вирусные векторы являются, как

правило, инфекционными и нереплицирующимися. Вирусные векторы могут представлять собой аденовирусные векторы, векторы на основе адено-ассоциированного вируса (AAV) (например, AAV 5-го типа и 2-го типа), альфавирусные векторы (например, вирус венесуэльского лошадиного энцефалита (VEE), вирус Синдбис (SIN), вирус леса Семлики (SFV) и химеры VEE-SIN), векторы на основе вируса герпеса (например, векторы, полученные из цитомегаловирусов, таких как цитомегаловирус резуса (RhCMV)), векторы на основе аренавируса (например, векторы на основе вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV)), векторы на основе вируса кори, векторы на основе поксвируса (например, вирус осповакцины, модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), NYVAC (производное от штамма осповакцины Копенгаген) и векторы на основе авипоксмвируса: векторы на основе каннарипокса (ALVAC) и вируса оспы кур (FPV)), векторы на основе вируса везикулярного стоматита, ретровирусные векторы, лентивирусные векторы, вирусоподобные частицы, бакуловирусные векторы и бактериальные споры.

Векторы в соответствии с настоящим описанием могут быть получены с использованием известных методик. В настоящем описании также предложен рекомбинантный вирус, содержащий вектор в соответствии с настоящим описанием.

Аденовирусные векторы

В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получен из аденовируса. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный вирус, содержащий вектор, получен из аденовируса.

Аденовирусные векторы могут быть получены из аденовируса человека (Ad), а также из аденовирусов, которые инфицируют другие виды, такие как бычий аденовирус (например, бычий аденовирус 3, BAdV3), аденовирус собаки (например, CAdV2), аденовирус свиньи (например, PAdV3 или 5) или аденовирус человекообразных обезьян, таких как шимпанзе (*Pan*), горилла (*Gorilla*), орангутан (*Pongo*), бонобо (*Pan paniscus*) и обычный шимпанзе (*Pan troglodytes*). Как правило, аденовирусы человекообразных обезьян природного происхождения выделяют из образцов кала соответствующих человекообразных обезьян.

Векторы на основе аденовируса человека могут быть получены из различных аденовирусных серотипов, например, из серотипов аденовируса человека hAd5, hAd7,

hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49 или hAd50 (серотипы также обозначены как Ad5, Ad7, Ad11, Ad26, Ad34, Ad35, Ad48, Ad49 или Ad50).

Векторы на основе аденовирусов человекообразных обезьян могут быть получены из различных аденовирусных серотипов, например из серотипов аденовируса человекообразных обезьян GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAdI7, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 или PanAd3.

Аденовирусные векторы известны в данной области. Последовательности большинства человеческих и не относящихся к человеку аденовирусов известны, а другие могут быть получены с помощью стандартных процедур. Пример геномной последовательности Ad26 представлен в каталоге GenBank Accession под № EF153474 и под SEQ ID NO: 1 в международной патентной публикации № WO2007/104792. Пример геномной последовательности Ad35 представлен на Фиг. 6 в международной патентной публикации № WO2000/70071. Векторы на основе Ad26 описаны, например, в международной патентной публикации № WO2007/104792. Векторы на основе Ad35 описаны, например, в патенте США № 7,270,811 и международной патентной публикации № WO2000/70071. Векторы на основе ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd63 и ChAd82 описаны в WO2005/071093. Векторы на основе PanAd1, PanAd2, PanAd3, ChAd55, ChAd73, ChAd83, ChAd146 и ChAd147 описаны в международной патентной публикации № WO2010/086189.

Аденовирусные векторы конструируют так, чтобы они включали по меньшей мере одну функциональную делецию или полное удаление продукта гена, необходимого для репликации вируса, такого как одна или более аденовирусных областей E1, E2 и E4, тем самым делая аденовирус неспособным к репликации. Делеция области El может содержать делеции EIA, EIB 55K, EIB 21K или любой их комбинации. Аденовирусы с недостаточной репликацией размножают путем получения белков, кодируемых удаленной(-ыми) областью(-ями), транс-продуцирующими клетками с использованием плазмид хелперов или конструирования продуцирующей клетки для экспрессии необходимых белков. Аденовирусные векторы также могут иметь делецию в области E3, которая является несущественной для репликации, и,

следовательно, такая делеция не обязательно должна быть дополненной. Аденовирусный вектор в соответствии с настоящим описанием может содержать функциональную делецию или полное удаление области E1 и по меньшей мере части области E3. Аденовирусный вектор в соответствии с настоящим описанием может дополнительно содержать функциональную делецию или полное удаление области E4 и/или области E2. Подходящими для использования продуцирующими клетками являются клетки сетчатки человека иммортализованные El, например, клетки 911 или PER.C6 (см., например, патент США № 5,994,128), преобразованные El амниоциты (см., например, EP 1230354), E 1-преобразованные клетки A549 (см., например, международную патентную публикацию № WO1998/39411, патент США № 5,891,690); Примерами векторов, которые могут быть использованы, являются Ad26, содержащие функциональную кодирующую область E1, достаточную для репликации вируса, делецию в кодирующей области E3 и делецию в кодирующей области E4, при условии, что открытая рамка считывания 6/7 E4 не удалена (см., например, патент США № 9,750,801)

В некоторых вариантах осуществления аденовирусный вектор представляет собой вектор аденовируса человека (Ad). В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad5. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad11. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad26. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad34. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad35. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad48. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad49. В некоторых вариантах осуществления вектор Ad получают из Ad50.

В некоторых вариантах осуществления аденовирусный вектор представляет собой вектор аденовируса человекообразных обезьян (GAd). В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd20. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd19. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd21. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd25. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd26. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd27. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd28. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd29. В некоторых вариантах

осуществления вектор GAd получают из GAd30. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из GAd31. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd4. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd5. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd6. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd7. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd8. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd9. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd20. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd22. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd24. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd26. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd30. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd31. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd32. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd33. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd37. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd38. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd44. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd55. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd63. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd68. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd73. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd82. В некоторых вариантах осуществления вектор GAd получают из ChAd83.

Полипептид или гетерологичный полипептид в соответствии с настоящим описанием может быть вставлен в сайт или область (область вставки) вектора, которые не влияют на вирусную жизнеспособность полученного рекомбинантного вируса. Полипептид или гетерологичный полипептид в соответствии с настоящим описанием может быть вставлен в удаленную область E1 в параллельной (транскрибированной от 5 ′ к 3 ′) или антипараллельной (транскрибированной в направлении от 3 ′ к 5 ′ относительно основной цепи вектора) ориентации. Кроме того, соответствующие регуляторные элементы транскрипции, которые способны направлять экспрессию полипептида или гетерологичного полипептида в соответствии с настоящим описанием в клетках-хозяевах млекопитающих, для применения которых получен вектор, могут

быть функционально связаны с полипептидом или гетерологичным полипептидом настоящего описания. «Оперативно связанные» последовательности включают в себя как последовательности управления экспрессией, которые примыкают к нуклеотидным последовательностям, которые они регулируют, так и регуляторные последовательности, которые действуют в транс-конфигурации или на расстоянии, позволяющем управлять регулируемой нуклеотидной последовательностью.

Рекомбинантные аденовирусные частицы могут быть получены и размножены в соответствии с любой общепринятой методикой в данной области техники (например, международная патентная публикация № WO1996/17070) с использованием комплементарной клеточной линии или вируса хелперов, который поставляет в транс-конфигурации отсутствующие вирусные гены, необходимые для репликации вируса. Клеточные линии 293 (Graham et al., 1977, J. Gen. Virol. 36: 59-72), PER.C6 (см., например, патент США № 5,994,128), E1 A549 и 911 обычно применяют для дополнения делеций El. Были созданы другие клеточные линии, комплементарные дефектным векторам (Yeh, et al., 1996, J. Virol. 70: 559-565; Kroughak and Graham, 1995, Human Gene Ther. 6: 1575-1586; Wang, et al., 1995, Gene Ther. 2: 775-783; Lusky, et al., 1998, J. Virol. 72: 2022-203; EP 919627 и международная патентная публикация № WO1997/04119). Аденовирусные частицы могут быть выделены из супернатанта культуры, а также из клеток после лизиса и при необходимости дополнительно очищены в соответствии со стандартными методиками (например, хроматография, ультрацентрифугирование, как описано в международной патентной публикации № WO1996/27677, международной патентной публикации № WO1998/00524, международной патентной публикации № WO1998/26048 и в международной патентной публикации № WO2000/50573). Конструирование и способы размножения аденовирусных векторов также описаны, например, в патенте США № 5,559,099, 5,837,511, 5,846,782, 5,851,806, 5,994,106, 5,994,128, 5,965,541, 5,981,225, 6,040,174, 6,020,191 и 6,113,913.

В настоящем описании предложен рекомбинантный аденовирус, содержащий вектор в соответствии с настоящим описанием. В настоящем описании также предложен рекомбинантный аденовирус человека (rAd), содержащий вектор в соответствии с настоящим описанием. В настоящем описании также предложен рекомбинантный аденовирус человека, полученный из серотипа 26 (rAd26), содержащий вектор в соответствии с настоящим описанием.

В данном документе предусмотрен вирусный вектор, содержащий любой из полинуклеотидов согласно настоящему изобретению, причем вектор получен из hAd26 (также называемого Ad26).

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид с SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 90% идентичный последовательности SEQ ID NO: 19, или по меньшей мере на 95% идентичный последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичный последовательности с SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид с SEQ ID NO: 21 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид с SEQ ID NO: 23 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий полипептид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 или имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности, или по меньшей мере 95% идентичность последовательности, или по меньшей мере 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 57.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 59.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 61.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 63.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 65.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 67.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 71.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 73.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 75.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 77.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 79.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 85.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 87.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 89.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 91.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 93.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 99.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 101.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 131.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 135.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 137.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 155.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 173.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 175.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 179.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 181.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 185.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 187.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 189.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 191.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 193.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 195.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 207.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 209.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 215.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 217.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 221.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 225.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 227.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 229.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 231.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 233.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 235.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 237 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 237.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 239.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 241.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 243.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 245.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 247.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 249.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 251.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 253.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 255.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 257.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 259.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 261 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 261.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 265.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 269.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 271.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 273.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 281.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 283.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 285.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 287.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 289.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 295.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 297.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 299.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 303.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 305.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 309.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 311.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 313.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 319.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 321.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 323 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 323.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 325.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 327.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 329.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 331 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 331.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 333 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 333.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 335.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 337 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 337.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 339 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 339.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 341.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 343.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 345.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 347.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 349.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 351.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 353 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 353.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 355.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 357.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 359.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 361 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 361.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 363 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 363.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 365 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 365.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 367.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 369 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 369.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 371 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 371.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 373 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 373.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 375.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 377 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 377.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 379 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 379.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 381 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 381.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 383.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 385 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 385.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 387 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 387.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 389 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 389.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 391.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 393 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 393.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 395 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 395.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 397.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 399.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 401.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 403.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 405.

В некоторых вариантах осуществления вектор Ad26 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность двух или более полипептидов, выбранных из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

В настоящем описании также предложен рекомбинантный аденовирус человекообразных обезьян (rGAd), содержащий вектор в соответствии с настоящим описанием. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd20. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd19. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd21. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd25. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd26. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd27. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd28. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd29. В некоторых вариантах

осуществления rGAd получают из GAd30. В некоторых вариантах осуществления rGAd получают из GAd31. GAd19-21 и GAd25-31 описаны в международной патентной публикации № WO2019/008111 и представляют собой линии с высокой иммуногенностью, не имеющие ранее существовавшего иммунитета в общей популяции людей. Полинуклеотидная последовательность генома GAd20 раскрыта в WO2019/008111.

В настоящем документе предложен рекомбинантный аденовирус шимпанзе, полученный из серотипа 20 (rChAd20), содержащий вектор по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор, содержащий любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению, представляет собой вектор, полученный из GAd20.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 90% идентичный последовательности SEQ ID NO: 19, или по меньшей мере на 95% идентичный последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичный последовательности с SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 или имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности, или по меньшей мере 95% идентичность последовательности, или по меньшей мере 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 57.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 59.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 61.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 63.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 65.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 67.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 71.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 73.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 75.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 77.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 79.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 85.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 87.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 89.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 91.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 93.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 99.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 101.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 131.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 135.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 137.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 155.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 173.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 175.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 179.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 181.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 185.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 187.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 189.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 191.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 193.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 195.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 207.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 209.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 215.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 217.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 221.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 225.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 227.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 229.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 231.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 233.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 235.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 237 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 237.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 239.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 241.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 243.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 245.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 247.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 249.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 251.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 253.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 255.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 257.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 259.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 261 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 261.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 265.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 269.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 271.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 273.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 281.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 283.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 285.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 287.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 289.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 295.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 297.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 299.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 303.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 305.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 309.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 311.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 313.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 319.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 321.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 323 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 323.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 325.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 327.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 329.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 331 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 331.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 333 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 333.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 335.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 337 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 337.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 339 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 339.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 341.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 343.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 345.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 347.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 349.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 351.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 353 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 353.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 355.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 357.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 359.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 361 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 361.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 363 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 363.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 365 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 365.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 367.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 369 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 369.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 371 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 371.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 373 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 373.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 375.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 377 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 377.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 379 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 379.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 381 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 381.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 383.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 385 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 385.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 387 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 387.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 389 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 389.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 391.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 393 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 393.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 395 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 395.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 397.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 399.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 401.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 403.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 405.

В некоторых вариантах осуществления вектор GAd20 содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность двух или более полипептидов, выбранных из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

Поксвирусные векторы

В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор получен из поксвируса. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный вирус, содержащий вектор, получен из поксвируса.

Поксвирусные (*Poxviridae*) векторы могут быть получены из вируса натуральной оспы (вариолы), вируса осповакцины, вируса коровьей оспы или вируса оспы обезьян. Примерами вирусов осповакцины являются вирус осповакцины Копенгаген (W), аттенуированный вирус осповакцины Нью-Йорк (NYVAC), ALVAC, TROVAC и модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA).

MVA происходит из кожного штамма осповакцины Анкара (вирус хориоалантоисной осповакцины Анкара (CVA)), который сохранялся в Институте вакцинации, Анкара, Турция многие годы и использовался в качестве основы для вакцинации людей. Однако в связи с часто серьезными поствакцинальными осложнениями, связанными с вирусами осповакцины (VACV), предпринималось несколько попыток получить более ослабленную, более безопасную вакцину против вируса натуральной оспы.

MVA получали с помощью 516 последовательных пассажей вируса CVA на фибробластах куриного эмбриона (см. Meyer et al., *J. Gen. Virol.*, 72: 1031-1038 (1991) и патент США № 10,035,832). Вследствие этих длительных пассажей у полученного вируса MVA было удалено около 31 т. п. н. из геномной последовательности и, следовательно, он описывался как высоко рестриктированный к птичьим клеткам (Meyer, H. et al., Mapping of deletions in the genome of the highly attenuated vaccinia virus MVA and their influence on virulence, J. Gen. Virol. 72, 1031-1038, 1991; Meisinger-Henschel et al., Genomic sequence of chorioallantois vaccinia virus Ankara, the ancestor of modified vaccinia virus Ankara, J. Gen. Virol. 88, 3249-3259, 2007). Сравнение генома MVA с его родительским геномом (CVA) позволило выявить 6 основных делеций геномной ДНК (делеции I, II, III, IV, V и VI) с полным количеством пар оснований 31,000. (Meyer et al., J. Gen. Virol. 72:1031-8 (1991)). В различных моделях на животных было показано, что полученный в результате MVA был в значительной степени невирулентный (Mayr, A. & Danner, K. Vaccination against pox diseases under immunosuppressive conditions, Dev. Biol. Stand. 41: 225-34, 1978). Поскольку для ослабления MVA использовали множество пассажей, существует ряд различных штаммов или изолятов в зависимости от числа пассажей в клетках CEF, таких как MVA 476 MG/14/78, MVA-571, MVA-572, MVA-574, MVA-575 и MVA-BN. MVA 476

MG/14/78 описан, например, в международной патентной публикации № WO2019/115816A1. Штамм MVA-572 депонирован в Европейской коллекции культур клеток животных («ECACC»), Агентство по защите здоровья, Отдел микробиологии, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, United Kingdom (Великобритания), под номером депонирования ECACC 94012707 от 27 января 1994 г. Штамм MVA-575 депонирован в ECACC под номером депонирования ECACC 00120707 от 7 декабря 2000 года; Штамм MVA-Bavarian Nordic (MVA-BN) депонирован в ECACC под номером депонирования V00080038 от 30 августа 2000 г. Геномные последовательности MVA-BN и MVA-572 доступны в GenBank (учетные номера DQ983238 и DQ983237 соответственно). Геномные последовательности других штаммов MVA могут быть получены с использованием стандартных способов секвенирования.

Векторы и вирусы согласно настоящему изобретению могут быть получены из любого штамма MVA или дополнительных производных штамма MVA. Дополнительным примером штамма MVA является депонированный VR-1508, депонированный в Американской коллекции типовых культур (ATCC), г. Манассас, штат Вирджиния. 20108, США.

Термин «производные» MVA относится к вирусам, показывающим по существу такие же характеристики, как и у исходного MVA, но показывающим различия в одной или более частях их геномов.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA 476 MG/14/78. В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA-571.
В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA-572.
В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA-574.
В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA-575.
В некоторых вариантах осуществления вектор MVA получают из MVA-BN.

Полинуклеотид или гетерологичный полинуклеотид в соответствии с настоящим описанием может быть вставлен в сайт или область (область вставки) вектора MVA, которые не влияют на вирусную жизнеспособность полученного рекомбинантного вируса. Такие области можно легко идентифицировать путем тестирования сегментов вирусной ДНК на области, которые обеспечивают рекомбинантное образование, не оказывая существенного влияния на вирусную жизнеспособность рекомбинантного вируса. Ген тимидинкиназы (TK) представляет собой область вставки, которая может применяться и присутствовать во многих вирусах, например во всех исследованных

геномах поксвирусов. Кроме того, MVA содержит 6 сайтов естественной делеции, каждый из которых может быть использован в качестве мест вставки (например, делеция I, II, III, IV, V и VI; см., например, патент США № 5,185,146 и патент США № 6.440,442. В качестве места вставки можно также использовать одну или более межгенных областей (IGR) MVA, таких как IGR IGR07/08, IGR 44/45, IGR 64/65, IGR 88/89, IGR 136/137 и IGR 148/149 (см., например, патентные публикации США №2018/0064803). Дополнительные подходящие места вставки описаны в международной патентной публикации № WO2005/048957.

Рекомбинантные поксвирусные частицы, такие как rMVA, получают, как описано в данной области (Piccini, et al., 1987, Methods of Enzymology 153: 545-563; патент США № 4,769,330; патент США № 4,772,848; патент США № 4,603,112; патент США № 5,100,587 и патент США № 5,179,993). В примере способа последовательность ДНК для вставки в вирус может быть помещена в конструкт плазмиды E. coli, в который была вставлена ДНК, гомологичная участку ДНК MVA. Отдельно вставляемую последовательность ДНК может быть лигирована с промотором. Связь промотор-ген может быть расположена в конструкте плазмиды так, чтобы связь промотор-ген фланкировалась с обоих концов ДНК, гомологичной последовательности ДНК, фланкирующей область ДНК MVA, содержащую несущественный локус. Полученный в результате конструкт плазмиды может быть амплифицирован путем размножения внутри бактерий E. coli и выделен. Выделенная плазмида, содержащая вставляемую последовательность гена ДНК, может быть трансфицирована в клеточную культуру, например фибробластов куриного эмбриона (CEF), одновременно с инфицированием культуры MVA. Рекомбинация между гомологичной ДНК MVA в плазмиде и вирусным геномом соответственно может генерировать MVA, модифицированный посредством присутствия чужеродных последовательностей ДНК. Частицы rMVA могут быть выделены из супернатанта культуры или из культивированных клеток после этапа лизиса (например, химический лизис, замораживание/размораживание, осмотический шок, обработка ультразвуком и т. п.). Для удаления загрязняющего вируса дикого типа можно использовать последовательные циклы очистки бляшкообразования. Затем вирусные частицы могут быть очищены с помощью методик, известных специалистам в данной области (например, хроматографические способы или ультрацентрифугирование на хлориде цезия или градиенте сахарозы).

В данном документе предусмотрен вирусный вектор, содержащий любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению, причем вектор получен из MVA.

В настоящем описании также предложена рекомбинантная модифицированная осповакцина Анкара (rMVA), содержащая вектор в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 90% идентичный последовательности SEQ ID NO: 19, или по меньшей мере на 95% идентичный последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичный последовательности с SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 21 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 или имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности, или по меньшей мере 95% идентичность последовательности, или по меньшей мере 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 57.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 59.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 61 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 61.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 63.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 65.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 67.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 71.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 73.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 75.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 77.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 79.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 85.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 87.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 89.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 91.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 93.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 99.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 101 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 101.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 131.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 135.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 137.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 141 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 155.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 173.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 175.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 179.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 181 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 181.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 185.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 187.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 189.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 191.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 193.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 195.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 207.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 209.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 215.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 217.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 221 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 221.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 225.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 227.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 229.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 231.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 233.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 235.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 237 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 237.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 239.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 241.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 243.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 245.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 247.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 249.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 251.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 253.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 255.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 257.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 259.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 261 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 261.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 265.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 269.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 271.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 273.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 281.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 283.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 285.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 287.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 289.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 295.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 297.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 299.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 301 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 303.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 305.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 309.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 311.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 313.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 319.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 321.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 323 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 323.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 325.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 327.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 329.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 331 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 331.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 333 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 333.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 335.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 337 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 337.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 339 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 339.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 341 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 341.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 343.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 345.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 347.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 349.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 351.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 353 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 353.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 355.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 357.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 359.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 361 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 361.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 363 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 363.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 365 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 365.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 367.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 369 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 369.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 371 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 371.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 373 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 373.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 375.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 377 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 377.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 379 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 379.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 381 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 381.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 383.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 385 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95%

идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 385.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 387 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 387.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 389 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 389.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 391.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 393 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 393.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 395 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 395.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 397.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или по меньшей

мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 399.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 401.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 403.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 405.

В некоторых вариантах осуществления вектор MVA содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность двух или более полипептидов, выбранных из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

Самореплицирующиеся молекулы РНК

В некоторых вариантах осуществления вирусный вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу RMA, полученную из альфавируса.

Молекулы самореплицирующейся РНК могут быть получены из альфавируса. Альфа-вирусы могут принадлежать к группе VEEV/EEEV, группе SF или группе SIN. Неограничивающие примеры альфа-вирусов группы SF включают вирус леса Семлики, вирус О'Ньонг-Ньонг, вирус Росс-Ривер, вирус Мидделбурга, вирус Чикунгунья, вирус

леса Барма, вирус Getah, вирус Маяро, вирус Сагияма, вирус Бебару и вирус Уна. Неограничивающие примеры альфа-вирусов группы SIN включают вирус Синдбис, вирус Гирдвуд С.А., южноафриканский арбовирус № 86, вирус Окельбо, вирус Aura, вирус Бабанки, вирус Whataroa и вирус Кызылагач. Неограничивающие примеры альфа-вирусов группы VEEV/EEEV включают вирус восточного энцефалита лошадей (EEEV), вирус венесуэльского энцефалита лошадей (VEEV), вирус эверглейд (EVEV), вирус Мукамбо (MUCV), вирус Пиксуна (PIXV), вирус Мидделбурга (MIDV) , вирус Чикунгунья (CHIKV), вирус О'Ньонг-Ньонг (ONNV), вирус Росс-Ривер (RRV), вирус леса Бармах (BF), вирус Getah (GET), вирус Сагияма (SAGV), вирус Бебару (BEBV), вирус Маяро (MAYV) и вирус Уна (UNAV).

Самореплицирующиеся молекулы РНК могут быть получены из геномов альфа-вирусов, что означает, что они имеют некоторые структурные характеристики геномов альфа-вирусов или сходны с ними. Самореплицирующиеся молекулы РНК могут быть получены из модифицированных геномов альфа-вируса.

Самореплицирующиеся молекулы РНК могут быть получены из вируса восточного энцефалита лошадей (EEEV), вируса венесуэльского энцефалита лошадей (VEEV), вируса эверглейда (EVEV), вируса Мукамбо (MUCV), вируса леса Семлики (SFV), вируса Пиксуна (PIXV), вируса Мидделбурга (MIDV), вируса Чикунгунья (CHIKV), вируса О'Ньонг-Ньонг (ONNV), вируса Росс-Ривер (RRV), вируса леса Барма (BF), вируса Гета (GET), вируса Сагияма (SAGV), вируса Бебару (BEBV), вируса Майаро (MAYV), вируса Уна (UNAV), вируса Синдбис (SINV), вируса Аура (AURAV), вируса Ватароа (WHAV), вируса Бабанки (BABV), вируса Кызылагач (KYZV), вируса западного энцефалита лошадей (WEEV), вируса Highland J (HJV), вируса Форт-Моргана (FMV), вируса Ндуму (NDUV) и вируса Багги-Крик. Подходят как вирулентные, так и авирулентные штаммы альфа-вируса. В некоторых вариантах осуществления репликон РНК альфа-вируса относится к вирусу Синдбис (SIN), вирусу леса Семлики (SFV), вирусу Росс-Ривер (RRV), вирусу венесуэльского энцефалита лошадей (VEEV) или вирусу восточного энцефалита лошадей (EEEV).

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК, полученная из альфа-вируса, представляет собой вирус венесуэльского лошадиного энцефалита (VEEV).

Самореплицирующиеся молекулы РНК могут содержать последовательности РНК (или кодируемые аминокислотные последовательности) генома альфа-вируса дикого типа Нового Света или Старого Света. Любая из самореплицирующихся

молекул РНК, описанных в данном документе, может содержать последовательности РНК, «полученные из» или «на основе» последовательностей генома альфа-вируса дикого типа, что означает, что они имеют по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 65%, или по меньшей мере 68%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или 100%, или 80–99%, или 90–100%, или 95–99%, или 95–100%, или 97–99%, или 98–99% идентичность последовательности с последовательностью РНК (которая может быть соответствующей последовательностью РНК) из генома РНК альфа-вируса дикого типа, который может быть геномом альфа-вируса Нового Света или Старого Света.

Самореплицирующиеся молекулы РНК содержат всю генетическую информацию, необходимую для управления собственной амплификацией или саморепликацией в пермиссивной клетке. Для управления собственной репликацией самореплицирующиеся молекулы РНК кодируют полимеразу, репликазу или другие белки, которые могут взаимодействовать с белками, происходящими из вируса или клетки-хозяина, нуклеиновыми кислотами или рибонуклеопротеинами, чтобы катализировать процесс амплификации РНК; и содержат цис-действующие последовательности РНК, необходимые для репликации и транскрипции РНК, кодируемой репликоном. Таким образом, репликация РНК приводит к образованию множества дочерних РНК. Эти дочерние РНК, а также коллинеарные субгеномные транскрипты могут быть транслированы для обеспечения экспрессии интересующего гена in situ или могут быть транскрибированы для получения дополнительных транскриптов с тем же смыслом, что и доставленная РНК, которые транслируются для обеспечения экспрессии in situ интересующего гена. Общими результатами этой последовательности транскрипций является огромное увеличение количества введенных репликонов РНК, и поэтому интересующий кодируемый ген становится основным полипептидным продуктом клеток.

В геноме альфа-вирусов есть две открытые рамки считывания (ORF), неструктурные (ns) и структурные гены. ns ORF кодирует белки (nsP1-nsP4), необходимые для транскрипции и репликации вирусной РНК, продуцируются в виде полипротеина и являются механизмом репликации вируса. Структурная ORF кодирует три структурных белка: основной нуклеокапсидный белок C и оболочечные белки P62 и E1, которые связываются в виде гетеродимера. Поверхностные гликопротеины вируса, закрепленные на мембране, отвечают за распознавание рецепторов

и проникновение в клетки-мишени посредством слияния мембран. Четыре гена ns-белка кодируются генами в 5'-двух третях генома, в то время как три структурных белка транслируются с субгеномной мРНК, коллинеарной 3'-трети генома.

Самореплицирующиеся молекулы РНК можно использовать в качестве основы для введения чужеродных последовательностей в клетки-хозяева путем замены вирусных последовательностей, кодирующих структурные гены, или путем вставки чужеродных последовательностей 5’ или 3’ последовательностей, кодирующих структурные гены. Их можно сконструировать для замены вирусных структурных генов ниже репликазы, которые находятся под контролем субгеномного промотора, интересующими генами (GOI), например, любой из полинуклеотидов, кодирующих любой из полипептидов согласно настоящему изобретению. При трансфекции репликаза, которая транслируется немедленно, взаимодействует с 5'- и 3'-концами геномной РНК и синтезирует комплементарные копии геномной РНК. Они действуют в качестве матриц для синтеза новых положительных цепей, кэпированных и полиаденилированных геномных копий и субгеномных транскриптов. Амплификация в конечном итоге приводит к очень высокому количеству копий РНК, до 2×10^5 копий на клетку. Результатом является равномерная и/или повышенная экспрессия GOI (например, полинуклеотида, кодирующего один или более полипептидов согласно настоящему изобретению), что может повлиять на эффективность вакцины или терапевтическое воздействие лечения. Таким образом, вакцины на основе самореплицирующихся молекул РНК могут иметь очень низкую дозировку из-за очень большого количества генерируемых копий РНК по сравнению с обычным вирусным вектором.

Молекулы самореплицирующейся РНК согласно настоящему изобретению, содержащие РНК, кодирующую один или более полипептидов неоантигенов рака яичника согласно настоящему изобретению, можно использовать в качестве терапевтических средств посредством их доставки субъекту, страдающему раком яичника или подверженному риску рака яичника, с использованием различных технологий, включая вирусные векторы, как описано в настоящем документе, или других технологий доставки, также описанных в настоящем документе.

Полинуклеотиды неоантигена рака яичника согласно настоящему изобретению могут экспрессироваться под контролем субгеномного промотора. В некоторых вариантах осуществления вместо нативного субгеномного промотора субгеномная РНК может быть помещена под контроль внутреннего участка посадки рибосомы (IRES),

полученного из вирусов энцефаломиокардита (EMCV), вирусов вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), полиовирусов, вирусов ящура (FMD), энтеровируса 71 или вирусов гепатита С. Субгеномные промоторы имеют длину от 24 нуклеотидов (вирус Синдбис) до более 100 нуклеотидов (вирус некротического пожелтения жилок свеклы) и обычно находятся выше начала транскрипции.

В изобретении предусмотрена самореплицирующаяся молекула РНК, содержащая всю генетическую информацию, необходимую для управления собственной амплификацией или саморепликацией в пермиссивной клетке.

В настоящем изобретении также предложена молекула самореплицирующейся РНК, которую можно использовать в качестве основы для введения чужеродных последовательностей в клетки-хозяева (например, неоантигенных полипептидов яичника согласно настоящему изобретению) посредством замены вирусных последовательностей, кодирующих структурные гены.

В данном документе предусмотрен вирусный вектор, содержащий любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению, где вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу РНК.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит последовательность РНК, кодирующую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 1.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 5, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 5.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 7, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей

мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 9, или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 9.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 11 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 11.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 13 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 13.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 15.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 17.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 19.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 21 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 21.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 23 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 23.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 25 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 25.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 27 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 27.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 29 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 29.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 31 или имеющую по меньшей мере 90% идентичность последовательности, или по меньшей мере 95% идентичность последовательности, или по меньшей мере 99% идентичность последовательности с SEQ ID NO: 31.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 33 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 33.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 35 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 35.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 37 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 37.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 39.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 41 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 41.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 43 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 43.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 45 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 45.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 47 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей

мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 47.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 49 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 49.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 51 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 51.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 53 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 53.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 55 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 55.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 57 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 57.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 59 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 59.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID

NO: 61 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 61.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 63 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 63.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 65.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 67 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 67.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 69 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 69.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 71 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 71.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 73 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 73.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 75 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 75.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 77 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 77.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 79 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 79.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 81 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 81.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 83 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 83.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 85 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 85.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 87 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей

мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 87.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 89 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 89.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 91 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 91.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 93 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 93.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 95 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 95.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 97 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 97.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 99 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 99.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

101 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 101.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 103 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 103.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 105 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 105.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 107 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 107.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 109 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 109.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 111 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 111.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 113 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 113.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 115 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 115.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 117 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 117.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 119 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 119.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 121 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 121.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 123 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 123.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 125 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 125.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 127 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 127.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 129 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 129.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 131 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 131.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 133 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 133.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 135 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 135.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 137 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 137.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 139 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 139.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

141 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 141.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 143 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 143.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 145 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 145.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 147 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 147.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 149 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 149.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 151 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 151.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 153 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 153.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 155 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 155.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 157 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 157.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 159 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 159.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 161 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 161.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 163 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 163.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 165 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 165.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 167 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 167.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 169 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 169.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 171 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 171.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 173 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 173.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 175 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 175.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 177 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 177.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 179 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 179.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

181 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 181.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 183 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 183.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 185 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 185.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 187 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 187.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 189 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 189.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 191 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 191.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 193 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 193.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 195 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 195.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 197 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 197.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 199 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 199.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 201 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 201.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 203 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 203.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 205 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 205.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 207 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 207.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 209 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 209.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 211 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 211.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 213 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 213.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 215 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 215.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 217 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 217.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 219 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 219.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

221 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 221.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 223 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 223.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 225 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 225.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 227 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 227.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 229 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 229.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 231 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 231.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 233 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 233.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 235 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 235.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 237 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 237.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 239 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 239.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 241 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 241.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 243 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 243.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 245 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 245.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 247 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 247.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 249 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 249.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 251 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 251.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 253 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 253.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 255 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 255.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 257 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 257.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 259 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 259.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

261 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 261.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 263 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 263.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 265 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 265.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 267 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 267.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 269 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 269.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 271 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 271.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 273 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 273.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 275 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 275.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 277 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 277.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 279 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 279.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 281 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 281.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 283 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 283.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 285 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 285.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 287 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 287.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 289 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 289.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 291 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 291.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 293 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 293.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 295 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 295.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 297 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 297.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 299 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 299.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

301 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 301.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 303 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 303.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 305 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 305.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 307 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 307.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 309 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 309.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 311 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 311.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 313 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 313.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 315 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 315.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 317 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 317.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 319 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 319.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 321 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 321.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 323 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 323.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 325 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 325.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 327 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 327.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 329 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 329.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 331 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 331.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 333 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 333.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 335 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 335.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 337 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 337.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 339 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 339.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

341 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 341.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 343 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 343.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 345 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 345.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 347 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 347.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 349 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 349.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 351 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 351.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 353 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 353.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 355 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 355.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 357 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 357.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 359 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 359.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 361 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 361.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 363 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 363.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 365 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 365.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 367 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере

на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 367.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 369 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 369.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 371 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 371.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 373 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 373.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 375 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 375.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 377 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 377.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 379 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 379.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:

381 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 381.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 383 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 383.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 385 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 385.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 387 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 387.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 389 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 389.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 391 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 391.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 393 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 393.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 395 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 395.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 397 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 397.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 399 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 399.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 401 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 401.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 403 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 403.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 405 или по меньшей мере на 90% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 95% идентичную последовательности, или по меньшей мере на 99% идентичную последовательности SEQ ID NO: 405.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий аминокислотную последовательность двух или более полипептидов, выбранных из SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129,

145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

Любая из вышеуказанных самореплицирующихся молекул РНК может дополнительно содержать одно или более из следующего:

- один или более неструктурных генов nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4;
- по меньшей мере одно из мотива DLP, 5’ UTR, 3’UTR и поли-A; и
- субгеномного промотора.

В некоторых вариантах осуществления, например, самореплицирующаяся молекула РНК может содержать одно или более из следующего:

- один или более неструктурных генов nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4;
- по меньшей мере одно из мотива DLP, 5’ UTR, 3’UTR и поли-A; и
- субгеномного промотора; и
- РНК, кодирующая любой из полипептидов по настоящему изобретению и функционально связанная с субгеномным промотором.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит последовательность РНК, кодирующую белок или пептид; 5’- и 3’-нетранслируемые области альфа-вируса; последовательности РНК, кодирующие аминокислотные последовательности, полученные из неструктурных белков nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4 альфа-вируса Нового Света VEEV; субгеномного промотора, функционально связанного с трансляцией последовательности РНК, кодирующей белок, и регулирующего ее; 5’-кэпа и 3’-поли-A-хвоста; положительной смысловой одноцепочечной РНК; DLP из вируса Синдбис выше неструктурного белка 1 (nsP1); элемент пропуска рибосомы 2A и нуклеотидного повтора nsp1 ниже от 5'-UTR и выше DLP.

В некоторых вариантах осуществления молекулы самореплицирующейся РНК могут составлять по меньшей мере 1 т. п. н., или по меньшей мере 2 т. п. н., или по меньшей мере 3 т. п. н., или по меньшей мере 4 т. п. н., или по меньшей мере 5 т. п. н., или по меньшей мере 6 т. п. н., или по меньшей мере 7 т. п. н., или по меньшей мере 8 т. п. н., или по меньшей мере 10 т. п. н., или по меньшей мере 12 т. п. н., или по меньшей мере 15 т. п. н., или по меньшей мере 17 т. п. н., или по меньшей мере 19 т. п. н., или по меньшей мере 20 т. п. н., или могут составлять 100 п. н.–8 т. п. н. или 500 п. н.–8 т. п. н.

или 500 п. н.–7 т. п. н. или 1–7 т. п. н. или 1–8 т. п. н. или 2–15 т. п. н. или 2–20 т. п. н. или 5–15 т. п. н. или 5–20 т. п. н. или 7–15 т. п. н. или 7–18 т. п. н. или 7–20 т. п. н. по размеру.

Любая из описанных выше самореплицирующихся молекул РНК может дополнительно включать последовательность, кодирующую пептид аутопротеазы (например, аутокаталитический саморасщепляющийся пептид), где последовательность, кодирующая аутопротеазу, необязательно функционально связана выше со второй последовательностью нуклеиновой кислоты.

Как правило, любой сайт протеолитического расщепления, известный в данной области техники, может быть включен в молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению и может представлять собой, например, последовательности протеолитического расщепления, которые расщепляются протеазой после выработки. Другие подходящие сайты протеолитического расщепления также включают последовательности протеолитического расщепления, которые могут быть расщеплены после добавления внешней протеазы. Используемый в данном документе термин «аутопротеаза» относится к «саморасщепляющемуся» пептиду, который обладает аутопротеолитической активностью и способен отщеплять себя от большего полипептидного фрагмента. Аутопротеаза была первые идентифицирована в вирусе ящура (FMDV), члене группы пикорнавирусов; впоследствии было идентифицировано несколько аутопротеаз, таких как, например, «2A-подобные» пептиды из вируса ринита лошадей a (E2A), тешовируса-1 свиней (P2A) и вируса Thosea asigna (T2A), и их активность в протеолитическом расщеплении была показана также в различных эукариотических системах ex vitro и in vivo. Таким образом, понятие аутопротеаз доступно специалистам в данной области техники, поскольку было идентифицировано множество встречающихся в природе систем аутопротеаз. Хорошо изученными системами аутопротеаз являются, например, вирусные протеазы, белки развития (например, HetR, белки хеджехог), домен аутопротеазы RumA, UmuD и т. д.). Неограничивающие примеры аутопротеазных пептидов, подходящих для композиций и способов по настоящему изобретению, включают пептидные последовательности свиного тешовируса-1 2A (P2A), вируса ящура 2A (F2A), вируса ринита A лошадей (ERAV) 2A (E2A), вируса Thesa asigna 2A (T2A), вирус цитоплазматического полиэдроза 2A (BmCPV2A), вирус Флашерия 2A (BmIFV2A) или их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления кодирующая последовательность аутопротеазного пептида функционально связана ниже мотива DLP и выше первого и второго полинуклеотидов.

В некоторых вариантах осуществления аутопротеазный пептид содержит или состоит из пептидной последовательности, выбранной из группы, состоящей из свиного тешовируса-1 2A (P2A), вируса ящура 2A (F2A), вируса ринита A лошадей (ERAV) 2A (E2A), вируса Thesa asigna 2A (T2A), вирус цитоплазматического полиэдроза 2A (BmCPV2A), вирус Флашерия 2A (BmIFV2A) или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления аутопротеазный пептид включает пептидную последовательность свиного тешовируса-1 2A (P2A).

В некоторых вариантах осуществления аутопротеазный пептид представляет собой свиной тешовирус-1 2A (P2A).

Включение пептида P2A в репликоны модифицированной вирусной РНК по настоящему изобретению позволяет высвобождать белок, кодируемый GOI (например, неоантигенные полипептиды яичника по настоящему изобретению), из слияния капсида-GOI.

В некоторых вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, пептидная последовательность 2A (P2A) свиного тешовируса-1 сконструирована в рамке считывания сразу после последовательности DLP и в рамке считывания непосредственно перед всеми GOI.

Любая из описанных выше самореплицирующихся молекул РНК может дополнительно включать мотив нисходящей петли (DLP) кодирующей последовательности.

Некоторые вирусы имеют последовательности, способные образовывать одну или несколько структур «петля-на-стебле», которые регулируют, например, увеличение экспрессии капсидных генов. Энхансер вирусного капсида, используемый в данном документе, относится к регуляторному элементу, содержащему последовательности, способные образовывать такие структуры «петля-на-стебле». В некоторых примерах структуры «петля-на-стебле» образованы последовательностями внутри кодирующей последовательности капсидного белка и называются последовательностями нисходящей петли (DLP). Как раскрыто в данном документе, эти структуры «петля-на-стебле» или их варианты можно использовать для регуляции, например, повышения уровня экспрессии представляющих интерес генов. Например, эти структуры «петля-на-стебле» или их варианты можно использовать в рекомбинантном векторе (например, в гетерологичном вирусном геноме) для усиления транскрипции и/или трансляции кодирующей последовательности, функционально связанной с ним ниже.

Известно, что репликация альфа-вируса в клетках-хозяевах индуцирует двухцепочечную РНК-зависимую протеинкиназу (PKR). PKR фосфорилирует эукариотический фактор инициации трансляции 2α (eIF2α). Фосфорилирование eIF2α блокирует инициацию трансляции мРНК и тем самым препятствует завершению продуктивного цикла репликации вирусов. Представители рода Alphavirus могут противостоять активации противовирусной РНК-активируемой протеинкиназы (PKR) посредством петли нисходящего потока (DLP), присутствующей в вирусных транскриптах 26S, что позволяет инициировать трансляцию данных мРНК независимо от eIF2. Структура DLP может задерживать рибосому на AUG дикого типа, и это поддерживает трансляцию субгеномной мРНК без потребности в функциональном eIF2α. Структура DLP была впервые охарактеризована в мРНК вируса Синдбис 26S (SINV), а также обнаружена в вирусе леса Семлики (SFV). Сообщается, что аналогичные структуры DLP присутствуют у по меньшей мере 14 других представителей рода альфа-вирусов, включая Новый Свет (например, MAYV, UNAV, EEEV (NA), EEEV (SA), AURAV) и Старый Свет (SV, SFV, BEBV, RRV, SAG, GETV, MIDV, CHIKV и ONNV). DLP расположен ниже от AUG в мРНК SINV 26S и у других представителей рода Alphavirus.

В некоторых вариантах осуществления молекулы нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению могут включать последовательность, кодирующую интересующий ген (GOI), функционально связанную с мотивом(-ами) DLP, и/или последовательность, кодирующую мотивы DLP.

В некоторых вариантах осуществления DLP молекулы самореплицирующейся РНК получены из вируса Синдбис.

В некоторых вариантах осуществления нисходящая петля (DLP) содержит по меньшей мере одну структуру РНК-стебель-петля.

В некоторых случаях активность DLP зависит от расстояния между мотивом DLP и инициирующим кодоном AUG (AUGi). Расстояние AUG-DLP в мРНК альфавируса 26S настроено на топологию ES6S-области рибосомной 18S рРНК таким образом, что позволяет разместить AUGi в P-сайте 40S-субъединицы, задержанной DLP, что позволяет включать Met-tRNA без участия eIF2. В случае вируса Синдбис мотив DLP обнаруживается в первых ~150 нуклеотидах субгеномной РНК Синдбис. Шпилька расположена ниже инициирующего кодона AUG капсида Синдбис (AUG в нуклеотиде 50 субгеномной РНК Синдбис) и приводит к остановке рибосомы, так что для инициации трансляции используется правильный капсидный ген AUG.

Не привязываясь к какой-либо конкретной теории, считается, что размещение мотива DLP выше кодирующей последовательности для любого GOI обычно приводит к слитому белку N-концевых капсидных аминокислот, которые кодируются в области шпильки с белком, кодируемым GOI, поскольку инициация происходит на AUG капсида, а не на AUG GOI.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит нисходящую петлю, расположенную выше неструктурного белка 1 (nsP1).

В некоторых вариантах осуществления нисходящая петля расположена перед неструктурным белком 1 (nsP1) и соединена с nsP1 с помощью элемента пропуска рибосомы 2A (P2A) тешовируса-1 свиньи.

Содержащая DLP самореплицирующаяся РНК по настоящему изобретению также может быть полезна для придания устойчивости к врожденной иммунной системе у субъекта. Немодифицированные репликоны РНК чувствительны к исходному состоянию врожденной иммунной системы клеток, в которые они вводятся. Если клетки/индивидуумы находятся в высокоактивном состоянии врожденной иммунной системы, это может отрицательно сказаться на характеристиках репликона РНК (например, на репликации и экспрессии GOI). Путем разработки DLP для контроля инициации трансляции белка, особенно неструктурных белков, влияние существовавшего ранее состояния активации врожденной иммунной системы на влияние эффективной репликации репликона РНК устраняется или уменьшается. Результатом является более однородная и/или усиленная экспрессия GOI, которая может повлиять на эффективность вакцины или терапевтическое воздействие лечения.

Мотив DLP самореплицирующейся РНК по настоящему изобретению может обеспечивать эффективную трансляцию мРНК в клеточной среде, где трансляция клеточной мРНК ингибируется. Когда DLP связан с трансляцией генов неструктурных белков вектора репликона, белки репликазы и транскриптазы способны инициировать функциональную репликацию в PKR-активированной клеточной среде. Когда DLP связан с трансляцией субгеномных мРНК, возможна устойчивая экспрессия GOI, даже если клеточная мРНК ограничена активацией врожденного иммунитета. Соответственно, разработка самореплицирующихся РНК, содержащих структуры DLP, которые помогают управлять трансляцией как генов неструктурных белков, так и субгеномных мРНК, обеспечивает мощный способ преодоления активации врожденного иммунитета.

Примеры вектора самореплицирующейся РНК, содержащего мотив DLP, описаны в публикации заявки на патент США 2018/0171340 и публикации международной заявки на патент WO2018106615, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

Любая из описанных выше самореплицирующихся молекул РНК может дополнительно содержать неструктурные гены nsP1, nsP2, nsP3 и/или nsP4.

Геномы альфа-вирусов кодируют неструктурные белки nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4, которые продуцируются как единый полипротеиновый предшественник, иногда обозначаемый P1234 (или nsP1-4, или nsP1234), и который расщепляется на зрелые белки посредством протеолитического процессинга. nsP1 может иметь размер около 60 кДа, может обладать метилтрансферазной активностью и участвовать в реакции кэпирования вируса. nsP2 имеет размер около 90 кДа и может обладать хеликазной и протеазной активностью, в то время как nsP3 имеет размер около 60 кДа и содержит три домена: макродомен, центральный (или уникальный для альфа-вируса) домен и гипервариабельный домен (HVD). nsP4 имеет размер около 70 кДа и содержит основной каталитический домен РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp). После инфицирования геномная РНК альфа-вируса транслируется с образованием полипротеина P1234, который расщепляется на отдельные белки.

Геномы альфа-вирусов также кодируют три структурных белка: основной нуклеокапсидный белок с и оболочечные белки P62 и E1, которые связываются в виде гетеродимера. Структурные белки находятся под контролем субгеномного промотора и могут быть заменены представляющим интерес геном (GIO).

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК не кодирует функциональные вирусные структурные белки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения в самореплицирующейся РНК может отсутствовать (или не содержаться) последовательность(-и) по меньшей мере одного (или всех) структурных белков вируса (например, нуклеокапсидного белка с и оболочечных белков P62, 6K и E1). В данных вариантах осуществления последовательности, кодирующие один или более структурных генов, могут быть заменены одной или более последовательностями, такими как, например, последовательность, кодирующая по меньшей мере один белок или пептид (или другой представляющий интерес ген (GOI)), например неоантигенные полипептиды рака яичника согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления в самореплицирующейся РНК отсутствуют последовательности, кодирующие структурные белки альфа-вируса; или не кодируют (или, необязательно, любые другие) структурные белки альфа-вируса. В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК дополнительно лишены части или всей кодирующей области одного или нескольких структурных белков вируса. Например, в системе экспрессии альфа-вируса может отсутствовать часть или вся кодирующая последовательность для одного или нескольких белков вирусного капсида С, гликопротеина Е1, гликопротеина Е2, белка Е3 и белка 6К.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК не содержит кодирующих последовательностей по меньшей мере одного из структурных белков вируса. В данных случаях последовательности, кодирующие структурные гены, могут быть заменены одной или более последовательностями, такими как, например, последовательность, кодирующая полинуклеотиды неоантигена яичников согласно настоящему изобретению.

В изобретении также предусмотрена самореплицирующаяся молекула РНК, содержащая неструктурные гены nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4, при этом самореплицирующаяся молекула РНК не кодирует функциональный вирусный структурный белок.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК может включать один или более неструктурных вирусных белков. В определенных вариантах осуществления один или более неструктурных вирусных белков получают из того же вируса. В других вариантах осуществления один или более неструктурных белков получают из различных вирусов.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена самореплицирующаяся молекула РНК, содержащая последовательность, кодирующую по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре неструктурных вирусных белка (например, nsP1, nsP2, nsP3, nsP4). Белки nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4, кодируемые репликоном, являются функциональными или биологически активными белками.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит последовательность, кодирующую часть по меньшей мере одного неструктурного вирусного белка. Например, самореплицирующиеся молекулы РНК могут включать около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% или

диапазон между любыми двумя из этих значений кодирующей последовательности для по меньшей мере одного неструктурного вирусного белка. В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК может включать последовательность, кодирующую значительную часть по меньшей мере одного неструктурного вирусного белка. Используемый в данном документе термин «существенная часть» последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей неструктурный вирусный белок, содержит достаточное количество последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей неструктурный вирусный белок, чтобы обеспечить предполагаемую идентификацию этого белка либо путем ручной оценки последовательности специалистом в данной области техники или компьютерным автоматическим сравнением и идентификацией последовательностей с использованием таких алгоритмов, как BLAST (см., например, в «Basic Local Alignment Search Tool»; Altschul S F et al., J. Mol. Biol. 215:403-410, 1993).

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК может включать всю кодирующую последовательность для по меньшей мере одного неструктурного белка. В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК включает по существу всю кодирующую последовательность для нативных вирусных неструктурных белков.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит последовательности nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4, полученные из венесуэльского вируса энцефалита лошадей (VEEV), и мотив DLP, полученный из вируса Синдбис (SIN).

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК также имеют субпоследовательность РНК, кодирующую аминокислотную последовательность, полученную из макродомена альфа-вируса nsP3, и субпоследовательность РНК, кодирующую аминокислотную последовательность, полученную из центрального домена альфа-вируса nsP3. В различных вариантах осуществления макро- и центральный домен(-ы) могут быть получены из альфа-вируса дикого типа nsP3 Нового Света или могут быть получены из белка альфа-вируса nsP3 дикого типа Старого Света. В других вариантах осуществления макродомен может быть получен из макродомена альфа-вируса дикого типа Нового Света и центральный домен может быть получен из центрального домена альфа-вируса дикого типа Старого Света или наоборот. Различные домены могут иметь любую последовательность, описанную в данном документе. Самореплицирующиеся молекулы РНК также могут

иметь субпоследовательность РНК, кодирующую аминокислотную последовательность, которая полностью получена из гипервариабельного домена альфа-вируса nsP3 Старого Света; или могут иметь аминокислотную последовательность, имеющую часть, полученную из гипервариабельного домена альфа-вируса nsP3 Нового Света, и часть, полученную из гипервариабельного домена альфа-вируса nsP3 Старого Света, т. е. гипервариабельный домен (HVD) может представлять собой гибридную или химерную последовательность Нового Света/Старого Света.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК могут иметь последовательность РНК, кодирующую аминокислотные последовательности, полученные из белковых последовательностей nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4 альфа-вируса дикого типа Нового Света.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит неструктурные белки VEEV nsP1, nsP2, nsP3 и nsP4.

Накопленные экспериментальные данные продемонстрировали, что репликация/амплификация VEEV и других геномов альфа-вируса и их дефектная интерферирующая (DI) РНК определяются тремя промоторными элементами: (i) консервативный элемент 3’-концевой последовательности (3’ CSE) и следующий поли(A)-хвост; (ii) 5'-UTR, которая функционирует как ключевой промотор для синтеза РНК как с отрицательной, так и с положительной цепью; и (iii) элемент из 51 нуклеотида консервативной последовательности (51-nt CSE), который расположен в последовательности, кодирующей nsP1, и функционирует как энхансер репликации генома альфа-вируса (Kim et al., PNAS, 2014, 111: 10708–10713).

5’- и 3’-нетранслируемые области могут быть функционально связаны с любой другой последовательностью, кодируемой репликоном. UTR могут быть функционально связаны с промотором и/или последовательностью, кодирующей белок или пептид, путем предоставления последовательностей и интервалов, необходимых для распознавания и транскрипции других кодируемых последовательностей.

Любая из описанных выше самореплицирующихся молекул РНК может дополнительно включать немодифицированную 5'-нетранслируемую область (5'UTR).

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит модифицированную 5'-нетранслируемую область (5'-UTR). Например, модифицированная 5'-UTR может содержать одну или несколько нуклеотидных замен в положениях 1, 2, 4 или их комбинацию. Предпочтительно модифицированная 5'-UTR

содержит нуклеотидную замену в положении 2, более предпочтительно модифицированная 5'-UTR имеет замену U->G в положении 2. Примеры таких самореплицирующихся молекул РНК описаны в публикации заявки на патент США 2018/0104359 и публикации международной заявки на патент WO2018075235, содержание которых полностью включено в данный документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления UTR могут представлять собой последовательности UTR альфа-вируса дикого типа Нового Света или Старого Света или последовательность, полученную из любой из них. 5'-UTR может иметь любую подходящую длину, например около 60 нуклеотидов, или 50–70 нуклеотидов, или 40–80 нуклеотидов. В некоторых вариантах осуществления 5'-UTR также может иметь консервативные первичные или вторичные структуры (например, одну или несколько структур петля-на-стебле) и может участвовать в репликации альфа-вируса или репликона РНК. 3'-UTR может составлять до нескольких сотен нуклеотидов, например, это может быть 50–900, или 100–900, или 50–800, или 100–700, или 200–700 нуклеотидов. '3-UTR также может иметь вторичные структуры, например, ступенчатая петля, за которой может следовать полиаденилатный путь или поли-А-хвост.

В некоторых вариантах осуществления молекулы самореплицирующейся РНК могут иметь 3'-конец поли-А. Он также может включать последовательность распознавания поли-А-полимеразы (например, AAUAAA) вблизи своего 3'-конца.

В тех случаях, когда самореплицирующаяся молекула РНК должна быть упакована в рекомбинантную альфа-вирусную частицу, она может содержать одну или несколько последовательностей, так называемых сигналов упаковки, которые служат для инициации взаимодействий со структурными белками альфа-вируса, что приводит к образованию частиц. В некоторых вариантах осуществления альфа-вирусные частицы содержат РНК, полученную из одного или нескольких альфа-вирусов; и структурные белки, где по меньшей мере один из указанных структурных белков получен из двух или более альфа-вирусов.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК содержит вектор, полученный из VEEV, в котором структурные вирусные белки (например, нуклеокапсидный белок с и оболочечные белки P62, 6K и E1) удалены и заменены кодирующей последовательностью полинуклеотидов неоантигена яичника согласно настоящему раскрытию.

Предыдущие исследования показали, что во время инфекций, вызванных вирусами VEEV и Синдбис, только небольшая часть вирусных неструктурных белков (nsPs)

локализуется совместно с промежуточными продуктами репликации dsRNA. Таким образом, оказывается, что большая часть nsP не участвует в репликации РНК (Gorchakov R, et al. (2008) A new role for ns polyprotein cleavage in Sindbis virus replication. J Virol 82(13):6218–6231). Это дало возможность использовать малоиспользуемые ns-белки для амплификации субгеномных РНК, кодирующих представляющие интерес белки, которые обычно транскрибируются с субгеномного промотора и далее не амплифицируются.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент nsP1 самореплицирующейся молекулы РНК по настоящему изобретению дуплицируется ниже 5'-UTR и выше DLP. В некоторых вариантах осуществления первые 193 нуклеотида nsP1 дуплицированы ниже 5'-UTR и выше DLP.

Другие вирусные векторы и рекомбинантные вирусы

Вирусный вектор, содержащий полинуклеотид по настоящему изобретению, может быть получен из других вирусных векторов, включая векторы, полученные из аденоассоциированных вирусов человека, таких как AAV-2 (аденоассоциированный вирус типа 2). Привлекательной особенностью векторов AAV является то,

что они не экспрессируют никаких вирусных генов. Единственными вирусными последовательностями ДНК, включенными в AAV векторы, являются инвертированные концевые повторы (ITR) длиной 145 п. н. Таким образом, как и при иммунизации депротеинизированной ДНК, единственным экспрессируемым геном является ген антигена или химерного антигена. Кроме того, известно, что AAV векторы трансдуцируют как делящиеся, так и не делящиеся клетки, такие как дендритные клетки, полученные из моноцитов периферической крови человека, со стойкой экспрессией трансгена, а также с возможностью перорального и интраназального введения для создания иммунитета слизистых оболочек. Более того, необходимое количество ДНК, по-видимому, намного меньше (на несколько порядков величины), с максимальными ответами при дозах от 10^{10} до 10^{11} частиц или копий ДНК в отличие от доз в 50 μг или приблизительно 1015 копий депротеинизированной ДНК. AAV векторы упаковывают путем совместной трансфекции подходящей клеточной линии (например, человеческие клетки 293) ДНК, содержащейся в конструктах, кодирующих химерный белок AAV ITR, и хелперной плазмиды AAV ACG2, содержащей кодирующую область AAV (гены AAV rep и cap) без ITR. Затем клетки инфицируют аденовирусом Ad5. Векторы могут быть очищены от клеточных лизатов с помощью способов, известных в данной области (например, такого как ультрацентрифугирование в градиенте плотности хлористого

цезия), и проверены на отсутствие выявляемых репликационно-компетентных AAV или аденовирусов (например, с помощью биоанализа цитопатического эффекта).

Также можно применять ретровирусные векторы. Ретровирусы представляют собой класс интегративных вирусов, которые реплицируются с использованием кодируемой вирусом обратной транскриптазы для репликации вирусного РНК-генома в двухцепочечную ДНК, интегрированную в хромосомную ДНК инфицированных клеток (например, клетки-мишени). Такие векторы включают векторы, полученные из вирусов мышиного лейкоза, особенно Moloney (Gilboa, et al., 1988, Adv. Exp. Med. Biol. 241: 29) или штаммы Friend FB29 (международная патентная публикация № WO1995/01447). Как правило, ретровирусный вектор лишен всех или части вирусных генов gag, pol и env и сохраняет 5’ и 3' LTR и последовательность капсидирования. Эти элементы могут быть модифицированы для повышения уровня экспрессии или стабильности ретровирусного вектора. Такие модификации включают замену ретровирусной последовательности капсидирования одним из ретротранспозонов, таких как VL30 (см., например, патент США № 5,747,323).

Полинуклеотиды в соответствии с настоящим описанием могут быть вставлены ближе к 3'-концу от последовательности капсидирования, например, в противоположном направлении относительно ретровирусного генома. Ретровирусные частицы получают в присутствии вируса хелпера или в соответствующей дополнительной (упаковочной) клеточной линии, которая содержит интегрированные в ее геном ретровирусные гены, для которых ретровирусный вектор является дефектным (например, gag/pol и env). Такие клеточные линии описаны в известном уровне техники (Miller and Rosman, 1989, BioTechniques 7: 980; Danos and Mulligan, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 6460; Marowitz, et al., 1988, Virol. 167: 400). Продукт гена env отвечает за связывание вирусной частицы с вирусными рецепторами, присутствующими на поверхности клетки-мишени, и, таким образом, определяет диапазон хозяев ретровирусной частицы. Таким образом, упаковочную линию клеток, такую как клетки PA317 (ATCC CRL 9078) или 293EI6 (W097/35996), содержащие амфотропный белок оболочки, можно использовать для инфицирования человеческих и других видов клеток-мишеней. Ретровирусные частицы выделяют из супернатанта культуры и могут необязательно дополнительно очищать в соответствии со стандартными методиками (например, хроматография, ультрацентрифугирование).

Регуляторные элементы

Полинуклеотид или гетерологичный полинуклеотид в соответствии с настоящим описанием может быть функционально связан с одним или более регуляторными элементами в векторе. Регуляторные элементы могут содержать промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, репрессоры и т. п. Используемый в данном документе термин «функционально связанный» следует понимать в его самом широком приемлемом контексте и он относится к соединению полинуклеотидных элементов в функциональной взаимосвязи. Полинуклеотид является «функционально связанным», когда он находится в функциональной взаимосвязи с другим полинуклеотидом. Например, промотор функционально связан с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию кодирующей последовательности.

Некоторые из широко используемых энхансерных и промоторных последовательностей в экспрессионных векторах и вирусных векторах представляют собой, например, промоторы человеческого цитомегаловируса (hCMV), ранний/поздний промотор осповакцины P7.5, CAG, SV40, мышиного CMV (mCMV), EF-l и hPGK. Благодаря своей высокой эффективности и умеренному размеру приблизительно 0,8 т.п.н. промотор hCMV представляет собой один из наиболее часто используемых промоторов. Промотор hPGK характеризуется малым размером (прибл. 0,4 т.п.н.), но он менее эффективен, чем промотор hCMV. с другой стороны, промотор CAG, состоящий из элемента раннего энхансера цитомегаловируса, промотора, первого экзона и интрона гена бета-актина курицы и акцептора сплайсинга гена бета-глобулина кролика, может направлять очень сильную экспрессию гена, сопоставимую с промотором hCMV, но его большой размер делает его менее подходящим для вирусных векторов, где ограничения пространства могут быть важными проблемами, например, для аденовирусных векторов (AdV), аденоассоциированных вирусных векторов (AAV) или лентивирусных векторов (LV).

Дополнительными промоторами, которые могут быть использовны, являются основной немедленно-ранний промотор Aotine Herpesvirus 1 (промотор AoHV-1), описанный в международной патентной публикации № WO2018/146205. Промотор может быть функционально связан с последовательностью репрессорного оператора, с которой может связываться репрессорный белок, чтобы подавлять экспрессию промотора в присутствии репрессорного белка. В некоторых вариантах осуществления последовательность репрессорного оператора представляет собой последовательность TetO или последовательность CuO (см., например, US9790256).

в некоторых случаях может быть желательно экспрессировать по меньшей мере два отдельных полипептида из одного вектора. В данном случае каждый полинуклеотид может быть функционально связан с одной и той же или разными промоторными и/или энхансерными последовательностями, или можно использовать хорошо известные бицистронные экспрессионные системы, например, с использованием внутреннего сайта посадки рибосом (IRES) из вируса энцефаломиокардита. Альтернативно можно использовать двунаправленные синтетические промоторы, такие как промотор hCMV-rhCMV и другие промоторы, описанные в международной патентной публикации № WO2017/220499. Сигналы полиаденилирования могут быть получены из SV40 или бычьего гормона роста (BGH).

Векторы самореплицирующейся РНК, содержащие полинуклеотид, кодирующий полипептид по настоящему изобретению, могут дополнительно содержать любые регуляторные элементы для установления обычной(-ых) функции(-й) вектора, включая, но не ограничиваясь этим, репликацию и экспрессию полипептида по настоящему изобретению, кодируемого полинуклеотидной последовательностью вектора. Регуляторные элементы включают, но не ограничиваются ими, промотор, энхансер, сигнал полиаденилирования, стоп-кодон трансляции, элемент связывания рибосомы, терминатор транскрипции, маркеры селекции, начало репликации и т. д. Вектор может содержать один или несколько кассет экспрессии. «Кассета экспрессии» является частью вектора, который управляет клеточным механизмом для получения РНК и белка. Кассета экспрессии обычно содержит три компонента: промоторную последовательность, открытую рамку считывания и 3'-нетранслируемую область (UTR), необязательно содержащую сигнал полиаденилирования. Открытая рамка считывания (ORF) представляет собой рамку считывания, которая содержит кодирующую последовательность представляющего интерес белка (например, полипептидов по настоящему изобретению) от стартового кодона до стоп-кодона. Регуляторные элементы кассеты экспрессии могут быть функционально связаны с полинуклеотидной последовательностью, кодирующей представляющие интерес полипептиды. Любые компоненты, подходящие для использования в описанной в данном документе кассете экспрессии, можно использовать в любой комбинации и в любом порядке для получения векторов применения.

Вектор может содержать промоторную последовательность, предпочтительно в кассете экспрессии, для контроля экспрессии полипептидов согласно настоящему изобретению.

В самореплицирующейся РНК вектор может дополнительно содержать дополнительные полинуклеотидные последовательности, которые стабилизируют экспрессируемый транскрипт, усиливают ядерный экспорт транскрипта РНК и/или улучшают транскрипционно-трансляционное сочетание. Примеры таких последовательностей включают сигналы полиаденилирования и энхансерные последовательности. Сигнал полиаденилирования обычно расположен ниже кодирующей последовательности представляющего интерес белка (например, полипептидов по настоящему изобретению) в кассете экспрессии вектора. Энхансерные последовательности представляют собой регуляторные последовательности ДНК, которые при связывании с факторами транскрипции усиливают транскрипцию ассоциированного гена. Энхансерная последовательность предпочтительно расположена выше последовательности полинуклеотидов, кодирующей полипептиды по настоящему изобретению, но ниже последовательности промотора внутри кассеты экспрессии вектора.

Можно использовать любую энхансерную последовательность, известную специалистам в данной области техники в связи с настоящим изобретением.

Любой из компонентов или последовательностей самореплицирующегося вектора РНК по настоящему изобретению может быть функционально связан с любыми другими компонентами или последовательностями.

Промотор или UTR, функционально связанные с кодирующей последовательностью, способны влиять на транскрипцию и экспрессию кодирующей последовательности, когда присутствуют соответствующие ферменты. Промотор не обязательно должен быть смежным с кодирующей последовательностью, пока он функционирует, чтобы направлять ее экспрессию. Таким образом, функциональная связь между последовательностью РНК, кодирующей белок или пептид, и регуляторной последовательностью (например, промотором или UTR) представляет собой функциональную связь, которая обеспечивает экспрессию представляющего интерес полинуклеотида. Функционально связанные могут также относиться к последовательностям, таким как последовательности, кодирующие RdRp (например, nsP4), nsP1-4, UTR, промоторы и другие последовательности, кодирующие репликон РНК, которые связаны таким образом, что они обеспечивают транскрипцию и трансляцию полипептида и/или репликацию репликона. UTR могут быть функционально связаны путем предоставления последовательностей и интервалов,

необходимых для распознавания и трансляции рибосомой других кодируемых последовательностей.

Молекула является функциональной или биологически активной, если она проявляет по меньшей мере 50% той же активности, что и ее природная (или дикого типа) соответствующая молекула, но функциональная молекула также может проявлять по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или 100% той же активности, что и у ее природной (или дикого типа) соответствующей молекулы. Самореплицирующиеся молекулы РНК также могут кодировать аминокислотную последовательность, полученную из аминокислотной последовательности альфа-вируса дикого типа или основанную на ней, что означает, что они имеют по меньшей мере 60%, или по меньшей мере 65%, или по меньшей мере 68%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или 100%, или 80–99%, или 90– 100%, или 95–99%, или 95–100%, или 97–99%, или 98–99% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью (которая может быть соответствующей последовательностью), кодируемой геномом РНК альфа-вируса дикого типа, который может быть геномом альфа-вируса Нового Света или Старого Света. Последовательности, полученные из других последовательностей, могут быть до 5%, или до 10%, или до 20%, или до 30% длиннее или короче исходной последовательности. В любом из вариантов осуществления идентичность последовательности может составлять по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%, или 100% для любой нуклеотидной последовательности, кодирующей (или содержащей аминокислотную последовательность) сайт связывания G3BP или FXR на ней. Эти последовательности также могут быть до 5%, или до 10%, или до 20%, или до 30% длиннее или короче исходной последовательности.

Клетки в соответствии с настоящим описанием

В настоящем описании также предложена клетка, содержащая или трансдуцированная одним или более векторами в соответствии с настоящим описанием или одним или более рекомбинантными вирусами в соответствии с настоящим описанием.

Подходящие клетки включают прокариотические и эукариотические клетки, например, клетки млекопитающих, дрожжи, грибы и бактерии (такие как *E. coli*), такие как Hek 293, CHO, PER.C6 или эмбриональные фибробласты курицы (CEF). Клетка может быть использована *in vitro*, например, для исследований или для получения полипептидов или вирусов, или клетка может быть использована *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой мышечную клетку. В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой антигенпредставляющую клетку (АПК). Подходящие антигенпредставляющие клетки включают дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты и макрофаги.

Клетки, трансфицированные полинуклеотидами или векторами в соответствии с настоящим описанием, как правило, могут быть получены из хранилищ клеточных культур, таких как ATCC. АПК могут быть получены из периферической крови при помощи лейкафереза и центрифугирования в градиенте плотности «FICOLL/HYPAQUE» (поэтапное центрифугирование при помощи Ficoll и дисперсных градиентов плотности Percoll). АПК могут быть выделены, культивированы и сконструированы с использованием известных способов. Например, незрелые и зрелые дендритные клетки можно получить из мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) с использованием известных способов. В примере способа выделенные PBMC предварительно обрабатывают для истощения Т- и В-клеток с помощью иммуномагнитной методики. Обедненные лимфоцитами PBMC затем культивируют в среде RPMI 9 например, приблизительно 7 дней) с добавлением человеческой плазмы (предпочтительно аутологичной плазмы) и GM-CSF/IL-4 с получением дендритных клеток. Дендритные клетки являются неадгезивными по сравнению с их моноцитарными клетками-предшественниками. Таким образом, примерно на 7 день неприкрепившиеся клетки собираются для дальнейшей обработки. Дендритные клетки, полученные из ПКМК в присутствии GM-CSF и IL-4, являются незрелыми, поскольку они могут утратить неадгезивное свойство и вернуться к судьбе макрофагов клеток при удалении стимулов цитокинов из культуры. Дендритные клетки в незрелом состоянии эффективны в процесинге нативных белковых антигенов для ограниченного пути MHC класса II (Romani, et al., J. Exp. Med. 169: 1169, 1989). Дальнейшее созревание культивированных дендритных клеток достигается путем культивирования в течение 3 дней в кондиционированной макрофагами среде (CM), которая содержит необходимые факторы созревания. Зрелые дендритные клетки менее способны захватывать новые белки для представления, но гораздо лучше стимулируют

рост и дифференциацию покоящихся Т-клеток (как CD4, так и CD8). Зрелые дендритные клетки могут быть выявлены по их изменению морфологии, такому как образование более подвижных цитоплазматических отростков; благодаря отсутствию их адгезии; благодаря присутствию по крайней мере одного из последующих маркеров: CD83, CD68, HLA-DR или CD86; или в результате потери Fc-рецепторов, таких как CD115 (обзор в публикации Steinman, Annu. Rev. Immunol. 9: 271, 1991). Зрелые дендритные клетки могут быть собраны и проанализированы с использованием типичных методов и приборов цитофлюорографии и сортировки клеток, таких как FACScan и FACStar. Первичные антитела, используемые для проточной цитометрии, являются специфичными к антигенам клеточной поверхности зрелых дендритных клеток и доступны в продаже. Вторичные антитела могут представлять собой биотинилированные Ig с последующим добавлением стрептавидина, конъюгированного с FITC или PE. Векторы и рекомбинантные вирусы в соответствии с настоящим описанием можно вводить в клетки, включая АПК, с использованием способов, известных в данной области, включая, без ограничений, трансфекцию, электропорацию, слияние, микроинъекцию, доставку на основе вируса или доставку на основе клеток.

Вакцины и фармацевтические композиции

В изобретении также предусмотрены композиции, содержащие любой из полинуклеотидов, любой из полипептидов и любой из векторов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать вектор, содержащий любой из нуклеотидов, раскрытых в данном документе, причем вектор выбран из Ad26, GAd20, MVA или самореплицирующейся молекулы РНК. В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать рекомбинантный вирус или самореплицирующуюся молекулу РНК, экспрессирующую любой из полипептидов или неоантигенов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный вирус может представлять собой вирус Ad26, вирус GAd20 или вирус MVA.

Любая из описанных выше композиций может включать или может быть включена в состав фармацевтической композиции, содержащей композицию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Полипептиды или гетерологичные полипептиды, или их фрагменты, или кодирующие их полинуклеотиды могут быть доставлены субъекту с использованием

любого известного средства доставки, подходящего для введения субъекту. Ожидается, что полипептиды, гетерологичные полипептиды или их фрагменты будут иммуногенными у субъекта независимо от используемого средства доставки. Полинуклеотид может представлять собой ДНК, или РНК, или их производные. РНК может быть представлена в виде олигонуклеотидной РНК, тРНК (транспортной РНК), мяРНК (малой ядерной РНК), рРНК (рибосомальной РНК), мРНК (матричной РНК), антисмысловой РНК, миРНК (малая интерферирующая РНК), самореплицирующейся РНК, рибозимов, химерных последовательностей или производных этих групп.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая полинуклеотид в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой ДНК.

В некоторых вариантах осуществления полинуклеотид представляет собой РНК.

В некоторых вариантах осуществления РНК представляет собой мРНК.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая вектор в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая rAd26 в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая rMVA в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая rGAd в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая rGAd20 в соответствии с настоящим описанием.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая ChAd20 в соответствии с настоящим описанием.

В описании также представлена вакцина, содержащая самореплицирующуюся молекулу РНК согласно настоящему изобретению.

В настоящем описании также предложена вакцина, содержащая клетку в соответствии с настоящим описанием.

Получение вакцинных композиций хорошо известно. Вакцины могут содержать или могут входить в состав фармацевтической композиции, содержащей вакцину и фармацевтически приемлемый эксципиент.

«Фармацевтически приемлемый» относится к вспомогательному веществу, которое в применяемых дозировках и концентрациях не вызывает нежелательных или

вредных эффектов у субъектов, которым его вводят, и включает носитель, буферы, стабилизаторы или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Определенные свойства носителя или другого материала могут зависеть от пути введения, например, внутримышечным, подкожным, пероральным, внутривенным, кожным, интрамукозальным (например, в слизистую кишечника), интраназальным или внутрибрюшинным путем. Могут быть включены жидкие носители, такие как вода, керосин, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Также могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахарида, или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. В качестве примера вирусного состава представлен мировой стандарт аденовируса (Hoganson et al, 2002): 20 мМ трис pH 8, 25 мМ NaCl, 2.5% глицерина; или 20 мМ Трис, 2 мМ $MgCl_2$, 25 мМ NaCl, сахароза 10% масс./об., полисорбат-80 0,02% масс./об.; или 10-25 мМ цитратного буфера с pH 5,9-6,2, 4-6% (масс./масс.) гидроксипропил-бета-циклодекстрина (HBCD), 70-100 мМ NaCl, 0,018-0,035% (масс./масс.) полисорбата-80 и необязательно 0,3–0,45% (масс./масс.) этанола. Можно использовать множество других буферных растворов, и известны примеры подходящих составов для хранения и фармацевтического введения очищенных фармацевтических препаратов.

Адъюванты

Фармацевтическая композиция может содержать один или более адъювантов. Примеры таких адъювантов включают, но не ограничиваются ими, неорганические адъюванты (например, неорганические соли металлов, такие как фосфат алюминия или гидроксид алюминия), органические адъюванты (например, сапонины или сквален), адъюванты на масляной основе (например, полный адъювант Фрейнда и неполный адъювант Фрейнда), липосомы или биоразлагаемые микросферы), виросомы, бактериальные адъюванты (например, монофосфориллипид а или мурамиловые пептиды), синтетические адъюванты (например, неионогенные блок-сополимеры, аналоги мурамиловых пептидов или синтетический липид А) или синтетические полинуклеотидные адъюванты (например, полиаргинин или полилизин). Приемлемые адъюванты включают QS-21, Detox-PC, MPL- SE, MoGM-CSF, TiterMax-G, CRL-1005, GERBU, TERamide, PSC97B, Adjumer, PG-026, GSK-I, GcMAF, B-alethine, MPC-026, Adjuvax, CpG ODN, Betafectin, Alum и MF59. Другие адъюванты, которые можно использовать, включают лектины, факторы роста, цитокины и лимфокины, такие как

альфа-интерферон, гамма-интерферон, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (gCSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (gMCSF), фактор некроза опухоли (TNF), эпидермальный фактор роста (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 или агонисты TLR и адъюванты в виде частиц (например, иммуностимулирующие комплексы (ISCOMS).

Термины «адъювант» и «иммуностимулятор» используются в данном документе взаимозаменяемо и определяются как одно или более веществ, вызывающих стимуляцию иммунной системы. В данном контексте адъювант используется для усиления иммунного ответа на вакцины или вирусные векторы, описанные в настоящем документе.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция в соответствии с настоящим изобретением может представлять собой вакцину в соответствии с настоящим описанием.

Аналогичным образом, полинуклеотиды, гетерологичные полинуклеотиды, полипептиды и гетерологичные полипептиды в соответствии с настоящим описанием могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, содержащих полинуклеотиды, гетерологичные полинуклеотиды, полипептиды и гетерологичные полипептиды, а также фармацевтически приемлемые эксципиенты.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции не содержат адъювантов.

Наночастицы

В некоторых вариантах осуществления композиции могут содержать наночастицы. Любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению может быть присоединен к наночастицам или контактировать с ними для доставки субъекту. Доставка любых полинуклеотидов или полипептидов согласно настоящему изобретению с использованием наночастиц может устранить необходимость включения вируса или адъюванта в композицию вакцины. Наночастицы могут содержать сигналы иммунной опасности, которые способствуют эффективной индукции иммунного ответа на пептиды. Наночастицы могут индуцировать активацию и созревание дендритных клеток (DC), необходимых для устойчивого иммунного ответа. Наночастицы могут содержать не собственные компоненты, которые улучшают поглощение наночастиц и, следовательно, пептидов клетками, такими как антигенпрезентирующие клетки.

Диаметр наночастиц обычно составляет от около 1 нм до около 100 нм, например от около 20 нм до около 40 нм. Наночастицы со средним диаметром от 20 до 40 нм могут облегчать поглощение наночастицы цитозолем (см., например, WO2019/135086). Примерами наночастиц являются полимерные наночастицы, неорганические наночастицы, липосомы, липидные наночастицы (LNP), иммунностимулирующий комплекс (ISCOM), вирусоподобные частицы (VLP) или самособирающийся белок.

Наночастицы могут представлять собой наночастицы фосфата кальция, наночастицы кремния или наночастицы золота. Полимерные наночастицы могут содержать один или более синтетических полимеров, таких как поли(d,l-лактида-ко-гликолид) (PLG), поли(d,l-лактид-ко-гликолевая кислота) (PLGA), поли(G-глутаминовая кислота) (g-PGA)m поли(этиленгликоль) (PEG), или полистирол, или один или более природных полимеров, таких как полисахарид, например пуллулан, альгинат, инулин и хитозан. Применение полимерных наночастиц может быть выгодным благодаря свойствам полимеров, которые могут быть включены в наночастицу. Например, перечисленные выше натуральные и синтетические полимеры могут обладать хорошей биосовместимостью и биоразлагаемостью, нетоксичностью и/или способностью к переработке с получением желаемых форм и размеров. Полимерная наночастица может также образовывать гидрогелевые наночастицы, гидрофильные трехмерные полимерные сети с благоприятными свойствами, включая гибкий размер ячейки, большую площадь поверхности для мультивалентной конъюгации, высокое содержание воды и высокую сорбционную емкость для антигенов. Полимеры, такие как поли-L-молочная кислота (PLA), PLGA, PEG, и полисахариды подходят для формирования гидрогелевых наночастиц. Неорганические наночастицы, как правило, имеют жесткую структуру и содержат оболочку, в которой инкапсулирован антиген, или ядро, к которому может быть ковалентно присоединен антиген. Ядро может содержать один или более атомов, таких как золото (Au), серебро (Ag), атомы меди (Cu), Au/Ag, Au/Cu, Au/Ag/Cu, Au/Pt, Au/Pd или Au/Ag/Cu/Pd или фосфат кальция (CaP).

В некоторых вариантах осуществления наночастицы могут быть липосомами Липосомы, как правило, образуются из биоразлагаемых нетоксичных фосфолипидов и содержат самособирающуюся фосфолипидную бислойную оболочку с водным ядром. Липосомы могут представлять собой однослойную везикулу, содержащую один фосфолипидный бислой, или многослойную везикулу, содержащую несколько

концентрических фосфолипидных оболочек, разделенных слоями воды. Как следствие, липосомы можно оптимизировать для включения либо гидрофильных молекул в водное ядро, либо гидрофобных молекул в фосфолипидные бислои. Липосомы могут инкапсулировать полинуклеотиды или полипептиды или их фрагменты согласно настоящему изобретению внутри ядра для доставки. Липосомы и липосомные составы можно приготовить стандартными способами и хорошо известными в данной области, см., например, Remington 's; Akimaru, 1995, Cytokines Mol. Ther. 1: 197-210; Alving, 1995, Immunol. Rev. 145: 5-31; Szoka, 1980, Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467; патент США № 4,235,871; патент США № 4,501,728; и патент США № 4,837,028. Липосомы могут содержать нацеливающую молекулу для нацеливания комплексов липосомы на определенный тип клеток. Нацеливающая молекула может содержать партнера по связыванию (например, лиганд или рецептор) для биомолекулы (например, рецептор или лиганд) на поверхности кровеносного сосуда или клетки, обнаруживаемой в ткани-мишени. Заряд липосом является важным фактором, определяющим выведение липосом из крови, при этом отрицательно заряженные липосомы быстрее захватываются ретикулоэндотелиальной системой (Juliano, 1975, Biochem. Biophys. Res. Commun. 63: 651) и, таким образом, имеют более короткий период полужизни в кровотоке. Включение производных фосфатидилэтаноламина увеличивает время циркуляции за счет предотвращения агрегации липосомы. Например, встраивание N-(омега-карбокси)ациламидофосфатидилэтаноламинов в большие однослойные везикулы L-альфа-дистеароилфосфатидилхолина резко увеличивает продолжительность жизни липосомальной циркуляции *in vivo* (см., например, Ahl, 1997, Biochim. Biophys. Acta 1329: 370-382). Как правило, липосомы получают с содержанием от около 5 до 15 молярных процентов отрицательно заряженных фосфолипидов, таких как фосфатидилглицерин, фосфатидилсерин или фосфатидилинозитол. Добавленные отрицательно заряженные фосфолипиды, такие как фосфатидилглицерин, также служат для предотвращения спонтанной агрегации липосом и, таким образом, сведения к минимуму риска образования недостаточных по размеру липосомальных агрегатов. Упрочняющие мембрану агенты, такие как сфингомиелин или насыщенный нейтральный фосфолипид, в концентрации по меньшей мере около 50 мольных процентов, и от 5 до 15 мольных процентов моносиалилганглиозида также могут придавать желательные липосомные свойства, такие как жесткость (см., например, патент США No 4,837,028). Кроме того, суспензия липосом может содержать липид-защитные агенты, которые защищают липиды от

свободнорадикальных и липид-пероксидазных повреждений при хранении. Предпочтительными являются липофильные гасители свободных радикалов, такие как альфа-токоферол, и водорастворимые железоспецифические хелаторы, такие как ферриоксианин.

В некоторых вариантах осуществления наночастицы могут включать мультиламеллярные везикулы разного размера. Например, образующие везикулу липиды можно растворить в подходящем органическом растворителе или системе растворителей и высушить под вакуумом или в инертном газе с образованием тонкой липидной пленки. При желании пленку можно повторно растворить в подходящем растворителе, таком как третичный бутанол, а затем лиофилизировать с образованием более однородной липидной смеси, которая находится в более легко гидратированной порошковой форме. Данную пленку покрывают водным раствором полипептида или полинуклеотида и позволяют ей гидратироваться, как правило, в течение периода времени от 15 до 60 минут, перемешивая.

Распределение по размерам полученных многослойных везикул можно сдвинуть в сторону меньших размеров путем гидратации липидов при более энергичном перемешивании или путем добавления солюбилизирующих детергентов, таких как дезоксихолат. Среда для гидратации может содержать нуклеиновую кислоту в концентрации, необходимой во внутреннем объеме липосом в конечной суспензии липосом. Подходящие липиды, которые можно использовать для образования мультиламеллярных везикул, включают DOTMA, DOGS или Transfectain™, DNERIE или DORIE, DC-CHOL, DOTAP™, Lipofectamine™ и глицеролипидные соединения.

В некоторых вариантах осуществления наночастица может представлять собой иммуностимулирующий комплекс (ISCOM). ISCOM представляют собой каркасные частицы, которые обычно образуются из коллоидных сапонин-содержащих мицелл. ISCOM могут содержать холестерин, фосфолипид (такой как фосфатидилэтаноламин или фосфатидилхолин) и сапонин (такой как Quil A из дерева Quillaia saponaria).

В некоторых вариантах осуществления наночастица может представлять собой вирусоподобную частицу (VLP). VLP представляют собой самособирающиеся наночастицы, не содержащие инфекционной нуклеиновой кислоты, которые образуются в результате самосборки биосовместимого капсидного белка. Как правило, диаметр VLP составляет от около 20 до около 150 нм, например от около 20 до около 40 нм, от около 30 до около 140 нм, от около 40 до около 130 нм, от около 50 до около 120 нм, от около 60 до около 110 нм, от около 70 до около 100 нм или от около 80 до

около 90 нм. Преимуществом VLP является то, что они используют возможности развитой вирусной структуры, которая естественным образом оптимизирована для взаимодействия с иммунной системой. Оптимизированный естественным образом размер наночастиц и повторяющийся структурный порядок означают, что VLP индуцируют мощные иммунные ответы даже в отсутствие адъюванта.

Инкапсулированные самореплицирующиеся молекулы РНК

Самореплицирующиеся молекулы РНК и/или содержащие их композиции также могут быть составлены в виде наночастиц с использованием комбинации полимеров, липидов и/или других биоразлагаемых средств, таких как, но не ограничиваясь ими, фосфат кальция, полимеры. Компоненты могут быть объединены в ядро-оболочку, гибридную и/или послойную архитектуру, чтобы обеспечить точную настройку наночастиц, чтобы можно было улучшить доставку молекул и/или композиций согласно настоящему изобретению.

Раскрытые самореплицирующиеся молекулы РНК и/или композиции, содержащие самореплицирующиеся молекулы РНК, кодирующие любой из полипептидов по настоящему изобретению, могут быть инкапсулированы с использованием одной или нескольких липосом, липоплексов и/или липидных наночастиц. Липосомы представляют собой искусственно полученные везикулы, которые в основном могут состоять из двойного липидного слоя и могут использоваться в качестве средства доставки для введения полинуклеотидов и самореплицирующихся молекул РНК. Липосомы могут быть разных размеров, например, многослойная везикула (MLV), которая может иметь диаметр в сотни нанометров и может содержать ряд концентрических двойных слоев, разделенных узкими водными отсеками, небольшая одноклеточная везикула (SUV), которая может быть меньше 50 нм в диаметре, и большая однослойная везикула (LUV), которая может иметь диаметр от 50 до 500 нм. Конструкция липосом может включать, но не ограничиваться ими, опсонины или лиганды для улучшения прикрепления липосом к нездоровой ткани или для активации таких явлений, как, но не ограничиваясь этим, эндоцитоз. Липосомы могут иметь низкий или высокий pH для улучшения доставки полинуклеотидов и самореплицирующихся молекул РНК, описанных в данном документе.

Образование липосом может зависеть от физико-химических характеристик, таких как, помимо прочего, захваченная фармацевтическая композиция и липосомальные

ингредиенты, характер среды, в которой диспергированы липидные везикулы, эффективная концентрация захваченного вещества и его потенциальная токсичность, любые дополнительные процессы, связанные с применением и/или доставкой везикул, оптимизация размера, полидисперсность и срок годности везикул для предполагаемого применения, а также воспроизводимость от партии к партии и возможность крупномасштабного производства безопасных и эффективных липосомальных продуктов.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК инкапсулирована, связана или адсорбирована на липосоме, липоплексе, липидной наночастице или их комбинациях, предпочтительно, самореплицирующаяся молекула РНК инкапсулирована в липидную наночастицу.

В некоторых вариантах осуществления молекула самореплицирующейся РНК, кодирующая любой из полипептидов по настоящему изобретению, может быть полностью инкапсулирована в липидную часть частицы, тем самым защищая РНК от расщепления нуклеазой. «Полностью инкапсулированная» означает, что РНК существенно не расщепляется после воздействия сыворотки или нуклеазного анализа, который значительно расщепляет свободную РНК. При полной инкапсуляции предпочтительно менее 25% нуклеиновой кислоты в частице подвергается расщеплению при обработке, которая обычно разрушает 100% свободной нуклеиновой кислоты, более предпочтительно менее 10% и наиболее предпочтительно менее 5% нуклеиновой кислоты в частице разрушается. «Полностью инкапсулированный» также означает, что частицы нуклеиновой кислоты-липида не распадаются быстро на составные части при введении in vivo.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК и/или композиции по настоящему изобретению, содержащие их, могут быть включены в состав липидной везикулы, которая может иметь поперечные связи между функционализированными липидными двойными слоями. В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК и/или композиции по настоящему изобретению могут быть включены в состав комплекса липид-поликатион. Образование комплекса липид-поликатион можно осуществить способами, известными в данной области техники. В качестве неограничивающего примера поликатион может включать катионный пептид или полипептид, такой как, но не ограничиваясь этим, полилизин, полиорнитин и/или полиаргинин и катионные пептиды. В некоторых вариантах осуществления самореплицирующиеся молекулы РНК и/или композиции, раскрытые в данном документе, могут быть включены в состав комплекса липид-

поликатион, который может дополнительно включать нейтральный липид, такой как, помимо прочего, холестерин или диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE). На состав липидных наночастиц может влиять, помимо прочего, выбор катионного липидного компонента, степень насыщения катионного липида, природа пегилирования, соотношение всех компонентов и биофизические параметры, такие как размер.

В некоторых вариантах осуществления раскрытая в настоящем документе самореплицирующаяся молекула РНК инкапсулирована в липидную наночастицу (LNP). Липидные наночастицы обычно содержат четыре различных липида: ионизируемый липид, нейтральный вспомогательный липид, холестерин и диффундирующий липид полиэтиленгликоля (ПЭГ). LNP аналогичны липосомам, но имеют немного отличающиеся функции и состав. LNP разработаны для инкапсулирования полинуклеотидов, таких как ДНК, мРНК, миРНК и кРНК. Традиционные липосомы содержат водное ядро, окруженное одним или более липидными бислоями. LNP могут иметь мицеллообразную структуру, инкапсулируя полинуклеотиды в неводном ядре. LNP, как правило, содержат катионный липид, некатионный липид и липид, который предотвращает агрегацию частицы (например, PEG-липидный конъюгат). LNP подходят для системного применения, поскольку они демонстрируют увеличенную продолжительность жизни циркуляции после внутривенной инъекции и накапливаются в дистальных участках (например, участках, физически отделенных от места введения). LNP могут иметь средний диаметр от около 50 нм до около 150 нм, например от около 60 нм до около 130 нм, или от около 70 нм до около 110 нм, или от около 70 нм до около 90 нм, и являются по существу нетоксичными. Получение загруженных полинуклеотидами LNP описано в патенте США № 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; патентной публикации № WO 96/40964. Полинуклеотид, содержащий LNP, описан, например, в WO2019/191780.

В некоторых вариантах осуществления липидные наночастицы содержат катионный липид (например, один или несколько катионных липидов или их солей, описанных в данном документе), фосфолипид и конъюгированный липид, который ингибирует агрегацию частиц (например, один или несколько конъюгатов ПЭГ-липид). Липидные частицы могут также содержать холестерин. Липидные частицы могут инкапсулировать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более самореплицирующихся молекул РНК, которые кодируют один или несколько полипептидов.

В некоторых вариантах осуществления составы LNP, содержащие поликатионную композицию, можно использовать для доставки описанных в данном документе самореплицирующихся молекул РНК in vivo и/или ex vitro. В изобретении дополнительно предусмотрены составы LNP, содержащие катионный липид.

Термины «катионный липид» и «аминолипид» используются в данном документе взаимозаменяемо и включают те липиды и их соли, которые имеют одну, две, три или более жирных кислот или жирных алкильных цепей и концевую аминогруппу, pH-титруемую (например, алкиламиногруппу или концевую диалкиламиногруппу). Катионный липид обычно протонирован (т. е. положительно заряжен) при pH ниже pKa катионного липида и является по существу нейтральным при pH выше pKa. Катионные липиды можно также назвать титруемыми катионными липидами. В некоторых вариантах осуществления катионные липиды содержат: протонируемую концевую группу третичного амина (например, pH-титруемую); C18-алкильные цепи, где каждая алкильная цепь независимо содержит от 0 до 3 (например, 0, 1, 2 или 3) двойных связей; и эфирные, сложноэфирные или кетальные связи между концевой группой и алкильными цепями. Такие катионные липиды включают, но не ограничиваются ими, DSDMA, DODMA, DLinDMA, DLenDMA, γ-DLenDMA, DLin-K-DMA, DLin-K-C2-DMA (также известный как DLin-C2K-DMA, XTC2 и C2K), DLin-K-C3-DM A, DLin-K-C4-DMA, DLen-C2K-DMA, y-DLen-C2K-DMA, DLin-M-C2-DMA (также известный как MC2), DLin-M-C3-DMA (также известный как MC3) и (DLin-MP-DMA)(также известный как 1-B1 1).

В изобретении также предусмотрена инкапсулированная самореплицирующаяся молекула РНК, в которой катионный липид содержит протонируемый третичный амин. В некоторых вариантах осуществления катионный липид представляет собой ди((Z)-нон-2-ен-1-ил)-8,8’-((((2-(диметиламино)этил)тио)карбонил)азандиил)диоктаноат.

В некоторых вариантах осуществления катионные липидные соединения относительно нецитотоксичны. Катионные липидные соединения могут быть биосовместимыми и биоразлагаемыми. Катионный липид может иметь pKa в диапазоне от приблизительно 5,5 до приблизительно 7,5, более предпочтительно от приблизительно 6,0 до приблизительно 7,0.

Катионные липидные соединения, описанные в данном документе, особенно привлекательны для доставки лекарственных средств по нескольким причинам: они содержат аминогруппы для взаимодействия с ДНК, РНК, другими полинуклеотидами и другими отрицательно заряженными средствами, для буферизации pH, для вызова

эндоосмолиза, для защиты доставляемых самореплицирующихся молекул РНК, могут быть синтезированы из коммерчески доступных исходных материалов; и/или они чувствительны к pH и могут быть сконструированы с желаемым pKa.

Составы липидных наночастиц можно улучшить, заменив катионный липид биоразлагаемым катионным липидом, который известен как быстро выводимая липидная наночастица (reLNP). Было показано, что ионизируемые катионные липиды, такие как, помимо прочего, DLinDMA, DLin-KC2-DMA и DLin-MC3-DMA, со временем накапливаются в плазме крови и тканях и могут быть потенциальным источником токсичности. Быстрый метаболизм быстро выводимых липидов может улучшить переносимость и терапевтический индекс липидных наночастиц на порядок величины от дозы 1 мг/кг до дозы 10 мг/кг у крыс. Включение ферментативно разлагаемой сложноэфирной связи может улучшить профиль распада и метаболизма катионного компонента, сохраняя при этом активность состава reLNP. Сложноэфирная связь может быть расположена внутри липидной цепи или может быть расположена на терминальном конце липидной цепи. Внутренняя сложноэфирная связь может заменить любой углерод в липидной цепи.

В некоторых вариантах осуществления самореплицирующаяся молекула РНК может быть упакована или инкапсулирована в катионные молекулы, такие как полиамидоамин, дендритный полилизин, полиэтиленириинин или полипропиленхин, полилизин, хитозан, ДНК-желатиновые коарцерваты или DEAE-декстран, дендримеры или полиэтиленимин (PEI).

В некоторых вариантах осуществления липидные частицы могут содержать липидный конъюгат. Конъюгированный липид полезен тем, что он предотвращает агрегацию частиц. Подходящие конъюгированные липиды включают, но не ограничиваются ими, конъюгаты ПЭГ-липид, конъюгаты катионный полимер-липид и их смеси.

ПЭГ представляет собой линейный водорастворимый полимер повторяющихся звеньев этилена ПЭГ с двумя концевыми гидроксильными группами. ПЭГ классифицируются по их молекулярной массе; и включают следующее: монометоксиполиэтиленгликоль (MePEG-OH), монометоксиполиэтиленгликоль-сукцинат (MePEG-S), монометоксиполиэтиленгликоль-сукцинимидилсукцинат (MePEG-S-NHS), монометоксиполиэтиленгликоль-амин (MePEG-NH2), монометоксиполиэтиленгликоль-трезилат (MePEG-TRES), монометоксиполиэтиленгликоль-имидазолил-карбонил (MePEG-IM), а также такие

соединения, содержащие концевую гидроксильную группу вместо концевой метоксигруппы (например, HO-PEG-S, HO-PEG-S-NHS, HO-PEG-NH2).

Фрагмент ПЭГ описанных в данном документе конъюгатов ПЭГ-липид может иметь среднюю молекулярную массу в диапазоне от 550 дальтон до 10 000 дальтон. Примеры ПЭГ-липидов включают, но не ограничиваются ими, ПЭГ, связанный с диалкилоксипропилами (ПЭГ-DAA), ПЭГ, связанный с диацилглицерином (ПЭГ-DAG), ПЭГ, связанный с фосфолипидами, такими как фосфатидилэтаноламин (ПЭГ-PE), ПЭГ, связанный с церамидами, ПЭГ, конъюгированный с холестерином или его производным, и их смеси. В некоторых вариантах осуществления конъюгат ПЭГ-липид представляет собой DMG-PEG-2000.

Самореплицирующиеся молекулы РНК также могут быть составлены в частице, содержащей некатионные липиды. Подходящие некатионные липиды включают, например, нейтральные незаряженные, цвиттерионные или анионные липиды, способные образовывать стабильный комплекс. Неограничивающие примеры некатионных липидов включают фосфолипиды, такие как лецитин, фосфатидилэтаноламин, лизолецитин, лизофосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, сфингомиелин, яичный сфингомиелин (ESM), цефалин, кардиолипин, фосфатидная кислота, цереброзиды, дицетилфосфат, дистеароилфосфатидилхолин (DSPC), диолеоилфосфатидилхолин (DOPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), диолеоилфосфатидилглицерин (DOPG), дипальмитоилфосфатидилглицерин (DPPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE), пальмитоилолеоилфосфатидилхолин (POPC), пальмитоилолеоилфосфатидилэтаноламин (POPE), пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин (POPG), диолеоилфосфатидилэтаноламин-4-(N-малеимидометил)циклогексан-1-карбоксилат (DOPE-mal), фосфатидилэтаноламин фосфатидилэтаноламин фосфатидилэтаноламин фосфатидилэтаноламин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилэтаноламиндипальмитоилдимиристоилдистеароилмонометилдиметилдиелаидоилстеароилолеоилфосфатидилэтаноламин (SOPE), лизофосфатидилхолин, дилинолеоилфосфатидилхолин и их смеси. Также можно использовать другие диацилфосфатидилхолин- и диацилфосфатидилэтаноламинфосфолипиды. Ацильные группы в этих липидах предпочтительно представляют собой ацильные группы, полученные из жирных кислот, имеющих углеродные цепи C10-C24, например, лауроил, миристоил, пальмитоил, стеароил или олеоил.

Дополнительные примеры некатионных липидов включают стеролы, такие как холестерин и его производные. Неограничивающие примеры производных холестерина включают полярные аналоги, такие как 5α-холестанол, 5α-копростанол, холестерил-(2'-гидрокси)этиловый эфир, холестерил-(4'-гидрокси)бутиловый эфир и 6-кетохолестанол; неполярные аналоги, такие как 5α-холестан, холестенон, 5α-холестанон, 5α-холестанон и холестерилдеканоат; и их смеси. В предпочтительных вариантах осуществления производное холестерина представляет собой полярный аналог, такой как холестерил-(4'-гидрокси)-бутиловый эфир. В некоторых вариантах осуществления фосфолипид представляет собой DSPC. В некоторых вариантах осуществления некатионный липид, присутствующий в липидных частицах, содержит или состоит из смеси одного или нескольких фосфолипидов и холестерина или его производного. В некоторых вариантах осуществления, где липидные частицы содержат смесь фосфолипида и холестерина или производного холестерина, смесь может составлять до 40 мол.%, 45 мол.%, 50 мол.%, 55 мол.% или 60 мол.% от общего количества присутствующих липидов в частице.

В некоторых вариантах осуществления LNP могут содержать 30–70% катионного липидного соединения, 0–60% холестерина, 0–30% фосфолипида и 1–10% полиэтиленгликоля (ПЭГ).

В некоторых вариантах осуществления катионный липид, цвиттерионный липид, холестерин и конъюгированный липид объединяют в молярном соотношении 50:7:40:3 соответственно в липидной наночастице.

В некоторых вариантах осуществления составы LNP, описанные в данном документе, могут дополнительно содержать молекулу, усиливающую проницаемость.

В некоторых вариантах осуществления составы наночастиц могут представлять собой углеводную наночастицу, содержащую углеводный носитель и самореплицирующуюся молекулу РНК. В качестве неограничивающего примера углеводный носитель может включать, но не ограничиваться ими, модифицированный ангидридом фитогликоген или материал типа гликогена, октенилсукцинат фитогликогена, бета-декстрин фитогликогена и бета-декстрин фитогликогена, модифицированный ангидридом.

Наборы

В настоящем изобретении также предусмотрен набор, содержащий одну или несколько композиций, один или несколько полинуклеотидов, один или несколько полипептидов или один или несколько векторов по настоящему изобретению. В настоящем описании также предложен набор, содержащий один или более рекомбинантных вирусов в соответствии с настоящим описанием. Наборы можно использовать для облегчения выполнения способов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит реагенты для облегчения введения вакцин в соответствии с настоящим описанием в клетку, такие как составы на основе липидов или вирусные упаковочные материалы.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или несколько векторов Ad26, содержащих любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или несколько векторов MVA, содержащих любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или несколько векторов GAd20, содержащих любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит одну или несколько самореплицирующихся молекул РНК, содержащих любой из полинуклеотидов по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит вектор Ad26 по изобретению и вектор MVA по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит вектор GAd20 по изобретению и вектор MVA по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит вектор Ad26 по изобретению и вектор Gad20 по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит самореплицирующуюся молекулу РНК по изобретению и вектор Gad20 по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит самореплицирующуюся молекулу РНК по изобретению и вектор MVA по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит самореплицирующуюся молекулу РНК по изобретению и вектор Ad26 по изобретению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более полинуклеотидов в соответствии с настоящим описанием. В некоторых вариантах осуществления набор содержит один или более полипептидов в соответствии с настоящим описанием. В некоторых

вариантах осуществления набор содержит одну или более клеток в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления набор включает следующее:

первую вакцину, содержащую рекомбинантный вирус, полученный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, где гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты; и

вторую вакцину, содержащую рекомбинантный вирус, полученный из Ad26, Gad20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, где гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления набор включает следующее:

первую вакцину, содержащую рекомбинантный вирус, полученный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, где гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов; и

вторую вакцину, содержащую рекомбинантный вирус, полученный из Ad26, Gad20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую гетерологичный полинуклеотид, кодирующий гетерологичный полипептид, где гетерологичный полипептид содержит два или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их фрагментов.

Другие молекулы

Комплексы неоантиген/HLA рака яичника

В описании также предложен белковый комплекс, содержащий неоантиген рака яичников и HLA. В настоящем описании также предложен белковый комплекс, содержащий фрагмент неоантигена рака яичника и HLA. В настоящем описании также предложен белковый комплекс, содержащий вариант неоантигена рака яичника и HLA. В описании также предложен белковый комплекс, содержащий вариант фрагмента неоантигена рака яичника и HLA.

В некоторых вариантах осуществления неоантиген рака яичника содержит полипептидную последовательность, выбранную из группы SEQ SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57,

59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 и 405, а также их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA класса I. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA класса II. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-A. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-B. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-C. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-DP. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-DQ. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-DR. В некоторых вариантах осуществления HLA представляет собой HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 или B*08:01. В некоторых вариантах осуществления белковый комплекс конъюгирован со средством для обнаружения или цитотоксическим средством.

Комплекс неоантигена рака яичника и HLA можно использовать, например, для выделения когнатных Т-клеток *in vitro* или *in vivo*. Комплекс неоантигена рака яичника и HLA также может быть конъюгирован с обнаруживаемой меткой и использован в качестве средства обнаружения для обнаружения, визуализации или выделения когнатных ТКР или Т-клеток, экспрессирующих когнатный ТКР. Комплекс неоантигена рака яичника и HLA также может быть конъюгирован с цитотоксическим средством и использован для истощения или уменьшения числа клеток, экспрессирующих когнатный ТКР. Комплекс может находиться в своей нативной конфигурации, или в альтернативном варианте осуществления может быть создан неоантиген рака яичника и/или HLA.

Концепции конструирования включают ковалентное связывание пептида с HLA, например, путем применения ковалентных линкеров, которые могут быть расщепляемыми. Комплекс неоантигена рака яичника и HLA может представлять собой

мономер или мультимер. Комплекс неоантигена рака яичника и HLA может связываться с токсином или средством обнаружения. Различные инженерные концепции включают экспрессию комплекса в виде ковалентной цепи неоантиген-β2-α2-α1-β1 рака яичников или цепи неоантиген-β рака яичника, например, в виде растворимого комплекса. Между неоантигеном рака яичника и HLA можно использовать линкеры длиной по меньшей мере 15 аминокислот. Альтернативно комплекс может быть экспрессирован как ковалентно связанный неоантиген рака яичника-одноцепочечный β1-α1. Комплекс неоантиген рака яичников/HLA также может быть экспрессирован в виде полноразмерных цепей HLAαβ, с которыми неоантиген рака яичников ковалентно связан с N-концом цепи α, или, альтернативно, неоантиген рака яичников связан с цепью αβ посредством нековалентных взаимодействий. Различные форматы экспрессии описаны в US5976551, US5734023, US5820866, US7141656B2, US6270772B1 и US7074905B2. Кроме того, HLA можно экспрессировать в виде одноцепочечного конструкта, который мутирован в цепи α1 или стабилизирован дисульфидными связями посредством доменов α2 и β2, как описано в US8377447B2 и US8828379B2. Неоантиген рака яичника или его фрагмент можно связывать с HLA посредством чувствительных к свету или чувствительных к периодату расщепляемых линкеров, как описано в US9079941B2. Комплексы неоантиген рака яичника/HLA могут быть сконструированы в мультимерном формате. Мультимерные форматы могут быть получены путем присоединения реакционноспособной боковой цепи к С-концу α или β-цепи HLA для облегчения перекрестного сшивания двух или более комплексов неоантигена рака яичника и HLA, как описано в US7074904B2. В альтернативном варианте последовательность распознавания биотинилирования BirA может быть встроена в С-конец α или β-цепи HLA, который затем биотинилировали, а мультимер образуется путем связывания с авидином/стрептавидином, как описано в US563536. Мультимерные комплексы неоантигена рака яичника и HLA могут быть дополнительно получены с использованием Fc-слияний, связывания комплексов неоантигена рака яичника и HLA в декстрановых носителях, олигомеризации посредством полых спиральных доменов, использования дополнительных биотинилированных пептидов или конъюгации комплексов неоантигена рака яичника и HLA с наночастицами или хелатирующим носителем, как описано в US6197302B1, US6268411B1, US20150329617A1, EP1670823B1, EP1882700B1, EP2061807B1,

US20120093934A1, US20130289253A1, US20170095544A1, US20170003288A1 и WO2017015064A1.

В настоящем описании также предложен белковый комплекс, содержащий человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) и полипептид согласно настоящему изобретению, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405 или их фрагменты.

В некоторых вариантах осуществления HLA может включать класс I или класс II.

В некоторых вариантах осуществления HLA может включать HLA-A, HLA-B или HLA-C.

В некоторых вариантах осуществления HLA может включать HLA-DP, HLA-DQ или HLA-DR.

В некоторых вариантах осуществления HLA может содержать аллели класса I HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 или B*08:01.

Белковые молекулы

В изобретении также предусмотрена выделенная белковая молекула, которая специфически связывается с полипептидом согласно изобретению или комплексом HLA и полипептида.

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой антитело, альтернативный каркас, химерный антигенный рецептор (CAR) или Т-клеточный рецептор (ТКР).

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела.

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой мультиспецифическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой биспецифическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой триспецифическую молекулу. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическая молекула связывает два или более разных неоантигенов яичника. В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическая молекула связывается с неоантигеном яичника и комплексом Т-клеточного рецептора (ТКР). В некоторых вариантах осуществления мультиспецифическая молекула связывается с двумя или более различными неоантигенами яичника и комплексом Т-клеточного рецептора (ТКР).

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой антитело.

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой мультиспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой биспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой триспецифическое антитело. В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой перенаправляющую Т-клетки молекулу.

В случаях, если неоантиген яичника по настоящему изобретению является частью внеклеточного домена белка, неоантиген яичника можно использовать в качестве антигена, ассоциированного с опухолью, для привлечения Т-клеток к опухолям или нацеливания CAR-T и других клеточных видов терапии на опухоли с использованием антиген-связывающих доменов, которые избирательно связывают неоантиген яичника на опухолевых клетках.

В случаях, когда неоантиген яичника является частью внутриклеточного домена, в качестве терапевтических средств могут использоваться антигенсвязывающие домены, которые могут быть доставлены во внутриклеточные компартменты, конъюгированные с цитотоксическим средством или терапевтическим средством. В альтернативном варианте осуществления в качестве терапевтических средств можно использовать клетки, сконструированные таким образом, чтобы экспрессировать когнатный ТКР, который связывается с комплексом неоантигена яичника и HLA.

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой альтернативный каркас.

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой химерный антигенный рецептор (CAR).

В некоторых вариантах осуществления белковая молекула представляет собой Т-клеточный рецептор (ТКР).

Связывание белковой молекулы с неоантигеном яичника или комплексом неоантигена яичника и HLA в соответствии с настоящим описанием можно определить экспериментально с использованием любого приемлемого способа. Такие способы могут включать применение оборудования ProteOn XPR36, Biacore 3000 или KinExA, ИФА или анализы конкурентного связывания, известные специалистам в данной области. Измеренное значение асвязывания может изменяться при измерении в различных условиях (например, осмолярности, pH). Таким образом, измерения аффинности и других параметров связывания (например, K_D, K_{on}, K_{off}), как правило, проводятся в стандартизированных условиях и с использованием стандартизированного буферного раствора, такого как буферный раствор, описанный в настоящем документе**.** Специалистам в данной области будет понятно, что внутренняя ошибка измерений аффинности, например, с применением оборудования Biacore 3000 или ProteOn (измеряемая как среднеквадратичное отклонение (CO)), как правило, может составлять 5–33% для измерений, проводимых в границах типичных пределов обнаружения. Термин «несущественный» относится к связыванию, которое в 100 раз меньше по сравнению с измеренным связыванием белковой молекулы с неоантигеном яичника в соответствии с настоящим описанием. Активность и функции белковой молекулы в соответствии с настоящим описанием можно дополнительно охарактеризовать с применением известных и описанных в настоящем документе способов, как, например, способность белковых молекул уничтожать клетки, экспрессирующие неоантигены яичника или комплексы неоантигена яичника и HLA.

Антитела и антигенсвязывающие домены

Антитела и антигенсвязывающие домены, которые специфически связываются с неоантигенами яичника или комплексами неоантигена яичника и HLA, можно создавать с помощью известных способов. Такие антитела могут включать в себя молекулы иммуноглобулина любого типа (например, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA и IgY), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса.

Например, для создания моноклональных антител можно применять способ гибридом по Kohler and Milstein, *Nature* 256:495, 1975. В способе гибридомы мышь или

другое животное-хозяина, например хомяка, крысу или обезьяну, иммунизируют одним или более неоантигенами яичника или комплексами неоантигена яичника и HLA с последующим слиянием спленоцитов от иммунизированных животных с клетками миеломы с использованием стандартных способов с получением клеток гибридомы (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)). Колонии, возникающие из одиночных клеток иммортализованной гибридомы, подвергают скринингу для определения продукции антител с необходимыми свойствами, такими как специфичность связывания и аффинности для неоантигена яичника в соответствии с настоящим описанием.

Для получения антител можно использовать различных животных-хозяев. Например, можно использовать мышей Balb/c, крыс, или цыплят для получения антител, содержащих пару VH/VL, а для создания антител только с тяжелой цепью (VHH) можно использовать лам и альпак с использованием стандартных протоколов иммунизации. Антитела, полученные от нечеловекоподобных животных, могут быть гуманизированы с применением разнообразных методик для создания последовательностей, имеющих большее сходство с человеческими последовательностями.

Примеры методик гуманизации, включающих в себя отбор человеческих акцепторных каркасов, известны и включают в себя прививание CDR (патент США № 5,225,539), прививание SDR (патент США № 6,818,749), изменение поверхности (Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489–499), изменение поверхности определяющих специфичность остатков (патентная публикация США № 2010/0261620), адаптацию человеческого каркаса (патент США № 8,748,356) и супергуманизацию (патент США № 7,709, 226). В этих способах CDR исходных антител переносят на человеческие каркасы, которые можно выбирать на основании их общей гомологии с исходными каркасами, на основании сходства длины CDR или идентичности канонической структуры либо их комбинации.

Гуманизированные антитела могут быть дополнительно оптимизированы для улучшения их селективности или аффинности к требуемому антигену посредством включения измененных остатков, поддерживающих каркас, с сохранением аффинности связывания (обратных мутаций) такими методиками, которые описаны в международных патентных публикациях № WO1090/007861 и WO1992/22653, или посредством встраивания вариации в любую из CDR, например, для улучшения аффинности антитела.

Для получения человеческих антител против неоантигенов яичника или комплексов неоантигена яичника и HLA можно применять трансгенных животных, несущих в своем геноме локусы иммуноглобулинов (Ig) человека, таких как мыши или крысы, которые описаны, например, в патенте США № 6,150,584, международной патентной публикации № WO99/45962, международных патентных публикациях № WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 и WO1990/04036, Lonberg et al (1994) Nature 368:856-9; Green *et al.* (1994) *Nature Genet.* 7:13–21; Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med.* 188:483-95; Lonberg and Huszar (1995) *Int Rev Immunol* 13:65–93; Bruggemann *et al.,* (1991) *Eur J Immunol* 21:1323–1326; Fishwild *et al.,* (1996) *Nat Biotechnol* 14:845–851; Mendez *et al.,* (1997) *Nat Genet* 15:146–156; Green (1999) *J Immunol Methods* 231:11–23; Yang *et al.,* (1999) *Cancer Res* 59:1236–1243; Brüggemann and Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol* 8:455–458. Эндогенные локусы иммуноглобулинов у таких животных можно разрывать или удалять, и в геном животного можно встраивать по меньшей мере один полный или частичный локус иммуноглобулина человека посредством гомологичной или негомологичной рекомбинации, с применением трансхромосом или с применением минигенов. Для получения человеческих антител, направленных против выбранного антигена, с применением описанной выше технологии можно обратиться к таким компаниям, как Regeneron (http://_www_regeneron_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) и Ablexis (http://_www_ablexis_com).

Человеческие антитела можно выбирать из библиотеки фагового дисплея, причем фаг сконструирован с возможностью экспрессии человеческих иммуноглобулинов или их участков, таких как Fab, одноцепочечные антитела (scFv), домены антител или неспаренные либо спаренные вариабельные области антител (Knappik *et al.,* (2000) *J Mol Biol* 296:57-86; Krebs *et al.*, (2001) *J Immunol Meth* 254:67-84; Vaughan *et al.,* (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314; Sheets *et al.*, (1998) *PITAS (USA)* 95:6157–6162; Hoogenboom and Winter (1991) *J Mol Biol* 227:381; Marks *et al.*, (1991) *J Mol Biol* 222:581). Антитела в соответствии с настоящим описанием могут быть выделены, например, из библиотеки фагового дисплея, экспрессирующей вариабельные области тяжелой и легкой цепей антитела в виде гетерологичных полипептидов с белком оболочки бактериофага pIX, как описано в публикации Shi *et al.,* (2010) *J Mol Biol* 397:385–96 и в международной патентной публикации

№WO09/085462). В библиотеках можно проводить скрининг на связывание фагов с неоантигеном яичника или комплексом неоантиген яичника/HLA, и полученные положительные клоны могут быть дополнительно охарактеризованы, из лизатов клонов могут быть выделены Fab и экспрессированы в виде полноразмерных IgG. Такие способы использования фагового дисплея для выделения человеческих антител описаны, например, в патенты США № 5223409, 5403484, 5571698, 5427908, 5580717, 5969108, 6172197, 5885793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 и 6,593,081. Антитела можно дополнительно тестировать на предмет их связывания с комплексом HLA/неоантиген или только с неоантигеном.

Получение иммуногенных антигенов и продукция моноклональных антител могут быть выполнены с применением любой приемлемой методики, такой как продукция рекомбинантного белка или химический синтез пептидов. Иммуногенные антигены можно вводить животным в форме очищенного белка или белковых смесей, включающих в себя целые клетки или клеточные либо тканевые экстракты, или антиген может быть образован *de novo в* организме животного из нуклеиновых кислот, кодирующих указанный антиген или его часть.

Антигенсвязывающие домены, которые специфически связываются с неоантигеном яичника или комплексами неоантиген яичника/HLA, также могут быть получены из антител, описанных в настоящем документе. Антигенсвязывающие домены включают одноцепочечные антитела, Fab-фрагменты, Fv-фрагменты, одноцепочечные Fv-фрагменты (scFv), домены VHH, VH, VL, альтернативные каркасы (например, антигенсвязывающие домены, не относящиеся к антителам), двухвалентный фрагмент антитела, например (Fab)2′-фрагмент, F(ab′) -фрагменты, дисульфид-связанные Fv (sdFv), интратритела, минитела, диатела, триатела и декатела.

Биспецифические и мультиспецифические антитела, которые специфически связывают неоантиген яичника или комплексы неоантиген яичника/HLA и второй антиген, можно создавать, используя известные способы. Второй антиген может представлять собой комплекс Т-клеточного рецептора (комплекс ТКР). Второй антиген может представлять собой CD3 в пределах комплекса ТКР. Биспецифические и мультиспецифические антитела, которые специфически связывают неоантиген яичника или комплексы неоантиген яичника/HLA в соответствии с настоящим описанием и второй антиген, могут быть сконструированы в любом мультивалентном формате с использованием любого известного формата антигенсвязывающих доменов, который специфически связывает неоантигены яичника или комплексы неоантиген

яичника/HLA и второй антиген. Антигенсвязывающий домен, который специфически связывает неоантиген яичника или комплекс неоантиген яичника/HLA, может быть конъюгирован с одним или более Fc-доменами или их фрагментом или необязательно с другими каркасами, такими как фрагменты, увеличивающие период полужизни, включая альбумин, ПЭГ или трансферрин.

Мультиспецифические антитела, которые специфически связывают два или более неоантигенов яичника, могут обеспечивать преимущество в виде улучшенной специфичности нацеливания на опухолевые клетки, экспрессирующие неоантигены яичника.

Антигенсвязывающие домены, которые специфически связываются с неоантигеном яичника или комплексами неоантиген яичника/HLA, можно конструировать в полноразмерные мультиспецифические антитела, которые созданы с помощью обмена Fab-плечами, в которых замены вводят в два моноспецифических двухвалентных антитела в пределах константного участка Ig домена CH3, который способствует обмену Fab-плечами *in vitro*. В этих способах два моноспецифических бивалентных антитела конструируют так, чтобы они имели определенные замены в домене CH3, способствующие стабильности гетеродимера; антитела инкубируют вместе в восстановительных условиях, достаточных для обеспечения подверженности цистеинов в шарнирной области изомеризации дисульфидной связи; получая таким образом биспецифическое антитело в результате обмена плечами Fab. Условия инкубации можно оптимально возвращать к невосстанавливающим. Примерами восстанавливающих агентов, которые можно использовать, являются 2-меркаптоэтиламин (2-MEA), дитиотреитол (DTT), дитиоэритрит (DTE), глутатион, трис(2-карбоксиэтил)фосфин (TCEP), L-цистеин и бета-меркаптоэтанол, предпочтительно восстанавливающий агент выбирают из группы, состоящей из: 2-меркаптоэтиламина, дитиотреитола и трис(2-карбоксиэтил)фосфина. Например, можно использовать инкубирование в течение по меньшей мере 90 мин при температуре по меньшей мере 20 °C в присутствии по меньшей мере 25 мМ 2-MEA или в присутствии по меньшей мере 0,5 мМ дитиотреитола при уровне pH 5–8, например при pH = 7,0 или при pH = 7,4.

Мутации CH3, которые можно использовать, включают в себя такие технологии, как мутации «выступ во впадину» (Genentech), электростатически спариваемые мутации (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), сконструированное посредством обмена цепей

доменное тело (SEEDbody) (EMD Serono) и другие асимметричные мутации (например, Zymeworks).

Мутации типа «выступ во впадину» описаны, например, в WO1996/027011 и включают мутации на границе раздела области CH3, в которой аминокислоту с небольшой боковой цепью (впадина) вносят в первую область CH3, а аминокислоту с большой боковой цепью (выступ) вносят во вторую область CH3, что приводит к предпочтительному взаимодействию между первой областью CH3 и второй областью CH3. Примерами мутаций в области CH3, образующих выступ и впадину, являются T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S и T366W/T366S_L368A_Y407V.

Образование гетеродимера тяжелой цепи можно стимулировать путем использования электростатических взаимодействий посредством замены положительно заряженных остатков в первой области CH3 и отрицательно заряженных остатков во второй области CH3, как описано в US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 или US2011/0123532.

Другими асимметричными мутациями, которые можно применять для стимуляции гетеродимеризации тяжелых цепей, являются L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, or T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W, как описано в US2012/0149876 or US2013/0195849 (Zymeworks).

Мутации SEEDbody включают замещение выбранных остатков IgG остатками IgA для стимуляции гетеродимеризации тяжелых цепей, как описано в US20070287170.

Другими примерами мутаций, которые можно использовать, являются R409D_K370E/D399K_E357K, S354C_T366W/Y349C_ T366S_L368A_Y407V, Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E, L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/ E356K, K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K, описанные в WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954, WO2013096291 и US2018/0118849.

Мутации Duobody® (Genmab) описаны, например, в US9150663 и US2014/0303356 и включают в себя мутации F405L/K409R, дикого

типа/F405L_R409K, T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R, T366ADEFGHILMQVY/K409R, L368ADEGHNRSTVQ/K409AGRH, D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH и Y407LWQ/K409AGRH.

Дополнительные биспецифические или мультиспецифические структуры, в которые могут быть встроены антигенсвязывающие домены, которые специфически связываются с неоантигеном яичника или комплексами неоантиген яичника/HLA, включают иммуноглобулины с двойным вариабельным доменом (DVD) (международная патентная публикация № WO2009/134776; DVD представляют собой полноразмерные антитела, содержащие тяжелую цепь, имеющую структуру VH1-линкер-VH2-CH, и легкую цепь, имеющую структуру VL1-линкер-VL2-CL; где линкер необязателен), структуры, включающие различные димеризационные домены для соединения двух плеч антител с разной специфичностью, такие как «лейциновая застежка» или коллагеновые димеризационные домены (международная патентная публикация № WO2012/022811, патент США № 5,932,448; патент США № 6,833,441), два или более доменных антитела (dAb), конъюгированных вместе, диатела, антитела, имеющие только тяжелую цепь, такие как антитела верблюжьего типа и сконструированные антитела верблюжьего типа, антитела с двойным нацеливанием (DT)-Ig (GSK/Domantis), антитело «два в одном» (Genentech), поперечно сшитые Mab (Karmanos Cancer Center), mAb2 (F-Star) и CovX-тело (CovX/Pfizer), IgG-подобные биспецифические антитела (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) и BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) и TvAb (Roche), слитые белки ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (Fc-DART) (MacroGenics) и Dual(ScFv)2-Fab (National Research Center for Antibody Medicine, Китай), антитела «двойного действия» или Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), двухвалентное биспецифическое антитело (Biotecnol) и Fab-Fv (UCB-Celltech). Антитела на основе ScFv, диател и доменные антитела включают в себя, без ограничений, биспецифический Т-клеточный активатор (BiTE) (Micromet), тандемное диатело (Tandab) (Affimed), перенацеливающиеся антитела с двойной аффинностью (DART) (MacroGenics), одноцепочечное диатело (Academic), TCR-подобные антитела (AIT, ReceptorLogics), слитый белок ScFv и человеческого сывороточного альбумина (Merrimack), COMBODY (Epigen Biotech), нанотела с двойным нацеливанием (Ablynx), доменные антитела с двойным нацеливанием, имеющие только тяжелую цепь.

Альтернативные каркасы

Альтернативные каркасы (также называемые миметиками антител), которые специфически связываются с неоантигеном яичника или комплексами неоантиген яичника/HLA, могут быть получены с использованием различных каркасов, известных в данной области и описанных в настоящем документе. Альтернативными каркасами могут быть монотела, выполненные с возможностью включения фибронектинового домена типа III (Fn3) фибронектина или тенасцина в качестве белкового каркаса (патент США No 6,673,901; Патент США №. 6,348,584) или синтетические домены FN3, такие как тенкон, как описано в патентной публикации США №. 2010/0216708 и патентной публикации №2010/0255056. Дополнительные альтернативные каркасы включают Adnectin™, an iMab, an Anticalin®, an EETI-II/AGRP, домен Куница, тиоредоксин-пептидный аптамер, Affibody®, a DARPin, Affilin, Tetranectin, Fynomer и Avimer. Альтернативными каркасами являются одноцепочечные полипептидные каркасы, которые содержат высокоструктурное ядро, связанное с вариабельными доменами с высокой конформационной толерантностью, позволяющее вставлять, удалять или производить другие замены в пределах вариабельных доменов. Библиотеки, внедряющие разнообразие в один или более вариабельных доменов, а в некоторых случаях в структурированную сердцевину, могут быть созданы с использованием известных протоколов, и полученные библиотеки могут быть подвергнуты скринингу на предмет связывания с неоантигеном настоящего описания, а идентифицированные связывающие вещества могут быть дополнительно охарактеризованы на предмет их специфичности с использованием известных способов. Альтернативный каркас может быть получен из белка A, в частности, его Z-домена (аффитела), ImmE7 (иммунные белки), BPTI/APPI (домены Куница), RAS-связывающего белка AF-6 (PDZ-домены), хариботоксина (токсин скорпиона), CTLA-4, Min-23 (ноттинсы), липокалина (антикалины), неокарзиностатина, фибронектинового домена, консенсусного домена с анкириновыми повторами или тиоредоксина (Skerra, A., "Alternative Non-Antibody Scaffolds for Molecular Recognition" *Curr. Opin.* Biotechnol. 18:295-304 (2005); Hosse et al., “A New Generation of Protein Display Scaffolds for Molecular Recognition,” *Protein Sci.* 15:14-27 (2006); Nicaise et al., “Affinity Transfer by CDR Grafting on a Nonimmunoglobulin Scaffold,” *Protein Sci.* 13:1882-1891 (2004); Nygren and Uhlen, “Scaffolds for Engineering Novel Binding Sites in Proteins,” *Curr. Opin. Struc. Biol.* 7:463-469 (1997).

Химерные антигенные рецепторы (CAR)

Могут быть получены CAR, которые связываются с неоантигенами яичника или комплексом неоантигена яичника и HLA, путем включения антигенсвязывающего домена, который специфически связывает неоантигены яичника или комплекс неоантигена яичника и HLA с внеклеточным доменом CAR. Car представляют собой генно-инженерные рецепторы. Эти сконструированные рецепторы могут быть легко вставлены в иммунные клетки, включая Т-клетки, и экспрессированы ими в соответствии с методиками, известными в данной области. С помощью CAR один рецептор может быть запрограммирован как на распознавание специфического антигена, так и на активацию иммунной клетки для атаки и разрушения клетки, несущей этот антиген, при связывании с этим антигеном. Если эти антигены существуют на опухолевых клетках, иммунная клетка, которая экспрессирует CAR, может нацеливаться на опухолевую клетку и уничтожать ее.

CAR, как правило, содержит внеклеточный домен, который связывается с антигеном (например, неоантигеном яичника или комплексом неоантиген яичника/HLA), необязательный линкер, трансмембранный домен и цитозольный домен, содержащий костимулирующий домен и/или сигнальный домен.

Внеклеточный домен в составе CAR может содержать любой полипептид, который специфически связывается с нужным антигеном (например, неоантигеном яичника). Внеклеточный домен может содержать scFv, часть антитела или альтернативную каркасную молекулу. CAR также могут быть сконструированы с возможностью связывания с двумя или более нужными антигенами, которые могут быть расположены в тандеме и разделены линкерными последовательностями. Например, одно или более доменных антител, антител scFv, llama VHH или других фрагментов антител, содержащих только VH, могут быть расположены в тандеме посредством линкера для обеспечения биспецифичности или мультиспецифичности к CAR.

Трансмембранный домен CAR может быть получен из трансмембранного домена CD8, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CDI la, CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), 4-1 BBL, GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD1 9, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R a, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-

6, CD49f, ITGAD, CDI Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CDI la, LFA-1, ITGAM, CDI lb, ITGAX, CDI lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD1 8, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Lyl08), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и/или NKG2C.

Внутриклеточный костимулирующий домен CAR может быть получен из внутриклеточных доменов одной или более костимулирующих молекул. Костимулирующие молекулы хорошо известны как молекулы клеточной поверхности, отличные от антигенных рецепторов или Fc-рецепторов, которые обеспечивают второй сигнал, необходимый для эффективной активации и функционирования Т-лимфоцитов при связывании с антигеном. Примерами костимулирующих доменов, которые можно использовать в CAR, являются внутриклеточные домены 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM, BTLA, GITR, CD226, HVEM и ZAP70.

Внутриклеточный сигнальный домен CAR может быть получен из сигнальных доменов, например, CD3ζ, CD3ε, CD22, CD79a, CD66d, CD39 DAP10, DAP12, гамма-цепи рецептора I Fc (FCER1G), FcR β, CD3δ, CD3γ, CD5, CD226 или CD79B. «Внутриклеточный сигнальный домен» относится к части полипептида CAR, которая участвует в передаче сообщения об эффективном связывании CAR с целевым антигеном во внутреннюю часть иммунной эффекторной клетки для запуска функции эффекторной клетки, например, активации, выработки цитокинов, пролиферации и цитотоксической активности, включая высвобождение цитотоксических факторов в клетку-мишень, связанную с CAR, или других клеточных ответов, запускаемых после связывания антигена с внеклеточным доменом CAR.

Необязательный линкер CAR, расположенный между внеклеточным доменом и трансмембранным доменом, может представлять собой полипептид длиной от около 2 до около 100 аминокислот. Линкер может включать в себя гибкие остатки, такие как глицин и серин, или состоять из них, так что смежные домены белка могут свободно перемещаться относительно друг друга. Можно применять более длинные линкеры, если желательно обеспечить, чтобы два смежных домена не создавали стерических помех друг для друга. Линкеры могут быть расщепляемыми или нерасщепляемыми. Примеры расщепляемых линкеров включают линкеры 2A (например, T2A), 2A-

подобные линкеры или их функциональные эквиваленты, а также их комбинации. Линкер также может быть получен из шарнирной области или части шарнирной области любого иммуноглобулина. Не имеющие ограничительного характера примеры линкеров включают часть человеческой цепи CD8α, частичный внеклеточный домен CD28, рецептор FcγRIIIa, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, шарнир Ig или его функциональный фрагмент.

Примерами CAR, которые могут быть использованы, являются, например, CAR, содержащий внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном яичника согласно настоящему описанию, трансмембранный домен CD8 и сигнальный домен CD3ζ. Другие примеры CAR содержат внеклеточный домен, который связывается с неоантигеном яичника по описанию, трансмембранный домен CD8 или CD28, костимулирующий домен CD28, 41BB или OX40 и сигнальный домен CD3ζ.

CAR получают с помощью стандартных методов молекулярной биологии. Внеклеточный домен, который связывается с нужным антигеном, может быть получен из антител или их антигенсвязывающих фрагментов, полученных с использованием технологий, описанных в настоящем документе.

Секвенирование Т-клеточных рецепторов (ТКР)

Могут быть получены ТКР, которые связываются с комплексами неоантиген яичника/HLA. ТКР могут быть идентифицированы на основании связывания Т-клеток с комплексом неоантигена яичника и HLA, выделения Т-клетки и секвенирования ТКР, экспрессированного в Т-клетках. Идентифицированные ТКР могут быть идентифицированы из αβ Т-клеток или γδ Т-клеток. Идентифицированные ТКР могут быть дополнительно сконструированы для улучшения их аффинности, стабильности, растворимости и т. п. Аффинность ТКР может созревать использованием тех же технологий, что и для аффинного созревания иммуноглобулинов. ТКР могут экспрессироваться в виде растворимых ТКР, которые были стабилизированы цистеином, и они могут быть стабилизированы с помощью инженерных мутаций на поверхности взаимодействия α/β, например, G192R в α-цепи и R208G в β-цепи. ТКР также можно стабилизировать путем конструирования цистеиновых остатков, которые образуют дисульфидные связи в константный домен ТКР, путем введения мутаций в гидрофобное ядро, например, в положениях 11, 13, 19, 21, 53, 76, 89, 91 или 94 α-цепи, использования перестановки доменов, включая перестановки между V-доменами

α и β цепи, трансмембранными доменами или константными доменами, как описано в US7329731, US7871817B2, US7569664, US9133264, US9624292, US20120252742A1, US2016/0130319, EP3215164A1, EP3286210A1, WO2017091905A1 или US9884075.

Клетки, экспрессирующие CAR или TKP в соответствии с настоящим описанием

Клетки, экспрессирующие CAR или TKP, которые специфически связываются с неоантигенами яичника комплексов неоантиген яичника/HLA настоящего описания, входят в объем настоящего описания. В настоящем описании также предложены выделенные клетки, содержащие CAR по настоящему описанию или TKP по настоящему описанию. В некоторых вариантах осуществления выделенные клетки трансдуцируют CAR или TKP по настоящему описанию, что приводит к конститутивной экспрессии CAR или TKP по настоящему описанию на поверхности клетки. Клетки, экспрессирующие CAR или TKP по настоящему описанию, могут быть дополнительно сконструированы с возможностью экспрессии одной или более костимулирующих молекул. Примерами костимулирующих молекул являются CD28, ICOS, CBET, GITR, 4-1BB и OX40. Клетки, экспрессирующие CAR или TKP по настоящему описанию, могут быть дополнительно сконструированы таким образом, чтобы продуцировать один или более цитокинов или хемокинов или провоспалительных медиаторов, таких как TNFα, IFNγ, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 или IL-21. Клетки могут иметь свой эндогенный локус TKP и/или инактивированный локус HLA с использованием известных технологий редактирования генов. В некоторых вариантах осуществления клетка, содержащая CAR или TKP по настоящему описанию, представляет собой Т-клетку, естественную киллерную (NK) клетку, цитотоксический Т-лимфоцит (CTL), регуляторную Т-клетку (Treg), эмбриональную стволовую клетку человека, лимфоидную клетку-предшественник, клетку-предшественник Т-клеток, плюрипотентную стволовую клетку или индуцированную плюрипотентную стволовую клетку (iPSC), которые могут дифференцироваться в лимфоидные клетки.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR или TKP по настоящему описанию, представляет собой Т-клетку. Т-клетка может представлять собой любую Т-клетку, такую как культивированная Т-клетка, например первичная Т-клетка или Т-клетка из культивированной Т-клеточной линии, например, Jurkat, SupT1 и т. д., или Т-клетку, полученную от млекопитающего. При получении от

млекопитающего Т-клетку можно получить из любого источника, включая костный мозг, кровь, лимфатический узел, тимус или другие ткани или жидкости. Т-клетки также могут быть обогащенными или очищенными. Т-клетка может представлять собой Т-клетку человека. Т-клетка может представлять собой Т-клетку, выделенную из человека. Т-клетка может относиться к любому типу Т-клеток и может относиться к любому этапу развития, включая двойные положительные $CD4^+CD8^+$ Т-клетки , $CD8^+$ Т-клетки (например, цитотоксические Т-клетки), хелперные $CD4^+$ Т-клетки, например Th1 и Th2, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), лейкоциты периферической крови (PBL), инфильтрирующие опухоль клетки, Т-клетки памяти, интактные Т-клетки и т. п. Т-клетка может представлять собой $CD8^+$ Т-клетку или $CD4^+$ Т-клетку. Т-клетка может представлять собой αβ Т-клетку или γδ Т-клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой NK-клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой αβ Т-клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой γδ Т-клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой CTL.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой человеческую эмбриональную стволовую клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой лимфоидную клетку-предшественник.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или ТКР по настоящему описанию, представляет собой плюрипотентную стволовую клетку.

В некоторых вариантах осуществления выделенная клетка, содержащая CAR по настоящему описанию или TKP по настоящему описанию, представляет собой индуцированную плюрипотентную стволовую клетку (iPSC).

Клетки по настоящему описанию могут быть получены путем введения лентивирусного вектора, содержащего необходимый CAR или TKP, в клетки с использованием известных способов. Клетки по настоящему описанию способны реплицироваться *in vivo*, что приводит к длительной персистенции, которая может приводить к устойчивому контролю опухоли.

Конъюгаты с цитотоксическими агентами, лекарственными препаратами, выявляемыми метками и т. п.

Полипептиды, гетерологичный полипептид и связывающие их белковые молекулы могут быть конъюгированы с цитотоксическим агентом, терапевтическими средствами, обнаруживаемыми метками и т. п. В данном документе эти молекулы называются иммуноконъюгатами. Иммуноконъюгаты, содержащие неоантигены яичника, можно использовать для обнаружения, доставки полезной нагрузки или уничтожения клеток, экспрессирующих молекулу HLA, которая связывается с неоантигеном яичника. Иммуноконъюгаты, содержащие антитела, антигенсвязывающие фрагменты или альтернативные каркасы, которые специфически связываются с неоантигеном яичника или комплексом неоантиген яичника/HLA, можно использовать для обнаружения, доставки полезной нагрузки или уничтожения клеток, которые экспрессируют неоантиген яичника на своей поверхности в контексте, или более крупном белке, или в комплексе с HLA, или обнаружения внутриклеточных неоантигенов яичника после лизиса клеток.

В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат содержит выявляемую метку.

В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат дополнительно содержит цитотоксический агент.

В некоторых вариантах осуществления иммуноконъюгат содержит терапевтическое средство.

Обнаруживаемая метка включает в себя композиции, которые можно визуализировать посредством спектроскопических, фотохимических, биохимических, иммунохимических или химических средств. Выявляемые метки могут также включать цитотоксические агенты, цитотоксические агенты могут включать выявляемые метки.

Примеры выявляемых меток включают радиоактивные изотопы, магнитные гранулы, металлические гранулы, коллоидные частицы, флуоресцентные красители, электроноплотные реагенты, ферменты (например, широко используемые в иммуноферментном анализе (ИФА)), биотин, дигоксигенин, гаптены, люминисцентные молекулы, хемилюминесцентные молекулы, флуорохромы, флуорофоры, гасящие флуоресценцию агенты, цветные молекулы, радиоактивные изотопы, сцинтиллирующие средства, авидин, стрептавидин, протеин A, протеин G, антитела или их фрагменты, полигистидин, Ni^{2+}, Flag-теги, myc-теги, тяжелые металлы, ферменты, щелочную фосфатазу, пероксидазу, люциферазу, доноры/акцепторы электронов, сложные эфиры акридиния и колориметрические субстраты.

Выявляемая метка может испускать сигнал спонтанно, например, когда выявляемая метка представляет собой радиоактивный изотоп. В других случаях выявляемая метка испускает сигнал в результате стимуляции внешним полем.

Примерами радиоактивных изотопов могут быть γ-излучающие, Оже-электрон-излучающие, β-излучающие, альфа-излучающие или позитрон-излучающие радиоактивные изотопы. к примерам радиоактивных изотопов относятся ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{19}F, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{60}Co, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{75}Br, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{90}Sr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{115}In, $^{123}1$, $^{124}1$, ^{125}I, $^{131}1$, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac и ^{227}Ac.

К примерам атомов металлов относятся металлы с атомным номером более 20, например атомы кальция, атомы скандия, атомы титана, атомы ванадия, атомы хрома, атомы марганца, атомы железа, атомы кобальта, атомы никеля, атомы меди, атомы цинка, атомы галлия, атомы германия, атомы мышьяка, атомы селена, атомы брома, атомы криптона, атомы рубидия, атомы стронция, атомы иттрия, атомы циркония, атомы ниобия, атомы молибдена, атомы технеция, атомы рутения, атомы родия, атомы палладия, атомы серебра, атомы кадмия, атомы индия, атомы олова, атомы сурьмы, атомы теллура, атомы йода, атомы ксенона, атомы цезия, атомы бария, атомы лантана, атомы гафния, атомы тантала, атомы вольфрама, атомы рения, атомы осмия, атомы иридия, атомы платины, атомы золота, атомы ртути, атомы таллия, атомы свинца, атомы висмута, атомы франция, атомы радия, атомы актиния, атомы церия, атомы празеодима, атомы неодима, атомы прометия, атомы самария, атомы европия, атомы гадолиния, атомы тербия, атомы диспрозия, атомы гольмия, атомы эрбия, атомы туллия, атомы иттербия, атомы лютеция, атомы тория, атомы протактиния, атомы урана, атомы нептуния, атомы плутония, атомы америция, атомы кюрия, атомы

берклия, атомы калифорния, атомы эйнштейния, атомы фермия, атомы менделевия, атомы нобелия или атомы лоуренсия.

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой щелочноземельные металлы с атомным номером более двадцати.

В некоторых вариантах осуществления атомы металлов могут представлять собой лантаниды.

В некоторых вариантах осуществления атомы металлов могут представлять собой актиниды.

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой переходные металлы.

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой постпереходные металлы.

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой атомы золота, атомы висмута, атомы тантала и атомы гадолиния.

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой металлы с атомным номером от 53 (т. е. йод) до 83 (т. е. Висмут).

В некоторых вариантах осуществления атомы металла могут представлять собой атомы, приемлемые для магнитно-резонансной томографии.

Атомы металлов могут представлять собой ионы металлов со степенью окисления +1, +2, +3, например Ba^{2+}, Bi^{3+}, Cs^{+}, Ca^{2+}, Cr^{2+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Cu^{+}, Cu^{2+}, Cu^{3+}, Ga^{3+}, Gd^{3+}, Au^{+}, Au^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, F^{3+}, Pb^{2+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Ag^{+}, Sr^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+} и Zn^{2+}. Атомы металлов могут включать оксид металла, такой как оксид железа, оксид марганца или оксид гадолиния.

Приемлемые красители включают любые коммерчески доступные красители, такие как, например, 5(6)-карбоксифлуоресцеин, малеимид IRDye 680RD или IRDye 800CW, красители на основе комплекса рутений/полипиридил и т. п.

К приемлемым флуорофорам относятся флуоресцеин изотиоцианат (FITC), флуоресцеин тиосемикарбазид, родамин, Texas Red, красители CyDye (например, Cy3, Cy5, Cy5.5), красители Alexa Fluor (например, Alexa488, Alexa555, Alexa594; Alexa647), флуоресцентные красители ближнего ИК-диапазона (NIR) (700-900 нм) и карбоцианиновые и аминостирильные красители.

Иммуноконъюгаты, содержащие выявляемую метку, можно использовать в качестве агента для визуализации.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой химиотерапевтический препарат, лекарственное средство, ингибирующий рост агент, токсин (например, токсин бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения, обладающий ферментативной активностью, или его фрагменты) или радиоактивный изотоп (т. е. радиоактивный конъюгат).

В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой дауномицин, доксорубицин, метотрексат, виндезин, бактериальные токсины, такие как дифтерийный токсин, рицин, гелданамицин, мейтансиноиды или калихеамицин. Цитотоксический агент может индуцировать цитотоксический и цитостатический эффекты посредством механизмов, включающих связывание с тубулином, связывание с ДНК или ингибирование топоизомеразы.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой токсин с ферментативной активностью, такой как А-цепь дифтерийного токсина, несвязывающие активные фрагменты дифтерийного токсина, А-цепь экзотоксина (из *Pseudomonas aeruginosa*), А-цепь рицина, А-цепь абрина, А-цепь модецина, альфа-сарцин, белки *Aleurites fordii*, диантиновые белки, белки *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII и PAP-S), ингибитор *momordica charantia*, курцин, кротин, ингибитор *sapaonaria officinali*, гелонин, митогеллин, рестриктоцин, феномицин, эномицин и трикотецены.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой радионуклид, такой как ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y и ^{186}Re.

В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой долостатины или пептидные аналоги и производные долостатина, ауристатин или монометилауристатин фенилаланин. Примеры молекул описаны в патентах США № 5635483 и 5780588. Показано, что долостатины и ауристатины блокируют динамику микротрубочек, гидролиз ГТФ и деление ядра и клетки (Woyke et al (2001) Antimicrob Agents and Chemother. 45(12):3580–3584) и обладают противораковой и противогрибковой активностью. Функциональная группа лекарственного препарата долостатина или ауристатина может быть присоединена к антителу по изобретению, посредством N (амино) конца или с (карбоксильного) конца функциональной группы пептидного лекарственного средства (WO02/088172) или посредством любого цистеина, искусственно внедренного в антитело.

Иммуноконъюгаты можно получать, используя известные методы.

В некоторых вариантах осуществления выявляемая метка находится в комплексе с хелатирующим агентом.

Выявляемая метка, цитотоксический агент или терапевтическое средство могут быть связаны непосредственно или опосредованно через линкер с полипептидами, гетерологичными полипептидами или белковыми молекулами, которые связываются с полипептидами или гетерологичными полипептидами. Подходящие линкеры известны в данной области техники и включают, например, простетические группы, нефенольные линкеры (производные N-сукцинимидилбензоатов; додекарборат), хелатирующие группы как макролитических, так и ациклических хелаторов, например производные 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10,-тетрауксусной кислоты (DOTA), производные диэтилентриаминпентауксусной кислоты (DTPA), производные S-2-(4-изотиоцианатобензил)-1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусной кислоты (NOTA) и производные 1,4,8,11-тетраазациклододекан-1,4,8,11-тетрауксусной кислоты (TETA), N-сукцинимидил-3-(2-пиридилдитиол) пропионат (SPDP), иминотиолан (IT), дифункциональные производные сложных имидоэфиров (такие как диметиладипимидат HCl), активные сложные эфиры (такие как дисукцинимидил суберат), альдегиды (такие как глутаральдегид), бис-азидные соединения (такие как бис-(п-азидобензоил)гександиамин), производные бис-диазония (такие как бис-(п-диазонийбензоил)этилендиамин), диизоцианаты (такие как толуол 2,6-диизоцианат) и бис-активные фтористые соединения (такие как 1,5-дифтор-2,4-динитробензол) и другие хелатирующие группы. Подходящие пептидные линкеры хорошо известны.

Способы лечения, применения и введения любой из композиций по настоящему документу

В данном документе предусмотрены способы лечения субъекта композициями, раскрытыми в данном документе. Предусмотренные в данном документе способы включают введение композиции, содержащей любые полинуклеотиды, полипептиды, векторы и композиции по настоящему изобретению. Композицию, содержащую полинуклеотиды, полипептиды, векторы, рекомбинантные вирусы и схемы введения по настоящему изобретению, можно использовать для лечения, предупреждения или снижения риска клинического состояния.

В некоторых вариантах осуществления клиническое состояние представляет собой рак яичника.

Предполагается, что термин «рак яичника» включает все типы раковых образований в яичнике или онкогенные процессы, метастатические ткани или

злокачественно трансформированные клетки, ткани или органы независимо от типа гистопатологии или стадии инвазивности.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой аденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой метастатический рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак яичника метастазировал в таз, фаллопиевы трубы, мочевой пузырь, прямую кишку, матку, слизистую оболочку брюшной полости, брюшную полость, лимфатические узлы, печень, легкие, селезенку, кожу, головной мозг или кости или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника, герминогенный рак яичника, стромально-клеточный рак яичника или мелкоклеточную карциному или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника 1 стадии. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника 2 стадии. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника 3 стадии. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой рак яичника 4 стадии.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой эпителиальный рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой рецидивирующий или рефрактерный рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой резистентный к платине рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника чувствителен к химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления рак яичника нечувствителен к химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не проходил лечение.

В некоторых вариантах осуществления субъект перенес хирургическое вмешательство.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта повышен уровень ракового антигена 125 (CA 125). CA 125 повышен у субъекта, когда его уровень обычно составляет около не менее 35 ЕД/мл. Уровни CA 125 также можно сравнить с послеоперационными уровнями.

В настоящем документе представлены способы лечения, предотвращения или снижения риска рака яичника у субъекта, включающие введение различных композиций согласно настоящему изобретению, которые можно использовать для введения субъекту неоантигенов рака яичника согласно настоящему изобретению, например, полинуклеотиды, гетерологичные полинуклеотиды, полипептиды, гетерологичные полипептиды, векторы, рекомбинантные вирусы и вакцины согласно настоящему изобретению. Кроме того, белковые молекулы, которые связывают неоантигены рака яичника согласно настоящему изобретению, можно использовать в способах согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложены способы индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающие введение различных композиций согласно настоящему изобретению, которые можно использовать для введения субъекту неоантигенов рака яичника согласно настоящему изобретению, например, полинуклеотидов, гетерологичных полинуклеотидов, полипептидов, гетерологичных полипептидов, векторов, рекомбинантных вирусов и вакцин согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления неоантигены рака яичника, определенные в настоящем документе, присутствуют с частотой по меньшей мере около 1% или более, около 2% или более, около 3% или более, около 4% или более, около 5% или более, около 6% или более, около 7% или более, около 8% или более, около 9% или более, около 10% или более, около 11% или более, около 12% или более, около 13% или более, около 14% или более, около 15% или более, около 16% или более, около 17% или более, около 18% или более, около 19% или более, около 20% или более, около 21% или более, около 22% или более, около 23% или более, около 24% или более, около 25% или более, около 26% или более, около 27% или более, около 28% или более, около 29% или более, около 30% или более, около 35% или более, около 40% или более, около 45% или более, около 50% или более, около 55% или более, около 60% или более, около 65% или более или около 70% или более у популяции субъектов, страдающих раком яичника.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, любой из композиций, раскрытых в настоящем документе, и при этом введение включает одно или более введений композиции. В некоторых вариантах осуществления рак яичника выбран из

эпителиального рака яичника, герминогенного рака яичника, стромально-клеточного рака яичника, мелкоклеточного рака яичника, рецидивирующего или рефрактерного рака яичника, резистентного к платине рака яичника, рака яичника 1-й стадии, рака яичника 2-й стадии, рака яичника 3-й стадии и рака яичника 4-й стадии,

В некоторых вариантах осуществления способ индукции иммунного ответа включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, любой из композиций, раскрытых в настоящем документе, и при этом введение включает одно или более введений композиции.

В любом из описанных в данном документе способов композиция, которую вводят субъекту, может содержать рекомбинантный вирус, выбранный из аденовируса, альфавируса, поксвируса, аденоассоциированного вируса, ретровируса, или может содержать самореплицирующуюся РНК или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления рекомбинантный вирус содержит неоантигены рака яичника согласно настоящему изобретению, например, полинуклеотиды, гетерологичные полинуклеотиды, полипептиды, гетерологичные полипептиды и векторы согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления вирус или рекомбинантный вирус выбирают из Ad26, MVA, GAd20 и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит rAd26 в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит rMVA в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит rGAd в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит rGAd20 в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит rCh20 в соответствии с настоящим описанием.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит самореплицирующуюся РНК в соответствии с настоящим описанием.

Второе введение

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы включают одно или несколько введений композиций, представленных в изобретении. Например, способ включает первое введение, за которым следует второе введение, с периодом времени между двумя введениями.

В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение могут включать одинаковые или разные композиции. Например, первое введение может включать композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой полипептид по настоящему изобретению, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе введение может включать композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов согласно настоящему раскрытию, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение осуществляют один раз в жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение осуществляют два или более раз в течение жизни субъекта.

В некоторых вариантах осуществления период времени между первым введением и вторым введением составляет от около 1 недели до около 2 недель, от около 1 недели до около 4 недель, от около 1 недели до около 6 недель, от около 1 недели до около 8 недель, от около 1 недели до около 12 недель, от около 1 недели до около 20 недель, от около 1 недели до около 24 недель или от около 1 недели до около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между первым введением и вторым введением составляет около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель, около 18 недель, около 19 недель, около 20 недель, около 21 недель, около 22 недель, около 23 недель, около 24 недель, около 25 недель, около 26 недель, около 27 недель, около 28 недель, около 29 недель, около 30 недель, около 31 недель, около 32 недель, около 33 недель, около 34 недель, около 35 недели, около 36 недель, около 37 недель, около 38 недель, около 39 недель,

около 40 недель, около 41 недели, около 42 недель, около 43 недель, около 44 недель, около 45 недель, около 46 недель, около 47 недель, около 48 недель, около 49 недель, около 50 недель, около 51 недели или около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между первым введением и вторым введением составляет около 2 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между первым введением и вторым введением составляет около 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение составляют цикл, и схема лечения может включать два или более циклов, причем каждый цикл разнесен на около 1 месяц, на около 2 месяца, на около 3 месяца, на около 4 месяца, на около 5 месяцев, на около 6 месяцев, на около 7 месяцев, на около 8 месяцев, на около 9 месяцев, на около 10 месяцев, на около 11 месяцев или на около 12 месяцев.

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в данном документе вариантов осуществления данного изобретения. Целью примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение могут включать любую комбинацию рекомбинантного вируса или самореплицирующейся молекулы РНК, представленных в таблице 1, содержащих полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, или любую их комбинацию.

Таблица 1. Состав рекомбинантного вируса и самореплицирующейся молекулы РНК при первом и втором введении

Первое введение	**Второе введение**
Ad26	MVA
Ad26	GAd20
Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК
Ad26	Ad26
MVA	Ad26
MVA	GAd20
MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК

Первое введение	**Второе введение**
MVA	MVA
GAd20	Ad26
GAd20	MVA
GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК
GAd20	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26
Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA
Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК

В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение могут включать полинуклеотид, кодирующий любой полипептид согласно настоящему изобретению или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение могут включать полинуклеотид, кодирующий любой полипептид, выбранный из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления первое введение и второе введение могут включать полинуклеотид, кодирующий два или более тандемных повтора любых полипептидов согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления первое и второе введение могут включать отдельный рекомбинантный вирус.

В некоторых вариантах осуществления первое и второе введение включают рекомбинантный вирус, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид с отличной аминокислотной последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления способ индукции иммунного ответа или способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включает цикл лечения, при этом каждый цикл включает следующее:

первое введение, включающее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, или их комбинацию, причем вирус или рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20; и

второе введение, включающее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой полипептид по настоящему изобретению, или их комбинацию, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20.

Третье введение

В некоторых вариантах осуществления любой из способов, раскрытых в данном документе, может дополнительно включать третье введение. Например, способ может включать первое введение, второе введение, за которым следует третье введение, с периодом времени между каждым введением.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение и третье введение могут содержать одинаковые или разные композиции. Например, первое введение может включать композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любые полипептиды в композиции, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления второе введение может включать рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов композиции или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления третье введение может включать композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов в композиции, или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение и третье введение включают композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из

Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе или третье введение включает полинуклеотид, кодирующий два или более тандемных повтора любых полипептидов согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе или третье введение может включать отдельный рекомбинантный вирус.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе или третье введение может включать рекомбинантный вирус, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид с отличной аминокислотной последовательностью.

Например, первое введение может включать полинуклеотид, кодирующий один или несколько полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления второе введение может включать полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их комбинацию.
В некоторых вариантах осуществления третье введение может включать полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181,

183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение и третье введение вводят один раз в течение жизни субъекта. В некоторых вариантах осуществления первое, второе и третье введение вводят два или более раз в течение жизни субъекта.

В некоторых вариантах осуществления период времени между вторым введением и третьим введением составляет от около 1 недели до около 2 недель, от около 1 недели до около 4 недель, от около 1 недели до около 6 недель, от около 1 недели до около 8 недель, от около 1 недели до около 12 недель, от около 1 недели до около 20 недель, от около 1 недели до около 24 недель или от около 1 недели до около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между вторым введением и третьим введением составляет около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель, около 18 недель, около 19 недель, около 20 недель, около 21 недель, около 22 недель, около 23 недель, около 24 недель, около 25 недель, около 26 недель, около 27 недель, около 28 недель, около 29 недель, около 30 недель, около 31 недель, около 32 недель, около 33 недель, около 34 недель, около 35 недели, около 36 недель, около 37 недель, около 38 недель, около 39 недель, около 40 недель, около 41 недели, около 42 недель, около 43 недель, около 44 недель, около 45 недель, около 46 недель, около 47 недель, около 48 недель, около 49 недель, около 50 недель, около 51 недели или около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между вторым введением и третьим введением составляет около 6 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между вторым введением и третьим введением составляет около 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение и третье введение вместе составляют цикл, и схема лечения может включать два или более циклов, причем каждый цикл разнесен на около 1 месяц, на около 2 месяца, на около 3 месяца, на около 4 месяца, на около 5 месяцев, на около 6 месяцев, на около 7

месяцев, на около 8 месяцев, на около 9 месяцев, на около 10 месяцев, на около 11 месяцев или на около 12 месяцев.

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в данном документе вариантов осуществления. Первое, второе и третье введение, используемые в способах, описанных в данном документе, могут включать любую комбинацию эпитопов и композиций, представленных в таблице 2.

Таблица 2. Композиция рекомбинантного вируса и самореплицирующейся молекулы РНК при первом, втором и третьем введении

Первое введение	**Второе введение**	**Третье введение**
Ad26	Ad26	Ad26
Ad26	Ad26	MVA
Ad26	Ad26	GAd20
Ad26	Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК
Ad26	MVA	Ad26
Ad26	MVA	MVA
Ad26	MVA	GAd20
Ad26	MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК
Ad26	GAd20	Ad26
Ad26	GAd20	MVA
Ad26	GAd20	GAd20
Ad26	GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК
Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26
Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA
Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20

Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК
MVA	Ad26	Ad26
MVA	Ad26	MVA
MVA	Ad26	GAd20
MVA	Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК
MVA	MVA	Ad26
MVA	MVA	MVA
MVA	MVA	GAd20
MVA	MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК
MVA	GAd20	Ad26
MVA	GAd20	MVA
MVA	GAd20	GAd20
MVA	GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК
MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26
MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA
MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20
MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК
GAd20	Ad26	Ad26
GAd20	Ad26	MVA
GAd20	Ad26	GAd20
GAd20	Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК
GAd20	MVA	Ad26
GAd20	MVA	MVA

GAd20	MVA	GAd20
GAd20	MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК
GAd20	GAd20	Ad26
GAd20	GAd20	MVA
GAd20	GAd20	GAd20
GAd20	GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК
GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26
GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA
GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20
GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК
Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26	Ad26
Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26	MVA
Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26	Самореплицирующаяся молекула РНК
Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA	Ad26
Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA	MVA
Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA	Самореплицирующаяся молекула РНК
Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20	Ad26

Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20	MVA
Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20	Самореплицирующаяся молекула РНК
Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК	Ad26
Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК	MVA
Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК	GAd20
Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК	Самореплицирующаяся молекула РНК

В некоторых вариантах осуществления способ индукции иммунного ответа или способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включает цикл лечения, при этом каждый цикл включает следующее:

первое введение, включающее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20; и

второе введение, включающее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20; и

третье введение, включающее третью композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20;

Четвертое введение

В некоторых вариантах осуществления любой из способов, раскрытых в данном документе, может дополнительно включать четвертое введение. Например, способ может включать первое введение, второе введение, третье введение и четвертое введение с периодом времени между каждым введением. В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение, третье введение и четвертое введение могут включать одинаковые или разные композиции.

Например, четвертое введение может включать композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, кодирующую один или более полипептидов согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение, третье введение и четвертое введение включают композицию, содержащую рекомбинантный вирус, выбранный из Ad26, GAd20 или MVA, или молекулу самореплицирующейся РНК, кодирующую один или несколько полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 и 375, их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе, третье или четвертое введение включает полинуклеотид, кодирующий два или более тандемных повтора любых полипептидов согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе, третье или четвертое введение может включать отдельный рекомбинантный вирус.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе, третье или четвертое введение могут включать рекомбинантный вирус, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид с отличной аминокислотной последовательностью.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение, третье введение и четвертое введение осуществляют один раз в течение жизни субъекта.

В некоторых вариантах осуществления первое, второе, третье и четвертое введение вводят два или более раз в течение жизни субъекта.

В некоторых вариантах осуществления период времени между третьем введением и четвертым введением составляет от около 1 недели до около 2 недель, от около 1 недели до около 4 недель, от около 1 недели до около 6 недель, от около 1 недели до около 8 недель, от около 1 недели до около 12 недель, от около 1 недели до около 20 недель, от около 1 недели до около 24 недель или от около 1 недели до около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между третьим введением и четвертым введением составляет около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 5 недель, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель, около 11 недель, около 12 недель, около 13 недель, около 14 недель, около 15 недель, около 16 недель, около 17 недель, около 18 недель, около 19 недель, около 20 недель, около 21 недель, около 22 недель, около 23 недель, около 24 недель, около 25 недель, около 26 недель, около 27 недель, около 28 недель, около 29 недель, около 30 недель, около 31 недель, около 32 недель, около 33 недель, около 34 недель, около 35 недели, около 36 недель, около 37 недель, около 38 недель, около 39 недель, около 40 недель, около 41 недели, около 42 недель, около 43 недель, около 44 недель, около 45 недель, около 46 недель, около 47 недель, около 48 недель, около 49 недель, около 50 недель, около 51 недели или около 52 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между третьим введением и четвертым введением составляет около 4 недель.

В некоторых вариантах осуществления период времени между третьим введением и четвертым введением составляет около 8 недель.

В некоторых вариантах осуществления первое введение, второе введение, третье введение и четвертое введение вместе составляют цикл, и схема лечения может включать два или более циклов, причем каждый цикл разнесен на около 1 месяц, на около 2 месяца, на около 3 месяца, на около 4 месяца, на около 5 месяцев, на около 6 месяцев, на около 7 месяцев, на около 8 месяцев, на около 9 месяцев, на около 10 месяцев, на около 11 месяцев или на около 12 месяцев.

В некоторых вариантах осуществления способ индукции иммунного ответа или способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включает цикл лечения, при этом каждый цикл включает следующее:

первое введение, включающее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20; и

второе введение, включающее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20; и

третье введение, включающее третью композицию, содержащую рекомбинантный вирус или самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов по настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20 или самореплицирующейся молекулы РНК; и

четвертое введение, включающее четвертую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов согласно настоящему изобретению, причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA, GAd20.

Введение поддерживающей терапии

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту композиции через равные промежутки времени в течение циклов лечения и может продолжаться даже после окончания циклов лечения. Например, композицию можно вводить субъекту каждый месяц в течение схемы лечения и можно продолжать в течение дополнительных 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления композицию можно вводить между двумя циклами лечения.
В некоторых вариантах осуществления композиция может представлять собой любую из композиций, раскрытых в данном документе, например, композицию, содержащую вектор, выбранный из вектора Ad26, вектора GAd20, вектора MVA или самореплицирующейся молекулы РНК, кодирующей последовательности эпитопа.

Доза и способ введения

Композиции по настоящему изобретению можно вводить субъекту различными путями, такими как подкожный, местный, пероральный и внутримышечный. Введение

композиций можно осуществлять перорально или парентерально. Способы парентеральной доставки включают местное, внутриартериальное (непосредственно в ткань), внутримышечное, внутрикожное, подкожное, интрамедуллярное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутривенное, внутрибрюшинное или интраназальное введение. Настоящее изобретение также имеет целью обеспечение подходящих местных, пероральных, системных и парентеральных составов для применения в способах профилактики и лечения.

В некоторых вариантах осуществления внутримышечное введение вакцины может быть выполнено с помощью иглы. Альтернативным вариантом является применение инъекционного устройства без иглы для введения композиции (с использованием, например, BiojectorTM) или сублимированного порошка композиции агента.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в пораженное место композиция вакцины может находиться в форме приемлемого для парентерального введения водного раствора, который не содержит пирогенов и имеет приемлемый pH, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области легко могут получить приемлемые растворы, используя, например, изотонические несущие среды, такие как инъекционный раствор хлорида натрия, инъекционный раствор Рингера, инъекционный лактатный раствор Рингера. При необходимости можно включить консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки. Можно также использовать состав с медленным высвобождением.

Как правило, введение будет иметь профилактическую цель формирования иммунного ответа против неоантигенов яичника до развития симптомов рака яичника.

Композиции по настоящему описанию вводят субъекту, что приводит к иммунному ответу у субъекта. Количество вакцины или композиции, способное индуцировать обнаруживаемый иммунный ответ, определяют как «иммунологически эффективную дозу». Композиции по настоящему описанию могут индуцировать гуморальный, а также клеточно-опосредованный иммунный ответ. В типичном варианте осуществления иммунный ответ представляет собой защитный иммунный ответ.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предотвращения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более вакцин согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, предотвращения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включают введение субъекту терапевтически эффективного количества одной или более композиций согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления способ создания иммунного ответа у субъекта включает введение субъекту иммунологически терапевтически эффективного количества одной или более композиций согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения, предотвращения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта включает введение субъекту терапевтически эффективного количества вакцины или композиции, содержащей полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, тем самым излечивая, предупреждая, снижая риск возникновения или отсрочивая возникновение рака яичника у субъекта, при этом введение включает одно или более введений композиции.

В любом из описанных в данном документе способов композиция, которую вводят субъекту, может содержать рекомбинантный вирус, выбранный из аденовируса, альфавируса, поксвируса, аденоассоциированного вируса, ретровируса, или может содержать самореплицирующуюся РНК или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта подозревают рак яичника или подозревают его развитие.

Фактическое вводимое количество, а также скорость и динамика введения будут зависеть от характера и тяжести объекта лечения. Назначения лечения, например, решение о дозировке и т.д., находятся в пределах ответственности врачей общей практики и других медицинских специалистов и, как правило, учитывают расстройство, подлежащее лечению, состояние конкретного пациента, место доставки, способ введения и другие известные медработникам факторы.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие рекомбинантный аденовирус, вводят в дозе от около $1x10^4$ IFU (инфекционных единиц)

до около $1x10^{12}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{11}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{10}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{9}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{8}$ IFU на дозу или от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{6}$ IFU на дозу.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие рекомбинантный аденовирус, вводят в дозе от около $1x10^{6}$ VP (вирусные частицы) до около $1x10^{14}$ VP на дозу, от около $1x10^{6}$ VP до около $1x10^{12}$ VP на дозу, от около $1x10^{6}$ VP до около $1x10^{10}$ VP на дозу, от около $1x10^{6}$ VP до около $1x10^{8}$ VP на дозу или от около $1x10^{6}$ VP до около $1x10^{7}$ VP на дозу.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус Ad26, вводят в дозе около $1x10^{10}$ IFU. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус Ad26, вводят в дозе около $1x10^{11}$ IFU. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус Ad26, вводят в дозе около $1x10^{10}$ VP. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус Ad26, вводят в дозе около $1x10^{11}$ VP.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус GAd20, вводят в дозе около $1x10^{8}$ IFU. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус GAd20, вводят в дозе около $1x10^{10}$ IFU. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус GAd20, вводят в дозе около $1x10^{10}$ VP. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус GAd20, вводят в дозе около $1x10^{11}$ VP.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие рекомбинантный поксвирус, вводят в дозе от около $1x10^{4}$ IFU (инфекционных единиц) до около $1x10^{12}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{11}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{10}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{9}$ IFU на дозу, от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{8}$ IFU на дозу или от около $1x10^{4}$ IFU до около $1x10^{6}$ IFU на дозу.

В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус MVA, вводят в дозе около $1x10^{8}$ IFU. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую рекомбинантный вирус MVA, вводят в дозе около $1x10^{10}$ IFU.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие самореплицирующуюся молекулу РНК, вводят в дозе от около 1 микрограмма до около 100 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 90 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 80 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 70 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 60 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 50 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 40 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 30 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 20 микрограмм, от около 1 микрограмма до около 10 микрограмм или от около 1 микрограмма до около 5 микрограмм самореплицирующейся молекулы РНК.

В одном примере схемы лечения композицию, содержащую аденовирус, вводят (например, внутримышечно) в объеме от приблизительно 100 мкл до приблизительно 10 мл, содержащем концентрации от приблизительно 10^4 до 10^{12} вирусных частиц/мл. Аденовирусный вектор может вводиться в объеме от 0,25 до 1,0 мл, например, в объеме 0,5 мл.

Аденовирус можно вводить человеку в количестве от около 10^9 до около 10^{12} вирусных частиц (VP) во время одного введения, более типично в количестве от около 10^{10} до около 10^{12} VP.

В одном иллюстративном режиме композицию, содержащую вирус rMVA по настоящему изобретению, вводят (например, внутримышечно) в объеме от примерно 100 мкл до примерно 10 мл физиологического раствора, содержащего дозу от около $1x10^7$ $TCID_{50}$ до $1x10^9$ $TCID_{50}$ (50% -ная инфекционная доза для культуры ткани) или Inf.U. (инфекционная единица). Вирус rMVA можно вводить в объеме в диапазоне от 0,25 до 1,0 мл. Композиции можно вводить два или более раз, через недели или месяцы после первого введения первой композиции, например через от около 1 или 2 недель, или 3 недель, или 4 недель, или 6 недель, или 8 недель, или 12 недель, или 16 недель, или 20 недель, или 24 недель, или 28 недель, или 32 недель, или от одного до двух лет после введения первой композиции. Дополнительные введения композиций можно осуществлять через от 6 недель до 5 лет после стадии бустирования (b), например через 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 недель, или 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев, или 2, 3, 4 или 5 лет после первоначальной бустирующей инокуляции. Необязательно дополнительную стадию введения (c) можно повторять один или более раз по мере необходимости.

Комбинированные терапии

Вакцины и композиции по настоящему изобретению можно использовать в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным противораковым терапевтическим средством для лечения рака яичника.

Дополнительное противораковое терапевтическое средство может представлять собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию, гормональную терапию, таргетную терапию, ингибитор контрольной точки, антибиотик, иммуностимулирующее средство или клеточную терапию или любую их комбинацию.

Хирургическое вмешательство может включать тотальную абдоминальную гистерэктомию, двустороннюю сальпингоофорэктомию, оментэктомию, визуализацию всех поверхностей брюшины и случайную биопсию брюшины с промыванием брюшины или их комбинацию.

Типичные химиотерапевтические средства включают без ограничения платиновые средства (например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин), алкилирующие средства; нитрозомочевины; антиметаболиты; противоопухолевые антибиотики; растительные алкилоиды; таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел); гормональные средства, бусульфан, хлорамбуцил, циклофосфамид, дакарбазин, ифосфамид, мехлорэтамина гидрохлорид, мелфалан, прокарбазин, тиотепа, урациловый иприт, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин, капецитабин, цитозин арабинозид, флоксуридин, флударабин, гемцитабин, метотрексат, тиогуанин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, митомицин-С и митоксантрон, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин, паклитаксел, связанный с альбумином (наб-паклитаксел, Abraxane®), альтретамин (Hexalen®), этопозид (VP-16), иринотекан (CPT-11, Camptosar®), липосомальный доксорубицин (Doxil®), пеметрексед (Alimta®) и топотекан или их комбинацию. Примеры гормональной терапии включают агонисты рилизинг-гормона лютеинизирующего гормона (LHRH), тамоксифен и ингибиторы ароматазы FEMARA® (летрозол), ARIMIDEX® (анастрозол) и AROMASIN® (экземестан).

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства включают платиновое средство и таксан.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства включают карбоплатин и паклитаксел.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства включают цисплатин и паклитаксел.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапия включает внутривенную (в/в) химиотерапию и/или внутрибрюшинную (в/б) химиотерапию.

В некоторых вариантах осуществления химиотерапия включает высокодозовую химиотерапию. В качестве неограничивающего примера химиотерапия может включать еженедельное внутривенное введение паклитаксела с высокой дозой (например, 80 мг/м^2) в сочетании с внутривенным введением карбоплатина каждые 3 недели.

Радиационную терапию можно проводить с помощью различных способов, включая дистанционную радиационную терапию, внутреннюю радиационную терапию, облучение с имплантатом, стереотаксическую радиохирургию, системную радиационную терапию, радиотерапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию. К дистанционной радиационной терапии относятся трехмерная, конформная радиационная терапия, в которой формируется поле облучения, местное облучение (например, облучение, направленное на выбранную мишень или орган) или сфокусированное облучение. Сфокусированное облучение можно выбирать из стереотаксической радиохирургии, фракционированной стереотаксической радиохирургии или радиационной терапии с модуляцией интенсивности. В качестве источника радиации при сфокусированном облучении может использоваться пучок частиц (протоны), кобальт-60 (фотоны), линейный ускоритель (рентгеновские лучи) (например, см. WO 2012/177624). Термин «брахитерапия» относится к радиационной терапии с источником в пространственно-ограниченном радиоактивном материале, введенном в организм в или рядом с опухолью или другим местом пролиферативного заболевания ткани, и включает в себя воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивных изотопов Lu). Приемлемые источники излучения для применения при кондиционировании клеток включают в себя как твердые вещества, так и жидкости. Источник излучения может представлять собой радионуклид, такой как твердые источники I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, твердый источник I-125 или другие радионуклиды, которые испускают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивный материал также может представлять собой жидкость из любого раствора радионуклида (-ов), например, раствора I-125 или I-131, или радиоактивную жидкость, которую можно получить из взвеси малых частиц приемлемых твердых радионуклидов, таких как Au-198, Y-90, в жидкости. Радионуклид

(-ы) можно заключать в гель или в радиоактивные микросферы. Радиоактивную жидкость можно вводить в брюшину.

Таргетная терапия включает без ограничения терапию моноклональными антителами, такую как бевацизумаб (AVASTIN®), пембролизумаб, катумаксомаб, цетуксимаб; ингибиторы тирозинкиназы, такие как сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, цедираниб, кабозантиниб, эрлотиниб, гефитиниб и нинтеданиб (BIBF 1120); ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP), такие как олапариб (Lynparza), рукапариб (Rubraca) и нирапариб (Zejula); и другие ингибиторы ангиогенеза, такие как афлиберцепт и требананиб (AMG 386).

Дополнительные средства для лечения рака могут также включать генетические способы лечения, такие как микроРНК, нацеленные на BRCA1.

Примерами ингибиторов контрольных точек являются антагонисты PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, белок семейства Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA или CD244. Термин «антагонист» относится к молекуле, которая при связывании с клеточным белком подавляет по меньшей мере одну реакцию или тип активности, индуцируемые естественным лигандом белка. Молекула является антагонистом, если происходит подавление по меньшей мере одной реакции или типа активности на по меньшей мере около 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% по сравнению с подавлением по меньшей мере одной реакции или типа активности в отсутствие антагониста (*например*, отрицательный контроль) или когда подавление является статистически значимым по сравнению с подавлением в отсутствие антагониста. Антагонистом может быть антитело, растворимый лиганд, малая молекула, ДНК или РНК, такая как миРНК. Примеры антагонистов ингибиторов контрольных точек описаны в патентной публикации США № 2017/0121409.

В некоторых вариантах осуществления одну или более вакцин или композиций по настоящему документу вводят в комбинации с антителом к CTLA-4, лигандом CTLA4, ингибитором оси PD-1, ингибитором оси PD-L1, агонистом TLR, агонистом CD40, агонистом OX40, гидроксимочевиной, руксолитинибом, федратинибом, агонистом 41BB, агонистом CD28, агонистом STING, агонистом RIG-1, терапией ТКР-Т, терапией CAR-T, лигандом FLT3, сульфатом алюминия, ингибитором BTK, антителом к CD38, ингибитором CDK, антителом к CD33, антителом к CD37, антителом к CD25, ингибитором GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, молекулами

перенаправления CD3, помалимибом, IFNγ, IFNα, TNFα, антителом к VEGF, антителом к CD70, антителом к CD27, антителом к BCMA, антителом к GPRC5D или любой их комбинацией.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является ипилимумаб, цетрелимаб, пембролизумаб, ниволумаб, синтилимаб, цемиплимаб, торипалимаб, камрелизумаб, тислелизумаб, достралимаб, спартализумаб, пролголимаб, AK-105, HLX-10, балстилимаб, MEDI-0680, HX-008, GLS-010, BI-754091, генолимзумаб, AK-104, MGA-012, F-520, 609A, LY-3434172, AMG-404, SL-279252, SCT-I10A, RO-7121661, ICTCAR-014, MEDI-5752, CS-1003, XmAb-23104, Sym-021, LZM-009, hAB21, BAT-1306, MGD-019, JTX-4014, будигалимаб, XmAb-20717, AK-103, MGD-013, IBI-318, сасанлимаб, CC-90006, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, CS-1001, бинтрафусп-альфа, энвафолимаб, CX-072, GEN-1046, GS-4224, KL-A167, BGB-A333, SHR-1316, CBT-502, IL-103, KN-046, ZKAB-001, CA-170, TG_1501, LP-002, INCB-86550, ADG-104, SHR-1701, BCD-135, IMC-001, MSB-2311, FPT-155, FAZ-053, HLX-20, йодаполимаб, FS-118, BMS-986189, AK-106, MCLA-145, IBI-318 или CK-301, или любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления одну или более вакцин или композиций в соответствии с настоящим описанием вводят в комбинации со следующими средствами: ипилимумаб, цетрелимаб, пембролизумаб, ниволумаб, синтилимаб, цемиплимаб, торипалимаб, камрелизумаб, тислелизумаб, достралимаб, спартализумаб, пролголимаб, балстилимаб, будиглимаб, сасанлимаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, энвафолимаб, иодаполимаб или любая их комбинация.

В некоторых вариантах осуществления второе терапевтическое средство может быть введено в комбинации с первой композицией первого введения или второй композицией второго введения или третьей композицией третьего введения для введения или четвертой композицией четвертого введения.

В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 комбинируют с любым из первого, или второго, или третьего, или четвертого введения композиции согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или антитело к PD-L1 комбинируют с любым из первого, или второго, или третьего, или четвертого введения композиции согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления ингибиторы контрольных точек вводят в виде дозы от около 0,5 до около 5 мг/кг, от около 5 до около 10 мг/кг, от около 10 до около 15 мг/кг, от около 15 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 20 мг/кг до около 25 мг/кг,

от 20 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 25 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 50 мг/кг до около 75 мг/кг, от около 50 до около 100 мг/кг, от около 75 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 100 мг/кг до около 125 мг/кг, от около 125 до около 150 мг/кг, от около 150 до около 175 мг/кг, от около 175 мг/кг до около 200 мг/кг, от около 200 мг/кг до около 225 мг/кг, от около 225 до около 250 мг/кг или от около 250 до около 300 мг/кг.

ПРИМЕРЫ

Представленные ниже примеры приведены для дополнительного описания некоторых из описанных в данном документе вариантов осуществления. Целью примеров является иллюстрация, а не ограничение описанных вариантов осуществления.

Пример 1: Идентификация неоантигенов путем биоинформатики

Была разработана вычислительная структура для анализа различных наборов данных РНК-секвенирования рака с использованием средств биоинформатики для выявления распространенных неоантигенов рака, возникающих в результате событий слияния генов, которые привели к генерации новых пептидных последовательностей, сохранению интронов, вариантам альтернативного сплайсинга, аберрантной экспрессии генов, молчащих в процессе развития, или точечных мутации.

Запрашиваемые наборы данных:

- Genotype-Tissue Expression (GTEx) Consortium. Данный набор данных включает 6137 наборов данных РНК последовательностей из 49 нормальных тканей, которые использовали для аннотации характеристик РНК в нормальных тканях и оценки частоты потенциальных неоантигенов рака яичника в нормальной ткани.
- Набор данных РНК-секвенирования, специфичный для иммунных клеток. Данное внутреннее исследование включало 110 наборов данных RNA-seq, полученных из 20 типов иммунных клеток (Т-клетки, В-клетки, NK-клетки и миелоидные клетки), полученных от пяти здоровых доноров.
- Рак яичника TCGA. Данное исследование состояло из 330 наборов данных RNA-seq, полученных от ранее не получавших лечения пациентов с локализованным раком яичника.
- Внутреннее исследование рака яичника. Данное исследование состояло из 43 наборов данных RNA-seq, полученных от пациентов с локализованным раком яичника.

Перед анализом проводили контроль качества (КК) необработанных данных. Считывания секвенирования сначала обрезали для удаления адаптерных последовательностей Illumina и считывания, картированные с человеческой тРНК и рРНК, удаляли из дальнейшего анализа. Считывания также обрезали для удаления плохо распознанных оснований (показатель качества <10 Phred; обозначает основание с 1 из 10 вероятностей того, что оно будет неправильным) с обоих концов. Из наборов данных удаляли обрезанные считывания с менее 25 пар оснований (п. о.). Кроме того, следующие стадии контроля качества проводили для удаления считываний низкого качества: удаление считываний с максимальным базовым показателем качества менее 15, удаление считываний со средней базовой оценкой качества менее 10, удаление считываний с долей полиАТЦГ более 80%, удаление последовательностей РНК, в которых не удалось одно из двух считываний.

Позже считывания были сопоставлены с Human Genome Build 38 с использованием платформы ArrayStudio ((https_//www_omicsoft_com/array-studio/). Модель гена Refseq от NCBI (дата выпуска 6 июня 2017 г.) применяли для сопоставления считываний с известными экзоническими областями генома человека.

Выявление событий слияния генов

Алгоритм FusionMap использовали для выявления событий слияния генов в наборах данных рака, описанных выше. См. Ge H et al., Bioinformatics. 2011; 27(14):1922-8., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. FusionMap обнаружил соединения слияния на основе считываний, которые содержали позицию слияния в средней области считываний секвенирования. За этим следовал поиск возможных положений соединения слияния из консенсуса начальных считываний. FusionMap создает эталонный индекс на основе библиотеки псевдослияния и выравнивает несопоставленные потенциальные чтения слияния с данным псевдоэталоном. Считывания, сопоставленные на данной стадии, считались восстановительными считываниями.

Данный алгоритм идентифицировал оба химерных сквозных слияния, как показано на **Фиг. 1**, и события слияния генов в результате хромосомных транслокаций, как показано на **Фиг. 2**. Событие слияния генов распознавалось в наборе данных RNA-seq при соблюдении следующих критериев: не менее двух начальных считываний с разными позициями картирования в геноме, не менее четырех начальных и восстановительных считываний, указывающих на соединение слияния, и по крайней

мере одно соединение, охватывающее пару считываний. События слияния генов, происходящие от пар генов с высоким сходством последовательностей (ортологи и семейства белков), игнорировались в последующем анализе.

Общие неоантигены, возникающие в результате слияния генов, идентифицировали с использованием следующих критериев: частота случаев слияния генов в когорте больных должна быть более 5% (10% для набора данных о внутреннем раке яичника), частота случаев слияния генов должна быть менее 1% во всем наборе данных GTEx с использованием гибких критериев (по меньшей мере 2 начальных считывания и одно считывание, охватывающее соединение), а возникновение события слияния генов должно было составлять не более 2 наборов данных RNA-seq, полученных из нормальных иммунных типов клеток. Открытую рамку считывания из гена A (Фиг. 1 и 2) применяли для выявления последовательности белков, исходящей из выявленного нового соединения.

Идентификация вариантов сплайсинга

Для анализа данных РНК на спаренных концах для идентификации потенциальных неоантигенов, возникающих в результате альтернативных событий сплайсинга, был разработан специальный биоинформатический процесс. С помощью разработанного процесса были идентифицированы варианты сплайсинга с сайтами альтернативного сплайсинга на 5’ или 3’-концах, сохраненные интроны, исключенные экзоны, альтернативные концы или вставка(-и) новых кассет, как показано на **ФИГ. 3**. В ходе процесса идентифицировали варианты сплайсинга, которые отсутствовали в модели гена RefSeq NCBI через две основные функции: 1) Идентификация новых соединений на основе считываний секвенирования с промежутками выравнивания более 5 пар оснований и $\geq$ 15 пар оснований, выровненных по обе стороны от промежутка, в дальнейшем именуемых считываниями с разделенным картированием. Для каждого набора данных RNA-seq новые соединения считались распознанными, если они поддерживались по меньшей мере 5 раздельно-картированными считываниями и одной сопряженной парой считываний, охватывающих соединения. 2) Идентификация островков выровненных считываний, далее именуемых островками покрытия. На **ФИГ. 4** показан в виде рисунка подход.

Для оценки отношения сигнал/шум в каждом образце, в котором геномная ДНК и пре-мРНК являются потенциальными источниками шума, были вычислены два

параметра из набора из 200 высокоэкспрессированных генов жизненно важных функций:

1. Глубина интрона покрытия (IDC): глубина покрытия из 90-го процентиля для всех конститутивных интронных оснований. Если покрытие конкретной зоны попадало ниже этого значения, первое основание, на котором это произошло, определяли как границу зоны покрытия.
2. Отношение покрытия интрона/экзона (IECR): 90-й процентиль отношения между медианным покрытием интрона и медианным покрытием ближайшего к 5'-концу экзона всех конститутивных генов

Для классификации различных вариантов сплайсинга применяли следующие критерии:

Идентификация сайта альтернативного сплайсинга на 3'/5'-концах:

- Граница нового сайта сплайсинга была определена посредством раздельных считываний.
- Интронная область, образующаяся при использовании сайта сплайсинга (если применимо), превышала IECR и вся область превышала IDC

Идентификация новой кассеты:

- Два новых сайта сплайсинга в интронной области, определяемые посредством картирования с раздельными считываниями
- Область между двумя сайтами сплайсинга превышала IECR, а вся область превышала IDC

Идентификация сохранения интрона:

- Интронная область превышала IECR, а вся область превышала IDC
- По меньшей мере 5 считываний охватывают обе границы интрона-экзона, при этом по меньшей мере 15 п. о. выровнены с каждой стороны от этих границ

Идентификация альтернативной терминации:

- 3'-граница, определяемая как край островка покрытия, не лежащей в пределах 60 п. о. от 3'-конца канонического экзона
- Любые интронные области между 5'-концом канонического экзона и 3'-концом границы превышали IECR, а вся область превышала IDC

Идентификация исключения экзона:

- Новое соединение, определяемое посредством картирования с раздельными считываниями, причем один или более канонических экзонов были пропущены

Общие неоантигены, возникающие в результате аберрантных событий сплайсинга, идентифицировали с использованием следующих критериев: частота случаев сплайсинга в когорте больных должна была превышать 5% (10% для набора данных о внутреннем раке яичника), частота случаев сплайсинга должна была быть менее 1% во всем наборе данных GTEx с использованием гибких критериев (по меньшей мере 2 считывания с раздельным картированием), а событие сплайсинга должно было присутствовать в менее чем в 2 наборах данных RNA-seq, полученных от нормальных типов иммунных клеток. Для исключения экзона, новой кассеты и альтернативных сайтов сплайсинга 3'/5' события должны были иметь медианное количество считываний с раздельным картированием на миллион картированных считываний (CPM) $\geq$ 0,05 и средний процент сплайсинга (PSI) $\geq$ 0,1, рассчитывают по следующей формуле:

$$PSI = \frac{считывания\ включения}{считывания\ включения + исключения}$$

События со средним значением 0,05 $\geq$ PSI $\geq$ 0,1 выбирали, если было обнаружено, что активация гена с аберрантным сплайсингом в когорте больных вдвое выше по сравнению с анализом дифференциальной экспрессии генов в здоровых тканях. Для альтернативной терминации и сохраненных интронов события должны были иметь медианное число разделенных карт CPM $\geq$ 0,1 и медиану PSI > 0,5. Неоантигены, происходящие из генов MUC16 и NR2F2, были включены независимо от медианных разделенных значений CPM и PSI.

Прогнозирование и трансляция изоформ:

Для сбора изоформ, содержащих альтернативно сплайсированные неоантигены, канонические экзоны, соседствующие с новыми сплайсированными признаками, идентифицировали с использованием картирования с раздельными считываниями. Наиболее высокоэкспрессируемую изоформу, которая потенциально может содержать прогнозированный неоэпитоп, выбирали для трансляции в соответствующий белок посредством выбора соответствующей открытой рамки считывания. Неоантигенную часть белковой последовательности экстрагировали и конкатенировали с дополнительными 8 аминокислотными остатками выше первой измененной аминокислоты. Затем данную белковую последовательность применяли для последующих проверочных исследований.

Идентификация мутаций ДНК и неоантигенов на основе сдвига рамки считывания

Были изучены наборы данных, созданные консорциумом The Cancer Genome Atlas (TCGA), содержащие данные секвенирования экзома у пациентов с раком яичника. См. Berger A. C. et. al. Cancer Cell 2018,;33(4):690-705, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей. Были загружены распознанные мутации, опубликованные консорциумами, которые генерировали данный набор данных, и были идентифицированы генные мутации, которые присутствовали у более 10% популяции пациентов или в генах, которые, как известно, являются критическими факторами рака. Для каждой выбранной одиночной точечной мутации идентифицировали 17-мерный пептид с мутированной аминокислотой в его центре для дополнительных подтверждающих исследований.

В **таблице 3** представлены происхождение генов и аминокислотная последовательность выявленных неоантигенов, возникающие в результате событий слияния генов (FUS). В таблице 3 жирным шрифтом обозначены канонические аминокислоты из гена 1. Буквы курсивом обозначают канонические аминокислоты из гена 2 для событий слияния генов в рамке. Буквы, не выделенные жирным шрифтом, обозначают новые аминокислотные последовательности, полученные в результате слияния генов вне рамки. В **таблице 4** представлены соответствующие им полинуклеотидные последовательности. В **таблице 5** перечислены полные названия генов, слитых для формирования каждого слияния генов.

Таблица 3.

Идентификатор неопептида	Гибридный ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
FUS1	TSTD1->F11R	**MAGGV**LRRLLCREPDRDGDKGASREETVVPLH IGDPVVLPGIGQCYSALF	1
FUS2	VAX2->ATP6V1B1	**QLNLSETQ***FAQYAEIV*	3
FUS3	PTH2R->LOC101927960	**APILAAIG**IGRLLCMDKIPATASLTP	5
FUS4	HIGD1A->CCDC13	**VVGAMTVG**QDGSR	7
FUS5	MACC1->LOC101927668	**NTGDVAVE**IAS	9
FUS6	PKHD1L1->EBAG9	**STLNITLS**FDSHHGHHPVSVI	11
FUS7	SLC25A16->DNA2	**LPEFEKC***LFQKKVVA*	13

Идентификатор неопептида	Гибридный ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
FUS8	TYSND1->AIFM2	**AAEQAGCM**QCLI	15
FUS9	TBCEL->TECTA	**PQEEVPFR***MNYSSFLR*	17
FUS10	SCNN1A->TNFRSF1A	**RGGRGAQE**NSLD	19
FUS11	AJUBA->HAUS4	**HFECYHCE**IRIPRKSNGIRGFLLTWRRDGNTSTSVQQTTSSL	21
FUS12	CFAP161->IL16	**EYEGFPVP**GLMKWQLSPVQWPPVSQGPETRKGRKAASLPL	23
FUS13	MFGE8->HAPLN3	**YGNDQWLQ***MRKWRHRE*	25
FUS14	GCSH->C16orf46	**VNKSCYED**AQEKEDKVGEGSVSHSVLSSNTVEM	27
FUS15	NXN->GLOD4	**LLFFVAGE***VLRHEEFE*	29
FUS16	NDUFA11->FUT5	**GGLTLGAR**NTLTHGSPGPSQATVAVAPLSGRAAVSAAGGCVFLLLPACVPRRCHWIP	31
FUS17	C20orf204->TCEA2	**RASCGAQK**ACDVNQLTSS	33
FUS18	FOXRED2->TXN2	**GYLRMQGL***MAQRLLLR*	35
FUS19	STX6->KIAA1614-AS1	**AKVSHMTS**VLEAVAFDQAWDQEVRPALRHQPKDPLNLPSPPANKGTSRC	37
FUS20	CMTM8->CMTM7	**FLIVAEI***VTLLIAFI*	39
FUS21	TWF2->TLR9	**FHLEIAKK**PLLPLWEGTSSVKHPSL	41
FUS22	C8orf82->LRRC24	**KNFITCFK**GGHASAAEPRKGR	43
FUS23	ARID3C->DCTN3	**TYEEQFKQ***VADGLVKV*	45
FUS24	TSPAN14->LOC102723703	**FIAISLLQ**NPQRT	47
FUS25	CLCF1->POLD4	**LRSLAGTY**GRSPSPATRRKRSWSC	49
FUS26	HEPHL1->PANX1	**TCQVSDHL***ATEYVFS*	51
FUS27	C17orf99->SYNGR2	**ALTVVPPG**LRLDRVLLHLW	53
FUS28	JUND->KIAA1683	**CQLLPQHQ**PRAVLLHIAWMKG	55
FUS29	DMPK->SIX5	**LQERMELL**ACGAERGAGGWGGGGGGGGDRRGGGGSAPALADFAGGRG	57

Таблица 4.

Идентификатор неопептида	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
FUS1	ATGGCTGGAGGAGTCCTTCGGCGGCTGTTGTGTCGGGAGCCTGATCGCGATGGGGACAAAGGCGCAAGTCGAGAGGAAACTGTTGTGCCTCTTCATATTGGCGATCCTGTTGTGCTCCCTGGCATTGGGCAGTGTTACAGTGCACTCTTC	2
FUS2	CAGCTGAACCTCTCCGAGACCCAGTTTGCCCAGTATGCGGAGATCGTC	4
FUS3	GCACCGATCTTAGCAGCTATTGGGATTGGGAGGCTGCTGTGTATGGATAAGATACCTGCTACAGCCAGCTTGACACCA	6
FUS4	GTTGTAGGAGCAATGACTGTTGGGCAGGATGGCAGCAGA	8
FUS5	AACACTGGAGATGTTGCTGTTGAGATCGCTTCT	10
FUS6	TCAACTTTGAATATAACTTTAAGTTTTGATTCCCACCATGGCCATCACCCAGTTTCGGTTATT	12

Идентификатор неопептида	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
FUS7	CTGCCGGAATTTGAAAAGTGCCTATTTCAGAAGAAAGTGGTAGCT	14
FUS8	GCGGCCGAGCAGGCGGGCTGCATGCAGTGCCTGATT	16
FUS9	CCACAGGAAGAAGTGCCATTCAGGATGAATTATTCATCATTCCTTAGA	18
FUS10	CGAGGGGGCAGGGGTGCTCAGGAGAATTCTCTGGAC	20
FUS11	CACTTTGAGTGCTACCACTGTGAGATTAGAATCCCAAGAAAATCAAATGGCATCCGGGGATTTCTGCTCACCTGGAGAAGGGATGGAAATACTTCAACAAGTGTGCAGCAAACAACTTCCTCCTTG	22
FUS12	GAATATGAAGGCTTCCCCGTCCCGGGACTCATGAAGTGGCAGCTAAGCCCTGTCCAGTGGCCACCCGTCAGCCAAGGGCCAGAGACCAGGAAAGGAAGAAAGGCAGCTTCACTTCCTCTT	24
FUS13	TACGGTAACGATCAGTGGCTGCAGATGAGGAAATGGAGGCACAGAGAG	26
FUS14	GTAAACAAATCTTGTTATGAAGATGCACAGGAAAAAGAAGATAAAGTAGGAGAGGGATCAGTTTCACATTCAGTCCTAAGCAGCAACACGGTTGAGATG	28
FUS15	CTTCTGTTCTTCGTAGCCGGGGAGGTTCTGCGGCATGAGGAATTTGAA	30
FUS16	GGAGGCCTGACTCTGGGAGCACGCAATACTCTGACCCATGGATCCCCTGGGCCCAGCCAAGCCACAGTGGCTGTGGCGCCGCTGTCTGGCCGGGCTGCTGTTTCAGCTGCTGGTGGCTGTGTGTTTCTTCTCCTACCTGCGTGTGTCCCGAGACGATGCCACTGGATCCCC	32
FUS17	CGGGCCTCCTGTGGCGCCCAGAAGGCATGTGATGTGAATCAGCTGACATCATCT	34
FUS18	GGGTACCTGAGGATGCAGGGACTCATGGCTCAGCGACTTCTTCTGAGG	36
FUS19	GCAAAAGTATCTCATATGACCAGTGTGTTGGAGGCTGTAGCCTTTGACCAGGCATGGGACCAGGAGGTGAGGCCGGCTCTCAGGCATCAACCAAAGGATCCACTGAATCTCCCTTCTCCCCCTGCCAACAAAGGTACAAGTAGATGT	38
FUS20	TTCCTCATCGTGGCCGAGATCGTCACCCTGCTGATTGCCTTCATC	40
FUS21	TTCCATCTGGAGATCGCCAAGAAACCGCTGCTGCCCCTGTGGGAAGGGACCTCGAGTGTGAAGCATCCTTCCCTG	42
FUS22	AAGAATTTCATCACCTGCTTCAAAGGAGGGCACGCGTCTGCGGCTGAACCGCGGAAGGGCCGG	44
FUS23	ACCTACGAGGAACAATTCAAGCAGGTGGCTGACGGCCTGGTCAAGGTG	46
FUS24	TTCATCGCCATCTCGCTGTTGCAGAACCCCCAGAGGACA	48
FUS25	CTCCGCAGCTTGGCTGGGACCTATGGGAGGAGCCCCAGCCCCGCGACGAGGAGGAAGCGGAGCTGGAGCTGC	50
FUS26	ACCTGCCAGGTCAGCGACCACCTGGCCACGGAGTACGTGTTCTCG	52
FUS27	GCCCTCACAGTGGTGCCCCCAGGTCTTCGCCTTGATCGTGTTCTCCTGCATCTATGG	54
FUS28	TGCCAGCTGCTGCCCCAGCACCAGCCCAGGGCAGTGTTGCTGCATATTGCATGGATGAAAGGC	56
FUS29	TTGCAGGAGCGGATGGAGTTGCTTGCCTGCGGAGCCGAGCGCGGGGCCGGCGGCTGGGGGGGAGGCGGTGGCGGCGGCGGCGGCGACCGAAGAGGAGGAGGAGGAAGCGCGCCAGCTCTTGCAGACTTTGCAGGCGGCCGAGGG	58

Таблица 5.

Идентификатор неопептида	Полное название слитого гена 1	Полное название слитого гена 2
FUS1	тиосульфатсульфотрансферазоподобный домен, содержащий 1	Рецептор F11
FUS2	вентральный передний гомеобокс 2	АТФаза H+, транспортирующая субъединицу V1 B1
FUS3	рецептор паратиреоидного гормона 2	неохарактеризованный LOC101927960
FUS4	Член семейства доменов, индуцируемых гипоксией HIG1 1A	биспиральный домен, содержащий 13
FUS5	Регулятор транскрипции MET MACC1	неохарактеризованный LOC101927668
FUS6	PKHD1-подобный 1	сайт связывания рецептора эстрогена, ассоциированный с антигеном 9
FUS7	член 16 семейства переносчиков растворенных веществ 25	геликаза/нуклеаза 2 репликации ДНК
FUS8	Трипсиновый домен, содержащий 1	фактор, индуцирующий апоптоз, ассоциированный с митохондриями 2
FUS9	кофактор свертывания тубулина типа E	текторин альфа
FUS10	субъединица альфа 1 эпителиального натриевого канала	Член суперсемейства рецепторов TNF 1A
FUS11	белок ajuba LIM	HAUS augmin-подобная сложная субъединица 4
FUS12	белок, ассоциированный с ресничками и жгутиками 161	интерлейкин 16
FUS13	глобула молочного жира-EGF и домен фактора V/VIII, содержащий	связывающий белок 3 гиалуронана и протеогликана
FUS14	белок H системы отщепления глицина	открытая рамка считывания 46 хромосомы 16
FUS15	нуклеоредоксин	глиоксалазный домен, содержащий 4
FUS16	субъединица A11 оксидоредуктазы NADH:убихинона	фукозилтрансфераза 5
FUS17	открытая рамка считывания 204 хромосомы 20	фактор удлинения транскрипции A2
FUS18	FAD-зависимый домен оксидоредуктазы, содержащий 2	тиоредоксин 2
FUS19	синтаксин 6	антисмысловая РНК 1 KIAA1614
FUS20	CKLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий 8	CKLF-подобный трансмембранный домен MARVEL, содержащий 7
FUS21	твинфилин-актин-связывающий белок 2	toll-подобный рецептор 9
FUS22	открытая рамка считывания 82 хромосомы 8	богатый лейцином повтор, содержащий 24
FUS23	домен 3C AT-обогащенного взаимодействия	субъединица динактина 3
FUS24	тетраспанин 14	LOC102723703
FUS25	кардиотрофин-подобный цитокиновый фактор 1	ДНК-полимераза дельта 4, дополнительная субъединица
FUS26	гепавестин типа 1	паннексин 1
FUS27	открытая рамка считывания 99 хромосомы 17	synaptogyrin 2
FUS28	Протоонкоген JunD, субъединица фактора транскрипции AP-1	KIAA1683
FUS29	протеинкиназа DM1	SIX гомеобокс 5

В **таблице 6** представлены происхождение генов и аминокислотные последовательности выявленных неоантигенов, возникающие в результате событий альтернативного сплайсинга (AS). Буквы, выделенные жирным шрифтом, обозначают последовательности белка дикого типа, в то время как обычные буквы обозначают мутантные последовательности, полученные в результате альтернативных событий сплайсинга. В **таблице 7** представлены соответствующие им полинуклеотидные последовательности. В **таблице 8** показаны полные названия для каждого гена и геномные координаты событий альтернативного сплайсинга.

Таблица 6.

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS1	ADAMTS14	**LRLRPNRR**RASSAQTAPTSSLSLWSGASRRRRPAGG HMWCTAGRPSSRSGQNLTGTCTMKPLAWETFPTCW AWWGTSWATQSGSGGMPSQAATASRCCWWWTTR WFASMARSMCRTMSSPS	59
AS2	DEAF1	**CSTFCQRK**VGLTYTRLSAPASSLATKTPGWPSLPLC SWCHT	61
AS3	ETV4	**QTDFAYDS**GKRLGWGRVACDQVFS	63
AS4	MUC16	**PSLSTRLT**SKDPQPLQSHYWGLIGNDPFLRSKKRVN	65
AS5	PLAG1	**VIPGDLSE**AHGYSFS	67
AS6	RGL3	**AEGPGGSQ**VRRGFGGWRGAGSDQLRAELESRAQA ARCSGRKEGRGSEATR	69
AS7	SAMD10	**FGERRDVD**GERGWIGERGFLGRGSQGPRGTGAGRD PAGFERRWLGVFGGCLGSTGSRSLCPALGGSQPQAL GVSAPLAWGEGVSSRGACVQAGTTLGSPFPAHGENP PPLLQWGRKGAEVTSRLGAPAPFPSGILTLGREGPDR QTAGRTELPPGVQAGNGRSLLGRGRCRAG	71
AS8	SCGB1D1	**RVLITKTL**VISVSFMCPGFWSAAQCEVRSACLLLCE GHRWWGTCLTGHRLRRSPGTTGEK	73
AS9	TRAPPC12	**KVKTVCSK**VGGAVILPCHGENMPSTPSPQDMPVLFP ARPAPCTIAASAFRRLGDPVCVAW	75
AS10	DENND6A	**KDLPVYLK**DPAYFYGY	77
AS11	DNMT3A	**SLKDECDT**VKGWRLCNGRITG**AEKKAKVI**	79
AS12	IQGAP3	**AMAKKQRP**DTAFWVQH	81
AS13	SEC31B	**MTLGSKSQ**PPEDIKAL	83
AS14	FOXH1	**SRRLKLAQ**GRLRGLERLHSPQPFLQPMLPQGAQGPC KAPGQGQLLGGRREPDPS	85
AS15	IMPG2	**QATPSSIL**CFRLACLWLLRKGLLDLTW	87
AS16	LHX1	**YCKNDFFR**SLPCHLL	89
AS17	KRT8	**WSQDLQEG**FSAPSR**ISAWFGPP**	91
AS18	LZTS3	**QSEAAVAQ**DKKQLQEE	93
AS19	PLEKHG4B	**QHLQQEAC**VTSAGKQS	95
AS20	STRA6	**RAFPRELK**KGQRMSSQ	97

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS21	ZNF334	**MKMKKFQ**DLTVNFTQ	99
AS22	ATP11A	**PTATERVQ**RGVKHKAPVQAAQSSDGPLLKDLLRRP RRS	101
AS23	CELSR1	**ALMEVSVS**GQRG	103
AS24	CLDN16	**VNADDSLE**AGLQLQASSDPLASAS	105
AS25	ERI2	**MATKRLAR**KGTLASSFARRVH	107
AS26	FRMD4A	**GSLLSSGS**GARRHCILLPGGFLRLLKMRNTLSIVSQG MISPFSAF	109
AS27	GTSE1	**FKIPKFSI**VLSSNSAFRCDPLSSRPRCFGGSLEAP	111
AS28	HYDIN	**EEDREKYR**WMAPFVPGQVWTWEYFL	113
AS29	IL17RC	**LKQDVRSG**GPGARQLRGGLLRQAAPPGRRTRPFPH RARLHTALPTARLPGGPAAASRPAFRAAPRESGASV PGPSASPG	115
AS30	LOC1027233 60	**THSAEEIG**QEYFLRPRTPDMRWGKS	117
AS31	MECR	**GDPAKVVE**IPRLL	119
AS32	MUC16	**RSWISTTS**TPMTSMFSPRPLVSVSPTPSATGRNLASS SHETSAAIQWLINCCVV	121
AS33	RGS12	**TRSLDDLE**KLDTLCCKLSVHVT	123
AS34	SDHAF4	**ATAWRAAR**IRAPGPGSSRKGFVAVYSLSFKNGKSA EVSQRQISIT	125
AS35	SPATA17	**KQYQLTVQ**MESHSLPQAGVQWHDFVSPQPLPPGFK RFSCLSFLSSWDYRLQPPHLANFFVFLVETGFHHVG QAGLKLLTSDDLPASASQSAGITGVSHHARPNFFFSL LLS	127
AS36	STK32C	**IGKGSFGK**FLEDATHMV	129
AS37	TRIQK	**KKTAIGIK**THHGC	131
AS38	TSEN2	**YLQLSLEE**CTQKCLFCL	133
AS39	WISP3	**LLLAGLAQ**VMAPKPPFAMFEQRHAFLYIFIAEPKAQ PGTVRETVSLHASSRRRLNFPLLFAKCAKSPWKNEF	135
AS40	XPOT	**ADSDFRQR**SLTLLPSLEWNGTILAHSNLQLPGSRDSP ASAGIRVARIRSTHHHA	137
AS41	ZNF726	**EMVDEPPG**HRSTGSQGRRIFLSTEQNEKSPMSTSFY TDTATIRFLNLFPTCPPFLFHKTAIVIMARSQ	139
AS42	ZNF736	**EAVAKHPG**VQPYYILHRSEIIQYLSVSVMFHSA	141
AS43	ZNF98	**HEMVTEPP**GLQ	143
AS44	FGFR3	**VLTVTSTDQEYLDLSAP**	145
AS45	BICD1	**KRLTVAPP**GKHFFLGCM	147
AS46	COX7A1	**TMTLCLGG**ERRARLGCGGGGAGPRVRGGWFLGRT DQDLGWGLAFRKGVEY	149
AS47	DNMT3B	**RKLESRKY**GISFLSFDCALFSMHFLLISLHIKWSLEK NQIS	151
AS48	EHD3	**EKQRISRG**KQPA	153
AS49	MACROD2	**DVEMKEDS**GIKFILLLLGGR	155
AS50	MAK	**SIVKNMPT**VSSQS	157
AS51	MAP3K13	**CVEERGYE**VGASPFSSHHCSLFCSLGFKSLGPLQFSF NNKIQQWPCISLFSHCYKELPETG	159

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS52	NR2F2	**LKVGMRRE**GIGLSFLLPSSWVPGSWVRLASLLWVR TRSPKLFSSYCSGKGFYTRSEFCIGTQTPNPHALAD	161
AS53	RBP5	**LEGEMLYL**VNGVGAGCLGEGPPAIRHPLVQTR	163
AS54	SYCE2	**RNSLKTKV**TDSTQREGGFLMQKGRE	165
AS55	SYNPO2L	**ELQDSFYA**GTTLPYL	167
AS56	TESMIN	**DQNNYLQS**GTKLINKKNYVIYVSW	169
AS57	TRPM2	**LASLEEQV**GPRSGPPSGGATAGPGGRLCHVVAPRRR ALRSDGEEEAGTLGQPFPAGRGTLCVLQKTPPKGFC D	171
AS58	ADAMTS14	**AAAGSRTP**GGPHPHRQHRLLH	173
AS59	DNMT3B	**KAMYHALE**RTRLEDAQLTTQPPLTTAPHPSASRQIA ITTAKTEGMKIRAENKWLQMLPTTRAAWKMAVCL VAGKTPCPSTLSLRGGSVRHAGIASLSCFTCMMTMA ISLTALCAARAESCCFAATRAAAGVSVWSAWRCW WAQAQRPRPSFRSPGAVTCVSRSAVMASCGAGRTG TCACRPSSPVTRGLNMKPPSCTLPFPQPEGGPFESCH CLMASRQAT	175
AS60	HMCN2	**LASGVPPP**GLPWGPGPHLG	177
AS61	IGF2BP3	**IPPHLQWE**STRQTEWISVREFHLESSLYP	179
AS62	IMPG2	**PGHGAICR**EEV	181
AS63	IMPG2	**LEEEFISE**WRRCLLCSYLQW	183
AS64	IQGAP3	**QTQEETDR**DRGSWSCAVA	185
AS65	LCN10	**SHALNWNK**IGRMFRASRV	187
AS66	MMP10	**DSNKDLAQ**DCELYTRFAKRCC	189
AS67	PARD6B	**GTMEVKSK**KKQTTVPLVQTR	191
AS68	PKHD1L1	**LLFPYNQL**DLHLHRPSGSRKNEIHWDKCFSSED	193
AS69	PTH2R	**GFILIGWG**AGNLVLETSSGFIKHRS	195
AS70	RUFY4	**HFVRSQDK**GMVWTPEPSALPRTPRRHPGLSLCSQW GGLRVGPPAARPGWSLAHVLRVTLLQFHPNPGKET QKKQRCPKEDPSRIWRA	197
AS71	SLC6A2	**NIEDVATE**DGRHGGCHHGPGR	199
AS72	SMC1B	**RRHGEVQG**LLEREKTARGNPSG	201
AS73	TLK2	**SLSDKEVE**GKALLGDIKLVITLSDE	203
AS74	TRPM5	**VLRKTAHR**STTARCSCPPWLTCWPRVAAPGALSTV AREASWWLLTTEVV	205
AS75	TSPAN10	**MHR**KLQARSPSLCTGHPPQAA	207
AS76	CENPI	**LLDLQAKM**IYFKNSEN	209
AS77	EP400	**SISLTDDE**AELPLLDL	211
AS78	ETV4	**SLPPLDSE**AQVPDSDE	213
AS79	FBN3	**APSCGVSR**AICDRGCH	215
AS80	FBN3	**APSCGVSR**DYRTGPCF	217
AS81	FBN3	**LSPGGACV**DIDECDRQ	219

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS82	IMPG2	**MPGHGAIC**SGSSRQPD	221
AS83	NUF2	**VQKLKNAR**SLNLEDQI	223
AS84	PAEP	**NPKKFKIN**SRVLVEDD	225
AS85	PKD1L1	**RKPRNWLE**RARWLRGI	227
AS86	RASEF	**DEAKFIPR**AQDKAAMQ	229
AS87	SFI1	**LQAQQQVQ**VSAQRATP	231
AS88	UPK3B	**CLRPSLSL**ASRGFQNP	233
AS89	ZNF727	**NYGNLFSL**AGSLHFTA	235
AS90	ACIN1	**VEDEEKKE**PDGAQRHLVDIGGSHQTSHAEKFLFLLC PPVV	237
AS91	ACIN1	**VEDEEKKE**AGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPATTLRR EVF	239
AS92	ACIN1	**VEDEEKKE**GLISST	241
AS93	ACIN1	**VEDEEKKE**GSMLVAPTSPPSLEAGTHFIHLTGTTVS AGVPEEMPATTLRREVF	243
AS94	AFDN	**SMMEGVIQ**LSFKAIVCLLSCLDLLSLFRVVRHLS	245
AS95	DMXL2	**TKKRKQSE**LQQP	247
AS96	ESR1	**AFFKRSIQ**ELPTLC	249
AS97	ETV4	**FQETWLAE**DAAAGALSPCTIPTPPQPPLLSLPTSSGT RQ	251
AS98	FAM110C	**SQEQSRTR**AIFTFILDTKKKEIPVEAHRKLLEQSCVS YLQRCRKNKPGTSSFLFLSSLTILRSYATRSTF	253
AS99	FAM221A	**RLDDSGIG**NFITSLLNFISKFFCSFMGA	255
AS100	FRYL	**NANSRLPE**ACEK	257
AS101	GAD1	**DGDGIFSP**ELS	259
AS102	GRHL2	**MSQESD**KNGLSSRSWMNTWILPEVL	261
AS103	GTF2IRD1	**LDLAGNAR**PCRSQSPTSSDQTPSVPSLGSPELPDGEE GGSPDGSPQESEQVRQGQHV	263
AS104	METTL24	**PRGRPRRK**VDVLPQ	265
AS105	MPRIP	**PSPSTPNH**SQQAICHPGRRP	267
AS106	MPRIP	**SPSTPNHR**PSGSATEKPSRWREGGWSVELGPGALAG RRWPVCLATSGGGPR	269
AS107	MUC16	**SGCRLTLL**SLSPVSSLGCPVPMP	271
AS108	NADSYN1	**SQFSLDDV**GFLARGQARVWPSRLQALLST	273
AS109	NPIPB3	**CPCEYLRK**IQVDGRMATWM	275
AS110	NPIPB5	**PCEYLRKV**EFVPEPHKIITSMIKRSRLQKKQFGRM	277
AS111	PCNX3	**WLLRTWER**ADSGL	279
AS112	PIGG	**PDLGHWLT**RAVWGNSATS	281
AS113	PLPP4	**TIKLIVGR**TSALGQY	283
AS114	PTPN4	**FIQLRKEL**NFTSTPDA	285
AS115	RGL2	**EEEEEEEE**PLRLHRGPEAAGVGLSGPQWGRPGVTSS PNPSSHSLVLCPATTGPCVRLG	287

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS116	RGL3	**FQVLPGDR**ETGFHHVGQTGLEFLTSSDPPTSASQSA GITGTRHRARPVCSNFYCRLPCLYGEGENIRRLPRLM IREGMRWCKFSSEKSSRFPVTAE	289
AS117	RNF207	**CDLECSEQ**RQGFAMLASS	291
AS118	SAMD12	**NLQLLTQG**YSGIWRYP	293
AS119	SMAD6	**HFSRLCGP**VSHLSAHLAHLR	295
AS120	STRA6	**KHHLWALE**AAWLSGRSPLSEPQLPLQPSGNSSSV	297
AS121	TENM4	**TEHENTET**GAPLHCSSCFINPY	299
AS122	TMEM221	**CGISVYLA**GRTRWLTPVIPALWETEAGRSRGQEIETI LANKHCPSMPCYFSRSRQAQQLLPSSARAPWFWWL C	301
AS123	VWA2	**KLCSRQRP**DCQPVDSRHGPILSIQHLISALHTGDG	303
AS124	HUWE1	**EEMETDMD**DVAMESSPGSSISMEHRLDVELRASGS SSSTNISSGPSPGPSPGPGTGPGPGPGPGPGPGPGPGP GPGPGPGPGPGPGPRP**GVQCIPQR**	305
AS125	LRRC75B	**RDLQCPKK**TQTPQAQSRLESERKKNTLTWLVPTPW DWRQWSTAPSRGLVWPPPPV**DYELWKSS**	307
AS126	SRGAP3	**HQYIVVQD**IHTETQHSALGAQPADSIPPFLQHTLQHL ACPSLELPGNEQARREKRRR**DDAFSDSL**	309
AS127	TET1	**IDPSSPLH**TYYERITKGRNPERRYMKPERISPGHEAM **EKNLEDNL**	311
AS128	ATP2A1	**VGNKMFVK**VRNRNVPQPPLLPTPSHLSLPWKESGG L	313
AS129	AVPR1B	**WDKNAPDE**GKWGLCGGSEVGETEREDGGLGQGYN ASQGQAGDKLVGQ	315
AS130	CRYGB	**MGK**VSPGYRMLSLGPNAVASVGANHSMLPHLPFFR SPSTRTGPSRAAATNAPLTAPTYNPISAAATPSGWRA AAG	317
AS131	EBF3	**YGMPHNNQ**VGGGRLPSPILPPMPEPVGSRRGSSVGF LDISMLFQRLHRSLM	319
AS132	GMNC	**M**VSEELALASPLANLGL	321
AS133	HRAS	**CDPAAPRA**VSLPGRQGSEGGEGRGLGSRPAVLGRH SSGEGGGPWGELP	323
AS134	HSF4	**ARLRELRQ**CGGGRGKRGQGWGVRDETITGRPAVL GSPFLSPALAPPSRLMGDLWDGQSAGWSPGSPASPF CGGW	325
AS135	KCND2	**LHCLEKTT**VRRQHDCLPLLSDSNSICFCAYLMLPSVI SLSALLENMLKNKQTKTPQYLKLL	327
AS136	LY6G6F	**RVRGAPGR**GESLPPRGKKRAHGWEAKG	329
AS137	LY6G6F	**LCGTPQAA**GKGQEVRDSLAICKVGEGLLLFLLGAW RRHLTQEDRITPTNLLLPLTLGKTQRQRGSRLCSFLY KIRRMSKCFQKSRNE	331
AS138	LY6G6F	**YDVLVLKG**EWGHADQGLLWPRKSR	333
AS139	MUC16	**RSSVPTTS**SEYSTDVPMAPILQQT	335
AS140	MUC16	**PSSLPGPT**GKYQSMVFGAWLMSVNISVYTLLEHG	337
AS141	MUC16	**RSSGLTTS**SEYSTHVHMPLILHQAEQELLLLINP	339
AS142	MUC16	**WIPVPTSS**SEYSTHVQMPLILHQVEQELAPPL	341
AS143	MUC16	**RYWTPATS**SEYSNL	343
AS144	NDRG4	**PTTTTFLK**VRLSSPALGQLP	345

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
AS145	PIF1	**QAGAEPST**VRTGKKGHL	347
AS146	PIP5K1A	**KRPMASEV**SFILIQWLLKP	349
AS147	PLXNC1	**EFLTQESK**VSLESRNKLIFGYFTSFQNLSTSLSFRNM KMNLMKKWP	351
AS148	PROSER3	**LTPALRTL**VSRGREEPGGSWRRGWV	353
AS149	RAD9A	**YLEPLEDG**VRG	355
AS150	RTEL1	**AGSPGEEQ**VQFQGLGMDTDPLSPEANPTPPIWPQAP PHTPL	357
AS151	SMTNL1	**RAMTKKYE**VGMGQSCVGGAGVQGGSKWCKPQRV GGWEGGQVQAIWLSLTEASSVPCLP	359
AS152	SPDYE2	**HKDFNSQL**GRRIPQRAPPILFFLKRGNFQ	361
AS153	SPDYE5	**VSPEELEE**VGGAWGGGGGGEESGGLEAG	363
AS154	SPDYE5	**KDLRVSDK**VRLFSM	365
AS155	TESMIN	**DQNNYLQS**GTKLINKKNYVIYVSW	367
AS156	TRPM2	**PAKRHKQL**SMPAPVPLLNVLATRVQRGWRWHGSS AQNPGRSAGVQVTQAAGLLLALSKWWGLSPEAPLG AGVRWALPATQDWPPPTGPPRWVRASGPTS	369
AS157	ZIC4	**RNTLKESS**KLKSSFEYWFAGFFSSSSSFFFLSRKFCFV FCLCWVESLGGVS	371
AS158	ZNF629	**SPNDAHRG**EGHKKGLRSRQDGGPGSGRGLDSGGHP GEGRETKPRVLKGAGGCRLPFFL	373
AS159	DRD4	**LCAISVDR**CAALPARAPAPPRPARRPHRGLCAVRRP LGAPR**RFVAVAVP**	375
AS160	ZNF469	**KIVQQKNR**RHRRLGRRAGRCGSLAAGRPRPGAEDR **RLREYDFA**	377

Таблица 7.

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS1	TTGCGCCTGCGGCCCAATCGGAGGCGGGCCTCATCCGCACAGACA GCACCGACTTCTTCATTGAGCCTCTGGAGCGGGGCCAGCAGGAGA AGGAGGCCAGCGGGAGGACACATGTGGTGTACCGCCGGGAGGCC GTCCAGCAGGAGTGGGCAGAACCTGACGGGGACCTGCACAATGA AGCCTTTGGCCTGGGAGACCTTCCCAACCTGCTGGGCCTGGTGGG GGACCAGCTGGGCGACACAGAGCGGAAGCGGCGGCATGCCAAGC CAGGCAGCTACAGCATCGAGGTGCTGCTGGTGGTGGACGACTCGG TGGTTCGCTTCCATGGCAAGGAGCATGTGCAGAACTATGTCCTCA CCCTCA	60
AS2	TGCTCCACCTTCTGCCAACGCAAGGTAGGTCTCACCTACACCAGG CTCAGTGCCCCCGCCTCCTCCCTCGCTACGAAGACCCCTGGGTGG CCCTCCCTCCCCTTGTGCTCCTGGTGCCACACC	62
AS3	CAGACGGACTTCGCCTACGACTCAGGTAAGAGACTGGGGTGGGG CAGGGTGGCATGTGATCAAGTGTTCAGT	64
AS4	CCTTCACTCTCAACACGGTTGACAAGTAAGGACCCACAGCCCCTA CAATCCCATTATTGGGGGCTCATAGGAAATGACCCCTTCCTAAGA AGCAAAAAAAGAGTTAAC	66
AS5	GTCATTCCTGGTGATTTGTCAGAAGCACATGGCTACTCATTCTCC	68

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS6	GCGGAGGGCCCCGGGGGCAGCCAGGTGAGGAGGGGGTTTGGTGG GTGGCGCGGGGCCGGAAGCGACCAGTTGAGGGCGGAGCTGGAGA GCCGAGCACAGGCCGCCAGGTGCAGTGGGCGGAAGGAAGGGAGG GGCTCGGAGGCGACCAGA	70
AS7	TTCGGGGAGCGCCGGGATGTGGACGGTGAGCGGGGCTGGATTGG GGAGCGGGGATTTCTCGGGCGGGGGTCTCAGGGACCCAGAGGCA CGGGGGCGGGGCGGGACCCGGCGGGCTTCGAGCGGCGGTGGCTG GGGGTATTCGGCGGATGTCTCGGCTCAACGGGGTCCCGTAGCCTT TGTCCTGCTTTAGGGGGCAGCCAGCCTCAGGCCTTGGGGGTCAGC GCGCCCTTGGCTTGGGGTGAGGGGGTGTCAAGCCGGGGCGCCTGT GTCCAGGCTGGCACTACGCTCGGGTCACCTTTTCCTGCGCACGGG GAAAACCCTCCCCCGCTTTTGCAGTGGGGCCGAAAGGGGGCCGA GGTCACATCCCGCCTCGGTGCCCCCGCCCCATTTCCTTCTGGAATC CTGACGTTGGGGCGGGAGGGACCGGACCGACAGACCGCGGGACG GACGGAACTCCCTCCGGGAGTGCAGGCAGGAAATGGGCGGAGCC TGCTTGGCCGGGGCAGGTGCCGTGCGGGC	72
AS8	AGAGTGCTAATTACAAAAACATTGGTAATTTCTGTCTCTTTCATGT GTCCAGGCTTCTGGTCAGCGGCACAGTGTGAAGTGAGGTCAGCTT GCTTGCTGCTCTGTGAGGGACACAGGTGGTGGGGCACCTGCCTTA CTGGTCACCGCTTGAGAAGGTCACCTGGGACCACAGGGGAAAAA	74
AS9	AAGGTGAAGACTGTCTGCAGCAAGGTAGGTGGCGCTGTCATTCTT CCCTGCCACGGGGAGAACATGCCCTCCACGCCCTCCCCACAGGAC ATGCCCGTGCTGTTCCCTGCCCGTCCTGCCCCATGCACCATCGCTG CTTCTGCCTTCAGAAGGCTAGGTGACCCGGTTTGTGTGGCCTGG	76
AS10	AAAGATTTACCAGTTTACTTAAAGGATCCTGCTTATTTTTATGGAT AT	78
AS11	AGCCTGAAAGACGAGTGTGATACGGTGAAAGGATGGAGGCTGTG CAATGGGAGAATAACTGGGGCTGAGAAGAAAGCCAAGGTCATT	80
AS12	GCCATGGCAAAGAAACAGCGTCCAGACACAGCTTTCTGGGTTCAA CAT	82
AS13	ATGACCCTGGGATCCAAGTCACAGCCTCCAGAGGACATCAAGGC ACTG	84
AS14	TCCCGCAGACTGAAGCTGGCCCAGGGAAGACTACGAGGGCTGGA AAGACTCCATTCGCCACAACCTTTCCTCCAACCGATGCTTCCGCA AGGTGCCCAAGGACCCTGCAAAGCCCCAGGCCAAGGGCAACTTC TGGGCGGTCGACGTGAGCCTGATCCCAGC	86
AS15	CAGGCAACGCCGTCATCTATTCTGTGCTTCAGACTGGCTTGCCTGT GGCTTCTGAGGAAAGGACTTCTGGATCTCACTTGG	88
AS16	TACTGCAAGAACGACTTCTTCCGGTCACTGCCTTGCCACCTTCTT	90
AS17	TGGAGCCAGGACCTGCAGGAAGGCTTCTCCGCTCCTTCTAGGATC TCCGCCTGGTTCGGCCCGCCT	92
AS18	CAGAGCGAGGCGGCTGTGGCCCAGGACAAGAAGCAGCTGCAGGA GGAG	94
AS19	CAGCACCTGCAGCAGGAAGCCTGTGTCACGTCGGCGGGGAAGCA GTCA	96
AS20	CGGGCTTTTCCCAGAGAGCTAAAAAAGGGCCAGAGAATGTCGTCC CAG	98
AS21	ATGAAAATGAAAAAATTTCAGGACCTGACTGTGAACTTCACCCAA	100
AS22	CCAACAGCAACAGAGAGAGTCCAGAGGGGTGTGAAGCACAAGGC TCCAGTCCAGGCCGCACAGAGCAGCGATGGGCCCCTCCTGAAGG ACCTCCTACGGCGGCCAAGGCGCAGT	102

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS23	GCGCTCATGGAGGTGTCTGTGTCTGGGCAACGTGGC	104
AS24	GTGAATGCTGATGACTCTCTGGAGGCTGGTCTCCAACTCCAGGCC TCAAGTGATCCTCTTGCCTCGGCCTCC	106
AS25	ATGGCGACCAAGCGGCTCGCGCGAAAGGGTACACTCGCCAGCAG TTTTGCCAGGAGAGTACAC	108
AS26	GGCAGCCTGCTGTCTTCAGGATCTGGTGCCAGGAGACACTGCATT CTACTCCCAGGTGGGTTTCTCCGGCTTTTAAAAATGCGGAATACTC TCTCCATCGTGTCGCAGGGCATGATTTCTCCATTCAGTGCCTTT	110
AS27	TTTAAAATTCCTAAGTTTTCTATTGTTCTTTCCTCCAACAGTGCTTT CAGGTGTGACCCGCTGTCTTCTCGCCCACGTTGTTTTGGGGGGTCA CTGGAGGCTCCC	112
AS28	GAAGAGGACAGAGAAAAATATAGGTGGATGGCTCCATTTGTTCC AGGCCAAGTGTGGACATGGGAGTATTTCCTC	114
AS29	TTGAAACAGGACGTCCGCTCGGGGGGGCCGGGCGCCCGGCAGCT ACGTGGGGGCCTGCTTCGACAGGCTGCTCCACCCGGACGCCGTAC CCGCCCTTTTCCGCACCGTGCCCGTCTTCACACTGCCCTCCCAACT GCCAGACTTCCTGGGGGCCCTGCAGCAGCCTCGCGCCCCGCGTTC CGGGCGGCTCCAAGAGAGAGCGGAGCAAGTGTCCCGGGCCCTTC AGCCAGCCCTGGA	116
AS30	ACTCATTCTGCTGAGGAAATAGGGCAAGAATATTTTCTAAGACCC CGAACTCCAGATATGCGATGGGGCAAATCC	118
AS31	GGGGATCCAGCCAAGGTCGTCGAGATCCCGAGGCTTTTG	120
AS32	CGGTCCTGGATCTCCACCACCAGCACTCCGATGACCTCCATGTTCT CTCCAAGGCCTCTCGTATCTGTGAGCCCCACCCCCAGCGCTACAG GTAGGAATCTGGCTTCCAGCTCCCATGAAACGTCGGCTGCCATTC AGTGGCTGATTAATTGCTGTGTGGTC	122
AS33	ACTCGCTCCCTTGATGATCTTGAGAAATTGGACACCTTGTGCTGTA AGCTGTCCGTCCATGTTACA	124
AS34	GCCACGGCGTGGAGAGCGGCAAGAATCCGCGCTCCTGGTCCAGG CTCCAGCAGAAAAGGATTTGTGGCAGTTTACAGTTTATCTTTTAA AAATGGGAAAAGTGCAGAAGTGAGCCAAAGGCAAATAAGTATAA CG	126
AS35	AAGCAATATCAACTAACTGTGCAGATGGAGTCTCACTCTCTTCCC CAGGCTGGAGTGCAATGGCACGATTTCGTCTCACCGCAACCTCTG CCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTTAGCTTTCTGAGTAGCT GGGATTACAGGCTCCAGCCACCACACCTGGCTAATTTTTTTGTGTT TTTAGTAGAGACAGGGTTTCACCATGTTGGCCAAGCTGGTCTCAA ACTCCTGACCTCAGATGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCT GGGATTACAGGTGTGAGCCACCACGCCCGGCCAAACTTTTTTTTTT CCCTTCTCCTGTCT	128
AS36	ATTGGGAAGGGCAGCTTTGGCAAGTTTTTAGAAGATGCAACTCAC ATGGTA	130
AS37	AAGAAAACAGCAATAGGCATAAAGACTCACCACGGATGT	132
AS38	TATTTGCAACTCAGCCTAGAAGAGTGCACACAGAAATGTCTTTTC TGCCTT	134
AS39	CTTCTGCTTGCTGGCCTGGCACAGGTAATGGCACCGAAGCCTCCT TTCGCTATGTTTGAACAGCGCCACGCTTTCCTATATATTTTTATAG CAGAGCCTAAGGCACAGCCTGGCACAGTGCGGGAAACAGTGTCT CTCCATGCCAGCTCCAGGCGGAGGCTCAACTTTCCATTGCTGTTTG CAAAATGTGCAAAGAGCCCCTGGAAAAACGAATTT	136

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS40	GCTGATTCAGACTTTAGACAAAGGAGTCTCACTCTGTTGCCCAGC CTGGAGTGGAATGGCACCATCTTGGCTCACAGCAACCTCCAACTC CCGGGTTCAAGAGATTCTCCTGCCTCAGCTGGGATTAGAGTAGCT AGGATTAGAAGCACACACCACCACGCC	138
AS41	GAGATGGTGGATGAACCCCCAGGTCACAGATCAACAGGATCCCA AGGCAGAAGAATTTTTCTTAGTACAGAACAAAATGAAAAGTCTCC CATGTCTACCTCTTTCTACACAGACACGGCAACCATCCGATTTCTC AATCTTTTCCCCACCTGTCCCCCCTTTCTATTCCACAAAACCGCCA TTGTCATCATGGCCCGTTCTCAA	140
AS42	GAGGCAGTAGCCAAACACCCAGGAGTCCAACCTTATTATATTCTC CATAGAAGTGAGATCATACAGTATTTGTCTGTTTCTGTGATGTTTC ACTCGGCA	142
AS43	CATGAGATGGTAACTGAACCCCCAGGTTTACAG	144
AS44	GTCCTTACCGTGACGTCCACCGACCAGGAGTACCTGGACCTGTCG GCGCCT	146
AS45	AAAAGGTTAACCGTGGCTCCACCAGGTAAACATTTTTTCCTTGGG TGCATG	148
AS46	ACAATGACGCTGTGTCTGGGCGGTGAGCGCAGGGCCCGTCTGGGC TGCGGGGGAGGCGGGGCTGGACCCAGAGTAAGAGGTGGCTGGTT TCTGGGCAGGACTGACCAGGATCTGGGTTGGGGGTTGGCGTTTAG GAAGGGGGTCGAGTAC	150
AS47	AGGAAATTAGAATCAAGGAAATACGGTATTTCCTTCCTGTCTTTT GACTGTGCCCTGTTTTCTATGCACTTTCTTCTGATTTCTTTGCATAT AAAATGGTCACTGGAAAAGAATCAAATTTCT	152
AS48	GAGAAGCAGAGGATCAGCCGGGGTAAGCAACCTGCC	154
AS49	GATGTTGAAATGAAAGAAGATTCAGGTATTAAATTCATACTTTTA TTATTAGGGGGTAGG	156
AS50	AGCATCGTCAAAAACATGCCAACTGTGAGTAGCCAGTCA	158
AS51	TGTGTGGAGGAACGTGGCTATGAGGTGGGGGCTTCTCCCTTCTCC TCCCATCACTGTTCCCTTTTTTGCTCTTTGGGGTTCAAGTCTCTAGG GCCTTTACAATTTTCATTTAATAATAAGATACAACAGTGGCCTTGT ATTAGTCTGTTTTCACACTGCTATAAAGAACTACCTGAGACTGGG	160
AS52	CTCAAAGTGGGCATGAGACGGGAAGGTATCGGCCTCTCATTTCTC CTTCCCTCGTCCTGGGTCCCGGGGTCCTGGGTACGTTTGGCTAGCC TGCTCTGGGTAAGGACAAGAAGCCCCAAGCTCTTCTCTTCGTATT GCAGCGGAAAAGGGTTTTATACTAGAAGCGAGTTCTGCATTGGAA CCCAGACCCCAAATCCGCATGCTTTGGCCGAC	162
AS53	CTGGAGGGAGAGATGCTGTATCTGGTAAATGGGGTGGGGGCTGG GTGTCTGGGAGAAGGGCCTCCAGCTATAAGGCATCCCCTTGTCCA AACCAGA	164
AS54	AGGAACAGCCTGAAGACCAAGGTGACAGACTCCACCCAGCGAGA GGGGGGATTCCTTATGCAAAAGGGGAGGGAA	166
AS55	GAGCTCCAAGACTCGTTCTATGCAGGTACTACCCTCCCATATCTA	168
AS56	GATCAAAATAATTATCTACAGTCAGGTACAAAGTTAATTAATAAA AAAAACTATGTCATATATGTAAGTTGG	170
AS57	TTGGCCTCCCTGGAGGAGCAGGTGGGTCCGAGGTCGGGGCCTCCG TCAGGAGGTGCCACTGCTGGGCCTGGTGGGCGGCTCTGCCATGTG GTGGCACCAAGAAGGAGGGCTCTGAGGAGTGATGGTGAGGAGGA GGCCGGAACGTTGGGGCAGCCATTCCCAGCTGGAAGAGGCACCC TGTGTGTCCTCCAGAAAACCCCGCCCAAGGGTTTCTGTGAC	172

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS58	GCCGCCGCGGGCAGCCGGACCCCAGGCGGGCCTCATCCGCACAG ACAGCACCGACTTCTTCAT	174
AS59	AAAGCCATGTACCATGCTCTGGAGAGAACAAGACTCGAAGACGC ACAGCTGACGACTCAGCCACCTCTGACTACTGCCCCGCACCCAAG CGCCTCAAGACAAATTGCTATAACAACGGCAAAGACCGAGGGGA TGAAGATCAGAGCCGAGAACAAATGGCTTCAGATGTTGCCAACA ACAAGAGCAGCCTGGAAGATGGCTGTTTGTCTTGTGGCAGGAAAA ACCCCGTGTCCTTCCACCCTCTCTTTGAGGGGGGGCTCTGTCAGAC ATGCCGGGATCGCTTCCTTGAGCTGTTTTACATGTATGATGACGAT GGCTATCAGTCTTACTGCACTGTGTGCTGCGAGGGCCGAGAGCTG CTGCTTTGCAGCAACACGAGCTGCTGCCGGTGTTTCTGTGTGGAG TGCCTGGAGGTGCTGGTGGGCACAGGCACAGCGGCCGAGGCCAA GCTTCAGGAGCCCTGGAGCTGTTACATGTGTCTCCCGCAGCGCTG TCATGGCGTCCTGCGGCGCCGGAAGGACTGGAACGTGCGCCTGCA GGCCTTCTTCACCAGTGACACGGGGCTTGAATATGAAGCCCCCAA GCTGTACCCTGCCATTCCCGCAGCCCGAAGGCGGCCCATTCGAGT CCTGTCATTGTTTGATGGCATCGCGACAGGCTACC	176
AS60	CTGGCTTCGGGCGTGCCCCCTCCTGGTCTTCCCTGGGGGCCGGGTC CTCACCTTGGC	178
AS61	ATCCCGCCTCATTTACAGTGGGAGAGCACTAGACAAACTGAATGG ATTTCAGTTAGAGAATTTCACCTTGAAAGTAGCCTATATCCC	180
AS62	CCTGGGCACGGGGCCATTTGTAGGGAAGAGGTT	182
AS63	CTTGAAGAAGAATTTATTTCAGAGTGGCGTAGATGTTTACTATGC AGTTACCTTCAATGG	184
AS64	CAGACCCAGGAAGAGACTGACCGTGACAGGGGATCCTGGAGCTG TGCTGTGGCT	186
AS65	TCCCACGCCCTCAACTGGAACAAGATAGGCAGAATGTTTCGAGCT TCCAGAGTC	188
AS66	GACTCCAACAAGGATCTTGCCCAGGATTGTGAATTATACACCAGA TTTGCCAAGAGATGCTGT	190
AS67	GGCACTATGGAGGTGAAGAGCAAGAAGAAGCAGACTACAGTGCC TTTGGTACAGACACGC	192
AS68	TTATTGTTTCCTTATAATCAGCTGGACTTACACTTGCATAGACCTT CTGGATCTCGTAAGAACGAAATACACTGGGACAAATGTTTCTCTT CAGAGGAT	194
AS69	GGCTTCATCTTGATAGGCTGGGGTGCTGGGAACTTAGTGCTGGAG ACATCAAGTGGATTTATCAAGCACCGATCT	196
AS70	CACTTTGTCCGTTCCCAGGACAAGGGAATGGTATGGACCCCGGAG CCCTCTGCTCTGCCCAGAACGCCAAGAAGACATCCTGGACTCTCT CTATGCTCTCAATGGGGTGGCCTTCGAGTTGGACCTCCAGCAGCC AGACCTGGATGGAGCCTGGCCCATGTTCTCAGAGTCACGCTGCTC CAGTTCCACCCAAACCCAGGGAAGGAGACCCAGAAAAAACAAAG ATGCCCCAAAGAAGATCCCAGCCGCATATGGAGGGCC	198
AS71	AACATTGAGGATGTGGCCACAGAAGATGGGAGGCATGGAGGCTG TCATCACGGGCCTGGCAGA	200
AS72	AGGAGGCATGGAGAAGTTCAGGGATTGCTTGAAAGAGAAAAAAC AGCAAGAGGAAACCCTAGTGGA	202
AS73	TCCTTGAGTGATAAAGAAGTAGAGGGAAAGGCACTCCTAGGGGA CATAAAATTAGTGATTACTTTGAGCGACGAG	204
AS74	GTGCTGCGGAAAACCGCCCACAGATCAACTACTGCTCGGTGCTCG TGTCCTCCGTGGCTGACGTGCTGGCCCAGGGTGGCGGCCCCCGGA GCTCTCAGCACTGTGGCGAGGGAAGCCAGCTGGTGGCTGCTGACC	206

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
	ACAGAGGTGGTT	
AS75	ATGCACAGGAAACTGCAGGCCAGAAGCCCCTCTCTGTGCACAGGC CACCCACCTCAGGCTGCC	208
AS76	CTGCTTGATCTTCAGGCCAAAATGATATATTTTAAGAATTCAGAG AAT	210
AS77	AGCATATCTTTGACTGATGACGAAGCTGAGCTGCCCCTCCTGGAC CTG	212
AS78	TCCCTGCCGCCCCTCGACTCTGAAGCTCAGGTACCAGACAGTGAT GAG	214
AS79	GCTCCCAGCTGCGGGGTGAGCCGAGCCATCTGTGACCGCGGCTGC CAC	216
AS80	GCTCCCAGCTGCGGGGTGAGCCGAGATTACCGGACGGGACCCTGC TTT	218
AS81	CTGTCGCCAGGCGGGGCTTGTGTGGACATTGACGAGTGTGACCGG CAG	220
AS82	ATGCCTGGGCACGGGGCCATTTGTAGTGGCTCCAGCAGGCAGCCT GAC	222
AS83	GTCCAGAAGCTTAAAAATGCCAGAAGCCTGAACTTGGAGGACCA AATT	224
AS84	AATCCAAAGAAGTTCAAGATCAACTCCAGAGTCCTGGTGGAGGA CGAT	226
AS85	CGAAAGCCAAGGAACTGGCTGGAGAGGGCTCGATGGCTCCGGGG AATC	228
AS86	GACGAAGCCAAGTTCATTCCCAGAGCCCAGGACAAGGCAGCTAT GCAG	230
AS87	CTGCAGGCCCAGCAGCAGGTCCAGGTGTCAGCACAGCGGGCTACT CCT	232
AS88	TGTCTCCGGCCCAGCCTGAGCCTGGCCTCCAGGGGCTTCCAGAAC CCG	234
AS89	AACTACGGAAACCTGTTCTCCTTGGCTGGCTCTTTGCATTTTACTG CA	236
AS90	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGCCTGATGGAGCCCAACGCCA TCTAGTGGACATTGGTGGTTCTCACCAGACCAGCCATGCTGAGAA ATTTTTGTTCCTCCTCTGCCCTCCAGTGGTC	238
AS91	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGCAGGGACTCATTTCATCCA CCTGACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTGAGGAGATGCC AGCCACAACTCTCCGAAGAGAAGTATTC	240
AS92	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGGACTCATTTCATCCACC	242
AS93	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGGCAGCATGTTGGTTGCTCC AACTTCTCCTCCATCCCTGGAGGCAGGGACTCATTTCATCCACCTG ACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTGAGGAGATGCCAGCC ACAACTCTCCGAAGAGAAGTATTC	244
AS94	AGCATGATGGAGGGTGTCATCCAGTTGTCATTCAAAGCCATTGTC TGTCTTCTATCATGTTTGGACTTACTAAGCCTGTTTCGAGTTGTGA GACACCTATCA	246
AS95	ACTAAGAAAAGAAAGCAGAGTGAGCTGCAGCAGCCA	248

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS96	GCCTTCTTCAAGAGAAGTATTCAAGAACTTCCAACACTATGT	250
AS97	TTCCAGGAGACGTGGCTCGCTGAAGATGCAGCTGCCGGGGCCCTG TCCCCCTGCACCATCCCAACACCACCCCAGCCTCCTCTCCTGTCTC TTCCCACCAGCTCAGGTACCAGACAG	252
AS98	AGCCAGGAGCAGAGCCGGACCCGAGCTATCTTCACATTTATCCTT GACACAAAGAAAAAAGAAATACCTGTAGAAGCGCATCGAAAGCT CCTGGAACAGAGTTGTGTCTCATATTTGCAAAGATGCAGAAAAAA TAAACCCGGGACATCCAGCTTTCTTTTCCTTTCTTCTTTGACTATTC TGAGAAGCTATGCGACTAGGAGCACATTT	254
AS99	CGGTTAGATGACAGTGGGATTGGTAATTTTATAACTAGCTTGTTA AATTTCATAAGTAAATTCTTCTGCAGTTTTATGGGTGCA	256
AS100	AATGCTAACAGCCGGCTGCCTGAGGCCTGTGAGAAG	258
AS101	GATGGTGATGGGATATTTTCTCCTGAGCTCTCC	260
AS102	ATGTCACAAGAGTCGGACAAGAATGGTCTCAGCTCCCGCTCCTGG ATGAATACTTGGATATTGCCAGAGGTTTTG	262
AS103	CTTGACCTTGCTGGGAATGCTCGGCCCTGCAGGTCTCAGTCCCCC ACAAGCAGTGATCAAACCCCCAGTGTGCCAAGCCTAGGATCCCCA GAGCTCCCAGATGGTGAAGAAGGGGGATCCCCAGATGGTTCACC CCAGGAGAGTGAGCAGGTCAGACAAGGGCAGCATGTC	264
AS104	CCGCGCGGGCGCCCCCGCCGGAAGGTTGATGTGCTACCTCAA	266
AS105	CCCAGCCCCAGCACCCCCAACCACAGCCAGCAGGCAATATGCCA CCCTGGCCGACGTCCC	268
AS106	AGCCCCAGCACCCCCAACCACAGGCCATCAGGATCAGCCACCGA GAAGCCTTCCAGGTGGAGAGAAGGCGGCTGGAGCGTAGAACTCG GGCCCGGAGCCCTGGCAGGGAGGAGGTGGCCCGTCTGTTTGGCA ACGAGCGGAGGAGGTCCCAGG	270
AS107	TCTGGCTGCAGACTGACTTTGCTCAGCTTGTCACCTGTCTCAAGTC TAGGCTGTCCTGTCCCCATGCCA	272
AS108	TCCCAGTTTTCTCTGGATGACGTGGGGTTTCTTGCACGGGGGCAG GCAAGGGTGTGGCCGTCTCGACTCCAGGCCCTGCTTTCCACA	274
AS109	TGCCCATGCGAGTACCTGAGGAAGATACAGGTTGATGGACGGAT GGCTACATGGATG	276
AS110	CCATGCGAGTACCTGAGGAAGGTGGAGTTTGTCCCAGAGCCGCAC AAAATCATCACCAGCATGATTAAACGGAGTAGACTTCAGAAAAA GCAGTTTGGTCGGATG	278
AS111	TGGCTCCTGCGCACCTGGGAGAGAGCTGACAGTGGCCTT	280
AS112	CCTGACCTCGGCCACTGGCTCACCAGAGCCGTGTGGGGGAATTCA GCCACCTCC	282
AS113	ACTATTAAATTAATAGTGGGAAGGACCTCAGCTTTGGGTCAGTAT	284
AS114	TTTATTCAACTTAGAAAAGAATTGAACTTTACCAGCACCCCAGAT GCT	286
AS115	GAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGAGCCCCTTCGACTCCACCGGGG CCCTGAGGCGGCTGGGGTGGGGCTGTCTGGGCCCCAGTGGGGGA GACCTGGGGTCACCAGCTCCCCCAACCCTTCCTCGCACTCGCTGG TACTATGCCCTGCCACCACAGGCCCCTGTGTCCGTCTGGGA	288

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
AS116	TTTCAAGTCCTTCCTGGGGACCGGGAGACGGGGTTTCACCATGTT GGCCAGACTGGTCTCGAATTCCTGACCTCAAGTGATCCACCCACT TCGGCCTCCCAAAGCGCTGGGATTACAGGCACGAGGCATCGCGCC CGGCCAGTTTGCTCAAACTTTTACTGCAGGTTGCCTTGTCTCTATG GTGAGGGGGAGAATATTAGGAGGTTGCCCAGGCTTATGATAAGG GAAGGCATGAGGTGGTGCAAGTTTTCAAGTGAGAAGTCGTCCAG GTTCCCAGTGACAGCAGAA	290
AS117	TGTGACCTGGAGTGCAGCGAGCAGAGACAGGGTTTCGCCATGTTG GCCAGCTCC	292
AS118	AATCTACAGTTACTCACACAAGGATATTCAGGAATATGGAGATAT CCC	294
AS119	CACTTCAGCCGGCTCTGCGGGCCCGTGTCCCACCTGAGTGCCCAC CTTGCCCACCTGAGG	296
AS120	AAGCACCATCTGTGGGCTCTGGAAGCAGCATGGCTGTCTGGGCGA AGCCCTCTCTCTGAGCCTCAGCTTCCTCTTCAGCCCAGTGGGAACA GTTCTTCTGTC	298
AS121	ACCGAGCATGAAAACACTGAGACTGGTGCTCCCTTGCATTGTTCA TCCTGCTTCATCAACCCCTAT	300
AS122	TGTGGGATCTCCGTCTATTTAGCAGGCCGGACGCGGTGGCTCACG CCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGACCGAGGCGGGCAGATCACGA GGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACAAGCACTGTCCATCT ATGCCTTGCTACTTTTCGAGATCGAGACAGGCGCAGCAGCTGCTT CCATCCTCGGCTCGGGCACCCTGGTTCTGGTGGCTGTGC	302
AS123	AAGCTGTGCAGCCGGCAGCGGCCAGACTGTCAGCCTGTTGACAGC AGGCATGGGCCCATTTTGTCCATACAGCATCTAATTAGTGCCCTG CATACTGGGGATGGA	304
AS124	GAGGAAATGGAAACTGATATGGATGATGTGGCTATGGAAAGCAG TCCAGGCTCATCCATCTCTATGGAGCACAGGCTGGATGTTGAATT AAGGGCATCAGGTTCCAGCAGCAGCACTAACATCTCTTCTGGCCC CAGCCCTGGTCCCAGTCCCGGCCCCGGCACCGGCCCTGGCCCCGG CCCCGGCCCCGGCCCCGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGCCCCGGTCC TGGTCCCGGCCCTGGCCCCGGCCCTGGCCCTGGCCCCCGTCCTGG AGTCCAGTGTATTCCACAACGA	306
AS125	CGGGACCTGCAGTGCCCCAAGAAGACCCAGACCCCGCAGGCGCA GTCTCGCTTGGAGAGTGAGAGGAAGAAGAACACGCTGACCTGGC TTGTTCCTACTCCCTGGGATTGGCGTCAGTGGAGCACGGCTCCCTC GAGGGGCCTGGTCTGGCCTCCTCCCCCTGTGGACTATGAGCTCTG GAAGTCCTCG	308
AS126	CATCAGTACATAGTTGTACAGGACATTCACACAGAGACTCAGCAC TCAGCCCTCGGTGCTCAGCCTGCGGACTCCATCCCCCCATTTCTCC AACACACCCTGCAGCATTTAGCTTGTCCTAGCCTGGAGCTGCCTG GGAATGAACAAGCTAGAAGAGAAAAAAGGAGGAGGGATGATGC CTTCTCCGACAGCCTG	310
AS127	ATTGATCCAAGCTCTCCCTTACATACCTACTATGAAAGAATTACTA AAGGACGTAATCCAGAAAGAAGATATATGAAACCGGAACGAATC AGTCCGGGACACGAGGCCATGGAAAAAAACCTTGAAGATAACTT A	312
AS128	GTGGGCAACAAGATGTTTGTCAAGGTCAGAAATCGGAATGTGCCT CAGCCCCCTCTTCTTCCTACTCCTAGCCACCTGTCACTGCCCTGGA AGGAAAGTGGTGGTCTC	314
AS129	TGGGACAAGAATGCCCCTGATGAAGGCAAGTGGGGTCTATGTGG GGGCAGTGAGGTGGGAGAGACAGAAAGAGAGGATGGGGGATTA GGTCAGGGTTACAATGCCTCCCAGGGCCAGGCAGGTGACAAACT AGTGGGGCAA	316
AS130	ATGGGAAAGGTAAGTCCTGGGTACCGGATGCTCAGCCTTGGCCCT AATGCAGTGGCCTCAGTGGGGGCCAATCACTCCATGCTCCCACAT	318

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
	CTTCCATTTTTCAGATCACCTTCTACGAGGACAGGGCCTTCCAGGG CCGCAGCTACGAATGCACCACTGACTGCCCCAACCTACAACCCTA TTTCAGCCGCTGCAACTCCATCAGGGTGGAGAGCGGCTGCTGGA	
AS131	TACGGAATGCCTCACAACAACCAGGTAGGTGGAGGGCGGCTCCC CTCGCCCATCCTCCCCCCCATGCCAGAACCCGTGGGCAGCCGGCG TGGCTCCAGTGTGGGCTTTCTGGACATAAGCATGCTTTTCCAGCG ACTCCACAGGAGTCTGATG	320
AS132	ATGGTAAGTGAGGAACTGGCGTTAGCTAGTCCGCTGGCAAACTTG GGTCTC	322
AS133	TGTGACCCAGCGGCCCCTCGCGCTGTAAGTCTCCCGGGACGGCAG GGCAGTGAGGGAGGCGAGGGCCGGGGTCTGGGCTCACGCCCTGC AGTCCTGGGCCGACACAGCTCCGGGGAAGGCGGAGGTCCTTGGG GAGAGCTGCCC	324
AS134	GCGCGGCTGCGGGAGCTCAGGCAGTGCGGGGGCGGGCGGGGAAA GAGGGGACAGGGGTGGGGGGTTCGGGATGAGACCATAACTGGCC GGCCAGCAGTTCTGGGCAGCCCCTTCCTCTCTCCTGCCTTGGCGCC TCCATCTAGACTTATGGGCGATCTCTGGGATGGCCAGTCAGCGGG GTGGTCTCCTGGGTCCCCAGCCTCGCCATTCTGTGGGGGGTGG	326
AS135	CTTCACTGCCTGGAAAAAACCACGGTAAGGAGACAGCATGACTG CCTTCCCTTGCTCTCTGACAGTAATTCCATTTGCTTTTGTGCATACT TAATGCTTCCGAGTGTGATTTCACTGTCTGCATTACTGGAAAACAT GCTAAAAAACAAACAAACCAAAACCCCACAATATTTGAAATTACT T	328
AS136	AGGGTCCGTGGGGCTCCAGGCAGAGGTGAGTCCCTCCCTCCCCGG GGAAAGAAGAGGGCACATGGGTGGGAGGCAAAGGGC	330
AS137	CTATGTGGAACTCCCCAGGCTGCAGGTAAGGGGCAAGAGGTACG GGATTCCTTAGCTATTTGCAAGGTTGGGGAGGGACTACTGCTCTTT CTCCTAGGAGCCTGGCGAAGGCATCTGACTCAAGAAGATAGAATT ACCCCAACCAACCTCCTCCTGCCTCTGACACTAGGGAAGACCCAG AGGCAACGAGGGTCCAGGTTATGCAGTTTCCTTTATAAAATAAGA AGAATGAGTAAATGCTTCCAGAAAAGTAGAAATGAG	332
AS138	TACGACGTCTTGGTGCTCAAAGGTGAGTGGGGGCATGCAGACCAG GGGCTACTGTGGCCCAGGAAGTCCAGG	334
AS139	CGGAGCTCTGTGCCCACCACCAGCAGTGAGTATTCTACTGATGTT CCCATGGCCCCAATCTTACAACAAACT	336
AS140	CCATCATCCCTCCCTGGCCCCACAGGTAAATACCAGTCAATGGTA TTTGGAGCATGGTTGATGAGTGTAAACATCTCTGTTTATACTCTGT TAGAGCATGGT	338
AS141	CGGAGCTCTGGGCTCACCACCAGCAGTGAGTATTCAACTCATGTC CACATGCCCCTGATTCTACACCAAGCGGAACAGGAGCTACTCCTC CTCATAAACCCA	340
AS142	TGGATCCCTGTGCCCACCAGCAGCAGTGAGTATTCAACTCATGTC CAGATGCCCCTGATCCTACATCAAGTGGAGCAAGAGCTGGCCCCT CCTCTT	342
AS143	CGGTACTGGACCCCTGCCACCAGCAGTGAGTATTCAAACCTG	344
AS144	CCGACCACTACGACCTTCCTGAAGGTGAGGCTTTCTTCCCCAGCC CTGGGCCAGCTTCCC	346
AS145	CAGGCTGGGGCCGAGCCTAGCACAGTGAGGACGGGAAAGAAGGG ACACCTT	348
AS146	AAGAGACCCATGGCATCTGAGGTGAGTTTCATACTGATACAATGG TTACTAAAACCT	350
AS147	GAATTTTTAACTCAGGAATCTAAGGTATCATTAGAAAGCAGAAAT AAGCTTATATTTGGTTACTTTACGTCATTTCAGAATCTCTCAACAA	352

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
	GTCTTTCTTTTAGAAACATGAAAATGAATTTAATGAAGAAGTGGCCT	
AS148	CTGACCCCTGCCCTCCGCACGTTGGTGAGCCGAGGGAGGGAGGAGCCTGGGGGGAGCTGGAGGAGGGGCTGGGTC	354
AS149	TACCTGGAACCCTTGGAGGACGGGGTGAGGGGC	356
AS150	GCGGGGAGCCCTGGCGAGGAGCAGGTACAGTTCCAGGGCCTTGGGATGGACACAGACCCTCTGTCTCCTGAGGCCAACCCGACCCCGCCCATCTGGCCTCAGGCACCTCCCCACACACCCCTG	358
AS151	CGAGCCATGACAAAAAAATACGAGGTGGGCATGGGGCAGAGCTGCGTGGGTGGGGCAGGGGTCCAGGGAGGGTCCAAGTGGTGCAAACCCCAAAGGGTGGGAGGGTGGGAAGGGGGCCAAGTCCAGGCCATCTGGCTGAGCCTCACTGAGGCCTCCTCTGTGCCCTGCCTGCCA	360
AS152	CACAAGGACTTCAACAGTCAGCTTGGTAGGAGGATACCCCAGAGAGCACCTCCAATCCTGTTCTTTCTAAAAAGAGGAAACTTCCAA	362
AS153	GTTTCCCCGGAGGAGTTGGAGGAGGTAGGTGGGGCCTGGGGAGGTGGAGGAGGTGGGGAGGAATCGGGTGGGCTGGAGGCTGGA	364
AS154	AAAGATCTGAGGGTGTCGGACAAGGTAAGGTTGTTCTCCATG	366
AS155	GATCAAAATAATTATCTACAGTCAGGTACAAAGTTAATTAATAAAAAAAACTATGTCATATATGTAAGTTGG	368
AS156	CCGGCCAAGAGGCACAAGCAGCTCAGTATGCCAGCCCCAGTGCCTCTCCTGAATGTCCTGGCCACCCGGGTGCAGAGGGGGTGGAGATGGCATGGCAGCTCTGCCCAGAACCCTGGACGCTCAGCAGGCGTGCAGGTCACTCAGGCTGCTGGCCTTCTGCTGGCCTTGAGCAAGTGGTGGGGGCTGAGCCCAGAGGCCCCCTTGGGGGCAGGTGTGCGATGGGCTCTTCCTGCCACTCAGGACTGGCCCCCTCCCACGGGGCCCCCCCGGTGGGTCAGGGCTTCAGGGCCCACCTCC	370
AS157	CGAAACACTCTTAAAGAGTCAAGTAAGTTAAAATCCTCCTTTGAATATTGGTTTGCTGGTTTCTTTTCTTCTTCTTCTTCTTTTTTTTTTTTAAGTAGGAAGTTTTGTTTTGTCTTTTGTTTATGTTGGGTTGAGAGTTTGGGGGGAGTTTCT	372
AS158	AGCCCCAACGATGCTCACAGAGGTGAGGGGCACAAGAAGGGGCTGCGGTCCCGGCAAGACGGTGGTCCCGGCTCAGGGAGGGGCCTGGACTCTGGGGGACACCCGGGGGAGGGAAGAGAGACCAAACCCCGTGTTCTGAAAGGGGCTGGGGGCTGTAGACTCCCTTTCTTTCTG	374
AS159	CTGTGCGCCATCAGCGTGGACAGGTGCGCCGCCCTCCCCGCCCGCGCCCCGGCGCCCCCGCGCCCCGCCCGCCGCCCTCACCGCGGCCTGTGCGCTGTCCGGCGCCCCCTCGGCGCTCCCCGCAGGTTCGTGGCCGTGGCCGTGCCG	376
AS160	AAGATCGTGCAGCAGAAGAACAGGCGCCACCGGCGGCTGGGGCGGCGGGCGGGCAGGTGCGGCTCCCTGGCGGCGGGGAGGCCCCGGCCCGGAGCTGAGGACCGCAGGCTCCGCGAGTACGACTTCGCC	378

Таблица 8.

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
AS1	Металлопептидаза ADAM с мотивом тромбоспондина 1 типа 14	ADAMTS14.70674850
AS2	Фактор транскрипции DEAF1	DEAF1.646327
AS3	Вариант 4 ETS	ETV4.43530666

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
AS4	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8943848
AS5	«Цинковый палец» PLAG1	PLAG1.56168237
AS6	ral-стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов типа 3	RGL3.11418507
AS7	стерильный домен альфа-мотива, содержащий 10	SAMD10.63978245
AS8	член 1 семейства 1D секретоглобинов	SCGB1D1.62192392
AS9	комплекс 12 транспорта белковых частиц	TRAPPC12.3457229
AS10	Домен DENN, содержащий 6A	DENND6A.57666126
AS11	ДНК-метилтрансфераза 3 альфа	DNMT3A.25249618
AS12	Мотив IQ, содержащий белок 3, активирующий ГТФазу	IQGAP3.156548584
AS13	Гомолог SEC31 B, комплексный компонент покрытия COPII	SEC31B.100509010
AS14	Блок семейства Forkhead H1	FOXH1.144475223
AS15	протеогликан 2 межфоторецепторного матрикса	IMPG2.101245867
AS16	LIM гомеобокс 1	LHX1.36939937
AS17	кератин 8	KRT8.52905045
AS18	член семейства 3 опухолевого супрессора лейциновой молнии	LZTS3.3165625
AS19	гомология плекстрина и домен RhoGEF, содержащий G4B	PLEKHG4B.139606
AS20	стимулируемый ретиноевой кислотой 6	STRA6.74202279
AS21	белок «цинкового пальца» 334	ZNF334.46504722
AS22	АТФаза, транспортирующая фосфолипиды 11A	ATP11A.112880546
AS23	LAG семипроходный рецептор G-типа 1 кадгерина EGF	CELSR1.46530500
AS24	клаудин 16	CLDN16.190390998
AS25	Член 2 семейства экзорибонуклеаз ERI1	ERI2.20805945
AS26	Домен FERM, содержащий 4A	FRMD4A.13693517
AS27	G2 и экспрессированная S-фаза 1	GTSE1.46316511
AS28	HYDIN, белок аппарата центральной пары аксонемы	HYDIN.71133283
AS29	рецептор интерлейкина 17 C	IL17RC.9933297
AS30	неохарактеризованный LOC102723360	LOC102723360.6232833
AS31	митохондриальная транс-2-еноил-КоА-редуктаза	MECR.29226315
AS32	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8932514
AS33	регулятор сигнального G-белка 12	RGS12.3373937
AS34	фактор сборки комплекса сукцинатдегидрогеназы 4	SDHAF4.70567416
AS35	ассоциированный со сперматогенезом 17	SPATA17.217652253
AS36	серин/треонинкиназа 32C	STK32C.132236107
AS37	тройной мотив QxxK/R, содержащий	TRIQK.92886667
AS38	субъединица 2 эндонуклеазы сплайсинга тРНК	TSEN2.12506708
AS39	WNT1 (индуцируемый WNT1 белок сигнального пути 3)	WISP3.112054623
AS40	экспортин для тРНК	XPOT.64412049
AS41	белок «цинкового пальца» 726	ZNF726.23936779
AS42	белок «цинкового пальца» 736	ZNF736.64338551
AS43	белок «цинкового пальца» 98	ZNF98.22402564
AS44	рецептор фактора роста фибробластов 3	FGFR3.1807113
AS45	Карго-адаптер 1 BICD	BICD1.32338786-GKHFFLGCM*
AS46	субъединица цитохрома с оксидазы 7A1	COX7A1.36151546-LAFRKGVEY*
AS47	ДНК-метилтрансфераза 3 бета	DNMT3B.32793536-WSLEKNQIS*
AS48	домен EH, содержащий 3	EHD3.31249371-RISRGKQPA*

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
AS49	домен MACRO, содержащий 2	MACROD2.15885764-FILLLLGGR*
AS50	киназа, ассоциированная с мужскими половыми клетками	MAK.10796309-NMPTVSSQS*
AS51	активированная митогеном протеинкиназа 13	MAP3K13.185480232-SQNSVPKIF*
AS52	ядерные рецепторы, подсемейство 2, группа F, член 2	NR2F2.96330882-TPNPHALAD*
AS53	ретинолсвязывающий белок 5	RBP5.7124730-IRHPLVQTR*
AS54	белок 2 центрального элемента синаптонемного комплекса	SYCE2.12904666-GFLMQKGRE*
AS55	синаптоподин типа 2	SYNPO2L.73651039-YAGTTLPYL*
AS56	экспрессированный в семенниках металлотионеиноподобный белок	TESMIN.68745111-KNYVIYVSW*
AS57	член 2 подсемейства M катионного канала переходного рецепторного потенциала	TRPM2.44423645-KTPPKGFCD*
AS58	металлопептидаза ADAM с мотивом тромбоспондина 1 типа 14	ADAMTS14.70672884-70702312
AS59	ДНК-метилтрансфераза 3 бета	DNMT3B.32791708-32795409
AS60	гемицентин 2	HMCN2.130359414-130362867
AS61	белок 3, связывающий мРНК инсулиноподобного фактора роста 2	IGF2BP3.23351586-23418776
AS62	протеогликан 2 межфоторецепторного матрикса	IMPG2.101226981-101232781
AS63	протеогликан 2 межфоторецепторного матрикса	IMPG2.101257773-101273581
AS64	мотив IQ, содержащий белок 3, активирующий ГТФазу	IQGAP3.156550351-156551974
AS65	липокалин 10	LCN10.136740048-136742787
AS66	матричная металлопептидаза 10	MMP10.102779361-102780487
AS67	регулятор полярности клеток семейства par-6 бета	PARD6B.50731852-50749659
AS68	поликистоз почек и заболевание печени 1	PKHD1L1.109412414-109419097
AS69	рецептор паратиреоидного гормона 2	PTH2R.208444887-208459895
AS70	домен RUN и FYVE, содержащий 4	RUFY4.218072499-218073243
AS71	член 2 семейства переносчиков растворенных веществ 6	SLC6A2.55695402-55697897
AS72	структурное обслуживание хромосом 1B	SMC1B.45393841-45396346
AS73	tousled-подобная киназа 2	TLK2.62520844-62523134
AS74	член 5 подсемейства M катионного канала переходного рецепторного потенциала	TRPM5.2405593-2406661
AS75	тетраспанин 10	TSPAN10.81637406-81644992
AS76	центромерный белок I	CENPI.101120784-101127138
AS77	E1A-связывающий белок p400	EP400.131992230-132005077
AS78	Вариант 4 ETS	ETV4.43536479-43545274

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
AS79	фибриллин 3	FBN3.8144972-8146127
AS80	фибриллин 3	FBN3.8142137-8146127
AS81	фибриллин 3	FBN3.8096080-8096881
AS82	протеогликан 2 межфоторецепторного матрикса	IMPG2.101229590-101232781
AS83	NUF2, компонент кинетохорного комплекса NDC80	NUF2.163343870-163347763
AS84	прогестаген-ассоциированный белок эндометрия	PAEP.135562893-135565410
AS85	полицистин 1 типа 1, взаимодействующий с каналом временного рецепторного потенциала	PKD1L1.47803344-47809473
AS86	содержащий домен RAS и EF-руки	RASEF.83022426-83062437
AS87	белок, связывающий центрин SFI1	SFI1.31613530-31616745
AS88	уроплакин 3B	UPK3B.76510737-76511657
AS89	белок «цинкового пальца» 727	ZNF727.64069017-64077276
AS90	индуктор конденсации апоптотического хроматина 1	ACIN1.23067314-23069111
AS91	индуктор конденсации апоптотического хроматина 1	ACIN1.23067314-23068008
AS92	индуктор конденсации апоптотического хроматина 1	ACIN1.23067314-23068004
AS93	индуктор конденсации апоптотического хроматина 1	ACIN1.23067314-23068050
AS94	афадин, фактор образования адгезионных контактов	AFDN.167912626-167913423
AS95	Dmx типа 2	DMXL2.51459598-51460377
AS96	рецептор эстрогена 1	ESR1.151863665-151865643
AS97	Вариант 4 ETS	ETV4.43542971-43543046
AS98	член с семейства со сходством последовательности 110	FAM110C.42118-42305
AS99	член a семейства со сходством последовательности 221	FAM221A.23694404-23694913
AS100	FRY-подобный коактиватор транскрипции	FRYL.48520524-48520572
AS101	глутаматдекарбоксилаза 1	GAD1.170844997-170845050
AS102	grainyhead-подобный фактор транскрипции 2	GRHL2.101493049-101493103
AS103	Повторный домен GTF2I, содержащий 1	GTF2IRD1.74537778-74537904
AS104	Метилтрансфераза типа 24	METTL24.110332440-110332565
AS105	белок, взаимодействующий с Rho миозинфосфатазой	MPRIP.17138273-17138429
AS106	белок, взаимодействующий с Rho миозинфосфатазой	MPRIP.17138311-17138429
AS107	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8886022-8886090
AS108	NAD синтетаза 1	NADSYN1.71476544-71477438
AS109	член B3 семейства взаимодействующих с комплексом ядерной поры белков	NPIPB3.21419635-21419772
AS110	член B5 семейства взаимодействующих с комплексом ядерной поры белков	NPIPB5.22516126-22519269
AS111	гомолог пектанекса 3	PCNX3.65635969-65636031
AS112	биосинтез класса G фосфатидилинозитолгликанового якоря	PIGG.525177-525837
AS113	Фосфолипидная фосфатаза 4	PLPP4.120520655-120520746
AS114	протеинтирозинфосфатаза, нерецепторный тип 4	PTPN4.119916612-119916690
AS115	ral-стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов типа 2	RGL2.33297214-33297343
AS116	ral-стимулятор диссоциации гуаниновых нуклеотидов	RGL3.11394606-11394922

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
	типа 3	
AS117	RING-домен «цинкового пальца» 207	RNF207.6208504-6208609
AS118	стерильный домен альфа-мотива, содержащий 12	SAMD12.118239715-118239975
AS119	Член семейства SMAD 6	SMAD6.66708361-66708738
AS120	стимулирован ретиноевой кислотой 6	STRA6.74185311-74185843
AS121	трансмембранный белок тенеурин 4	TENM4.78962143-78962353
AS122	трансмембранный белок 221	TMEM221.17440426-17440523
AS123	фактор A домена фон Виллебранда, содержащий 2	VWA2.114288350-114288531
AS124	HECT, домен UBA и WWE, содержащий 1, убиквитинпротеинлигазу E3	HUWE1.53625786-53626028
AS125	богатый лейцином повтор, содержащий 75B	LRRC75B.24588679-24588819
AS126	активирующий белок Rho GTPase 3 SLIT-ROBO	SRGAP3.8993284-8993427
AS127	тет-метилцитозиндиоксигеназа 1	TET1.68673401-68673487
AS128	АТФазный транспортер Ca2+ 1 саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума	ATP2A1.28898126-28898232
AS129	рецептор аргинина-вазопрессина 1B	AVPR1B.206110524-206115950
AS130	кристаллин, гамма B	CRYGB.208146017-208146111
AS131	ранний B-клеточный фактор 3	EBF3.129842294-129843136
AS132	содержащий двойной спиральный домен геминина	GMNC.190860859-190862612
AS133	протоонкоген HRas, ГТФаза	HRAS.532756-533276
AS134	фактор транскрипции теплового шока 4	HSF4.67166071-67166319
AS135	член 2 подсемейства калиевых потенциалзависимых каналов D	KCND2.120742603-120745779
AS136	комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус G6F	LY6G6F.31710182-31710351
AS137	комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус G6F	LY6G6F.31706959-31707457
AS138	комплекс лимфоцитарного антигена 6, локус G6F	LY6G6F.31707788-31707870
AS139	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8894259-8894517
AS140	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8893015-8894192
AS141	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8896877-8897132
AS142	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8906047-8906304
AS143	муцин 16, связанный с клеточной поверхностью	MUC16.8927461-8927703
AS144	Член семейства NDRG 4	NDRG4.58509010-58509153
AS145	ДНК-геликаза PIF1 5'-3'	PIF1.64822611-64823777
AS146	фосфатидилинозитол-4-фосфат 5-киназа типа 1 альфа	PIP5K1A.151224280-151224370
AS147	плексин C1	PLXNC1.94303897-94303976
AS148	обогащенный пролином и серином 3	PROSER3.35766956-35767803
AS149	компонент A фиксирующего основания контрольной точки RAD9	RAD9A.67392232-67392653
AS150	геликаза 1 регулятора удлинения теломер	RTEL1.63690948-63691741
AS151	смутелиноподобный 1	SMTNL1.57546348-57546500
AS152	член семейства регуляторов клеточного цикла speedy/RINGO E2	SPDYE2.102554578-102555899

Идентификатор неопептида	Полное название гена	Координата генома AS
AS153	член семейства регуляторов клеточного цикла speedy/RINGO E5	SPDYE5.75501756-75501877
AS154	член семейства регуляторов клеточного цикла speedy/RINGO E5	SPDYE5.75497997-75499230
AS155	экспрессированный в семенниках металлотионеиноподобный белок	TESMIN.68742395-68744990
AS156	член 2 подсемейства M катионного канала переходного рецепторного потенциала	TRPM2.44418109-44418422
AS157	член 4 семейства Zic	ZIC4.147396470-147402727
AS158	белок «цинкового пальца» 629	ZNF629.30784274-30784409
AS159	рецептор дофамина D4	DRD4.639546-639647
AS160	белок «цинкового пальца» 469	ZNF469.88430650-88430733

В **таблице 9** показано происхождение гена, полное название гена, мутация и аминокислотная последовательность идентифицированных неоантигенов, возникших в результате событий точечных мутаций (M). Точечные мутации обозначены жирным шрифтом. В **таблице 10** представлены соответствующие им полинуклеотидные последовательности. Точечные мутации обозначены жирным шрифтом, а кодоны мутантных остатков подчеркнуты.

Таблица 9.

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Полное название гена	Мутация	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO
M1	TP53	Опухолевый белок p53	R248Q	SSCMGGMN**Q**RPILTIIT	379
M2	TP53	Опухолевый белок p53	R248W	SSCMGGMN**W**RPILTIIT	381
M3	TP53	Опухолевый белок p53	R273C	LGRNSFEV**C**VCACPGRD	383
M4	TP53	Опухолевый белок p53	R273H	LGRNSFEV**H**VCACPGRD	385
M5	TP53	Опухолевый белок p53	R273L	LGRNSFEV**L**VCACPGRD	387
M6	TP53	Опухолевый белок p53	R175H	QHMTEVVR**H**CPHHERCS	389
M7	TP53	Опухолевый белок p53	I195T	GLAPPQHL**T**RVEGNLRV	391
M8	TP53	Опухолевый белок p53	Y163C	TRVRAMAI**C**KQSQHMTE	393
M9	TP53	Опухолевый белок p53	Y220C	FRHSVVVP**C**EPPEVGSD	395
M10	TP53	Опухолевый белок p53	C176Y	HMTEVVRR**Y**PHHERCSD	397
M11	TP53	Опухолевый белок p53	C176F	HMTEVVRR**F**PHHERCSD	399
M12	TP53	Опухолевый белок p53	S241F	HYNYMCNS**F**CMGGMNRR	401
M13	TP53	Опухолевый белок p53	G245D	MCNSSCMG**D**MNRRPILT	403
M14	TP53	Опухолевый	G266R	EDSSGNLL**R**RNSFEVRV	405

Идентификатор неоэпитопа	Ген	Полное название гена	Мутация	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO
		белок p53			

Таблица 10.

Идентификатор неоэпитопа	Полинуклеотидная последовательность	SEQ ID NO:
M1	AGTTCCTGCATGGGCGGCATGAACCA**G**AGGCCCATCCTCACCATCA TCACA	380
M2	AGTTCCTGCATGGGCGGCATGAAC**TGG**AGGCCCATCCTCACCATCA TCACA	382
M3	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG**T**GTGTTTGTGCCTGTCCTGGGA GAGAC	384
M4	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG**CA**TGTTTGTGCCTGTCCTGGGA GAGAC	386
M5	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG**CT**TGTTTGTGCCTGTCCTGGGA GAGAC	388
M6	CAGCACATGACGGAGGTTGTGAGG**CAC**TGCCCCCACCATGAGCGCT GCTCA	390
M7	GGTCTGGCCCCTCCTCAGCATCTTA**CC**CGAGTGGAAGGAAATTTGC GTGTG	392
M8	ACCCGCGTCCGCGCCATGGCCATCT**GC**AAGCAGTCACAGCACATGA CGGAG	394
M9	TTTCGACATAGTGTGGTGGTGCCC**TGT**GAGCCGCCTGAGGTTGGCT CTGAC	396
M10	CACATGACGGAGGTTGTGAGGCGC**TAC**CCCCACCATGAGCGCTGCT CAGATAGCGAT	398
M11	CACATGACGGAGGTTGTGAGGCGC**TTC**CCCCACCATGAGCGCTGCT CAGATAGCGAT	400
M12	CACTACAACTACATGTGTAACAGT**TTC**TGCATGGGCGGCATGAACC GGAGG	402
M13	ATGTGTAACAGTTCCTGCATGGGC**GAC**ATGAACCGGAGGCCCATCC TCACC	404
M14	GAAGACTCCAGTGGTAATCTACTG**AGA**CGGAACAGCTTTGAGGTGC GTGTT	406

Пример 2: Количественный ПЦР-анализ неоантигенов рака яичников в опухолевых и нормальных тканях

Кандидатов неоантигена рака яичника (OV) испытывали на их экспрессию в следующих образцах:

- 80 резекций первичной опухоли у больных раком яичника
- Отсортированные иммунные клетки, полученные от 3 здоровых доноров (B-клетки, плазматические клетки, Т-клетки, PBMC и моноциты) и
- 17 здоровых донорских тканей (печень, почки, поджелудочная железа, молочная железа, толстая кишка, желудок, скелетные мышцы, легкие, яичники, плацента,

тонкая кишка, спинной мозг, матка, селезенка, головной мозг, сердце и мочевой пузырь)

Праймеры для количественной ПЦР были сконструированы так, чтобы охватывать последовательности точек разрыва с использованием программного обеспечения Primer Express (версия 3.0.1). Для экспрессионного анализа были отобраны праймеры с Tm 60°C, содержанием GC 30–80% и низкой вероятностью образования стабильных вторичных структур.

РНК из данных образцов выделяли с использованием набора для выделения РНК Qiagen (№ 430098094) в соответствии с протоколом производителя. Библиотеки комплементарных ДНК получали с использованием праймеров oligo dT, входящих в состав набора для обратной транскрипции кДНК высокой емкости (Invitrogen, часть № 11904018), из 200 нг общей РНК. Затем 3–10 нг кДНК предварительно амплифицировали для 10 циклов ПЦР в 15 мкл смеси для предварительной амплификации с использованием набора для предварительной амплификации TaqMan (ThermoFisher Scientific, № 4384267). Для каждого образца оценивали входную кДНК, для поддержания значения Ct эндогенных контролей (RPL19, RPL13A, GAPDH, GUSB, PGK1) в диапазоне значений Ct 13-15. Среди испытанных контрольных генов RPL19 показал наиболее стабильную экспрессию в здоровых тканях. Наконец, предварительно амплифицированную кДНК разводили в 5 раз и загружали на Fluidigm Biomark™ HD для 40 циклов ПЦР-амплификации.

Экспрессию кандидатов в неоантигены (значения Ct) нормализовали относительно эндогенного контроля, RPL19. Пороговое значение $\Delta Ct<15$ (кратное изменение ~32 000) использовали для определения экспрессии кандидатов в неоантигены в биологическом образце. Результаты определения профиля экспрессии для всех кандидатных неоантигенов, ограниченных опухолью, показаны на **Фиг. 5A, Фиг. 5B, Фиг. 5D и Фиг. 5D**. Антигены с экспрессией как в контрольных образцах, так и в опухолевых образцах показаны на Фиг. 6A, Фиг. 6B, Фиг. 6C и Фиг. 6D.

Пример 3: Оценка иммуногенности неоантигенов *in vitro*

Иммуногенность неоантигенов оценивали посредством рестимуляции экзогенного аутологичного нормального донора. Пептиды были синтезированы

GenScript с чистотой более 80%. Лиофилизированные пептиды растворяли в 100% ДМСО.

Дендритные клетки CD1c+ (CD1c+DC), выделенные из здоровых человеческих PBMC, размораживали с использованием среды (IMDM (Gibco), обогащенной глутамином, HEPES, 5% человеческой сыворотки (Sigma) и 1X Pen-Strep). DC-клетки ресуспендировали в среде с добавлением IL-4 (Peprotech, 20 нг/мл) и GM-CSF (Gibco, 20 нг/мл), высевали в 6-луночные микропланшеты и оставляли на ночь при 37°C и инкубаторе с 5% CO2. На следующий день подсчитывали DC-клетки и высевали в круглодонный микропланшет с 96 лунками в концентрации 30,000 жизнеспособных клеток на лунку. Лиофилизированные пулы неоантигенных пептидов (15-мерные пептиды с 8-мерными перекрывающимися пептидными последовательностями) солюбилизировали в 100% ДМСО с исходной концентрацией 20 мг/мл. Пулы неоантигенных пептидов добавляли к DC до конечной концентрации 10 мкг/мл и выдерживали в течение 2 часов при температуре 37°C и в инкубаторе с 5% CO2. Пептидный пул CEF Plus (Cellular Technologies, Ltd.) использовали в качестве положительного контроля (каждый вирусный пептид в конечной концентрации 4 мкг/мл) и ДМСО в той же конечной концентрации (0,05%), что и экспериментальные пептиды, использовали в качестве отрицательного контроля. Через 2 часа DC-клетки облучали ионизирующим излучением мощностью 50 грей. Аутологичные CD3+ пан-Т-клетки, выделенные из нормальных человеческих ПКМК, размораживали с использованием среды. После облучения к облученным DC добавляли аутологичные пан-Т-клетки в количестве 300,000 жизнеспособных клеток на лунку. Во все лунки добавляли человеческий IL-15 (Peprotech) в конечной концентрации 10 нг/мл. Планшеты инкубировали при 37°C и инкубаторе с 5% CO2 в течение 12 дней. Среду обновляли каждые 2–3 дня с использованием IL-15 (R&D System, конечная концентрация 10 нг/мл) и IL-2 (R&D system, конечная концентрация 10 МЕ/мл).

В день 11 клетки повторно стимулировали идентичными экспериментальными пулами пептидов или контролями в той же концентрации, что и при стимуляции пептидом в 1 день. Коктейль белковых ингибиторов (eBioscience) добавляли в каждую лунку и планшет инкубировали в течение ночи на протяжении 14–16 часов при 37°C и в инкубаторе с 5% CO2. В день 12 клетки окрашивали для анализа поверхности и внутриклеточной проточной цитометрии. Клетки промывали с использованием PBS и окрашивали красителем с использованием набора для определения живых/мертвых клеток Live/Dead Fixable Aqua (Thermo-Fisher). После окрашивания блокировали

с помощью не содержащего биотина ингибитора Fc-рецептора Biotin-Free Fc Receptor Blocker (Accurate Chemical & Scientific Corp). Панель внеклеточного потока (1 мкл/антитело на лунку в 50 мкл) состояла из CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend), CD4 BV421 (Biolegend) и CD8 APC-Cy7 (Biolegend). После внеклеточного окрашивания клетки фиксировали и пермеабилизировали с использованием набора буферов для окрашивания Foxp3/фактора транскрипции (eBioscience) и окрашивали для определения внутриклеточных белков.

(разведение 1:50) с использованием TNFα FITC (R&D Systems) и IFNγ BV785 (Biolegend). Клетки промывали и ресуспендировали в буфере для окрашивания, анализировали и регистрировали на проточном цитометре BD Celesta.

Анализ посредством проточной цитометрии проводили на программном обеспечении FlowJo v10. 6. Клетки гейтировали на живых синглетных Т-клетках CD3+, CD4+ и CD8+. Т-клетки CD8+ и CD4+ анализировали в отношении экспрессии TNFα и IFNγ.

Реакцию иммуногенности считали положительной для пула пептидов, если выполнялись следующие критерии:

- Частота дважды положительных Т-клеток TNFα/IFNγ CD8+ и/или TNFα/IFNγ CD4+ при стимуляции экспериментальным пептидным пулом была не менее чем 3-кратной по сравнению с контролем ДМСО
- Частота дважды положительных Т-клеток TNFα/IFNγ CD8+ и/или дважды положительных TNFα/IFNγ CD4+ составляла не менее 0,01%.

Иммуногенность неоантигенов была впервые исследована у 9–16 здоровых доноров. Нереактивные неоантигены дополнительно испытывали на новой когорте из 7 здоровых доноров. Данные об иммуногенности неоантигенов обобщены в таблице 11. На Фиг. 7A и Фиг. 7B показан иллюстративный точечный график, показывающий стратегию гейтирования и иммуногенные ответы, достигнутые для нескольких неоантигенов. Интересно, что большинство неоантигенов продемонстрировали иммуногенные реакции у нескольких доноров (Фиг. 8, Фиг. 9A и Фиг. 9B).

Таблица 11. Обобщение данных об иммуногенности всех опухолеспецифических неоантигенов. Для каждого неоантигена приведены максимальные ответы Т-клеток CD8+ и CD4+ (TNFα и IFNγ). Представленные ответы являются независимыми от донора.

Идентификатор неопептида/ неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
FUS1	1	TSTD1->F11R	MAGGVLRRLLCREPDRDGDKGASREETVVPLHIGDPVVLPGIGQCYSALF	2,79	0,06	5,43	0,011	Да
FUS2	3	VAX2->ATP6V1B1	QLNLSETQFAQYAEIV	593,75	2,28	21,76	0,026	Да
FUS3	5	PTH2R->LOC101902796 0	APILAAIGIGRLLCMDKIPATASLTP	158,8	0,74	5,02	0,025	Да
FUS6	11	PKHD1L1->EBAG9	STLNITLSFDSHHGHHPVSVI	4,47	0,096	26,51	0,11	Да
FUS8	15	TYSND1->AIFM2	AAEQAGCMQCLI	6,27	0,12	5,93	0,029	Да
FUS10	19	SCNN1A->TNFRSF1A	RGGRGAQENSLD	896,55	19,5	20,13	0,072	Да
FUS11	21	AJUBA->HAUS4	HFECYHCEIRIPRKSNGIRGFLLTWRRDGNTSTSVQQTTSSL	3,3	0,071	39,13	0,14	Да
FUS13	25	MFGE8->HAPLN3	YGNDQWLQMRKWRHRE	5,12	0,11	3,35	0,12	Да
FUS15	29	NXN->GLOD4	LLFFVAGEVLRHEEFE	8,84	0,19	16,21	0,08	Да
FUS16	31	NDUFA11->FUT5	GGLTLGARNTLTHGSPGPSQATVAVAPLSGRAAVSAAGGCVFLLLPACVPRRCHWIP	261,6	5,69	12,58	0,045	Да
FUS17	33	C20orf204->TCEA2	RASCGAQKACDVNQLTSS	13,53	0,23	6,91	0,045	Да
FUS20	39	CMTM8->CMTM7	FLIVAEIVTLLIAFI	28,23	0,54	2,36	0,019	Да
FUS22	43	C8orf82->LRRC24	KNFITCFKGGHASAAEPRKGR	8,05	0,087	8,67	0,31	Да
FUS25	49	CLCF1->POLD4	LRSLAGTYGRSPSPATRRKRSWSC	2,79	0,048	16,49	0,059	Да
FUS27	53	C17orf99->SYNGR2	ALTVVPPGLRLDRVLLHLW	19,77	0,43	10,37	0,021	Да
AS1	59	ADAMTS14	LRLRPNRRRASSAQTAPTSSLSLWSGASRRRRPAGGHMWCTA	29,8	0,57	16,77	0,15	Да

Идентификатор неопептида/ неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
			GRPSSRSGQNLTGTCTMKPLAWETFPTCWAWWGTSWATQSGSGGMPSQAATASRCCWWWTTRWFASMARSMCRTMSSPS					
AS3	63	ETV4	QTDFAYDSGKRLGWGRVACDQVFS	133,13	0,43	7,31	0,1	Да
AS4	65	MUC16	PSLSTRLTSKDPQPLQSHYWGLIGNDPFLRSKKRVN	7,55	0,068	11,53	0,093	Да
AS5	67	PLAG1	VIPGDLSEAHGYSFS	2,41	0,017	17,14	0,18	Да
AS12	81	IQGAP3	AMAKKQRPDTAFWVQH	6,05	0,13	8,4	0,017	Да
AS14	85	FOXH1	SRRLKLAQGRLRGLERLHSPQPFLQPMLPQGAQGPCKAPGQGQLLGGRREPDPS	257,47	5,6	59,26	0,12	Да
AS15	87	IMPG2	QATPSSILCFRLACLWLLRKGLLDLTW	48,05	0,08	11,36	0,023	Да
AS16	89	LHX1	YCKNDFFRSLPCHLL	2,88	0,062	5,43	0,011	Да
AS17	91	KRT8	WSQDLQEGFSAPSRISAWFGPP	169,53	0,79	29,97	0,41	Да
AS19	95	PLEKHG4B	QHLQQEACVTSAGKQS	182,29	0,7	5,69	0,06	Да
AS27	111	GTSE1	FKIPKFSIVLSSNSAFRCDPLSSRPRCFGGSLEAP	108,36	0,35	31,11	0,063	Да
AS28	113	HYDIN	EEDREKYRWMAPFVPGQVWTWEYFL	8,82	0,15	12,43	0,17	Да
AS29	115	IL17RC	LKQDVRSGGPGARQLRGGLLRQAAPPGRRTRPFPHRARLHTALPTARLPGGPAAASRPAFRAAPRESGASVPGPSASPG	25,75	0,36	10,73	0,12	Да
AS31	119	MECR	GDPAKVVEIPRLL	4,54	0,045	6,91	0,016	Да
AS33	123	RGS12	TRSLDDLEKLDTLCCKLSVHVT	6958,6	43,7	32,24	0,28	Да

Идентификатор неопептида/неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
AS35	127	SPATA17	KQYQLTVQMESHSLPQAGVQWHDFVSPQPLPPGFKRFSCLSFLSSWDYRLQPPHLANFFVFLVETGFHHVGQAGLKLLTSDDLPASASQSAGITGVSHHARPNFFFSLLLS	162,59	8,78	89,66	0,14	Да
AS36	129	STK32C	IGKGSFGKFLEDATHMV	7,44	0,45	3,36	0,04	Да
AS44	145	FGFR3	VLTVTSTDQEYLDLSAP	85,94	0,33	13,45	0,067	Да
AS60	177	HMCN2	LASGVPPPGLPWGPGPHLG	265,02	1,9	4,3	0,019	Да
AS61	179	IGF2BP3	IPPHLQWESTRQTEWISVREFHLESSLYP	4,86	0,13	4,26	0,038	Да
AS62	181	IMPG2	PGHGAICREEV	28,06	0,055	14,25	0,063	Да
AS63	183	IMPG2	LEEEFISEWRRCLLCSYLQW	185,74	0,5	13,54	0,15	Да
AS64	185	IQGAP3	QTQEETDRDRGSWSCAVA	33,44	0,21	5,43	0,024	Да
AS65	187	LCN10	SHALNWNKIGRMFRASRV	82,3	2,2	73,69	0,64	Да
AS67	191	PARD6B	GTMEVKSKKKQTTVPLVQTR	6,36	0,17	3.15	0,028	Да
AS68	193	PKHD1L1	LLFPYNQLDLHLHRPSGSRKNEIHWDKCFSSED	17,52	0,11	5,43	0,024	Да
AS69	195	PTH2R	GFILIGWGAGNLVLETSSGFIKHRS	260,42	1	9,21	0,011	Да
AS70	197	RUFY4	HFVRSQDKGMVWTPEPSALPRTPRRHPGLSLCSQWGGLRVGPPAARPGWSLAHVLRVTLLQFHPNPGKETQKKQRCPKEDPSRIWRA	69,96	1,87	279,88	0,28	Да
AS71	199	SLC6A2	NIEDVATEDGRHGGCHHGPGR	11,78	0,074	10,95	0,038	Да
AS72	201	SMC1B	RRHGEVQGLLEREKTARGNPSG	8,6	0,23	4,15	0,036	Да
AS74	205	TRPM5	VLRKTAHRSTTARCSCPPWLTCWPRVAAPGALSTVAREASWWLLTTEVV	1018,49	6,6	17,23	0,064	Да

Идентификатор неопептида/ неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
AS75	207	TSPAN10	MHRKLQARSPSLCTGHPPQAA	2,64	0,16	3,46	0,014	Да
AS77	211	EP400	SISLTDDEAELPLLDL	6,59	0,12	20,73	0,18	Да
AS79	215	FBN3	APSCGVSRAICDRGCH	2,88	0,076	5,85	0,12	Да
AS81	219	FBN3	LSPGGACVDIDECDRQ	10,83	0,1	3,22	0,028	Да
AS82	221	IMPG2	MPGHGAICSGSSRQPD	13,55	0,82	5,88	0,026	Да
AS83	223	NUF2	VQKLKNARSLNLEDQI	10,83	0,14	71,14	0,061	Да
AS89	235	ZNF727	NYGNLFSLAGSLHFTA	142,04	0,26	7,02	0,061	Да
AS90	237	ACIN1	VEDEEKKEPDGAQRHLVDIGGSHQTSHAEKFLFLLCPPVV	28,95	0,1	4,93	0,044	Да
AS88	233	UPK3B	CLRPSLSLASRGFQNP	3,13	0,063	15,85	0,062	Да
AS91	239	ACIN1	VEDEEKKEAGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPATTLRREVF	46,44	0,21	36,02	0,23	Да
AS93	243	ACIN1	VEDEEKKEGSMLVAPTSPPSLEAGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPATTLRREVF	459,18	0,9	253,72	1,62	Да
AS94	245	AFDN	SMMEGVIQLSFKAIVCLLSCLDLLSLFRVVRHLS	1080,99	9,61	62,76	0,098	Да
AS95	247	DMXL2	TKKRKQSELQQP	2,54	0,03	2,91	0,026	Нет
AS97	251	ETV4	FQETWLAEDAAAGALSPCTIPTPPQPPLLSLPTSSGTRQ	433,66	1,34	6,12	0,15	Да
AS99	255	FAM221A	RLDDSGIGNFITSLLNFISKFFCSFMGA	160,85	1,43	4	0,077	Да
AS100	257	FRYL	NANSRLPEACEK	63,36	0,099	6,02	0,039	Да
AS102	261	GRHL2	MSQESDKNGLSSRSWMNTWILPEVL	5,65	0,096	4,47	0,029	Да
AS103	263	GTF2IRD1	LDLAGNARPCRSQSPTSSDQTPSVPSLGSPELPDGEEGGSPDGSPQESEQVRQGQHV	48,82	0,83	6,62	0,086	Да
AS105	267	MPRIP	PSPSTPNHSQQ	1,76	0,02	14,72	0,14	Да

Идентификатор неопептида/ неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
			AICHPGRRP					
AS107	271	MUC16	SGCRLTLLSLSPVSSLGCPVPMP	2351,27	16,6	14,89	0,062	Да
AS118	293	SAMD12	NLQLLTQGYSGIWRYP	2,42	0,038	5,25	0,034	Да
AS119	295	SMAD6	HFSRLCGPVSHLSAHLAHLR	1,32	0,037	4,17	0,027	Да
AS120	297	STRA6	KHHLWALEAAWLSGRSPLSEPQLPLQPSGNSSSV	6,24	0,067	2,01	0,013	Да
AS123	303	VWA2	KLCSRQRPDCQPVDSRHGPILSIQHLISALHTGDG	115,04	1,09	3,7	0,024	Да
AS125	307	LRRC75B	RDLQCPKKTQTPQAQSRLESERKKNTLTWLVPTPWDWRQWSTAPSRGLVWPPPPVDYELWKSS	143,98	1,28	10,84	0,047	Да
AS126	309	SRGAP3	HQYIVVQDIHTETQHSALGAQPADSIPPFLQHTLQHLACPSLELPGNEQARREKRRRDDAFSDSL	14,89	0,16	12,03	0,078	Да
AS133	323	HRAS	CDPAAPRAVSLPGRQGSEGGEGRGLGSRPAVLGRHSSGEGGGPWGELP	171,88	0,84	54,15	0,16	Да
AS134	325	HSF4	ARLRELRQCGGGRGKRGQGWGVRDETITGRPAVLGSPFLSPALAPPSRLMGDLWDGQSAGWSPGSPASPFCGGW	66,2	0,62	6,63	0,043	Да
AS140	337	MUC16	PSSLPGPTGKYQSMVFGAWLMSVNISVYTLLEHG	115,04	0,22	79,1	0,14	Да
AS141	339	MUC16	RSSGLTTSSEYSTHVHMPLILHQAEQELLLLINP	3,82	0,041	6,94	0,045	Да
AS143	343	MUC16	RYWTPATSSEYSNL	12,1	0,13	3,6	0,033	Да
AS146	349	PIP5K1A	KRPMASEVSFILIQWLLKP	24,2	0,26	8,88	0,037	Да
AS157	371	ZIC4	RNTLKESSKLKSSFEYWFAGFFSSSSSFFFLSRKFCFVFCLCWVE	51,78	0,16	5,53	0,083	Да

Идентификатор неопептида/ неоэпитопа	SEQ ID	Идентификатор гена	Последовательность неоантигена	Кратность изменения (CD8) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+ IFNγ+ CD8)	Кратность изменения (CD4) по сравнению с ДМСО	Частота (Т-клетки TNFα+IFNγ+ CD4)	Иммуногенный (Да/нет)
			SLGGVS					
AS159	375	DRD4	LCAISVDRCAALPARAPAPPRPARRPHRGLCAVRRPLGAPRRFVAVAVP	39,04	0,12	12,5	0,081	Да
AS86	229	RASEF	DEAKFIPRAQDKAAMQ	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS144	345	NDRG4	PTTTTFLKVRLSSPALGQLP	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS20	97	STRA6	RAFPRELKKGQRMSSQ	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
FUS9	17	TBCEL->TECTA	PQEEVPFRMNYSSFLR	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS76	209	CENPI	LLDLQAKMIYFKNSEN	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS92	241	ACIN1	VEDEEKKEGLISST	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS101	259	GAD1	DGDGIFSPELS	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS112	281	PIGG	PDLGHWLTRAVWGNSATS	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS114	285	PTPN4	FIQLRKELNFTSTPDA	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
FUS23	45	ARID3C->DCTN3	TYEEQFKQVADGLVKV	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS73	203	TLK2	SLSDKEVEGKALLGDIKLVITLSDE	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS122	301	TMEM221	CGISVYLAGRTRWLTPVIPALWETEAGRSRGQEIETILANKHCPSMPCYFSRSRQAQQLLPSSARAPWFWWLC	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS124	305	HUWE1	EEMETDMDDVAMESSPGSSISMEHRLDVELRASGSSSSTNISSGPSPGPSPGPGTGPGPGPGPGGPGPGPGPGPGPGPGPGPGPGPRPGVQCIPQR	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS131	319	EBF3	YGMPHNNQVGGGRLPSPILPPMPEPVGSRRGSSVGFLDISMLFQRLHRSLM	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П
AS111	279	PCNX3	WLLRTWERADSGL	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П	Н/П

Пример 4: Прогнозирования связывания HLA

Аминокислотные последовательности неоантигенов, идентифицированные с использованием различных подходов, как описано в **примере 1**, разделяют на все возможные уникальные, смежные 9-мерные аминокислотные фрагменты, и для каждого из данных 9-меров с использованием netMHCpan4.0 выполняют прогнозирования связывания HLA с шестью общими аллелями HLA (HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02, HLA-B*08:01). Для дополнительного анализа выбирали несколько 9-мерных фрагментов на основании ранжирования по вероятности связывания с одним или более из исследуемых аллелей HLA и их распространенности у пациентов с раком яичника.

Пример 5: Связывание неоантигенов с МНС класса I *in vitro*

Связывание выбранных неоантигенов их фрагментов с HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02 и HLA-B*08:01 или любым другим HLA оценивают с использованием известных способов.

9-мерные пептиды, идентифицированные с использованием биоинформатического анализа, анализируют на предмет их склонности к связыванию с 6 распространенными аллелями HLA класса I. (HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02, B*08:01). Принцип способа кратко описан ниже и состоит из двух частей, одна из которых включает обмен пептида на положительный контроль под действием ультрафиолетового (УФ) излучения, а вторая представляет собой ферментативный иммуноанализ для обнаружения стабильного HLA-пептида и пустых комплексов HLA.

Связанные с HLA-клетками пептиды имеют решающее значение для стабильности комплекса HLA. Условный комплекс HLA класса I стабилизируют УФ-лабильным пептидом с использованием другого пептида (*Pos*) для каждого HLA (*Pos:* HLA-A*01:01: CTELKLSDY(**SEQ ID NO: 407**), HLA-A*02:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 408**), HLA-A*03:01: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO: 409**), HLA-A*24:02: LYSACFWWL (**SEQ ID NO: 410**), HLA-B*07:02: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 411**), HLA-B*08:01: ELRSRYWAI (**SEQ ID NO: 412**)), которые могут быть расщеплены Уф-излучением при связывании с молекулой HLA. После расщепления полученные в результате пептидные фрагменты диссоциируют от комплекса HLA класса I, поскольку их длина недостаточна для стабильного связывания с HLA. В условиях,

в которых выполняют расщепление пептида (нейтральный pH, на тающем льду), не содержащий пептида комплекс HLA остается стабильным. Таким образом, при выполнении расщепления в присутствии другого выбранного пептида HLA класса I эта реакция привела к чистому обмену расщепленного УФ-лабильного пептида *Pos* на выбранный пептид (Rodenko, B et al. (2006) Nature Protocols 1: 1120-32, Toebes, M et al. (2006) Nat Med 12: 246-51, Bakker, AH et al. (2008) Proc Natl Acad Sci USA 105: 3825-30).

Эффективность обмена между интересующим пептидом и *Pos* анализируют посредством ИФА HLA класса I. Комбинированные технологии позволили идентифицировать лиганды для интересующей молекулы HLA, которые потенциально являются иммуногенными.

Обмен контрольным пептидом *Pos* показал высокоаффинное связывание с соответствующим аллелем HLA класса I, тогда как обмен контрольным пептидом Neg был несвязывающим. УФ-контроль представлял собой УФ-излучение условного комплекса HLA класса I в отсутствие восстанавливающего пептида. Связывание с обменным контрольным пептидом *Neg* (HLA-A*01:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 413**), HLA-A*02-01: IVTDFSVIK (**SEQ ID NO: 414**), HLA-A*03:01: NPKASLLSL (**SEQ ID NO: 415**), HLA-A*24:02: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 416**), HLA-B*07:02: LIYRRRLMK (**SEQ ID NO: 417**), HLA-B*08:01: NLVPMVATV (**SEQ ID NO: 418**)) и все экспериментальные пептиды оценивали относительно таковых у обменного контрольного пептида *Pos*. Поглощение последнего пептида установили на уровне 100%. Данная процедура приводила к диапазону различных процентных долей обмена, которые отражали аффинности разных экспериментальных пептидов к используемому аллелю HLA.

ИФА HLA класса I представляет собой ферментный иммуноанализ, основанный на обнаружении бета-2-микроглобулина (B2M) (стабилизированных пептидом) комплексов HLA класса I. с данной целью стрептавидин связывали на полистирольных лунках для микротитрования. После промывки и блокирования комплекс HLA, присутствующий в реакционных смесях для обмена или контрольных смесях для ИФА, захватывался стрептавидином на титрационном микропланшете посредством его биотинилированной тяжелой цепи. Несвязанный материал удаляли промывкой. Впоследствии добавляли конъюгированное с пероксидазой хрена (HRP) антитело к человеческому B2M. Конъюгированное с HRP антитело связывается только с интактным комплексом HLA, присутствующим в лунке микротитрования, поскольку

неудачный обмен пептидов приводит к разрушению исходного УФ-чувствительного комплекса HLA при УФ-освещении. В последнем случае на этапе промывки удаляли B2M. После удаления несвязанного HRP-конъюгата путем промывки в лунки добавляли раствор субстрата. Окрашенный продукт образовывался пропорционально количеству интактного комплекса HLA, присутствующего в образцах. После завершения реакции путем добавления стоп-раствора измеряли поглощение на считывающем устройстве для считывания титрационного микропланшета. Поглощение нормализовали до уровня поглощения заменяемого контрольного пептида (соответствует 100%). Субоптимальное связывание HLA пептидов с умеренной или низкой аффинностью к молекулам HLA класса I также можно обнаружить с помощью этого метода ИФА (Rodenko, B et al. (2006) Nature Protocols 1: 1120-32).

Испытываемый аллель HLA имеет соответствующий положительный контроль (Pos) и отрицательный контроль (Neg) пептида, на который заменяют интересующий пептид. Скорость обмена с *Pos*-пептидом, равная 100% означает, что интересующий пептид имеет такую же аффинность связывания с аллелем HLA, что и пептид положительного контроля. Рассматривались пептиды со скоростью обмена по меньшей мере 10% с соответствующим *Pos*-пептидом для по меньшей мере одного из 6 аллелей HLA. Более высокие процентные значения соответствуют более сильному связыванию с аллелем HLA.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Следующий список вариантов осуществления предназначен для дополнения, а не замены или аннулирования предшествующих описаний.

Вариант осуществления 1. Полипептид, содержащий по меньшей мере одну или более последовательностей пептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331,

333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагменты.

Вариант осуществления 2. Полипептид, содержащий по меньшей мере одну или более последовательностей пептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 3. Полипептид, содержащий два или более тандемных повтора SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 4. Полипептид по любому из вариантов осуществления 1–3, в котором полипептидные последовательности соединены между собой в любом порядке.

Вариант осуществления 5. Полипептид по варианту осуществления 2, при этом полипептид выбран из следующего:

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 1;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 3;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 5;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 11 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 11;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 15 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 15;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 17 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 17;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 19 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 19;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 21 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 21;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 25 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 25;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 29 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 29;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 31 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 31;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 33 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 33;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 39 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 39;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 43 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 43;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 45 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 45;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 49 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 49;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 53 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 53;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 59 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 59;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 63 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 63;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 65 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 65;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 67 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 67;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 81 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 81;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 85 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 85;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 87 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 87;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 89 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 89;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 91 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 91;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 95 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 95;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 97 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 97;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 111 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 111;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 113 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 113;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 115 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 115;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 119 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 119;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 123 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 123;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 127 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 127;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 129 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 129;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 145 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 145;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 177 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 177;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 179 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 179;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 181 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 181;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 185 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 185;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 187 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 187;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 191 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 191;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 193 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 193;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 195 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 195;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 197 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 197;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 199 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 199;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 201 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 201;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 203 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 203;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 205 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 205;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 207 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 207;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 209 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 209;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 211 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 211;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 215 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 215;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 219 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 219;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 221 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 221;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 223 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 223;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 235 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 235;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 237 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 237;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 239 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 239;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 241 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 241;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 243 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 243;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 245 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 245;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 247 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 247;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 251 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 251;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 255 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 255;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 257 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 257;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 259 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 259;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 261 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 261;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 263 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 263;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 267 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 267;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 271 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 271;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 279 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 279;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 281 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 281;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 285 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 285;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 293 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 293;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 295 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 295;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 297 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 297;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 301 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 301;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 305 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 305;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 307 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 307;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 309 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 309;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 319 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 319;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 323 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 323;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 325 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 325;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 337 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 337;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 339 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 339;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 343 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 343;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 345 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 345;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 349 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 349;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 371 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 371;

аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 375 или по меньшей мере на 90% идентичной последовательности SEQ ID NO: 375;

и их комбинации.

Вариант осуществления 6. Полинуклеотид, кодирующий полипептид согласно любому из вариантов осуществления 1–5.

Вариант осуществления 7. Полинуклеотид согласно варианту осуществления 6, причем полинуклеотид выбран из группы, включающей SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406, или их фрагменты.

Вариант осуществления 8. Вектор, содержащий полинуклеотид согласно варианту осуществления 6 или варианту осуществления 7.

Вариант осуществления 9. Вектор согласно варианту осуществления 8, причем вектор выбран из аденовирусного вектора, альфа-вирусного вектора, вектора на основе поксвируса, аденоассоциированного вирусного вектора, ретровирусного вектора, самореплицирующейся молекулы РНК и их комбинации.

Вариант осуществления 10. Вектор согласно варианту осуществления 9, причем аденовирусный вектор выбран из hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAdI7, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 и PanAd3.

Вариант осуществления 11. Вектор согласно варианту осуществления 9, отличающийся тем, что вектор на основе поксвируса выбран из вектора вируса оспы, вектора вируса осповакцины, вектора вируса коровьей оспы, вектора вируса оспы обезьян, вектора вируса копенгагенской коровьей оспы (W), вектора вируса

осповакцины Нью-Йорка (NYVAC) и вектора модифицированного вируса коровьей оспы Анкара (MVA).

Вариант осуществления 12. Вектор согласно варианту осуществления 9, причем вектор представляет собой аденовирусный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов по любому из вариантов осуществления 1–5.

Вариант осуществления 13. Вектор согласно варианту осуществления 9, причем вектор представляет собой поксвирусный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов по любому из вариантов осуществления 1–5.

Вариант осуществления 14. Вектор согласно варианту осуществления 9, причем вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов любого из вариантов осуществления 1–5.

Вариант осуществления 15. Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид согласно любому из вариантов осуществления 1–5.

Вариант осуществления 16. Фармацевтическая композиция, содержащая полинуклеотид согласно любому из вариантов осуществления 6 и 7.

Вариант осуществления 17. Фармацевтическая композиция, содержащая вектор согласно любому из вариантов осуществления 8–14.

Вариант осуществления 18. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 17, причем вектор выбран из вектора Ad26, вектора MVA, вектора GAd20, самореплицирующейся молекулы РНК и их комбинаций.

Вариант осуществления 19. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой вектор представляет собой вектор Ad26, содержащий

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205,

207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 20. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой вектор представляет собой вектор GAd20, содержащий

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой вектор представляет собой вектор MVA, содержащий

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257,

259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 22. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 18, в которой вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 23. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 15–22.

Вариант осуществления 24. Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей рекомбинантный вирус, и/или композиции, содержащей самореплицирующуюся молекулу РНК, причем рекомбинантный вирус или самореплицирующаяся молекула РНК содержат полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 23 или 24, в котором у субъекта экспрессируется или предположительно экспрессируется один или более полипептидов по п. 1.

Вариант осуществления 26. Способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 15-22.

Вариант осуществления 27. Способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей рекомбинантный вирус, и/или композиции, содержащей самореплицирующуюся молекулу РНК, причем рекомбинантный вирус или самореплицирующаяся молекула РНК содержит полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 28. Способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей рекомбинантный вирус, и/или композиции, содержащей самореплицирующуюся молекулу РНК, причем рекомбинантный вирус или самореплицирующаяся молекула РНК содержит полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом введение включает одно или более введений композиции.

Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 23-28, в котором вирус или рекомбинантный вирус выбраны из Ad26, MVA, GAd20 и их комбинаций.

Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, в котором рекомбинантный вирус представляет собой вирус Ad26, содержащий полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 29, в котором рекомбинантный вирус представляет собой вирус GAd20, содержащий полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 29, в котором рекомбинантный вирус представляет собой вирус MVA, содержащий полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 33. Способ по варианту осуществления 29, в котором молекула самореплицирующейся РНК содержит полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259,

261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 23–33, включающий один или более циклов лечения, причем каждый цикл включает следующее:

первое введение, содержащее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

второе введение, содержащее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20;

Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 23–33, включающий один или более циклов лечения, причем каждый цикл включает следующее:

первое введение, содержащее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297,

301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

второе введение, содержащее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

третье введение, содержащее третью композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20;

Вариант осуществления 36. Способ по любому из вариантов осуществления 23–33, включающий один или более циклов лечения, причем каждый цикл включает следующее:

первое введение, содержащее первую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

второе введение, содержащее вторую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

третье введение, содержащее третью композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20; и

четвертое введение, включающее четвертую композицию, содержащую рекомбинантный вирус или молекулу самореплицирующейся РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагменты, и при этом рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20;

Вариант осуществления 37. Способ по вариантам осуществления 34–36, в котором первое, второе, третье или четвертое введение включает отдельный рекомбинантный вирус.

Вариант осуществления 38. Способ по вариантам осуществления 34–37, в котором первое, второе, третье или четвертое введение включает рекомбинантный вирус, содержащий полинуклеотид, кодирующий полипептид с отличной аминокислотной последовательностью.

Вариант осуществления 39. Способ согласно любому из вариантов осуществления 26–38, дополнительно включающий введение второго терапевтического

средства, выбранного из антитела к CTLA-4, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, агониста TLR, агониста CD40, агониста OX40, гидроксимочевины, руксолитиниба, федратиниба, агониста 41BB, агониста CD28, лиганда FLT3, сульфата алюминия, ингибитора BTK, ингибитора JAK, антитела к CD38, ингибитора CDK, антитела к CD33, антитела к CD37, антитела к CD25, ингибитора GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, IFNγ, IFNα, TNFα, антитела к VEGF, антитела к CD70, антитела к CD27, антитела к BCMA, антитела к GPRC5D и их комбинаций.

Вариант осуществления 40. Способ по вариантам осуществления 25–39, в котором рак яичника представляет собой эпителиальный рак яичника, герминогенный рак яичника, стромально-клеточный рак яичника или мелкоклеточную карциному или их комбинацию.

Вариант осуществления 41. Способ по вариантам осуществления 23–40, в котором один или более полипептидов по п. 1 присутствуют с частотой по меньшей мере около 1% или более, около 2% или более, около 3% или более, около 4% или более, около 5% или более, около 6% или более, около 7% или более, около 8% или более, около 9% или более, около 10% или более, около 11% или более, около 12% или более, около 13% или более, около 14% или более, около 15% или более, около 16% или более, около 17% или более, около 18% или более, около 19% или более, около 20% или более, около 21% или более, около 22% или более, около 23% или более, около 24% или более, около 25% или более, около 26% или более, около 27% или более, около 28% или более, около 29% или более, около 30% или более, около 35% или более, около 40% или более, около 45% или более, около 50% или более, около 55% или более, около 60% или более, около 65% или более или около 70% или более у популяции субъектов, страдающих раком яичника.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1) Полипептид, содержащий

a) одну или более аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагментам.

b) одну или более аминокислотных последовательностей, которые по меньшей мере на 90% идентичны аминокислотным последовательностям, выбранным из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 или 405 или их фрагменты.

c) одну или более аминокислотных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219,

221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

d) одну или более аминокислотных последовательностей, которые по меньшей мере на 90% идентичны аминокислотным последовательностям, выбранным из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

2) Полипептид по п.1, в котором одна или более аминокислотных последовательностей соединены между собой в любом порядке.

3) Полипептид по п. 1, отличающийся тем, что одна или более аминокислотных последовательностей соединены между собой в любом порядке без линкера.

4) Полипептид по любому из пп. 1–3, содержащий одну или более обратных пептидных связей, D-изомеров аминокислот, химических модификаций или любую их комбинацию.

5) Полинуклеотид, кодирующий полипептид по любому из пп. 1–4.

6) Полинуклеотид по п. 5,

a) причем полинуклеотид выбран из группы, включающей SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406 или их фрагментам.

b) причем полинуклеотид выбран из группы, включающей SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 16, 18, 20, 22, 26, 30, 32, 34, 40, 44, 46, 50, 54, 60, 64, 64, 68, 82, 86, 88, 90, 92, 96, 98, 112, 114, 116, 120, 124, 128, 130, 146, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 216, 220, 222, 224, 230, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 252, 256, 258, 260, 262, 264, 268, 272, 280, 282, 286, 294, 296, 298, 302, 304, 306, 308, 310, 320, 324, 326, 338, 340, 344, 346, 350, 372 или 376, или их фрагментов;

c) причем полинуклеотид по меньшей мере на 90% идентичен полинуклеотиду с SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 или 406 или их фрагментам. или

d) причем полинуклеотид по меньшей мере на 90 % идентичен полинуклеотиду с SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 16, 18, 20, 22, 26, 30, 32, 34, 40, 44, 46, 50, 54, 60, 64, 64, 68, 82, 86, 88, 90, 92, 96, 98, 112, 114, 116, 120, 124, 128, 130, 146, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 216, 220, 222, 224, 230, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 252, 256, 258, 260, 262, 264, 268, 272, 280, 282, 286, 294, 296, 298, 302, 304, 306, 308, 310, 320, 324, 326, 338, 340, 344, 346, 350, 372 или 376, или их фрагментов;

7) Выделенный полинуклеотид по п.6, причем полинуклеотид содержит ДНК или РНК.

8) Выделенный полинуклеотид по п.7, в котором РНК представляет собой мРНК.

9) Вектор, содержащий полинуклеотид по любому из пп. 5–8.

10) Вектор по п.9, причем вектор выбран из аденовирусного вектора, поксвирусного вектора, аденоассоциированного вирусного вектора, ретровирусного вектора, самореплицирующейся молекулы РНК и их комбинации.

11) Вектор по п. 10, причем аденовирусный вектор образован из hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAdI6, ChAdI7, ChAdI9, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 или PanAd3.

12) Вектор по п. 10, отличающийся тем, что вектор на основе поксвируса выбран из вектора вируса оспы, вектора вируса осповакцины, вектора вируса коровьей оспы, вектора вируса оспы обезьян, вектора вируса копенгагенской коровьей оспы (W), вектора вируса осповакцины Нью-Йорка (NYVAC) и вектора модифицированного вируса коровьей оспы Анкара (MVA).

13) Вектор по п. 10, причем вектор представляет собой аденовирусный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов по любому из пп. 1–4.

14) Вектор по п. 10, причем вектор представляет собой поксвирусный вектор, содержащий полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов по любому из пп. 1–4.

15) Вектор по п. 10, причем вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую полинуклеотид, кодирующий любой из полипептидов по любому из пп. 1–3.

16) Вектор по п. 11, причем вектор представляет собой вектор Ad26, содержащий полинуклеотид

кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39,

43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

17) Вектор по п. 11, причем вектор представляет собой вектор GAd20, содержащий полинуклеотид

кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

18) Вектор по п. 11, причем вектор представляет собой вектор MVA, содержащий полинуклеотид

кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211,

215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

19) Вектор по п.11, причем вектор представляет собой самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую полинуклеотид

кодирующий один или более полипептидов, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов.

20) Фармацевтическая композиция, содержащая полипептид по любому из пп. 1–4.

21) Фармацевтическая композиция, содержащая полинуклеотид по любому из пп. 5–7.

22) Фармацевтическая композиция, содержащая рекомбинантный вирус по любому из пп. 9–18.

23) Фармацевтическая композиция по п.22, в которой рекомбинантный вирус выбран из вируса Ad26, вируса MVA или вируса GAd20 и их комбинаций.

24) Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту фармацевтической композиции по любому из пп. 20–23.

25) Способ индукции иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей рекомбинантный вирус или самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую

полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одну или более полипептидных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87,

89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов, и

причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20,

и при этом введение включает одно или более введений композиции.

26) Способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции по любому из пп. 20–23.

27) Способ лечения, предупреждения, снижения риска возникновения или отсрочки возникновения рака яичника у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей рекомбинантный вирус или самореплицирующуюся молекулу РНК, содержащую

полинуклеотид, кодирующий по меньшей мере одну или более полипептидных последовательностей, выбранных из группы, включающей SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 или 375, или их фрагментов; или

полинуклеотид, кодирующий один или более полипептидов, которые по меньшей мере на 90% идентичны последовательности SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245,

247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, 375, или их фрагментов, и

причем рекомбинантный вирус выбран из Ad26, MVA или GAd20,

и при этом введение включает одно или более введений композиции.

28) Способ по любому из пп. 24–27, в котором субъект экспрессирует или предположительно экспрессирует один или более полипептидов по п. 1.

29) Способ по п. 28, в котором один или более полипептидов по п. 1 присутствуют с частотой по меньшей мере около 1% или более, около 2% или более, около 3% или более, около 4% или более, около 5% или более, около 6% или более, около 7% или более, около 8% или более, около 9% или более, около 10% или более, около 11% или более, около 12% или более, около 13% или более, около 14% или более, около 15% или более, около 16% или более, около 17% или более, около 18% или более, около 19% или более, около 20% или более, около 21% или более, около 22% или более, около 23% или более, около 24% или более, около 25% или более, около 26% или более, около 27% или более, около 28% или более, около 29% или более, около 30% или более, около 35% или более, около 40% или более, около 45% или более, около 50% или более, около 55% или более, около 60% или более, около 65% или более или около 70% или более у популяции субъектов, страдающих раком яичника.

30) Способ по п.26 или 27, в котором рак яичника представляет собой рецидивирующий рак яичника, рефрактерный рак яичника, метастатический рак яичника или резистентный к платине рак яичника или любую их комбинацию.

31) Способ по пп. 28 или 29, в котором субъект ранее не получал лечение.

32) Способ по пп. 28 или 29, отличающийся тем, что субъект перенес хирургическое вмешательство.

33) Способ по пп. 28 или 29, в котором у субъекта повышен уровень ракового антигена 125 (CA 125).

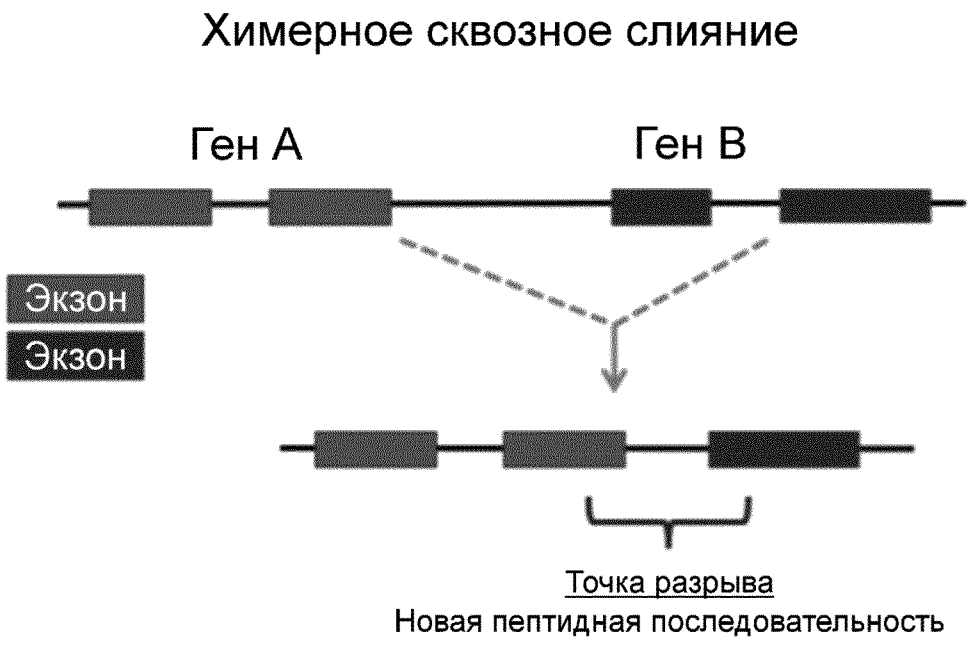
34) Способ по любому из пп. 27–33, дополнительно включающий в себя введение субъекту дополнительного противоракового терапевтического агента.

35) Способ по п.34, в котором дополнительное противораковое терапевтическое средство представляет собой хирургическое вмешательство, химиотерапию, облучение, ингибитор контрольной точки, таргетную терапию или любую их комбинацию.

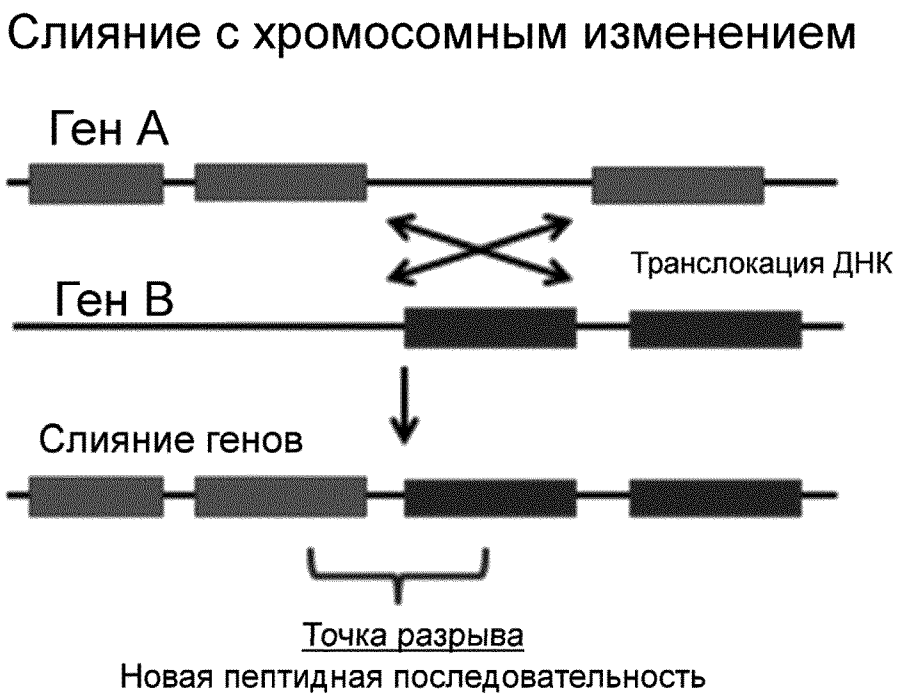
36) Способ по п. 35, в котором дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой антитело к CTLA-4, лиганд CTLA4, ингибитор оси PD-1, ингибитор оси PD-L1, агонист TLR, агонист CD40, агонист OX40, гидроксимочевину, руксолитиниб, федратиниб, агонист 41BB, агонист ак CD28, антагонист STING, антагонист RIG-1, терапию TKP-T, терапию CAR-T, лиганд FLT3, сульфат алюминия, ингибитор BTK, антитело к CD38, ингибитор CDK, антитело к CD33, антитело к CD37, антитело к CD25, ингибитор GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, молекулы перенаправления CD3, помалимиб, IFNγ, IFNα, TNFα, антитело к VEGF, антитело к CD70, антитело к CD27, антитело к BCMA, антитело к GPRC5D или любую их комбинацию.

37) Способ по п. 35, в котором ингибитор контрольной точки представляет собой ипилимумаб, цетрелимаб, пембролизумаб, ниволумаб, ситилимумаб, цемилимаб, торипалимаб, камрелизумаб, тиссумаб, достралимаб, спартализумаб, пролголимаб, бальстилимаб, будиглимаб, сасанлимаб, авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, энвалимаб, йодаполимаб или любую их комбинацию.

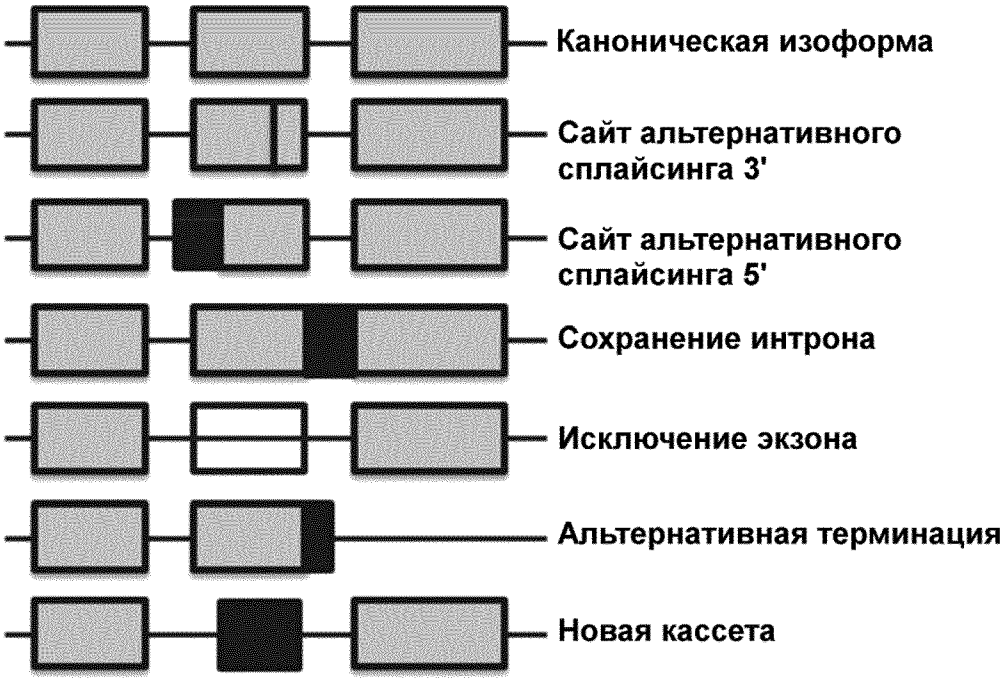
Фиг. 1


Химерное сквозное слияние
Ген A
Ген B
Экзон
Экзон
Точка разрыва
Новая пептидная последовательность

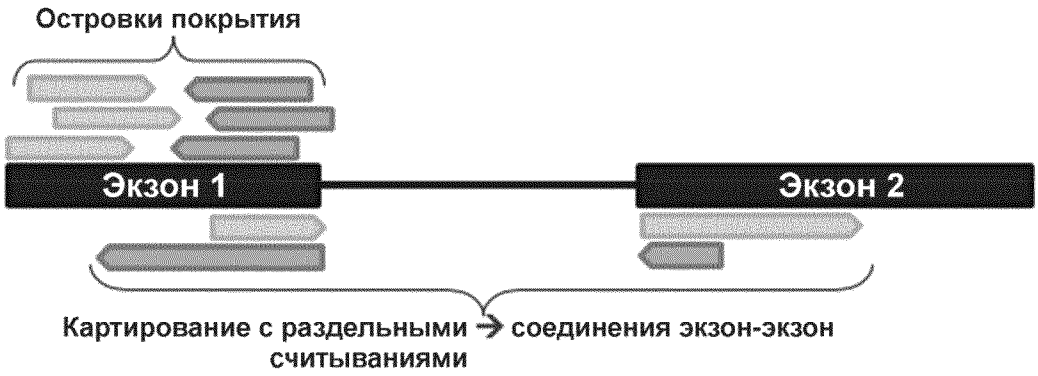
Фиг. 2


Слияние с хромосомным изменением
Ген A
Транслокация ДНК
Ген B
Слияние генов
Точка разрыва
Новая пептидная последовательность

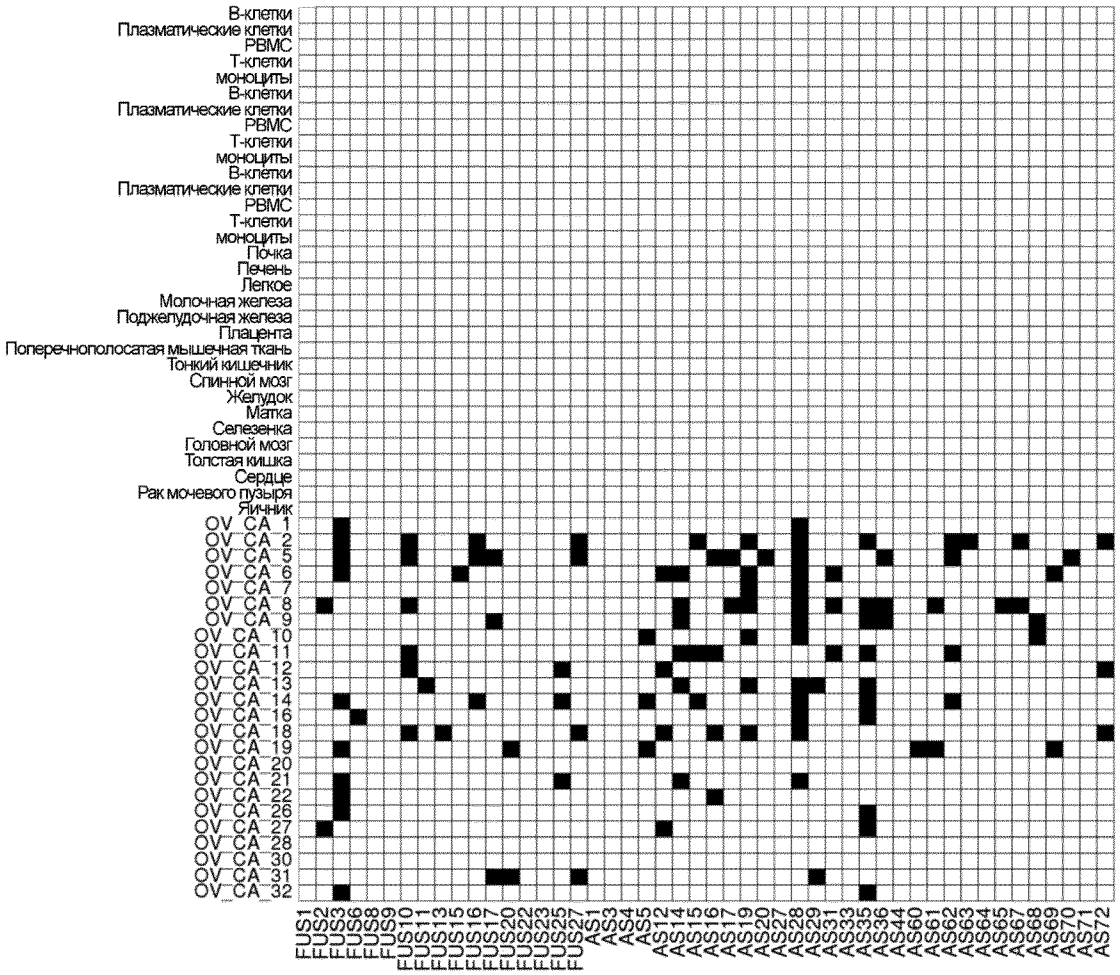
Фиг. 3


Каноническая изоформа
Сайт альтернативного сплайсинга 3'
Сайт альтернативного сплайсинга 5'
Сохранение интрона
Исключение экзона
Альтернативная терминация
Новая кассета

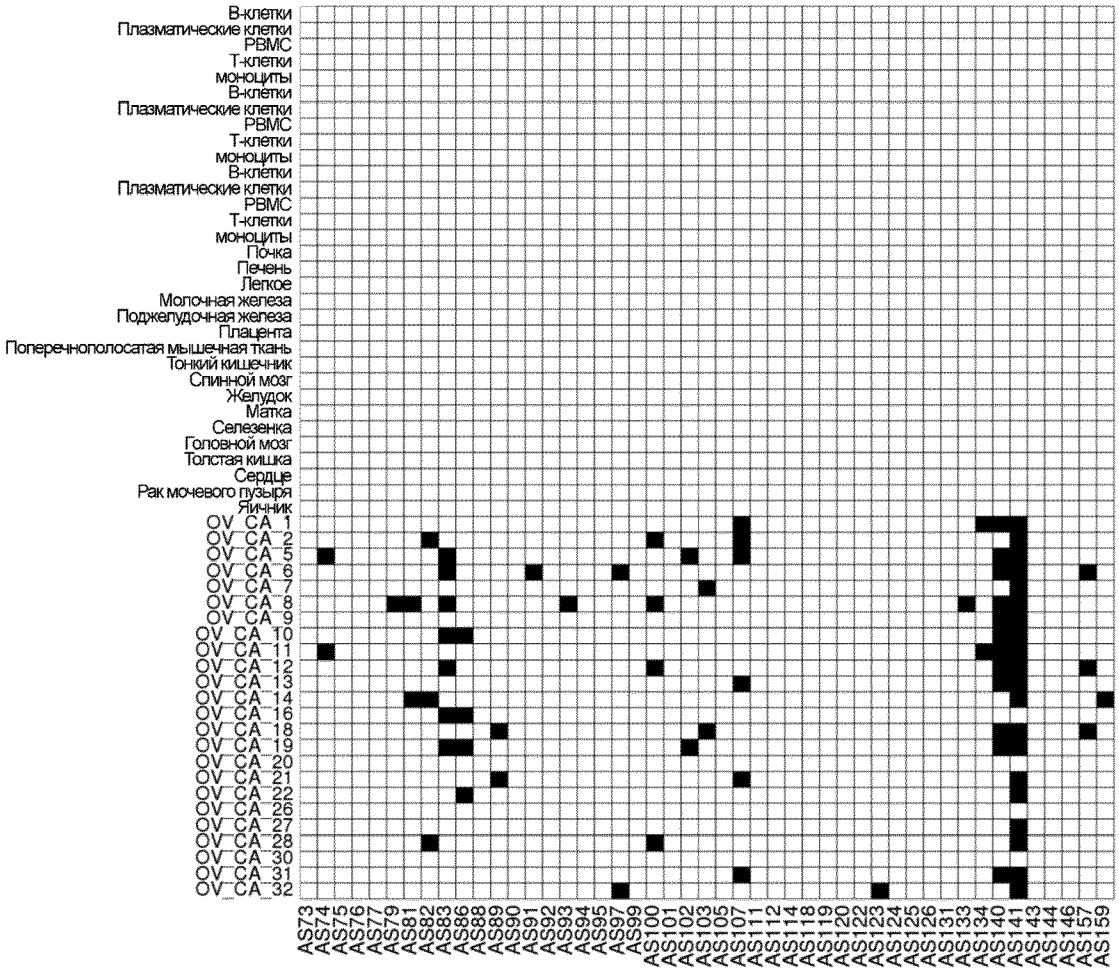
Фиг. 4


Островки покрытия
Экзон 1
Экзон 2
Картирование с раздельными считываниями
соединения экзон-экзон

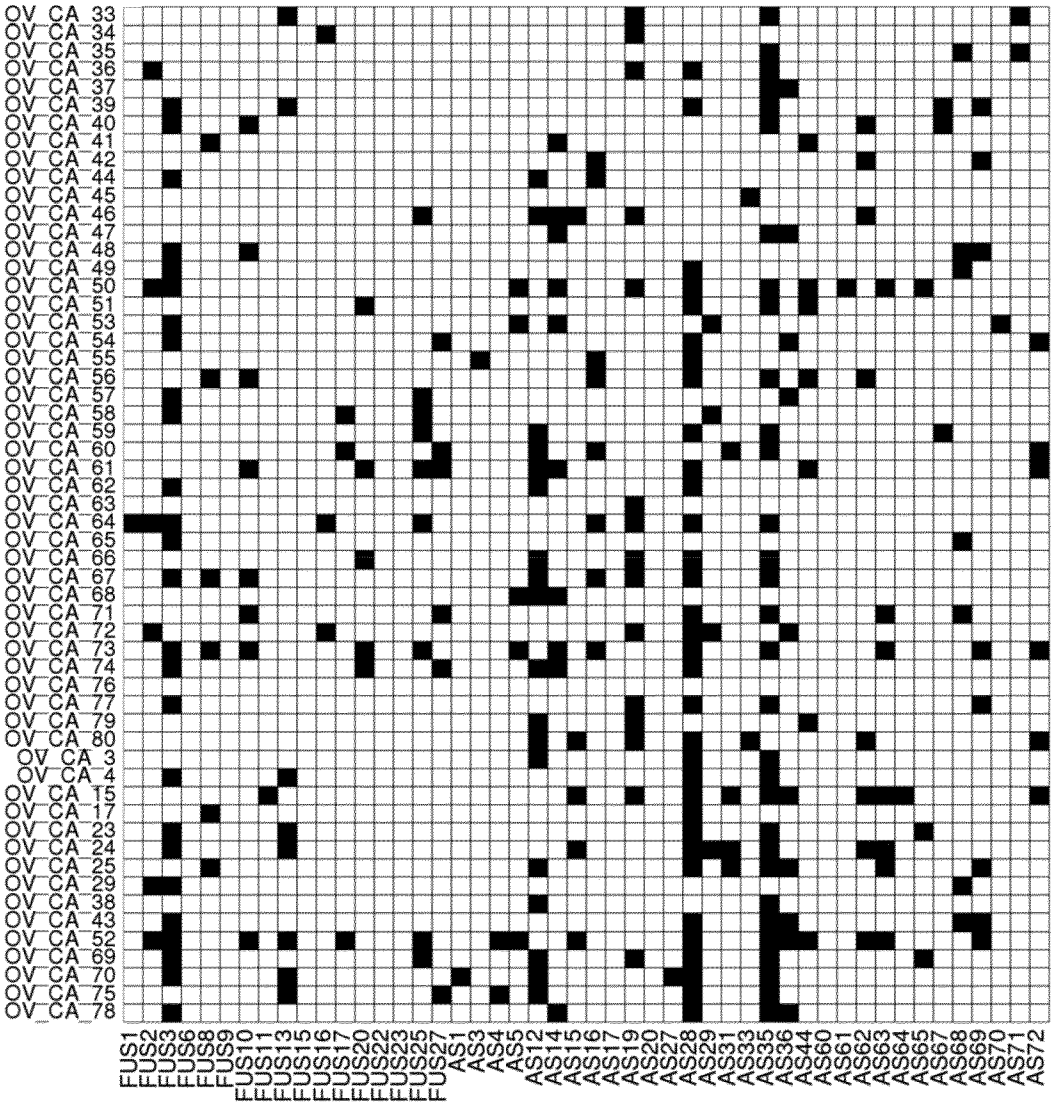
Фиг. 5A


B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
Почка
Печень
Легкое
Молочная железа
Поджелудочная железа
Плацента
Поперечнополосатая мышечная ткань
Тонкий кишечник
Спинной мозг
Желудок
Матка
Селезенка
Головной мозг
Толстая кишка
Сердце
Рак мочевого пузыря
Яичник
OV_CA_1
OV_CA_2
OV_CA_5
OV_CA_6
OV_CA_7
OV_CA_8
OV_CA_9
OV_CA_10
OV_CA_11
OV_CA_12
OV_CA_13
OV_CA_14
OV_CA_16
OV_CA_18
OV_CA_19
OV_CA_20
OV_CA_21
OV_CA_22
OV_CA_26
OV_CA_27
OV_CA_28
OV_CA_30
OV_CA_31
OV_CA_32
FUS1
FUS2
FUS3
FUS6
FUS8
FUS9
FUS10
FUS11
FUS13
FUS15
FUS16
FUS17
FUS20
FUS22
FUS23
FUS25
FUS27
AS1
AS3
AS4
AS5
AS12
AS14
AS15
AS16
AS17
AS19
AS20
AS27
AS28
AS29
AS31
AS33
AS35
AS36
AS44
AS60
AS61
AS62
AS63
AS64
AS65
AS67
AS68
AS69
AS70
AS71
AS72

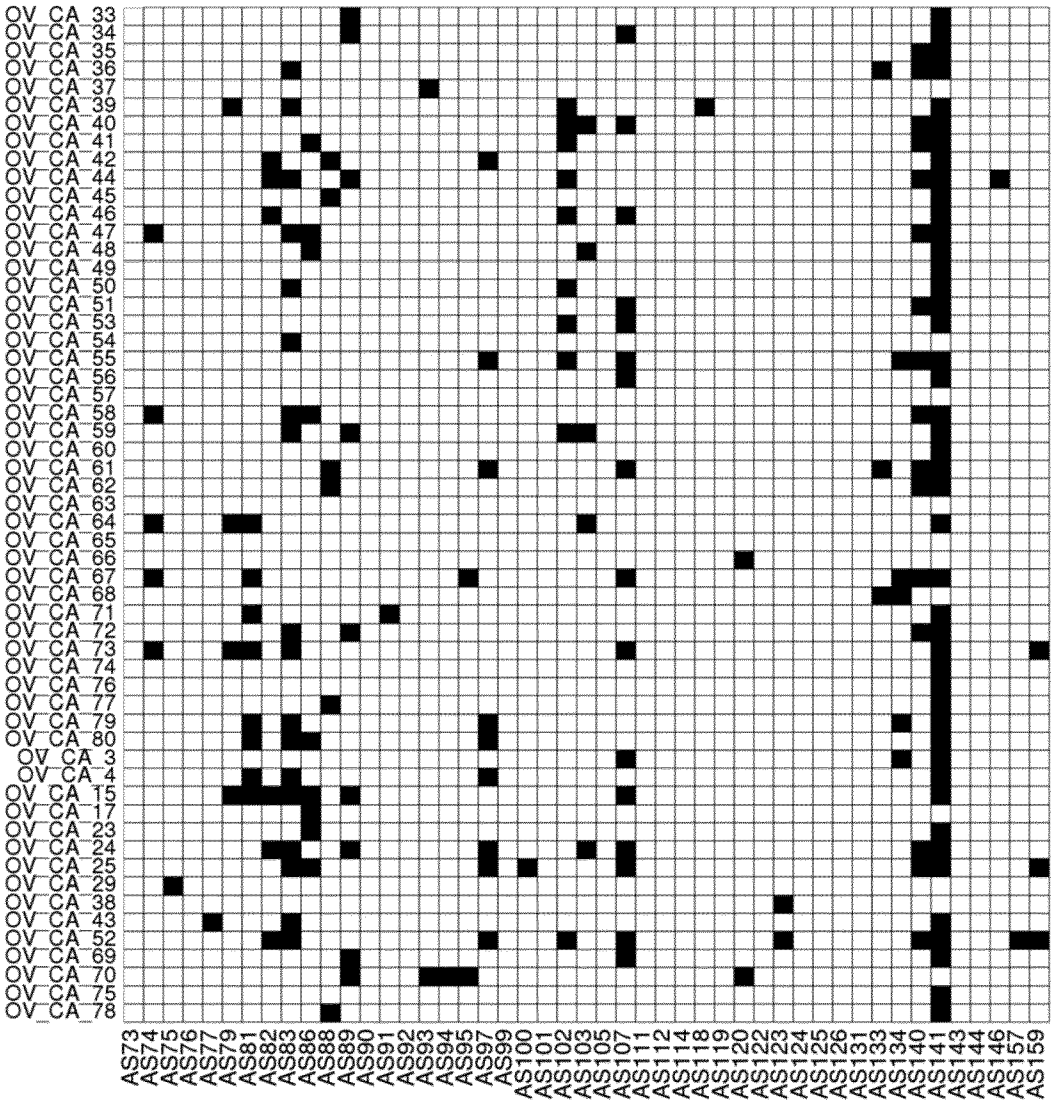
Фиг. 5B


B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
Почка
Печень
Легкое
Молочная железа
Поджелудочная железа
Плацента
Поперечнополосатая мышечная ткань
Тонкий кишечник
Спинной мозг
Желудок
Матка
Селезенка
Головной мозг
Толстая кишка
Сердце
Рак мочевого пузыря
Яичник
OV_CA_1
OV_CA_2
OV_CA_5
OV_CA_6
OV_CA_7
OV_CA_8
OV_CA_9
OV_CA_10
OV_CA_11
OV_CA_12
OV_CA_13
OV_CA_14
OV_CA_16
OV_CA_18
OV_CA_19
OV_CA_20
OV_CA_21
OV_CA_22
OV_CA_26
OV_CA_27
OV_CA_28
OV_CA_30
OV_CA_31
OV_CA_32
AS73
AS74
AS75
AS76
AS77
AS79
AS81
AS82
AS83
AS86
AS88
AS89
AS90
AS91
AS92
AS93
AS94
AS95
AS97
AS99
AS100
AS101
AS102
AS103
AS105
AS107
AS111
AS112
AS114
AS118
AS119
AS120
AS122
AS123
AS124
AS125
AS126
AS131
AS133
AS134
AS140
AS141
AS143
AS144
AS146
AS157
AS159

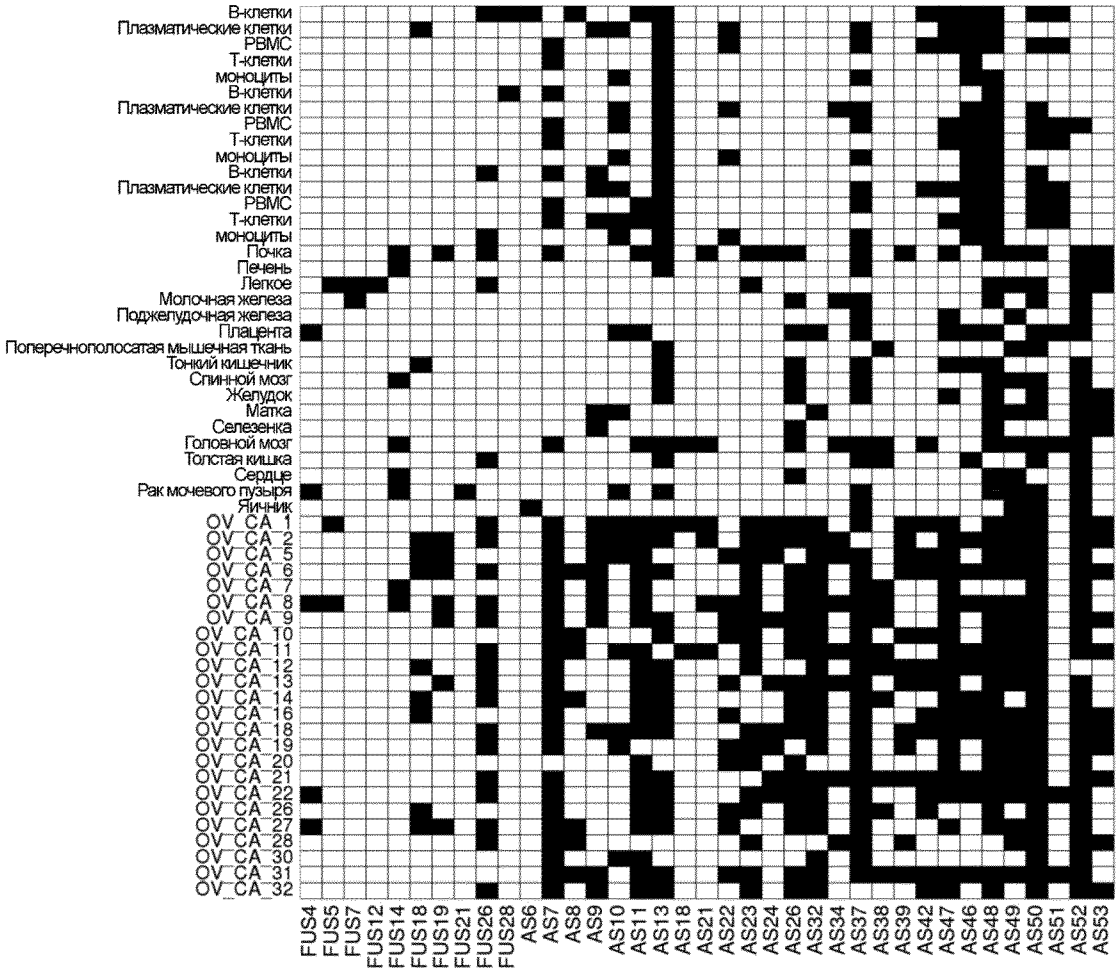
Фиг. 5C


OV_CA_33
OV_CA_34
OV_CA_35
OV_CA_36
OV_CA_37
OV_CA_39
OV_CA_40
OV_CA_41
OV_CA_42
OV_CA_44
OV_CA_45
OV_CA_46
OV_CA_47
OV_CA_48
OV_CA_49
OV_CA_50
OV_CA_51
OV_CA_53
OV_CA_54
OV_CA_55
OV_CA_56
OV_CA_57
OV_CA_58
OV_CA_59
OV_CA_60
OV_CA_61
OV_CA_62
OV_CA_63
OV_CA_64
OV_CA_65
OV_CA_66
OV_CA_67
OV_CA_68
OV_CA_71
OV_CA_72
OV_CA_73
OV_CA_74
OV_CA_76
OV_CA_77
OV_CA_79
OV_CA_80
OV_CA_3
OV_CA_4
OV_CA_15
OV_CA_17
OV_CA_23
OV_CA_24
OV_CA_25
OV_CA_29
OV_CA_38
OV_CA_43
OV_CA_52
OV_CA_69
OV_CA_70
OV_CA_75
OV_CA_78
FUS1
FUS2
FUS3
FUS6
FUS8
FUS9
FUS10
FUS11
FUS13
FUS15
FUS16
FUS17
FUS20
FUS22
FUS23
FUS25
FUS27
AS1
AS3
AS4
AS5
AS12
AS14
AS15
AS16
AS17
AS19
AS20
AS27
AS28
AS29
AS31
AS33
AS35
AS36
AS44
AS60
AS61
AS62
AS63
AS64
AS65
AS67
AS68
AS69
AS70
AS71
AS72

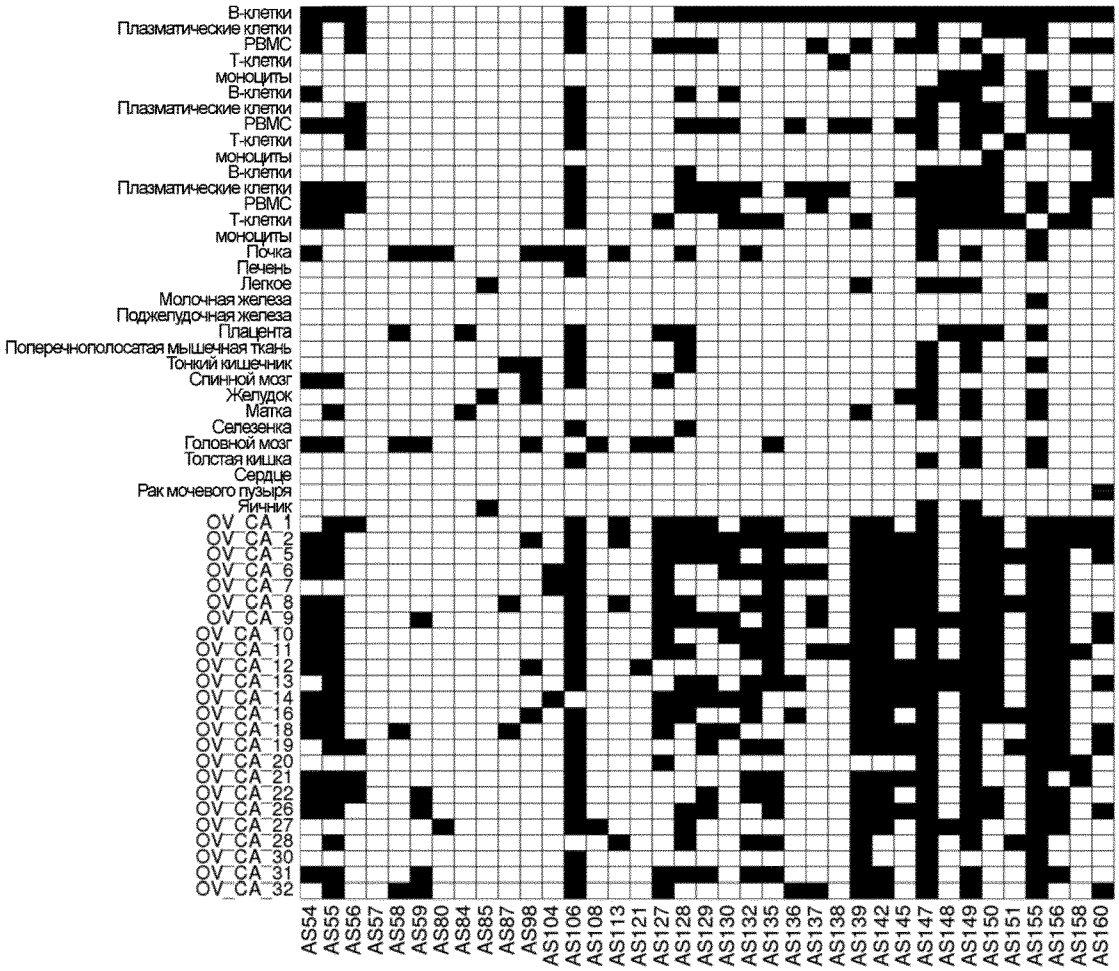
Фиг. 5D


OV_CA_33
OV_CA_34
OV_CA_35
OV_CA_36
OV_CA_37
OV_CA_39
OV_CA_40
OV_CA_41
OV_CA_42
OV_CA_44
OV_CA_45
OV_CA_46
OV_CA_47
OV_CA_48
OV_CA_49
OV_CA_50
OV_CA_51
OV_CA_53
OV_CA_54
OV_CA_55
OV_CA_56
OV_CA_57
OV_CA_58
OV_CA_59
OV_CA_60
OV_CA_61
OV_CA_62
OV_CA_63
OV_CA_64
OV_CA_65
OV_CA_66
OV_CA_67
OV_CA_68
OV_CA_71
OV_CA_72
OV_CA_73
OV_CA_74
OV_CA_76
OV_CA_77
OV_CA_79
OV_CA_80
OV_CA_3
OV_CA_4
OV_CA_15
OV_CA_17
OV_CA_23
OV_CA_24
OV_CA_25
OV_CA_29
OV_CA_38
OV_CA_43
OV_CA_52
OV_CA_69
OV_CA_70
OV_CA_75
OV_CA_78
AS73
AS74
AS75
AS76
AS77
AS79
AS81
AS82
AS83
AS86
AS88
AS89
AS90
AS91
AS92
AS93
AS94
AS95
AS97
AS99
AS100
AS101
AS102
AS103
AS105
AS107
AS111
AS112
AS114
AS118
AS119
AS120
AS122
AS123
AS124
AS125
AS126
AS131
AS133
AS134
AS140
AS141
AS143
AS144
AS146
AS157
AS159

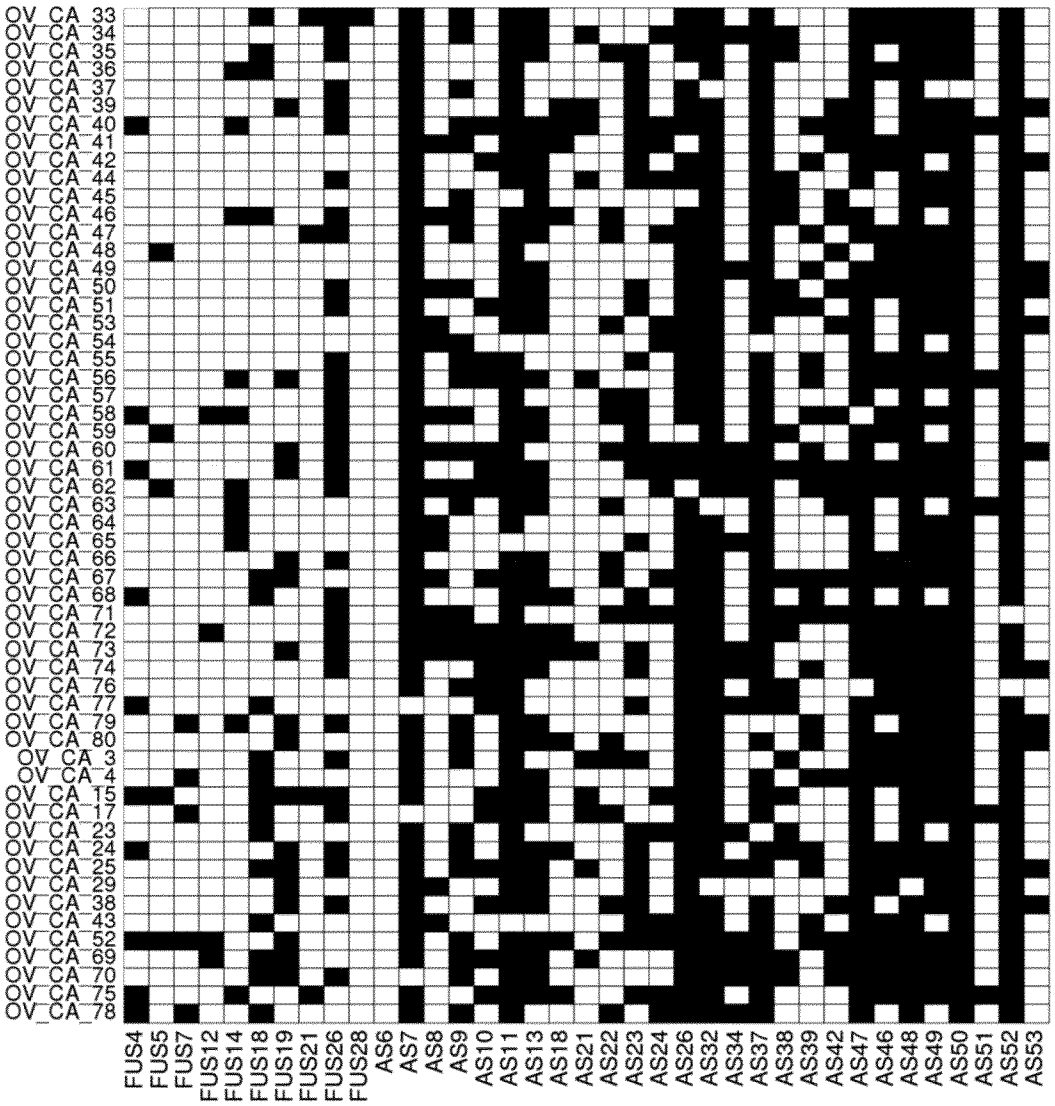
Фиг. 6A


В-клетки
Плазматические клетки
PBMC
Т-клетки
моноциты
В-клетки
Плазматические клетки
PBMC
Т-клетки
моноциты
В-клетки
Плазматические клетки
PBMC
Т-клетки
моноциты
Почка
Печень
Легкое
Молочная железа
Поджелудочная железа
Плацента
Поперечнополосатая мышечная ткань
Тонкий кишечник
Спинной мозг
Желудок
Матка
Селезенка
Головной мозг
Толстая кишка
Сердце
Рак мочевого пузыря
Яичник
OV_CA_1
OV_CA_2
OV_CA_5
OV_CA_6
OV_CA_7
OV_CA_8
OV_CA_9
OV_CA_10
OV_CA_11
OV_CA_12
OV_CA_13
OV_CA_14
OV_CA_16
OV_CA_18
OV_CA_19
OV_CA_20
OV_CA_21
OV_CA_22
OV_CA_26
OV_CA_27
OV_CA_28
OV_CA_30
OV_CA_31
OV_CA_32
FUS4
FUS5
FUS7
FUS12
FUS14
FUS18
FUS19
FUS21
FUS26
FUS28
AS6
AS7
AS8
AS9
AS10
AS11
AS13
AS18
AS21
AS22
AS23
AS24
AS26
AS32
AS34
AS37
AS38
AS39
AS42
AS47
AS46
AS48
AS49
AS50
AS51
AS52
AS53

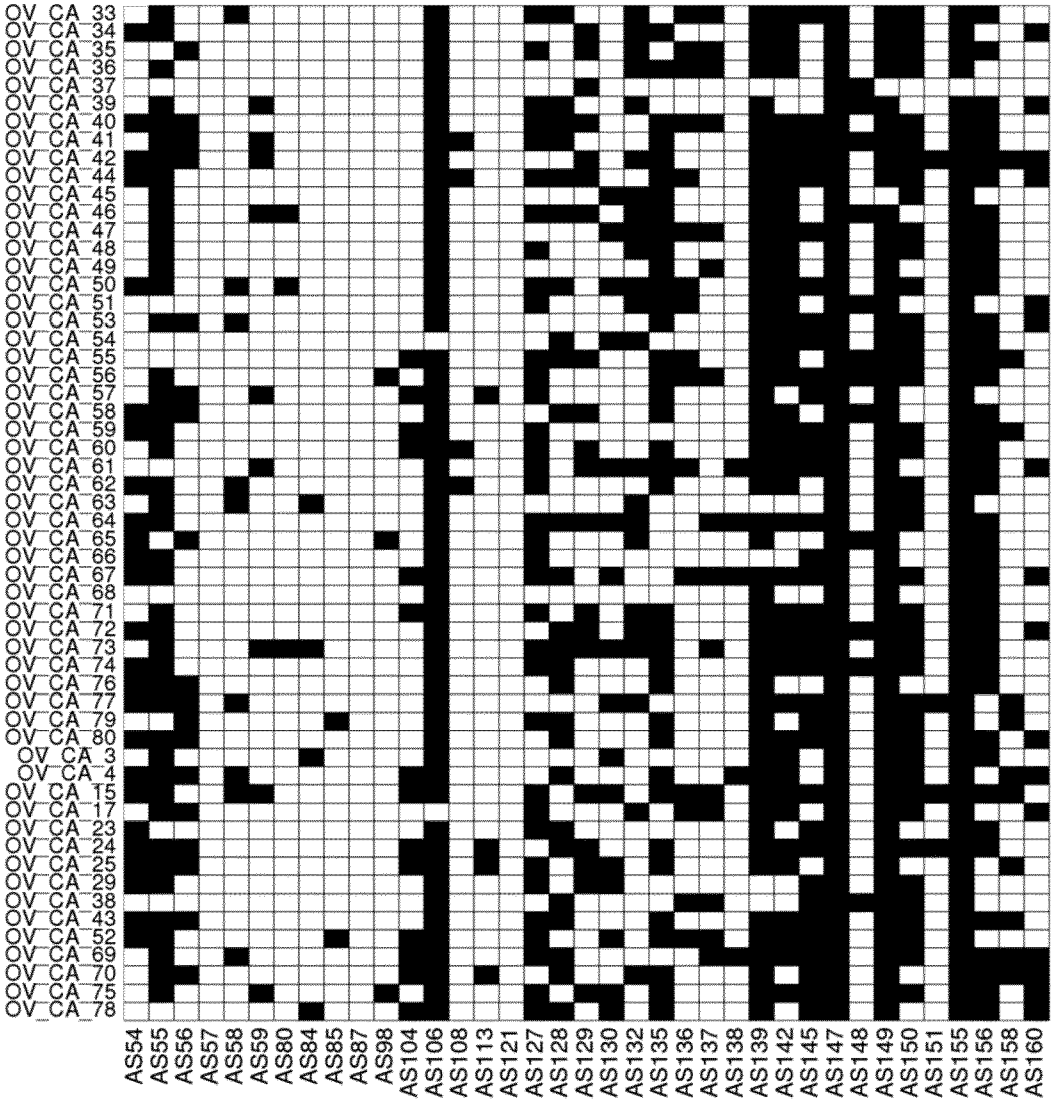
Фиг. 6B


B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
B-клетки
Плазматические клетки
PBMC
T-клетки
моноциты
Почка
Печень
Легкое
Молочная железа
Поджелудочная железа
Плацента
Поперечнополосатая мышечная ткань
Тонкий кишечник
Спинной мозг
Желудок
Матка
Селезенка
Головной мозг
Толстая кишка
Сердце
Рак мочевого пузыря
Яичник
OV_CA_1
OV_CA_2
OV_CA_5
OV_CA_6
OV_CA_7
OV_CA_8
OV_CA_9
OV_CA_10
OV_CA_11
OV_CA_12
OV_CA_13
OV_CA_14
OV_CA_16
OV_CA_18
OV_CA_19
OV_CA_20
OV_CA_21
OV_CA_22
OV_CA_26
OV_CA_27
OV_CA_28
OV_CA_30
OV_CA_31
OV_CA_32
AS54
AS55
AS56
AS57
AS58
AS59
AS80
AS84
AS85
AS87
AS98
AS104
AS106
AS108
AS113
AS121
AS127
AS128
AS129
AS130
AS132
AS135
AS136
AS137
AS138
AS139
AS142
AS145
AS147
AS148
AS149
AS150
AS151
AS155
AS156
AS158
AS160

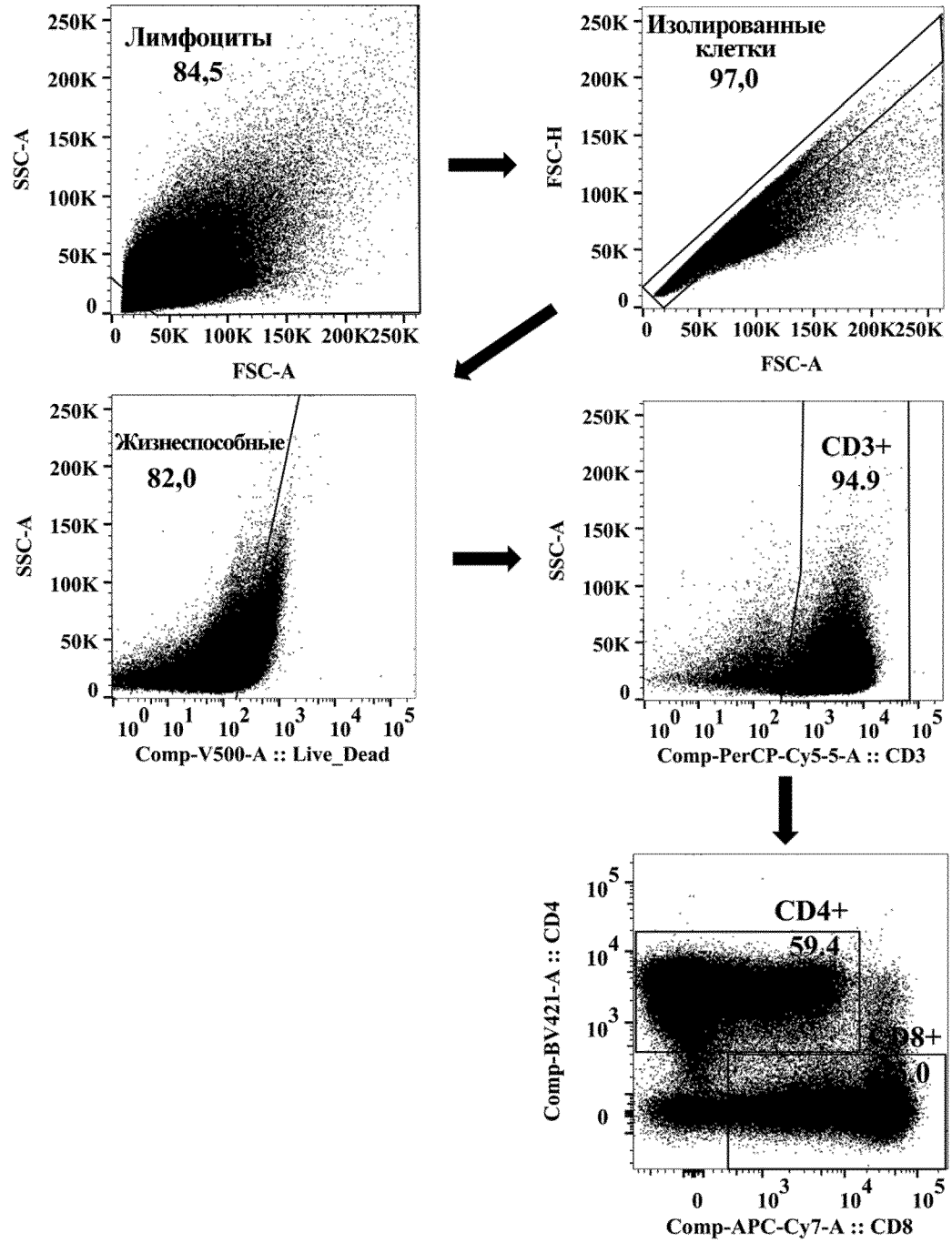
Фиг. 6C


OV_CA_33
OV_CA_34
OV_CA_35
OV_CA_36
OV_CA_37
OV_CA_39
OV_CA_40
OV_CA_41
OV_CA_42
OV_CA_44
OV_CA_45
OV_CA_46
OV_CA_47
OV_CA_48
OV_CA_49
OV_CA_50
OV_CA_51
OV_CA_53
OV_CA_54
OV_CA_55
OV_CA_56
OV_CA_57
OV_CA_58
OV_CA_59
OV_CA_60
OV_CA_61
OV_CA_62
OV_CA_63
OV_CA_64
OV_CA_65
OV_CA_66
OV_CA_67
OV_CA_68
OV_CA_71
OV_CA_72
OV_CA_73
OV_CA_74
OV_CA_76
OV_CA_77
OV_CA_79
OV_CA_80
OV_CA_3
OV_CA_4
OV_CA_15
OV_CA_17
OV_CA_23
OV_CA_24
OV_CA_25
OV_CA_29
OV_CA_38
OV_CA_43
OV_CA_52
OV_CA_69
OV_CA_70
OV_CA_75
OV_CA_78
FUS4
FUS5
FUS7
FUS12
FUS14
FUS18
FUS19
FUS21
FUS26
FUS28
AS6
AS7
AS8
AS9
AS10
AS11
AS13
AS18
AS21
AS22
AS23
AS24
AS26
AS32
AS34
AS37
AS38
AS39
AS42
AS47
AS46
AS48
AS49
AS50
AS51
AS52
AS53

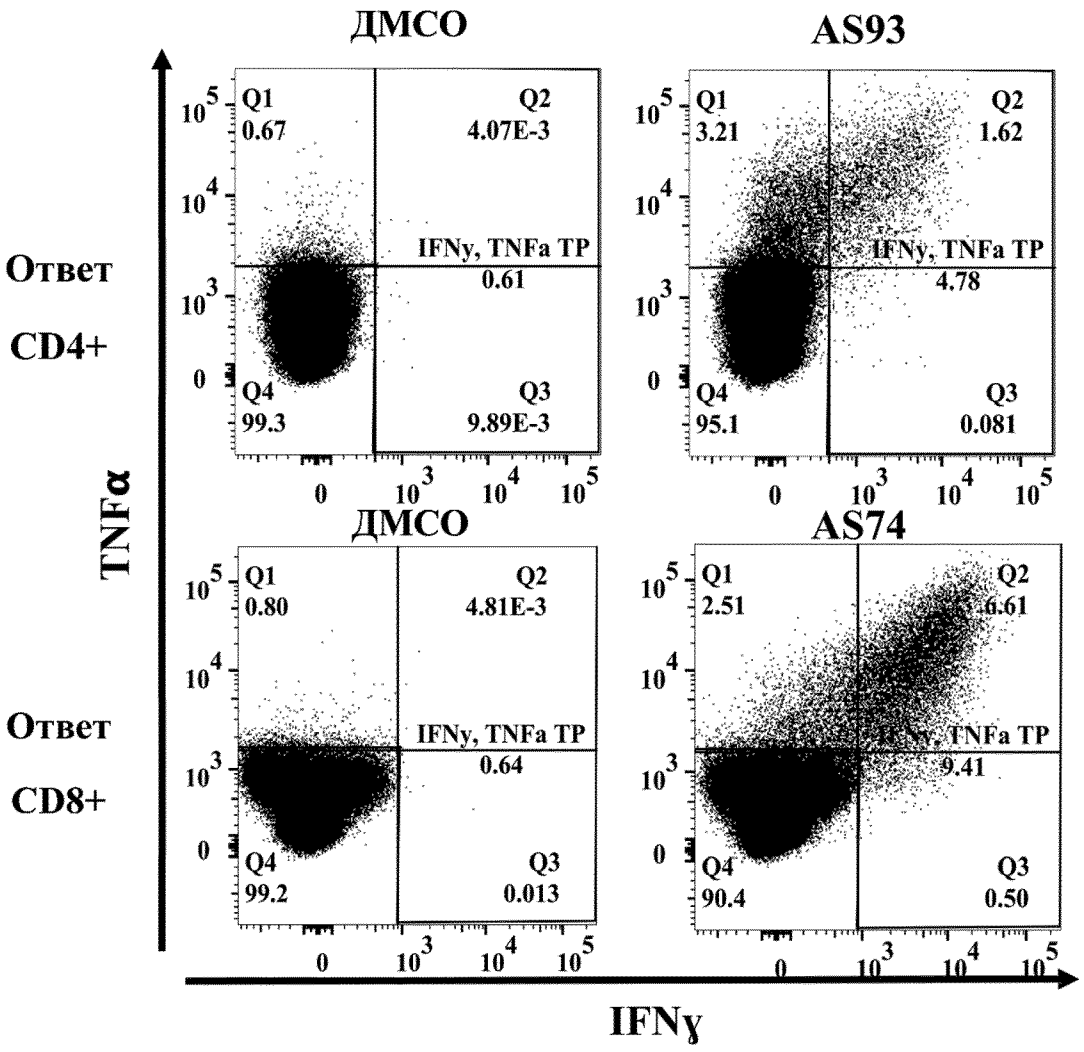
Фиг. 6D


OV_CA_33
OV_CA_34
OV_CA_35
OV_CA_36
OV_CA_37
OV_CA_39
OV_CA_40
OV_CA_41
OV_CA_42
OV_CA_44
OV_CA_45
OV_CA_46
OV_CA_47
OV_CA_48
OV_CA_49
OV_CA_50
OV_CA_51
OV_CA_53
OV_CA_54
OV_CA_55
OV_CA_56
OV_CA_57
OV_CA_58
OV_CA_59
OV_CA_60
OV_CA_61
OV_CA_62
OV_CA_63
OV_CA_64
OV_CA_65
OV_CA_66
OV_CA_67
OV_CA_68
OV_CA_71
OV_CA_72
OV_CA_73
OV_CA_74
OV_CA_76
OV_CA_77
OV_CA_79
OV_CA_80
OV_CA_3
OV_CA_4
OV_CA_15
OV_CA_17
OV_CA_23
OV_CA_24
OV_CA_25
OV_CA_29
OV_CA_38
OV_CA_43
OV_CA_52
OV_CA_69
OV_CA_70
OV_CA_75
OV_CA_78
AS54
AS55
AS56
AS57
AS58
AS59
AS80
AS84
AS85
AS87
AS98
AS104
AS106
AS108
AS113
AS121
AS127
AS128
AS129
AS130
AS132
AS135
AS136
AS137
AS138
AS139
AS142
AS145
AS147
AS148
AS149
AS150
AS151
AS155
AS156
AS158
AS160

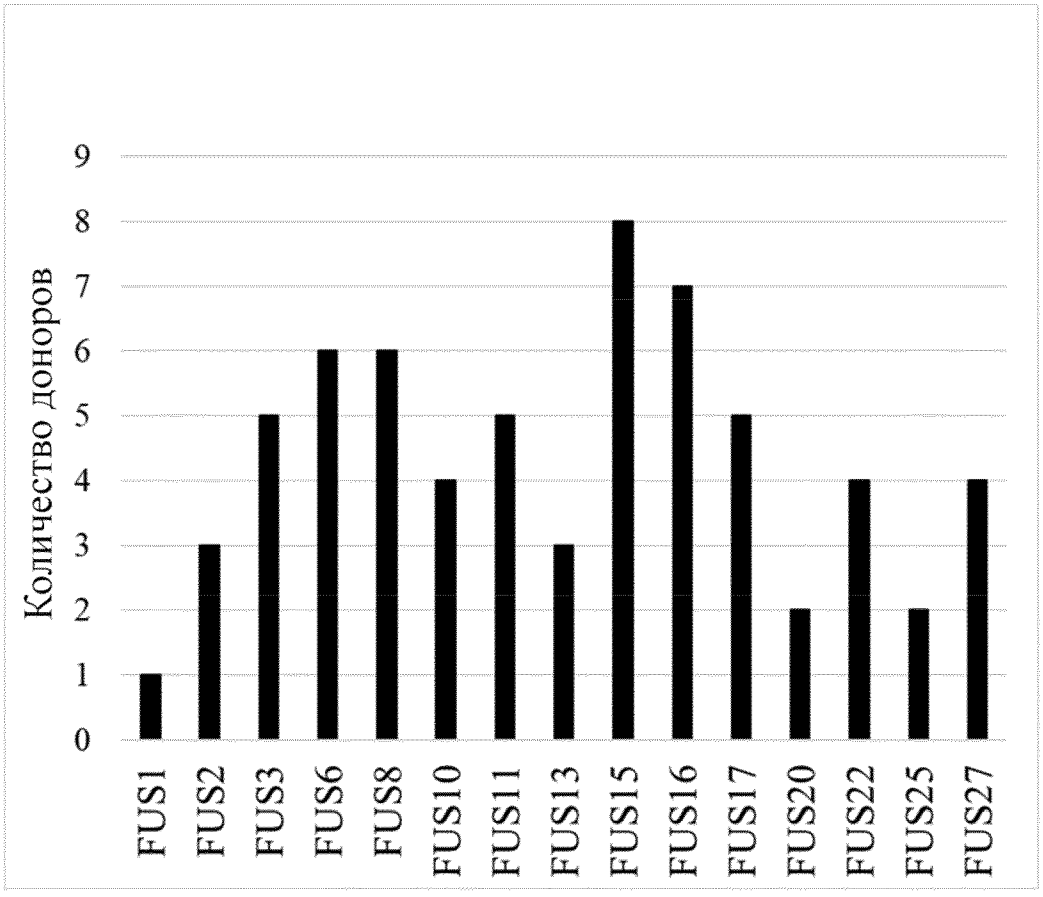
Фиг. 7A


Лимфоциты
84,5
SSC-A
FSC-A
Изолированные клетки
97,0
FSC-H
FSC-A
Жизнеспособные
82,0
SSC-A
Comp-V500-A :: Live_Dead
CD3+
94.9
SSC-A
Comp-PerCP-Cy5-5-A :: CD3
CD4+
59,4
98+
0
Comp-BV421-A :: CD4
Comp-APC-Cy7-A :: CD8

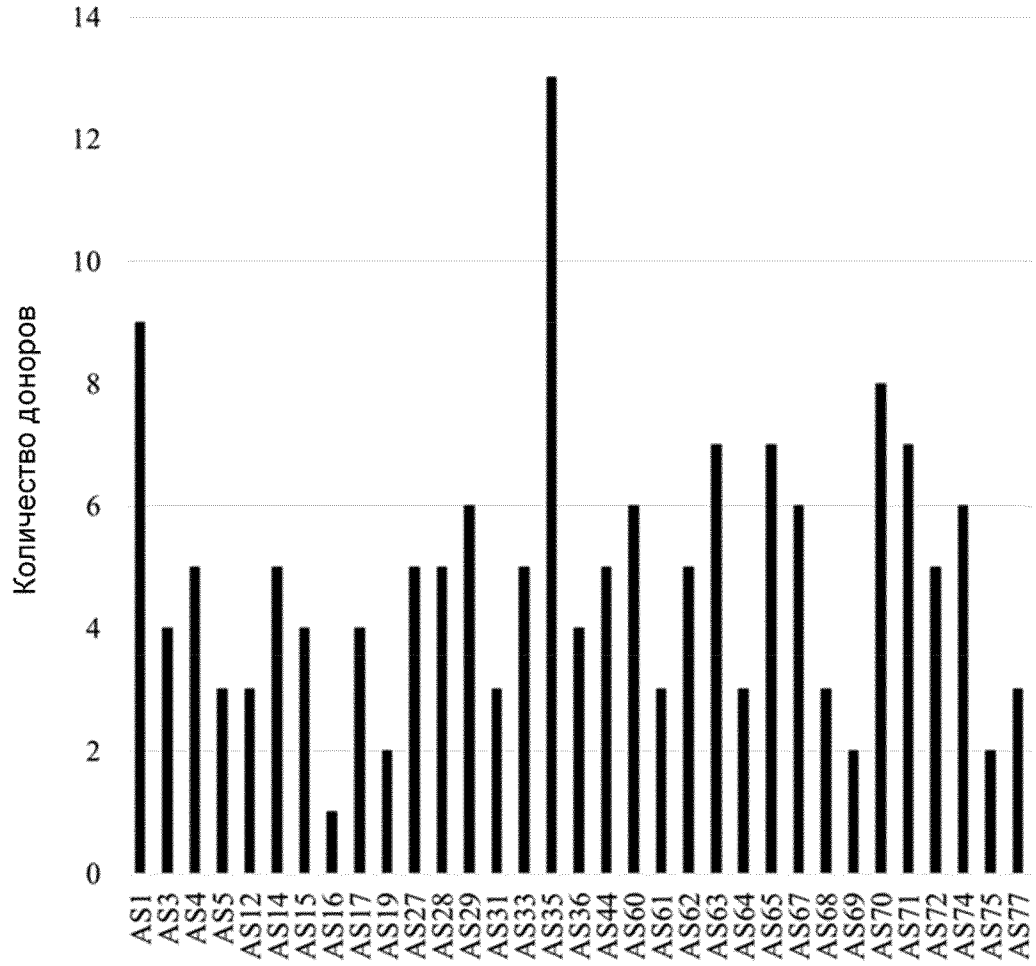
Фиг. 7B


ДМСО
AS93
ДМСО
AS74
Ответ
CD4+
Ответ
CD8+
TNFα
IFNγ
Q1
0.67
Q2
4.07E-3
IFNγ, TNFa TP
0.61
Q4
99.3
Q3
9.89E-3
Q1
3.21
Q2
1.62
IFNγ, TNFa TP
4.78
Q4
95.1
Q3
0.081
Q1
0.80
Q2
4.81E-3
IFNγ, TNFa TP
0.64
Q4
99.2
Q3
0.013
Q1
2.51
Q2
6.61
IFNγ, TNFa TP
9.41
Q4
90.4
Q3
0.50

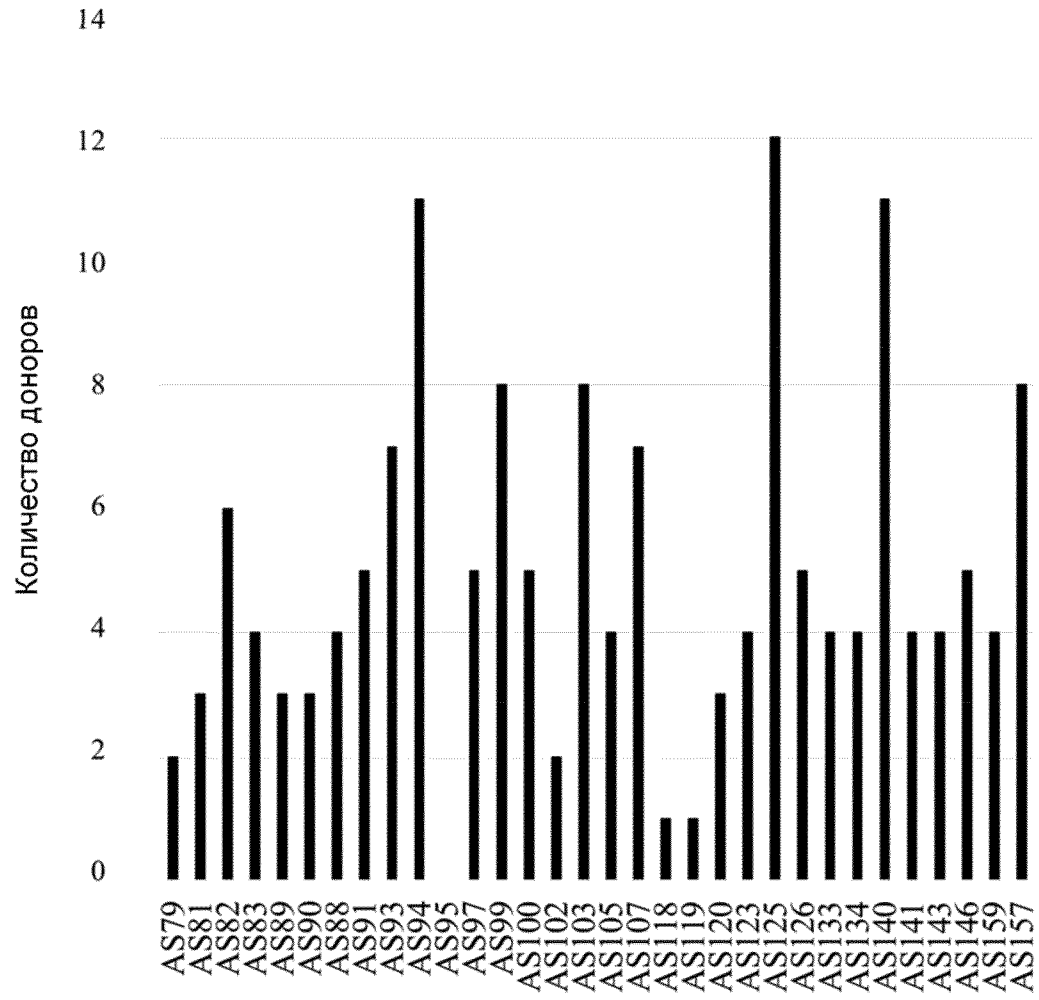
Фиг. 8


Количество доноров
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
FUS1
FUS2
FUS3
FUS6
FUS8
FUS10
FUS11
FUS13
FUS15
FUS16
FUS17
FUS20
FUS22
FUS25
FUS27

Фиг. 9А


Количество доноров
0
2
4
6
8
10
12
14
AS1
AS3
AS4
AS5
AS12
AS14
AS15
AS16
AS17
AS19
AS27
AS28
AS29
AS31
AS33
AS35
AS36
AS44
AS60
AS61
AS62
AS63
AS64
AS65
AS67
AS68
AS69
AS70
AS71
AS72
AS74
AS75
AS77

Фиг. 9B


Количество доноров
0
2
4
6
8
10
12
14
AS79
AS81
AS82
AS83
AS89
AS90
AS88
AS91
AS93
AS94
AS95
AS97
AS99
AS100
AS102
AS103
AS105
AS107
AS118
AS119
AS120
AS123
AS125
AS126
AS133
AS134
AS140
AS141
AS143
AS146
AS159
AS157