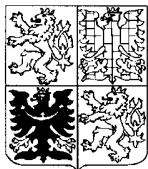


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.05.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.05.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19982097**
(33) Země priority: **NO**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/NO99/00143**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58552**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4065

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 7/06
C 07 K 7/08
C 07 K 14/435
A 61 K 38/08
A 61 K 38/10
A 61 K 38/17
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

NORSK HYDRO ASA, Oslo, NO;

(72) Původce:

Gaudernack Gustav, Sandvika, NO;
Eriksen Jon Amund, Porsgrunn, NO;
Moller Mona, Porsgrunn, NO;
Gjertsen Marianne Klemp, Snaroya, NO;
Saeterdal Ingvil, Oslo, NO;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno, 60300;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Peptidy

(57) Anotace:

Peptidy, odvozené z proteinových produktů souvisejících s rakovinou, vzniklých na základě mutovaných posunových genů, vyvolávající T buněčnou imunitu pro použití ve vakcínách proti rakovině a ve farmaceutických kompozicích pro protinádorovou léčbu.

Peptidy

Oblast techniky

Vynález se týká peptidů, kterými jsou fragmenty proteinových produktů vznikajících na základě posunových mutací (posun čtecího rámce) v genech, a které vyvolávají imunitní reakci T buněk a dále se týká vakcín proti rakovině a kompozic pro protinádorovou léčbu, které tyto peptidy obsahují.

Vynález se dále týká způsobu identifikace takovýchto peptidů, kterými jsou fragmenty proteinových produktů vznikajících posunovou mutací genů a které mohou vyvolat imunitní odpověď T buněk, což je využitelné při boji proti rakovině spojené s uvedenými zmutovanými geny.

Vynález se také týká DNA sekvence kódující alespoň jeden posunový, mutantní peptid (mutantní peptid vznikající posunem čtecího rámce) a vektorů obsahujících alespoň jedno inzertní místo obsahující DNA sekvenci kódující alespoň jeden posunový, mutantní peptid.

Dále se vynález týká způsobu léčby nebo prevence rakoviny spojené s posunovou mutací v genu pomocí podávání alespoň jednoho posunového, mutantního peptidu nebo rekombinantního virového vektoru obsahujícího alespoň jedno inzertní místo obsahující DNA sekvenci kódující alespoň jeden posunový, mutantní peptid nebo podávání izolované DNA sekvence obsahující DNA sekvenci kódující alespoň jeden posunový, mutantní peptid.

Vynález se dále týká dalšího vyvíjení protirakovinné léčby nebo prevence založené na použití peptidů za účelem vyvolání a zesílení imunitní reakce T buněk vůči rakovinným buňkám v rámci vlastního imunitního systému organismu.

Dosavadní stav techniky

V mezinárodní přihlášce (International Application PCT/NO92/00032, uveřejněný jako WO92/14756) jsme popsali syntetické peptidy a fragmenty proteinových produktů onkogenů, které mají bodovou mutaci nebo translokaci na rozdíl od proto-onkogenů nebo tumor supresorových genů. Tyto peptidy odpovídají, kompletně pokrývají nebo to jsou fragmenty zpracovávaného proteinového fragmentu onkogenu nebo tumor supresorového genu jak je předkládaný rakovinnou buňkou nebo jinou buňkou předkládající antigen, a jsou prezentovány jako HLA-peptidový komplex minimálně jedné alely každého jedince. U těchto peptidů bylo také ukázáno, že indukují specifickou odpověď T buněk vůči aktuálnímu proteinovému fragmentu onkogenu produkovanému buňkami, které ho zpracovávají a předkládají v komplexu s HLA molekulou. Zejména jsou popsány proteiny odvozené od p21

ras proteinu, které obsahovaly bodovou mutaci na zvláštních aminokyselinových pozicích, konkrétně v pozicích 12, 13 a 61. Tyto peptidy se ukázaly být účinné v regulaci růstu rakovinných buněk *in vitro*. Navíc se ukázalo, že peptidy vyvolávaly imunitní reakci CD4+ T buněk vůči rakovinným buňkám, které předkládaly mutovaný protein p21 *ras* onkogenu, během podávání těchto peptidů při vakcinaci nebo postupu terapie rakoviny. Později se ukázalo, že tyto peptidy také vyvolávají imunitní reakci CD8+ T buněk vůči rakovinným buňkám, které předkládaly mutovaný protein p21 *ras* onkogenu, během podávání uvedeném výše.

Nicméně peptidy popsané výše mohou být použitelné pouze u určitého počtu typů rakoviny, jmenovitě u těch, které zahrnují bodovou mutaci nebo translokaci v proto-onkogenu nebo tumor supresorovém genu. Je zde proto akutní potřeba léčby rakoviny nebo vakcinaci, která by byla účinnější vůči širšímu okruhu rakoviny.

Obecně, tumory jsou velice heterogenní s ohledem na genetické změny nalezené v tumorových buňkách. To navozuje myšlenku, že jak síla terapeutického účinku, tak síla preventivního působení vakcíny proti rakovině poroste s počtem cílů, vůči kterým je vakcína schopna navodit imunitní reakci T buněk. Vakcíny zaměřené vůči většímu množství cílů také redukuje riziko tvorby nových tumorů při léčbě vzniklých uvolněním variant primárního tumoru.

Tumorové antigeny, stav:

Antigeny rozpoznávané T buňkami byly charakterizovány v širokém spektru typů rakoviny. Tyto antigeny mohou být rozděleny do několika základních skupin v závislosti na jejich expresi. Dvě hlavní skupiny jsou tvořeny antigeny souvisejícími s vývojovou diferenciací (antigeny tumorů genitálií, onkofetální antigeny atd., například antigeny MAGE a CEA) a tkáňově specifickými diferenciačními antigeny (Tyrosinasa, gp100 atd.). Skupina obsahující skutečně tumorově specifické antigeny je tvořena proteiny, které vznikají pozměněním v důsledku mutace v genu kódující daný protein. Ve většině těchto případů jsou mutace specifické a jsou detekovány u jednoho nebo u malého počtu tumorů. Některé z těchto antigenů, zdá se, hrají roli v onkogenezi.

Vakcíny proti rakovině

Při vývoji vakcín proti rakovině je zájem soustředěn na antigeny exprimované ve vysokém stupni v rámci jednoho typu rakoviny (například melanomy) nebo u mnoha druhů rakoviny. Jedním z důvodů je vzrůstající počet pacientů. Celá oblast se rychle vyvíjí, jak

ukazuje doprovodná tabulka zahrnující záznamy vakcín proti rakovině v současnosti registrované v PDQ databázi NCI.

Dědičné formy rakoviny/ testování rakovinných genů:

Dědičné formy rakoviny se v populaci s určitou frekvencí objevují. Pro některé z těchto forem rakoviny byly zmapovány onemocnění podmiňující genetické defekty, jako u Lynchova syndromu, který tvoří důležitou skupinu dědičných forem rakoviny. V rodinách, které jsou postiženy tímto syndromem, jejich členové dědí defektní gen kódující DNA Mismatch Repair (MMR) enzymy (enzymy opravy chybného párování). Nositelé těchto MMR defektů jsou často postiženi vznikem kolorektálního karcinomu (HNPCC) a jinými formami rakovinného onemocnění. Mutace v MMR enzimech mohou být detegovány stejným způsobem jako ostatní geny vztahující se k rakovině.

Genové testování rizikové skupiny v tomto případě představuje etické dilema, protože neexistuje žádná přijatelná forma prevence. V současném lékařství je jediná léčebná možnost odstranění orgánu a tak předejít nebezpečí rozvoje rakoviny. U těchto pacientů by rakovinové vakcíny proti rakovině byly (zajímavou) formou prevence, připravení vhodné vakcíny může být uskutečněno.

Nedostatky v účinné opravě chybného párování DNA vedou k dalecím a inzercím na jednom řetězci DNA a to zejména v úsecích DNA obsahujících repetiční jednotky (repetiční sekvence). Až dosud se zájem soustředil na repetiční sekvence ve formě nekódujících mikrosatelitních lokusů. Mikrosatelitní nestabilita je opravdu charakteristickým znakem rakovinových onemocnění spojených s MMR deficiencí. Byl však zvolen jiný přístup se zaměřením na posunové mutace vyskytující se v DNA sekvencích kódujících proteiny spojené s onkogením procesem. Tyto mutace způsobující posun čtecího rámce vyúsťují v kompletně novou aminokyselinovou sekvenci v C-terminální části proteinu, předčasně ukončenou, pokud vznikne nový stop kodon. Tento závěr má dva závažné důsledky:

Zkrácený protein vznikající posunem čtecího rámce je obecně nefunkční, ve většině případů způsobuje „vypnutí“ důležité funkce buňky. Mutovaný protein může také získat nové funkce, například schopnost agregovat a tvořit plaky. V obou případech je výsledkem posunu čtecího rámce nemoc.

Krátká nová C-terminální aminokyselinová sekvence vznikající na základě posunu čtecího rámce („posunová“ sekvence) je organismu cizí. Před vznikem mutace neexistuje a vyskytuje se pouze v buňkách obsahujících danou mutaci, například v tumorózních buňkách a jejich pre maligních progenitorech. Jelikož jsou úplně nové, a proto cizí pro imunitní systém nositele, mohou být rozpoznávány T buňkami v repertoáru nositele. Doposud na tento aspekt

posunových mutací nebyla pozornost zaměřena a nejsou žádné práce o charakterizaci posunových peptidů kódující oblasti proteinu, jako tumorového antigenu. Tato myšlenka je proto nová a vytváří tak základ pro vyvíjení vakcín založených na těchto sekvencích. Je zřejmé, že tyto vakcíny mohou být také použity preventivně u osob, které zdědily defektní enzym patřící k MMR systému. Tyto vakcíny by tak mohly vyplnit volný prostor v terapeutických možnostech vůči dědičným formám rakoviny.

Bylo ukázáno, že substituce jednotlivých aminokyselin v intracelulárních, buňce „vlastních“- proteinech může způsobit zvýšení tumorově specifických pozměněných antigenů, které zahrnují peptidy odlišující se v jejich aminokyselinové sekvenci od normálního peptidu. T buňky, které rozeznávají tyto peptidy v kontextu hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) molekul na povrchu tumorózních buněk, jsou schopny zabít tumorovou buňku a tak odstranit tumor z hostitele.

Na rozdíl od protilátek produkovaných B buňkami, které obvykle rozpoznávají volný antigen v jeho nativní konformaci a dále potenciálně rozpoznávají téměř všechna místa vystavená na povrchu antigenu, T buňky rozpoznávají antigen pouze tehdy, je-li vázaný a předkládaný MHC molekulou. Obvykle se toto navázání uskuteční až po příslušném zpracování antigenu, které zahrnuje proteolytickou fragmentaci proteinu, takže vznikající peptidový fragment dosedne do žlábků MHC molekuly. Tak jsou T buňky schopny také rozpoznat peptidy odvozené od intracelulárních proteinů. T buňky také dovedou rozpoznat peptidy mutantní peptidy odvozené od čehokoliv v tumorózní buňce v kontextu MHC molekul na povrchu tumorózních buněk a mohou být následně aktivovány za účelem eliminace tumorových buněk kotvících mutovaný peptid.

M. Barinaga, Science, 257, 880-881, 1992 vytvořil krátké revue na téma jak MHC váže peptidy. Mnohem ucelenější vysvětlení dosavadního stavu techniky pro vynález může být nalezeno v práci D. Male a kol., Advanced immunology, 1987, J. B. lippincott Company, Philadelphia. Obě citace jsou zde zahrnuty ve své úplnosti.

MHC molekuly u člověka jsou obvykle představovány jako HLA (antigeny lidských leukocitů) molekuly. Ty jsou kódovány HLA oblastí na lidském chromozómu č.6.

Zdá se, že HLA molekuly lze zařadit do dvou oddělených tříd v závislosti na tom, kterou oblastí na chromozómu jsou kódovány a se kterou subpopulací T buněk interagují, a tak ji primárně aktivují. Třída molekul I. Je kódována HLA A, B a C sublokusem a primárně aktivují CD8+ cytotoxické T buňky. HLA molekuly II. třídy jsou kódovány sublokusem DR, DP a DQ a primárně aktivují CD4+ T buňky, jak pomocné, tak cytotoxické buňky.

Normálně má každý jedinec šest HLA molekul I. Třídy, obvykle po dvou z každé skupiny A, B a C. Podobně mají všichni jedinci vlastní výběr HLA molekul II. Třídy, znovu po dvou zástupcích z každé skupiny DP, DQ a DR. Každá ze skupin A, B, C a DP, DQ a DR je dále dělena do několika podskupin. V některých případech je počet různých HLA molekul I. a II. třídy redukován díky překryvu dvou hlavních HLA subskupin.

Všechny genové produkty jsou vysoce polymorfní. Různí jedinci tak exprimují odlišné HLA molekuly, které se liší od HLA molekul jiných jedinců. To je příčina všech těžkostí při hledání dárce orgánu pro transplantaci s podobným HLA systémem. Význam genetické variability HLA molekul v imunobiologii odpovídá jejich roli jako genů imunitní odpovědi. Díky jejich schopnosti vázat peptidy, přítomnost nebo absence některých HLA molekul určuje schopnost jedince rozpoznat peptidové epitopy. V konečném důsledku HLA molekuly určují rezistenci nebo citlivost vůči nemoci.

T buňky mohou regulovat vývoj a růst karcinomu různými mechanismy. Cytotoxické T buňky, jak HLA třídy I. omezené na CD8⁺ tak HLA třídy II. omezené na CD4⁺, mohou přímo zabít tumorovou buňku předkládající vhodný tumorový antigen. CD4⁺ pomocné buňky jsou nezbytné pro cytotoxickou odpověď CD8⁺ T buněk stejně jako pro protilátkovou odpověď a pro indukci zabíjení makrofágy a LAK buňkami.

Požadavek pro HLA peptidy jak I. tak II. třídy je, že musí obsahovat vazebný motiv, který se obvykle liší v rámci různých HLA skupin a podskupin. Vazebný motiv je charakterizován požadavkem aminokyselin určitého typu, například aminokyseliny nesoucí velkou a hydrofobní nebo pozitivně nabitou vedlejší skupinu, v definované pozici peptidu tak, že je docíleno přesné dosednutí do kapsy HLA vazebného žlábků. Výsledkem toho je, že je-li vzata v úvahu omezená délka peptidu 8 až 10 aminokyselin uvnitř vazebného žlábků, je celkem nepravděpodobné, že peptid vázající se na jeden typ HLA molekuly I. třídy se bude vázat na jiný typ. Tak se může například velice snadno stát, že peptidový vazebný motiv pro subskupiny HLA-A1 a HLA-A2, které patří do I. třídy jsou tak rozdílné, jako motivy pro molekuly HLA-A1 a HLA-B1.

Z toho stejného důvodu je nepravděpodobné, že ta stejná aminokyselinová sekvence bude lokalizovaná ve vazebném žlábků různých molekul II. třídy. V případě HLA molekul II. třídy mohou být vazebné sekvence peptidů delší. Bylo objeveno, že obvykle obsahují 10 až 16 aminokyselin a některé z nich, na jednom nebo obou koncích, nejsou částí vazebného motivu pro HLA žlábků.

Nicméně se může stát, že různé peptidové vazebné motivy některých HLA molekul I. a II. třídy se překrývají. Peptidy, které mají překryv ve vazebných sekvencích pro alespoň dvě



různé HLA molekuly, se nazývají, že obsahují „vnořené T buněčné epitopy“. Různé epitopy obsažené v „peptidech s vnořeným epitopem“ mohou být vytvořeny zpracováním peptidu buňkami předkládajícími antigen a po vystavení T buňkám vázaným na různé HLA molekuly. Individuální variabilita HLA molekul u lidí dělá peptidy obsahující vnořené epitopy více využitelné jako obecnou vakcínu než peptidy, které jsou schopné vazby pouze na jeden typ HLA molekuly.

Účinná vakcinace jedince může být dosažena pouze tehdy, jestliže alespoň jeden typ HLA molekul I. nebo II. třídy u pacienta může vázat peptid ve vakcíně buď v jeho plné délce nebo zpracovaný a upravený pacientovými vlastními buňkami předkládajícími antigen.

Použitelnost peptidu, jako obecné vakcíny pro většinu populace, vzrůstá s počtem různých HLA molekul, na které se může vázat, buď v jeho plné délce nebo zpracovaný a upravený pacientovými vlastními buňkami předkládajícími antigen.

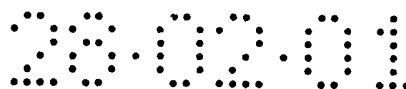
Za účelem využití peptidů odvozených z proteinů kódovaných mutantním genem jako vakcína nebo protinádorový faktor za vzniku CD4⁺ a nebo CD8⁺ T buněk působících antitumorózně, je nezbytné vyvinout mutantní protein o němž jde a identifikovat peptidy, které jsou schopné stimulovat T buňky, a to případně i po zpracování buňkami předkládajícími antigen na kratší peptidy.

Je neustálá potřeba nových látek s účinkem proti rakovině, založených na antigenních peptidech zvyšujících specifickou reakci T buněk a jejich toxicitu vůči tumorům a rakovinným buňkám nesoucím geny s mutacemi souvisejícími s rakovinou. Vynález přispívá převážně dodáním nových peptidů, který mohou sloužit jako terapeutikum a při prevenci rakoviny jako součást vakcíny s účinkem proti rakovině zaměřené vůči většímu množství cílů.

Další problém řešený vynálezem je, že prevence nebo léčba může být nabídnuta jedincům patřícím k rodině nebo ke skupině s vysokým rizikem dědičné rakoviny. Dědičná rakovina je ve většině případů spojena s geny citlivými k posunovým mutacím, jak je popsáno ve vynálezu (například mutace v genech, kde došlo k opravě chybného párování). Dnes je možné diagnostikovat riziko dědičné rakoviny, ale neexistuje farmaceutický způsob prevence jejího vzniku.

Podstata vynálezu

Hlavním úkolem vynálezu je získat peptidy odpovídající peptidovým fragmentům mutovaných proteinů produkovaných rakovinnými buňkami, které mohou být použity ke stimulaci T buněk.



Další důležitý úkol vynálezu je vývoj terapie vůči rakovině založené na imunitní odpovědi T buněk, která může být indukována u pacientů stimulací jejich T buněk buď *in vivo*, nebo *in vitro* pomocí peptidů podle vynálezu.

Třetí úkol vynálezu je vývoj vakcíny k prevenci vzniku nebo vymýcení rakoviny založené pouze nebo zvláště na peptidech odpovídajících peptidům podle vynálezu, které mohou být využity ke vzniku a aktivaci T buněk, které vykonávají cytotoxickou T buněčnou imunitní reakci vůči buňkám obsahujícím mutované geny.

Čtvrtý úkol vynálezu je navrhnout léčebný postup vůči rakovině nebo prevenci speciálně zaměřenou na lidské jedince, kteří potřebují takovou léčbu nebo prevenci, která zahrnuje podávání alespoň jednoho peptidu podle vynálezu.

Podstatou vynálezu je peptid, který

- a) obsahuje alespoň 8 aminokyselin a je to fragment mutantního peptidu vznikajícího na základě posunových mutací v genu v rakovinné buňce; a
- b) obsahuje alespoň jednu aminokyselinu mutantní části proteinové sekvence kódované daným genem; a
- c) obsahuje 0 až 10 aminokyselin z karboxylového konce normální části proteinové sekvence předcházející aminový konec mutantní sekvence a může dále pokračovat ke karboxylovému konci mutované části proteinu, který je určen nově vzniklým stop kodonem na základě posunové mutace v genu; a
- d) indukuje buď ve své plné délce, nebo po zpracování buňkou předkládající antigen, imunitní odpověď T buněk.

Peptidy podle vynálezu obsahují výhodně 8 až 25, 9 až 20, 9 až 16, 8 až 12 nebo 20 až 25 aminokyselin. Mohou například obsahovat 9, 12, 13, 16 nebo 21 aminokyselin.

Je výhodnější, pokud peptidy podle vynálezu obsahují alespoň 9 aminokyselin, například 9 až 18 aminokyselin, ale díky možnosti zpracování buňkami předkládajícími antigen, jsou velice vhodné pro vynález také delší peptidy. Může být použita celá mutovaná aminokyselinová sekvence jako „posunový“ mutantní protein podle vynálezu, jestliže obsahuje 8 aminokyselin nebo více.

Tyto peptidy obsahují alespoň 8 aminokyselin a odpovídají buď ve své plné délce, nebo po zpracování buňkami předkládajícími antigen, mutantním genovým produktům nebo jejich fragmentům produkovaným rakovinnými buňkami pacientů postižených rakovinou.

Peptidy podle vynálezu mohou být využity ve způsobu léčby rakoviny s rakovinnými buňkami obsahujícími geny s posunovou mutací, který zahrnuje podávání alespoň jednoho peptidu podle vynálezu *in vivo* nebo *ex vivo* lidskému pacientu, který potřebuje tuto léčbu.

V dalším provedení podle vynálezu mohou být peptidy podle vynálezu použity k vakcinaci člověka disponovaného k rakovině s rakovinnými buňkami, které obsahují gen s posunovou mutací, podáváním alespoň jednoho peptidu podle vynálezu dané osobě.

Dále se uvažuje, že by mohlo být výhodné podávat směs peptidů podle vynálezu lidskému jedinci, kde každý z peptidů podle vynálezu se může vázat na odlišný typ HLA molekul I. a nebo II. třídy.

Dále se očekává, že účinek vakcíny proti rakovině nebo peptidových léků, jak je uvedeno v dříve zmíněném vynálezu PCT/NO92/00032, může být zvýšen, pokud budou zahrnovat peptidy podle vynálezu. V dalším provedení vynálezu jsou peptidy podle vynálezu podávány společně s peptidy uvedenými ve výše zmíněné přihlášce vynálezu PCT/NO92/00032 a to jak souběžně, tak ve volitelné sekvenci.

Předpokládá se, že peptidy mohou být podávány společně, buď souběžně nebo odděleně, se sloučeninami, jako jsou cytokiny a nebo růstové faktory, například interleukin-2 (IL-2), interleukin-12 (IL-12), GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), Flt-3 ligand nebo podobné látky za účelem posílení imunitní odpovědi, jak je v oboru známo.

Peptidy podle vynálezu mohou být využity jako vakcína nebo terapeutická kompozice buď samostatně nebo v kombinaci s dalšími materiály, například standardní adjuvants nebo ve formě lipopeptidových konjugátů, které jak je v oboru známé, mohou indukovat vysoce afinitní cytotoxicitu T lymfocytů, (K. Deres, Nature, Vol.342, (nov. 1989)).

Peptidy podle vynálezu mohou být také s výhodou zahrnuty ve vakcíně založené buď na peptidu, nebo rekombinantním fragmentu.

Peptidy podle vynálezu mohou být obsaženy ve farmaceutických kompozicích nebo ve vakcínách společně s obvyklými aditivy, ředidly, stabilizátory nebo podobnými látkami známými v oblasti.

Podle vynálezu mohou farmaceutické kompozice nebo vakcíny obsahovat peptidy samotné nebo v kombinaci s alespoň jedním farmaceuticky aktivním přenašečem nebo ředidlem.

Dále, vakcína nebo farmaceutická kompozice může obsahovat výběr peptidů, které jsou fragmenty mutovaných proteinů vznikajících inzercí nebo delecí báze v repetičních sekvencích genu.

Kompozice vakcíny dále může obsahovat alespoň jeden peptid vybraný pro jeden typ rakoviny, tato vakcína může být podávána osobě s genetickou dispozicí pro konkrétní typ rakoviny.

Kompozice vakcíny dále může obsahovat alespoň jeden peptid vybraný pro jeden typ rakoviny, tato vakcína může být podávána osobě patřící do skupiny s vysokým rizikem konkrétní rakoviny.

Kompozice vakcíny podle vynálezu může být dále podávána populaci obecně, například jako směs peptidů zvyšující T buněčnou imunitní odpověď vůči různým běžným rakovinovým onemocněním spojených s genovou posunovou mutací.

Peptidy podle vynálezu mohou být podávány jako jednotlivé peptidy nebo jako směs peptidů. Eventuelně mohou být peptidy kovalentně spojeny dohromady za vzniku větších polypeptidů nebo dokonce cyklických polypeptidů.

Terapie rakoviny podle vynálezu může být prováděna podáváním jak *in vivo* tak *ex vivo* s hlavním cílem zvýšení specifity T buněčných linií nebo klonů vůči mutovanému genovému produktu spojenému s typem rakoviny, kterým je pacient postižen.

Dále, mutované posunové peptidy podle vynálezu mohou být podávány pacientovi různými způsoby, které zahrnují, ale nejsou omezeny na podání subkutánní, intramuskulární, intradermální, intraperitoneální, intravenózní a další. V jednom provedení vynálezu jsou peptidy podle vynálezu podávány intradermálně. Peptidy mohou být podávány pacientovi jedním nebo více místy vpichu v terapeuticky nebo profylakticky účinném množství.

Peptidy podle vynálezu mohou být podávány pouze jednou nebo několikrát, například jednou za týden v průběhu jednoho až dvou měsíců s opakovanou sekvencí později, vše podle potřeby pacienta, který je léčen.

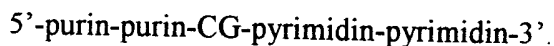
Peptidy podle vynálezu mohou být podávány průměrnému lidskému pacientovi nebo jedinci, který je očkovan v množství v rozsahu 1 mikrogram (1 µg) až jeden gram (1 g). S výhodou jsou dávky menší v rozmezí 1 mikrogram (1 µg) až 1 miligram (1 mg) v každé dávce.

Vynález dále zahrnuje DNA sekvence, které kódují mutované posunové peptidy.

Vynález navíc zahrnuje izolované DNA sekvence obsahující DNA sekvence kódující alespoň jeden posunový peptid a podávání takových izolovaných sekvencí DNA jako vakcína pro léčbu nebo prevenci rakoviny spojené s posunovou mutací v genech.

Peptidy podle vynálezu mohou být podávány jedinci ve formě DNA vakcín. DNA vakcíny kódující tyto peptidy mohou být ve formě klonované plazmidové DNA nebo syntetického oligonukleotidu. DNA může být podávána spolu s cytokiny, například Il-2 a nebo dalšími současně stimulujícími molekulami. Cytokiny a/nebo současně stimulující molekuly mohou být samy podávány ve formě plazmidové nebo oligonukleotidové DNA. Bylo ukázáno, že odpověď na DNA vakcínu vzrůstá v přítomnosti imunostimulačních DNA

sekvencí (ISS). Ty mohou mít formu hexamerních motivů obsahujících metylovaný CpG, podle vzorce:



DNA vakcíny podle vynálezu mohou tak zahrnovat tuto nebo jinou imunostimulační sekvenci (ISS) v DNA kódující peptidy, v DNA kódující cytokiny nebo další současně stimulující molekuly, nebo v obou. Revue zabývající se výhodami DNA vakcinace bylo poskytnuto Tighem a kol. (1998, Immunology Today, 19(2), 89-97).

V jednom provedení podle vynálezu DNA sekvence kódující mutovaný BAX peptid obsahuje:

Normální BAX.

ATG GGG GGG GAG GCA CCC GAG CTG GCC CTG GAC CCG GTG

1G deletováno ze sekvence BAX genu.

ATG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC CTC
AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA

2G deletována ze sekvence BAX genu.

ATG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA

1G vloženo do sekvence BAX genu.

ATG GGG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA

2G vložena do sekvence BAX genu.

ATG GGG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC
CTC AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA

V dalším provedení podle vynálezu DNA sekvence kódující mutované peptidy TGFβRII obsahují:

Normální TGFβRII gen.

GAA AAA AAA AAG CCT GGT GAG ACT TTC TTC ATG TGT TCC....

1A deletováno ze sekvence TGFβRII genu.

GAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT GTA
GCT CTG ATG ACT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG AAT
ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG

2A deletována ze sekvence TGFβRII genu.

GAA AAA AAA GCC TGG TGA

1A vloženo do sekvence TGFβRII genu.

GAA AAA AAA AAA GCC TGG TGA

2A vložena do sekvence TGFβRII genu.

GAA AAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT
GTA GCT CTG ATG ACT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG
AAT ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG

Vynález dále zahrnuje vektory a plazmidy obsahující DNA sekvence kódující mutované posunové peptidy. Mezi vektory můžeme zařadit (výčet není tímto omezen) plazmid *E. Coli*, vektor *Listeria* a rekombinantní virový vektor. Rekombinantní virové vektory zahrnují (výčet není tímto omezen) orthopox virus, canary virus, capripox virus, suipox virus, vaccinia, baculovirus, lidský adenovirus, SV40, hovězí papiloma virus a podobné obsahující sekvenci kódující mutované posunové peptidy.

Předpokládá se, že léčba rakoviny nebo jeho prevence může být úspěšně provedena také podáváním pacientovi účinného množství rekombinantního virového vektoru nebo plazmidu obsahujícího alespoň jedno inzertní místo s DNA sekvencí kódující mutovaný posunový

peptid, kde pacientovy buňky předkládající antigen jsou pozměněny v hostitelské buňky pro vektor nebo plazmid a docílí se tak prezentace komplexu molekuly HLA a mutovaného posunového peptidu.

Odborník v oblasti najde další možné použití, podkud jde o peptidy podle.

Peptidy podle vynálezu mohou být produkovány konvenčními metodami známými v oblasti, jako je chemická syntéza peptidů, rekombinantní DNA technologie nebo proteázové štěpení proteinu nebo peptidu kódovaného genem s mutací posunující čtecí rámec. Jedna metoda chemické syntézy je objasněna v popisu níže.

Pro vakcínu proti rakovině a způsob specifické terapie rakoviny založené na účinné specifické T buněčné imunitě musí být splněny tři podmínky:

1. Použité peptidy musí buď ve své plné délce, nebo po zpracování antigen předkládajícími buňkami odpovídat zpracovaným mutovaným peptidovým fragmentům, které jsou prezentovány HLA molekulami I. a nebo II. třídy na rakovinné buňce nebo jiné buňce předkládající antigen.

2. Použité peptidy musí být vázány na HLA molekuly I. a/nebo II. třídy v imunogenní formě.

3. V krevním oběhu daného lidského jedince musí být přítomny T buňky schopné rozpoznání a odpovědi vůči komplexu HLA-peptid.

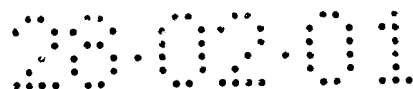
Bylo zjištěno, že všechny tyto podmínky byly splněny pro některé zástupce peptidů podle vynálezu. Peptidy podle vynálezu zvyšují specifickou T buněčnou odpověď *in vitro*. Bylo zjištěno, že peptidy podle vynálezu odpovídají zpracovaným mutovaným proteinovým fragmentům. To je doloženo peptidy odpovídajícími fragmentům transformovaných mutovaných peptidů BAX a TGFβRII.

Vynález přináší následující výhody:

Nabízí možnost léčby pacientů postižených rakovinou vznikající na základě posunových mutací v jejich genech, většina z těchto známých typů rakoviny nemá do současnosti žádnou dobrou léčebnou alternativu.

Nabízí možnost preventivní vakcinace lidí nesoucích genetickou dispozici nebo náležejících do jiné vysoce rizikové skupiny.

Nabízí možnost připravit kombinační terapii pro specifický typ rakoviny, například karcinom kolorekta nebo karcinom pankreatu, kde je karcinom běžně asociován buď s posunovou mutací, nebo s bodovou mutací v genech.



Jelikož se popsané posunové mutace vyskytují u velkého množství druhů karcinomů, bude možné využít těchto peptidů v kombinaci se zavedenými vakcínami a budoucími vakcínami tak, že získáme násobně cílenou léčbu.

Podobně pacienti trpící karcinomy asociovanými s násobnými genovými posunovými mutacemi mohou být léčeni účinněji pomocí kombinované léčby.

Jelikož posunová mutace vede k předčasnému stop kodonu, a tak chybí velké části proteinů, proteiny vznikající na základě posunové mutace nejsou obecně považovány za imunogenetické, a tak se neuvažují jako cíl pro imunoterapii. Překvapivě bylo zjištěno, že celá skupina nových peptidů, vznikajících na základě posunové mutace genů odpovídajícím za tumor, je použitelná pro vyvolání imunitní odpovědi T buněk vůči rakovinným buňkám nesoucím danou posunovou mutaci.

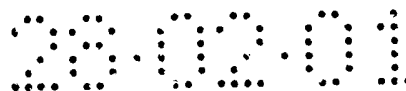
Geny obsahující repetiční sekvence mononukleosidů alespoň o pěti nukleosidech, například osm deoxyadenosinových bazí (AAAAAAAA), nebo dinukleotidové repetiční sekvence s minimálně čtyřmi nukleosidovými jednotkami, například dvě deoxyadenosin-deoxycytosinové jednotky (ACAC), jsou citlivé k posunovým mutacím. Posunové mutace vznikají buď insercí jednoho, nebo dvou mononukleosidů, nebo jednoho, nebo dvou dinukleosidů v repetiční sekvenci nebo delecí jednoho nebo dvou mononukleosidů nebo jednoho nebo dvou dinukleosidů v repetiční sekvenci. Gen s posunovou mutací tak díky této mutaci kóduje protein s novou a totálně odlišnou aminokyselinovou sekvencí ve srovnání s normálním genovým produktem. Tento mutovaný protein s novou aminokyselinovou sekvencí na C konci je specifický pro všechny buňky nesoucí tento modifikovaný gen.

Ve zbytku popisu a nárocích výraz „posunové“ mutantní peptidy zahrnují proteiny a jejich peptidové fragmenty vznikající na základě posunové mutace (mutace způsobující posun čtecího rámce).

Bylo zjištěno, že tyto nové proteinové sekvence vznikající na základě posunových mutací v genu v rakovinných buňkách vyvolávají tumorové zmetkové antigeny, které jsou rozpoznávány T buňkami v souvislosti s HLA molekulami.

Podle vynálezu bylo také zjištěno, že skupina peptidů, odpovídající fragmentům mutovaných proteinů vznikajících na základě posunových mutací v genu v rakovinné buňce, může být použita za účelem tvorby T buněk. Uvedené peptidy mohou být také použity ke zvýšení aktivity T buněk vůči rakovinným buňkám obsahujícím gen s posunovou mutací popsanou výše.

Vynález se dále týká způsobu vakcinace osoby s dispozicí k rakovině v souvislosti s posunovou mutací, který zahrnuje podávání alespoň jednoho peptidu podle vynálezu jednou



nebo vícekrát v množství dostatečném pro indukci T buněčné imunitní aktivity vůči mutovanému proteinu kódovanému genem s posunovou mutací. Vynález také poskytuje způsob léčby pacienta postiženého rakovinou, související s posunovou mutací genu, který zahrnuje podávání alespoň jednoho peptidu podle vynálezu jednou nebo vícekrát v množství dostatečném pro indukci T buněčné imunitní aktivity vůči mutovanému proteinu kódovanému genem s posunovou mutací.

Dále byl podle vynálezu vyvinut způsob identifikace nových peptidů, které odpovídají fragmentům proteinů vznikajících na základě posunové mutace genů. Tento způsob je charakterizován následujícími kroky:

1. identifikací genu v rakovinné buňce citlivého k posunové mutaci, který má repetiční sekvence mononukleosidů s alespoň pěti jednotkami nebo di-nukleosidové repetiční sekvence s alespoň čtyřmi jednotkami di-nukleosidových bází, a
2. odstraněním jedné báze nukleosidového zbytku nebo jedné báze di-nukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon; a/nebo
3. odstraněním dvou bází nukleosidového zbytku nebo dvou bází di-nukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon; a/nebo
4. vložením jedné báze nukleosidového zbytku nebo jedné báze di-nukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon; a/nebo
5. vložením dvou bází nukleosidového zbytku nebo dvou bází di-nukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon.

Z důvodu stanovení, jestli takto identifikované proteiny jsou použitelné pro kompozice a způsoby podle vynálezu pro léčbu a prevenci rakoviny, jsou prováděny následující kroky:

6. stanovení, jestli je nový peptid buď ve své plné délce, nebo jako kratší fragment peptidu schopný stimulovat T buňky.

Případně může být přidán následující krok:

7. stanovení peptidů obsahujících vložené epitopy pro různé molekuly hlavního histokompatibilního systému HLA I. a nebo II. třídy.

Popis obrázků

Obr. 1

Bylo ukázáno, že T buňky normálních dárců mohou být stimulovány směsí peptidů obsahující jak mutantní Bax peptidy, tak mutované TGFβRII peptidy. Proliferace T buněk v krevních vzorcích od šesti různých dárců závislá na peptidové směsi je ukázána na obr. 1. Výsledky byly získány stimulací periferních krevních mononukleárních buněk (PBMC) od každého dárce směsí mutovaných BAX peptidů (Sekv. Id. č. 1,9-12) a mutovaných TGFβRII peptidů (Sekv. Id. č. 15-21). Koncentrace každého individuálního peptidu ve směsi byla 20 μM. Po dvou týdnech a poté po týdnu byly kultury restimulovány autologními PBMC buňkami vystavenými pulsu peptidové směsi o koncentraci 10 až 25 μM. Po 4 až 5 restimulacích byly kultury testovány standardními proliferačními testy s PBMC samotnými nebo jako kontrola nebo PBMC vystavenými pulsy peptidů o koncentraci 25 μM jako antigen představující buňky (APC).

Obr. 2

Dále bylo objeveno, že T buněčné klony mohou být generovány vůči jednotlivým peptidům směsi využitých v experimentech se stimulací kultur. Obr. 2 ukazuje proliferaci T buněčného klonu 521-2, který byl získán klonováním kultury od dárce 1 (obr. 1) rozředěním 5 buněk na jamku se dnem ve tvaru U v 96-jamkové destičce a s využitím autologních PBMC buněk vystavených pulzu mutovaného BAX peptidu o koncentraci 25 μM (Sekv. Id. č. 12) jako zdrojové buňky. Autologní B-lymfoblastoidní buňky byly využity jako APC v proliferačním testu.

Obr. 3

Na obr. 3 je ukázáno, že mutované BAX peptidy a mutované TGFβRII peptidy mohou být využity ke stimulaci T buněk (PBMC) u pacientů s karcinomem prsu. Dendritické buňky těchto pacientů byly použity jako APC (antigen předkládající buňky). T buněčná stimulace (obr. 3) byla získána vystavením DC buněk odděleně pulzu směsi mutovaných BAX peptidů (Sekv. Id. č. 1, 9 – 12) a směsi mutovaných TGFβRII peptidů (Sekv. Id. č. 15-21) a následným přidavkem autologních buněk PBMC a tumor nekrotického faktoru (TNF) o koncentraci 10 ng/ml. Koncentrace každého peptidu ve směsi použité pro pulzování byla 25 μM. Buňky

PBMC a DC byly získány aferézou leukocytů od pacienta s karcinomem prsu, který byl podroben léčbě podáváním granulocyt kolony stimulujícím faktorem (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). CD4⁺ buňky byly izolovány z buněčného produktu standardními metodami před získáním DC buněk.

Obr. 4

Obr. 4 ukazuje schopnost T buněk získaných z ascitické tekutiny pacientů s karcinomem pankreatu rozeznat a proliferovat různé syntetické peptidy odvozené od mutovaného BAX (Sekv. Id. č.1, 9 – 12) a mutovaného TGFβRII (Sekv. Id. č.15, 17 - 21). T buněčná linie byla získána po expanzi T buněk přítomných v ascitické tekutině pacientů s pankreatickým adenokarcinomem. T buněčná linie byla expandována *in vitro* kultivací s 100 U/ml rekombinantního interleukinu-2 (IL-2) (Amersham, Aylesbury, UK) po dobu jednoho týdne před tím, než byly provedeny proliferační testy.

Autologní, ozářené (30 Gy), PBMC buňky byly vysety 5×10^4 do jamek ve tvaru U v destičce s 96 jamkami a vystaveny pulzu jednoho syntetického peptidu po o koncentraci 20 μM po dobu 2 hodiny. Do každé jamky byly přidány T buňky 5×10^4 a destičky byly inkubovány po dobu 4 dnů při teplotě 37 °C s přidavkem $18,5 \times 10^4$ Bq/ml 3H-thymidinu po dobu posledních 12 hodin inkubace před sklizením. Destičky byly vyhodnoceny pomocí scintilátoru pro kapalně vzorky (liquid scintillation counter, Packard Topcount). Data představující specifickou proliferaci vůči různým syntetickým peptidům jsou vyjádřena jako průměr tří paralelních stanovení. Tyto výsledky ukazují, že T buňky izolované z karcinomu pankreatu pacientů jsou schopné odpovědi vůči panelu peptidů nesoucích aminokyselinové sekvence odvozené od mutovaného BAX a TGFβRII.

Obr. 5

Obr. 5 dále ukazuje schopnost T buněk jiného pacienta s karcinomem pankreatu rozeznat a proliferovat různé syntetické peptidy odvozené od mutovaného BAX a mutovaného TGFβRII. T buněčná linie byla získána po expanzi T buněk přítomných v ascitické tekutině pacientů s pankreatickým adenokarcinomem. Experiment byl proveden stejným způsobem jako ve výše uvedeném příkladu. Data představující specifickou proliferaci vůči různým syntetickým peptidům jsou vyjádřena jako průměr tří paralelních stanovení.

S cílem studovat T buněčnou odpověď u pacientů s karcinomem pankreatu v pozdní fázi, byly klonovány odpovídající T buňky. Peritoneální makrofágy byly ozářeny (30 Gy) a

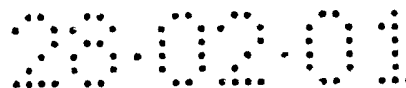
vysety 1 x 10⁴ do jamek ve tvaru U v destičce s 96 jamkami (Costar) společně s peptidy o koncentraci 25 μ M. T buňky byly spočítány a na každou jamku bylo vyseto 5 buněk společně se 100 U/ml rekombinantního interleukinu-2 (rIL-2) (Amersham, Aylesbury, UK) do celkového objemu 200 μ l. Po 14 dnech byly T buněčné klony přeneseny na 24-jamkové destičky (Costar) s 1 mg/ml fytohemaglutininu (PHA, Wellcome, Dartford, UK), 100 U/ml rIL-2 a alogenními, ozářenými buňkami PBMC jako zdrojovými "feeder" buňkami PBMC a testovány na specifitu vůči peptidům po 7 a 14 dnech.

Obr. 6

Pro další charakterizaci byly vyselektovány T buněčné klony 520.5, 520.7, a 520.8, které vykazovaly fenotyp buněčného povrchu CD3⁺, CD8⁺ a TcR⁺. Obr. 6 ukazuje rozpoznávací schopnost a cytotoxicitu T buněčných klonů 520.5, 520.7, a 520.8 vůči autologním cílovým buňkám vystaveným pulzu peptidu (Sekv. Id. č. 10). Autologní B-buňky transformované Epstein-barr virem (EBV) byly označeny přes noc 3H-thymidinem (9,25 x 10⁴ Bq/ml), jednou promyty a vysety v koncentraci 2500 buněk na jamku v 96-jamkové destičce s a/nebo bez syntetického peptidu o koncentraci 25 mM (Sekv. Id. č. 10) a 1% DMSO v médiu. Po 30 minutách inkubace při 37 °C byly destičky před přidavkem T buněk promyty. Destičky byly dále inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 4 hodin a potom sklizeny před vyhodnocením pomocí scintilátoru pro kapalně vzorky (liquid scintillation counter, Packard Topcount). Data představují procenta specifické lyze cílových buněk vystavených pulzu peptidů a označených 3H-thymidem jako poměr efektorových a cílových buněk 10/1. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměry tří paralelních měření. Tyto výsledky demonstrují, že tři různé klony T buněk získané z ascitické tekutiny pacientů s karcinomem pankreatu, vykazují specifickou cytotoxicitu autologních EBV cílových buněk vystavených pulzu odpovídajícího peptidu (Sekv. Id. č. 10) odvozeného od mutovaného BAX genu.

Obr. 7

Obr. 7 ukazuje cytolytické vlastnosti tří různých klonů T buněk získaných od jednoho pacienta. Tyto klony T buněk byly kultivovány a expandovány způsobem popsáným výše, ale byly generovány vůči syntetickému peptidu (Sekv. Id. č. 17) nesoucímu aminokyselinovou sekvenci odvozenou od mutantního TGF β RII genu. Všechny tři T buněčné klony 538.1, 538.3 a 538.4 vykazovaly fenotyp buněčného povrchu CD3⁺, CD8⁺ a TcR⁺. Experimentální podmínky byly stejné jako výše popsané (obr. 6). Data představují procenta specifické lyze



cílových buněk vystavených pulzu peptidu (Sekv. Id. č. 428) a označených 3H-thymidem jako poměr efektorových a cílových buněk 10/1. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměry tří paralelních měření. Tyto výsledky demonstrují, že tři různé klony T buněk získané z ascitické tekutiny pacientů s karcinomem pankreatu, vykazují specifickou cytotoxicitu autologních EBV cílových buněk vystavených pulzu odpovídajícího peptidu (Sekv. Id. č. 428) odvozeného od mutovaného TGFβRII genu.

Obr. 8

Obr. 8 ukazuje specifitu dvou CD4⁺ T buněčných klonů IMT8 a IMT9, získaných z biopsie tumoru pacientů s adenokarcinomem lokalizovaným v proximálním střevě. Imunohistochemicky bylo stanoveno, že pacient měl abundantní infiltraci převážně CD4⁺ T buněk, z nichž většina nesla známky aktivace. V oblastech CD4⁺ T buněčných infiltračních ostrůvků HLA byly pozorovány DR pozitivní tumorové buňky. T buněčné klony byly získány části v tumoru infiltrovaných lymfocytů, které vyrostly z kultivace následující po biopsii v médiu obsahujícím 15 U/ml rekombinantního lidského interleukinu IL-2 po dobu 16 dní. T buňky, získány touto kultivací, byly klonovány pomocí limitního ředění (1 buňka na jamku) v Terasakiho destičkách s ozářenými APC buňkami vystavenými pulzu peptidů a 100 U/ml interleukinu IL-2. Použitá směs peptidů pro autologní APC buňky byla složena z TGFβRII peptidů vznikajících posunem čtecího rámce (Sekv. Id. č. 15, 17 a 18) v množství 1 µg/ml každého peptidu v přítomnosti 3 µg/ml purifikovaného lidského β2 mikroglobulinu a 10 ng/ml rekombinantního lidského TNFα a APC buňky byly vystaveny působení této směsi po dobu 3 hodin při teplotě 37 °C. Předběžné testy ukázaly, že ze 14. klonů, které mohly být expandovány, dva reagovaly vůči peptidové směsi použité při klonování. Po expanzi byly klony testovány na reaktivitu s jednotlivými peptidy ve standardních proliferačních testech. Výsledky ukazují, že jak IMT8 tak IMT9 reagují specificky s peptidem vznikajícím posunem čtecího rámce u TGFβRII genu se Sekv. Id. č. 17, dalších dvou testovaných peptidů vznikajících posunem čtecího rámce nebyla pozorována žádná reaktivita.

Obr. 8 ukazuje výsledky konvenčního T buněčného proliferačního testu, kde klonované T buňky (5×10^4) a ozářené APC buňky (5×10^4) byly před sklizením kultivovány společně tři dny ve třech paralelních systémech. Pro měření proliferační kapacity kultur, byl do kultury před sklizením přes noc přidán 3H-thymidin ($3,7 \times 10^4$ Bq/jamku). Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměry počtů za minutu (cpm) tří paralelních měření.

Obr. 9

Obr. 9 demonstruje, že specifická reaktivita dvou T buněčných klonů IMT8 a IMT9 vůči peptidu se Sekv. Id. č. 17 je kompletně blokována působením buněk s protilátkami, které specificky rozpoznávají HLA-DR molekuly, jelikož reaktivita po blokování je stejná jako pozadí reaktivity klonů s APC v nepřítomnosti peptidu. Na druhou stranu, protilátky vůči HLA izotypům II. třídy HLA-DQ a HLA-DP neblokovaly reaktivitu klonů vůči APC buňkám vystaveným pulzu peptidů. Tento experiment jednoznačně identifikoval HLA-DR jako molekulu odpovědnou za předkládání peptidů těmto dvěma T buněčným klonům. V experimentech s blokováním protilátkami byly jako APC buňky použity homozygotní EBV transformované buňky linie 9061 (nomenklatura IHWS9). APC buňky byly před přidáním blokující protilátky L243 (pan-DR protilátka), SPVL3 (pan-DQ protilátka) a B7.21 (pan-DP protilátka) o koncentraci 10 µg/ml vystaveny pulzu peptidů o koncentraci 15 µg/ml po dobu jedné hodiny při teplotě 37 °C. Jako negativní, respektive pozitivní kontroly sloužily APC buňky nevystavené, respektive vystavené pulzu peptidů za nepřítomnosti blokujících protilátek. Výsledky jsou vyjádřeny stejně jako v obr. 8.

Obr. 10

Pacient IMT byl HLA typizován a byl zařazen jako HLA: A1,2; B7,8; DR3,14; DQ1,2. Pro určení, které molekuly HLA-DR byly odpovědné za prezentaci peptidu se Sekv. Id. č. 17, byl získán pracovní HLA panel odvozených homozygotních BCL buněčných linií, které byly vystaveny pulzu peptidu se Sekv. Id. č. 17. Obr. 10 popisuje identifikaci HLA-DR14 (DRA*0102, DRB*1401) jako HLA-DR molekuly odpovědné za prezentaci peptidu se Sekv. Id. č. 17 T buněčným klonům IMT8 a IMT9. Specifická proliferativní odpověď byla získána, pokud byl peptid prezentován autologními EBV transformovanými buňkami (auto APC) a buňkami linie 9054 (EK) a 9061 (31227ABO), které obě exprimovaly DR14 jako jedinou DR molekulu na svém povrchu. Homozygotní buněčné linie dávaly větší odpověď, což odpovídá větší hladině exprese odpovídajícího komplexu molekula II. třídy-peptid, díky vlivu dvounásobného množství genů kódujících DR molekuly. Nebyla pozorována žádná odpověď, pokud byl peptid prezentován buněčnou linií exprimující HLA-DR3 (9018, LOO81785), která představuje jiné DR molekuly exprimované v pacientových APC buňkách, ani dalšími irelevantními HLA-DR molekulami. Experiment byl proveden, jak je popsáno v obr. 9 s tou výjimkou, že nebylo prováděno blokování protilátkami. Výsledky jsou vyjádřeny stejně jako u obr. 8.

Obr. 11

Obr. 11 popisuje křivku dávka-odpověď získanou vystavováním buněčné linie 9054 pulzům o vzrůstajících koncentracích peptidu se Sekv. Id. č. 17. Jak klon IMT8 tak IMT9 vykazují zvyšující se proliferativní odpověď v závislosti na dávce peptidu. Výsledky jsou získány stejně jak je popsáno v obr. 9 a 10 s peptidovou koncentrací vyznačenou na obr. 11. Výsledky jsou vyjádřeny stejně jako u obr. 8.

Obr. 12

Obr. 12 popisuje reaktivitu buněčné linie získanou *in vitro* stimulací T buněk izolovaných z periferní krve od zdravého dárce krve (dárce 2892) a to týdenní stimulací ozářenými autologními dendritickými buňkami vystavenými pulzu peptidů se Sekv. Id. č. 16, 17 a 21. Specifická odpověď nad hodnotami pozadí byla získána, pokud T buňky byly inkubovány společně s autologními dendritickými buňkami vystavenými pulzu peptidu se Sekv. Id. č. 21. Po první a druhé *in vitro* stimulaci nebylo možno pozorovat žádnou aktivitu. Tyto výsledky ukazují, že repertoár T buněk u normálních jedinců obsahuje málo prekurzorových buněk, které mají kapacitu rozpoznat tyto peptidy vznikající posuvnou mutací v TGF β RII, které se nevyskytují u normálních lidí. U dalších dvou dárců krve (č. 2706 a č. 2896) byly hladiny prekurzorových buněk s odpovídající specificitou pod hladinou detekce. Výsledky jsou vyjádřeny jako sloupce na 10^4 T buněk testovaných konvenčním testem IFNg ELISPOT. Tento test vyhodnocuje počet buněk přítomných ve směsi buněk, které jsou schopny specificky reagovat s definovaným antigenem. Stručně, 10^7 T buněk (neadherentních buněk) byly týdně stimulovány 2 až 5×10^6 autologními dendritickými buňkami (DC) vystavenými pulzu peptidů jako APC buňky. DC buňky byly získány z adherentní buněčné populace kultivací po dobu jednoho týdne v prostředí rekombinantního lidského GM-CSF a IL-4 podle standardních protokolů popsanych v literatuře. Po vystavení buněk peptidovému pulzu 15 μ g/ml přes noc byly zralé DC buňky získány kultivací s rekombinantním TNF α . Podle standardních publikovaných protokolů byl proveden ELISPOT s využitím 10^4 kultivovaných T buněk na jamku s jednou paralelní jamkou a 10^4 DC buněk vystavených nebo nevystavených pulzu peptidu jako APC buňky. Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr počtu bodů na 10^4 T buněk.

Obr. 13

Obr. 13 ukazuje výsledky *in vitro* stimulace T buněk zdravého dárce krve (Dárce 322) peptidy se Sekv. Id. č. 15 – 21. *In vitro* kultivace byla prováděna jak je popsáno u obr. 12. Proliferační odpověď vyšší než hodnoty pozadí byly pozorovány pokud kultura T buněk inkubovaná se směsí peptidů se Sekv. Id. č. 15 – 21 byla stimulována peptidem 21 a kultura T buněk inkubovaná s peptidem se Sekv. Id. č. 17 byla stimulována tím stejným peptidem. Tyto výsledky demonstrují, že normální krevní dárce má malá množství cirkulujících T buněk specifických pro tyto posunové peptidy (peptidy s posunovou mutací) a že je možné expandovat tyto buňky v kultuře stimulací pomocí posunových peptidů. Tyto výsledky také potvrzují výsledky ukázané na obr. 8 až 11, které demonstrují, že peptid se Sekv. Id. č. 17 je imunogenní u lidí a naznačují, že peptid se Sekv. Id. č. 21 může také být využit jako vakcína proti rakovině u lidí. Výsledky jsou vyjádřeny jak je uvedeno na obr. 8.

Obr. 14

Výsledky na obr. 14 ukazují, že CD8+ T buňky specifické pro HLA epitopy I. třídy mohou být generovány z T buněk přítomných v repertoáru T buněk zdravého dárce krve (Dárce 905). Nebyla pozorována žádná reaktivita vyšší než reaktivita pozadí s jakýmkoliv z peptidů po druhém kole restimulace *in vitro*. Po čtvrté restimulaci frekvence výskytu T buněk specifických pro peptid se Sekv. Id. č. 428 vzrostla z nedetegovatelné hladiny na přibližně 2,5 % buněk. Tyto výsledky ukazují, že CTL prekurzory CD8+ fenotypu jsou přítomny v repertoáru neinformovaných T buněk u zdravého dárce krve. Takové T buňky mohou být expandovány *in vitro* specifickou stimulací peptidem se Sekv. Id. č. 428. To je základ pro využití peptidu jako vakcíny proti rakovině vyvolávající cytotoxicitu T buněk specifickou vůči posunovým peptidům u pacientů s rakovinou, které jsou postiženy těmito mutacemi. T buňky byly generovány týdenní restimulací T buněk izolovaných z periferní krve a stimulovány autologními DC buňkami vystavenými peptidovému pulzu, jak je popsáno u obr. 12, s tou výjimkou, že interleukiny Il-7 a Il-2 byly v průběhu kultivace přidány do média podle standardních postupů pro generování cytotoxických T buněk (CTL) s fenotypem CD8. Byly použity peptidy se Sekv. Id. č. 428, 439, 446 a 451. Buňky byly testovány pomocí testu ELSPOT, jak je popsáno u obr. 12. Výsledky jsou znázorněny způsobem jako u obr. 12.

Peptid se Sekv. Id. č. 17 byl vybrán a navržen jako protein, který obsahuje vazebný motiv pro HLA molekuly jak I. třídy, tak II. třídy. Tyto peptidy tak obsahují epitopy jak pro CD4+ T buňky, tak pro CD8+ T buňky a byl předurčen k vyvolávání odpovědi jak CD4+ T



buněk, tak CD8⁺ T buněk u pacientů s rakovinou za předpokladu, že zpracováním odchýleného proteinu TGFβRII přirozeně se vyskytujícího v rakovinných buňkách hraje roli a dává překrývající se peptid. To bylo vyzkoušeno pro CD4⁺ T buňky s výsledky v obrázcích 8 až 11. Tyto výsledky mají následující důsledky:

Výsledky u obr. 8 potvrzují, že mutovaná forma TGFβRII receptoru, která se vyskytuje ve velkém měřítku u pacientů s karcinomem, kteří mají defekt ve svém opravném systému chybného párování, je tumorově specifickým antigenem.

Antigenní specifita infiltrovaných T buněk běžně pozorovaná u kolorektálních karcinomů není obecně známa. Výsledky z obr. 8 ukazují, že jedna komponenta T buněk tvořících populaci do tumoru infiltrovaných lymfocytů u tohoto pacienta je specifická vůči posunové mutaci, což ukazuje, že TGFβRII posunové peptidy jsou imunogenní *in vivo*, náhodně zvyšující spontánní T buněčnou aktivaci.

Z těchto pozorování vyplývá, že probíhá zpracovávání nefunkční formy TGFβRII receptoru, který je tvořen běžnými posunovými mutacemi. Toto zpracovávání může hrát roli nejen v buňce jako část přirozeného odbourávání poškozených proteinů, ale také poté, co rakovinná buňka sama nebo uvolněná forma receptoru je převzata profesionální buňkou předkládající antigen (APC) nebo oběma.

Výsledky obr. 8 také naznačují, že peptid se Sekv. Id. č. 17 je schopný vazby na HLA molekuly II. třídy, jelikož vystavení APC buněk pulzu tohoto peptidu ústí ve specifickou proliferativní odpověď vůči peptidu, a jelikož CD4⁺ T buněčné odpovědi jsou vždy omezeny na II. třídu. To, že se jedná o tento případ, je ukázáno na výsledcích experimentu na obr. 9. Zde je ukázáno, že specifická odpověď vůči peptidu se Sekv. Id. č. 17 je totálně blokována protilátkami vůči HLA-DR, ale ne protilátkami vůči dalším dvěma HLA molekulám II. třídy, HLA-DQ a HLA-DP. Navíc, s využitím panelu standardních homozygotních EBV (Epstein Barr Virus) transformovaných B buněčných linií (BCL) pokrývajících vhodné HLA molekuly II. třídy přítomné na pacientovi vlastních APC (antigen předkládající buňky) buňkách, je možné identifikovat molekuly II. třídy, které jsou odpovědné za prezentaci peptidu se Sekv. Id. č. 17 T buněčným liniím (TCL) IMT8 a IMT9 jako HLA-DR 14. Tato zjištění velice dobře odpovídají imunohistologickým pozorováním prováděných v paralelních vzorcích odebraných ze stejné biopsie tumoru, kde může být ukázáno, že aktivované CD4⁺ T buňky jsou vázány v blízkosti rakovinných buněk, které byly indukovány k expresi HLA-DR molekul. Výsledky obr. 11 ukazují, že tyto T buněčné klonys jsou schopné zahájit proliferativní odpověď vůči širokému rozmezí dávek peptidu a že odpovědi jsou závislé na dávce.



Jelikož tyto T buněčné klony byly získány klonováním T buněk izolovaných z biopsie tumoru, další důsledek našich výsledků je ten, že aktivované T buňky specifické pro peptid se Sekv. Id. č. 17 jsou schopné návratu do tumorové tkáně po aktivaci.

Jelikož peptid se Sekv. Id. č. 17 je tumorově specifický antigen a jelikož posunové mutace zvyšují hladinu tohoto peptidu nebo peptidů s překrývajícími se sekvencemi, které jsou běžně nalézány u karcinomů s defekty v enzymech, které jsou části opravného systému chybného párování, tento peptid může být využit jako vakcína k vyvolání T buněčné odpovědi u pacientů s karcinomem nebo pacientů s vysokým rizikem vzniku rakoviny. Tyto T buněčné odpovědi mohou potenciálně ovlivnit růst existujícího tumoru nebo zabránit opětovnému růstu tumoru po chirurgickém zákroku nebo dalších formách léčby nebo mohou být podávány pacientům s dědičnou formou rakoviny, u kterých je detekována nebo předpokládána porucha v enzymech, které jsou části opravného systému chybného párování a u kterých je vysoké riziko vzniku rakoviny, pokud je přítomna mutace v systému oprav chybného párování.

Příklady provedení vynálezu

V popisu a nárocích jsou aminokyseliny označeny jednopísmennými zkratkami v oboru známými.

Peptidy podle vynálezu mohou být jednoznačně doloženy příklady dvou různých provedení vynálezu, kde je vývoj rakoviny závislý na posunové mutaci ve specifickém genu, konkrétně v genu BAX a TGFβRII:

I) gen BAX

Bylo zjištěno, že gen BAX je zahrnut v regulaci přežívání a smrti buněk podporováním apoptózy. Lidský gen BAX obsahuje repetiční sekvence osmi deoxyguanosinových bází (G8) ve třetím exonu v kodonech 38 až 41 (ATG GGG GGG GAG).

V této repetici G8 byly pozorovány posunové mutace a to jak G7 (ATG GGG GGG AGG), tak G9 (ATG GGG GGG GGA), obě u rakovinných buněk střeva a prostaty. Výskyt byl u více než 50% testovaných případů (Rampino, N. a kol., „Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype.“, Science (Washington DC), 275: 967-969, 1997). Modifikované produkty BAX genu nebyly schopné vyvolat apoptózu, a tak umožňovaly další progresi tumoru. Modifikované genové produkty byly pozorovány pouze u rakovinných buněk, a představují tak cíle specifické imunoterapie.

Podle vynálezu, peptidy odpovídající transformovaným proteinovým produktům BAX genu mohou být využity jako terapeutické látky s protirakovinovým účinkem nebo jako



vakcíny s funkcí spustit imunitní odpověď T buněk vůči rakovinným buňkám u pacientů postižených rakovinou spojenými s pozměněným BAX genem.

Posunová mutace v BAX genu vede k mutovaným peptidovým sekvencím s první aminokyselinou pozměněné sekvence v pozici 41 ve srovnání s normálním BAX proteinem (Tabulka 1, sekv. id. č. 1 až 4).

Tabulka 1

Aminokyselinová pozice	41	51	61	71
Normální BAX peptid;	EAPELALDPV	PQDASTKKLS	ECLKRIGDEL	DS...
Sekv. Id. č. 1 (bax-1G);	RHPSWPWTRC	LRMRPPRS		
Sekv. Id. č. 4 (bax+2G);	GRHPSWPWTR	CLMRPPRS		
Sekv. Id. č. 2 (bax-2G);	GTRAGPGPGA	SGCVHQEAER	VSQAHRGRTG	Q
Sekv. Id. č. 3 (bax+1G);	GGTRAGPGPG	ASGCVHQEAE	RVSQAHRGRT	GQ

Tabulka 2 ukazuje jednu skupinu peptidů podle vynálezu:

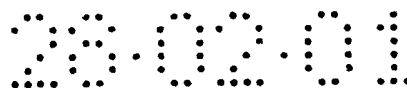
Tabulka 2

Sekv. Id. č. 5:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWTRCLMRPPRS
Sekv. Id. č. 6:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
Sekv. Id. č. 7:	IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 8:	IQDRAGRMGGGTRAGPGPG

Peptidy uvedené v tabulce 3 jsou využity pro *in vitro* generování T buněk, které rozeznávají mutovaný BAX peptid.

Tabulka 3

Sekv. Id. č. 1:	RHPSWPWTRCLMRPPRS
Sekv. Id. č. 9:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWTRCLR
Sekv. Id. č. 6:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
Sekv. Id. č. 10:	ASGCVHQEAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 11:	GGTRAGPGPGASGCVHQEAERV
Sekv. Id. č. 12:	IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGAS
Sekv. Id. č. 8:	IQDRAGRMGGGTRAGPGPG



Nejvýhodnější peptidy podle provedení vynálezu jsou uvedeny v tabulce 4:

Tabulka 4

Sekv. Id. č. 1:	RHPSWPWTRCLMRPPRS
Sekv. Id. č. 2:	GTRAGPGPGASGCVHQAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 3:	GGTRAGPGPGASGCVHQAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 4:	GRHPSWPWTRCLMRPPRS
Sekv. Id. č. 5:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWTRCLMRPPRS
Sekv. Id. č. 6:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWT
Sekv. Id. č. 7:	IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGASGCVHQAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 8:	IQDRAGRMGGGGTRAGPGPG
Sekv. Id. č. 9:	IQDRAGRMGGGRHPSWPWTRCLR
Sekv. Id. č. 10:	ASGCVHQAERVSQAHRGRTGQ
Sekv. Id. č. 11:	GGTRAGPGPGASGCVHQAERV
Sekv. Id. č. 12:	IQDRAGRMGGGGTRAGPGPGAS

II) TGFβRII gen

Bylo zjištěno, že gen TGFβRII je zahrnut v regulaci buněčného růstu. TGFβRII je receptor pro TGFβ, který zpomaluje buněčný růst. Lidský gen kódující TGFβRII obsahuje repetiční sekvenci deseti deoxyadeninových bází (A10) v rozmezí bází 709 až 718 (GAA AAA AAA AAG CCT). U karcinomů střeva a pankreatu byl pozorován výskyt posunových mutací a to jak A9 (GAA AAA AAA AGC) tak A11 (GAA AAA AAA AAA GCC) repetice v přibližně 80 % případů (Yamamoto, H., „Somatic frameshift mutations in DNA mismatch repair and proapoptosis genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer.“, Cancer Research 58, 997-1003, 1. březen 1998). Modifikovaný produkt TGFβRII je neschopný vázat TGFβ a předat tak signál snižující buněčný růst, což umožňuje další progresi tumoru. Modifikované genové produkty jsou navíc detekovány pouze v rakovinných buňkách, a tak jsou vhodným cílem při imunoterapii.

Následně, peptidy odpovídající transformovaným proteinovým produktům TGFβRII genu, mohou být využity jako terapeutické látky s protirakovinným účinkem nebo jako vakcíny s funkcí spustit imunitní odpověď T buněk vůči rakovinným buňkám u pacientů postižených rakovinou spojenou s pozměněným TGFβRII genem.

Posunové mutace v TGF β RII genu vedou k mutovaným peptidovým sekvencím s první aminokyselinou pozměněné sekvence buď v pozici 133 (delece jedné a dvou bází) nebo v pozici 134 (inzerce jedné a dvou bází) ve srovnání s normálním TGF β RII proteinem (Tabulka 5, sekv. id. č. 13 až 21).

Tabulka 5

Aminokyselinová pozice	133
Normální TGF β RII;	K PGETFFMCSC SSDECNDNII FSEFYNTSNP DLLL
Sekv. Id. č. 13 (-1A);	S LVRLSSCPV ALMSAMTTSS SQKNITPAIL TCC
Sekv. Id. č. 13 (+2A);	SLVRLSSCPV VALMSAMTTS SSQKNITPAI LTCC
TGF β RII +1A);	AW
TGF β RII -2A);	AW

Tabulka 6 ukazuje jednu skupinu peptidů podle vynálezu:

Tabulka 6

Sekv. Id. č. 14:	SPKCIMKEKKSLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 15:	PKCIMKEKKSLVRLSSCV
Sekv. Id. č. 19:	SPKCIMKEKKAW
Sekv. Id. č. 20:	PKCIMKEKKAW

Tabulka 7 obsahuje peptidy, které jsou využity pro *in vitro* generování T buněk, které rozpoznávají mutované TGF β RII peptidy.

Tabulka 7

Sekv. Id. č. 15:	PKCIMKEKKSLVRLSSCV
Sekv. Id. č. 16:	ALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 17:	SLVRLSSCPVALMSAMTTSSSQ
Sekv. Id. č. 18:	SPKCIMKEKKSLVRLSSCPVA
Sekv. Id. č. 19:	SPKCIMKEKKAW
Sekv. Id. č. 20:	PKCIMKEKKAW
Sekv. Id. č. 21:	AMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 428:	SLVRLSSCV

Nejllepší peptidy tohoto provedení podle vynálezu jsou:

Tabulka 8

Sekv. Id. č. 13:	SLVRLSSCVVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 14:	SPK CIMKEK KSLVRLSSCVVALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 15:	PKCIMKEKKKSLVRLSSCV
Sekv. Id. č. 16:	ALMSAMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 17:	SLVRLSSCVVALMSAMTTSSSQ
Sekv. Id. č. 18:	SPK CIMKEK KSLVRLSSCVPA
Sekv. Id. č. 19:	SPK CIMKEK KAW
Sekv. Id. č. 20:	PKCIMKEKKKAW
Sekv. Id. č. 21:	AMTTSSSQKNITPAILTCC
Sekv. Id. č. 428:	SLVRLSSCV

Další peptidy podle vynálezu mohou být fragmenty peptidů uvedených v tabulkách 1 až 8 uvedených výše. Tyto fragmenty jsou nejvýhodnější v délce od 9 do 16 aminokyselin a zahrnují minimálně jednu aminokyselinu z mutované části peptidu.

V popisu a nárocích vynálezu se pod pojmem fragment zamýšlí kratší část delšího peptidu nebo proteinu.

Další geny spojované s rakovinou, obsahující repetiční sekvence nukleosidových bází, jsou proto citlivé vůči posunovým mutacím a následně jsou potenciálními kandidáty peptidů podle vynálezu. Jsou jimi následující (Seku. Id. č. v tabulce 9 jsou u všech genů uvedeny v závorkách):

Lidský gen TGF- β -2 (hTGF β 2)	(Seku. Id. č. 22-29)
Deletovaný gen kolorektálního karcinomu (DCC)	(Seku. Id. č. 30-34)
Lidský citlivý gen karcinomu prsu a ovárií (BRCA1)	(Seku. Id. č. 378-387)
Lidský citlivý gen karcinomu prsu (BRCA2)	(Seku. Id. č. 35-94)
Lidský gen proteinové tyrozin fosfatázy (hPTP)	(Seku. Id. č. 95-102)
Lidský gen DNA topoizomerázy II (top2)	(Seku. Id. č. 103-108)
Lidský gen kinázy (TKK)	(Seku. Id. č. 109-120)
Lidský gen transkripčního represoru (CTCF)	(Seku. Id. č. 121-127)
Lidský gen FADD-homologní ICE/CED-3 podobné proteázy	(Seku. Id. č. 128-133)
Lidský gen předpokládaného opravy chybného párování /vazebného proteinu (hMSH3)	(Seku. Id. č. 134-147)
Lidský gen retinoblastem vazebného proteinu 1 izoforma I (hRBP1)	(Seku. Id. č. 148-156)
Lidský gen FMR1 (hFMR1)	(Seku. Id. č. 157-161)
Lidský gen TINUR	(Seku. Id. č. 162-169)
b-raf onkogen	(Seku. Id. č. 170-175)



Lidský gen neurofibrominu (NF1)	(Sekv. Id. č. 176-181)
Lidský germline n-myc gen	(Sekv. Id. č. 182-188)
Lidský n-myc gen	(Sekv. Id. č. 189-194)
Lidský gen ras inhibitoru	(Sekv. Id. č. 195-199)
Lidský gen hMSH6	(Sekv. Id. č. 200-203 a 293-297)
Lidský gen karcinomu nasofaryngu EBV BNLF-1	(Sekv. Id. č. 204-210)
Lidský gen regulátoru buněčného cyklu proteinu p300 (E1A vazebný protein)	(Sekv. Id. č. 211-218)
Lidský gen proteinu kódujícího B buněčného lymfomu-3 (bcl-3)	(Sekv. Id. č. 219-226)
Lidský gen indukovaný transformujícím růstovým faktorem beta (BIGH3)	(Sekv. Id. č. 227-232)
Lidský gen transkripčního faktoru ETV1	(Sekv. Id. č. 233-239)
Lidský gen vazebného proteinu růstového faktoru inzulinového typu (IGFBP4)	(Sekv. Id. č. 240-246)
Lidský gen MUC1	(Sekv. Id. č. 247-266)
Lidský gen proteinové tyrozin kinázy (JAK1)	(Sekv. Id. č. 267-271)
Lidský gen proteinové tyrozin kinázy (JAK3)	(Sekv. Id. č. 272-279)
Lidský gen Flt4 (pro transmembránovou tyrozin kinázu)	(Sekv. Id. č. 280-284)
Lidský gen s p53 asociovaný	(Sekv. Id. č. 285-292)
Lidský gen can (hCAN)	(Sekv. Id. č. 298-300)
Lidský gen DBL (hDBL) proto-onkogen/lidský gen MCF2PO (hMCF2PO)	(Sekv. Id. č. 301-306)
Lidský gen dek (hDEK)	(Sekv. Id. č. 307-309)
Lidský gen retinoblastom příbuzného proteinu (p107)	(Sekv. Id. č. 310-313)
Lidský gen receptoru spojeného s G proteinem (hGPR1)	(Sekv. Id. č. 314-319)
Lidský gen předp. RNA vazebného proteinu (hRBP56)	(Sekv. Id. č. 320-325)
Lidský gen transkripčního faktoru (hITF-2)	(Sekv. Id. č. 326-327)
Lidský gen metastatického supresoru maligního melanomu (hKiSS-1)	(Sekv. Id. č. 328-334)
Lidský gen proteinu TP-1 asociovaného s telomerázou (hTP-1)	(Sekv. Id. č. 335-348)
Lidský gen FDF-5 (hFDF-5)	(Sekv. Id. č. 349-356)
Lidský gen mta1 asociovaný s metastazováním (hMTA1)	(Sekv. Id. č. 357-362)
Lidský gen podjednotky transkripčního faktoru TFIIB 90 kDa (hTFIIB90)	(Sekv. Id. č. 363-369)
Lidský gen tumorového supresoru (hLUCA-1)	(Sekv. Id. č. 370-377)
Lidský gen proteinu asociovaného s Wilmsovým tumorem (WIT-1)	(Sekv. Id. č. 388-393)
Lidský gen cysteinové proteázy (ICErel-III)	(Sekv. Id. č. 394-398 a 459)
Lidský gen ligandu Fas (FasL)	(Sekv. Id. č. 399-403)
Lidský gen proteinu s RING doménou asociovaný s BRCA1 (BARD1)	(Sekv. Id. č. 404-417)
Lidský gen mcf.2 (hMCF.2)	(Sekv. Id. č. 418-422)
Lidský gen antigenu Fas (fas)	(Sekv. Id. č. 423-427)
Lidský gen DPC4	(Sekv. Id. č. 429-437)

Mutované peptidy podle vynálezu, jež jsou výsledkem posunové mutace v odpovídajících genech, jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9

Sekv. Id. č. 22; TVGRPHISC
 Sekv. Id. č. 23; KTVGRPHISC
 Sekv. Id. č. 24; KQWEDPTSPANVIALLOT
 Sekv. Id. č. 25; QWEDPTSPANVIALLOT
 Sekv. Id. č. 26; QKTIKSTRKKTVGRPHISC
 Sekv. Id. č. 27; QKTIKSTRKKKTVGRPHISC
 Sekv. Id. č. 28; QKTIKSTRKKKQWEDPTSPANVIALLOT
 Sekv. Id. č. 29; QKTIKSTRKKQWEDPTSPANVIALLOT
 Sekv. Id. č. 30; AADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
 Sekv. Id. č. 31; GKDAKEKSS
 Sekv. Id. č. 32; GKDAKEKKSS
 Sekv. Id. č. 33; GKDAKEKKAADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
 Sekv. Id. č. 34; GKDAKEKAADLQQQFVHFLDCWDVSSIPFTLHLPQAQDITT
 Sekv. Id. č. 35; FSMKQTLNMVNKLKTK
 Sekv. Id. č. 36; KFSMKQTLNMVNKLKTK
 Sekv. Id. č. 37; VRTSKTRKKFSMKQTLNMVNKLKTK
 Sekv. Id. č. 38; VRTSKTRKKKFSMKQTLNMVNKLKTK
 Sekv. Id. č. 39; VRTSKTRKKNFP
 Sekv. Id. č. 40; VRTSKTRKNFP
 Sekv. Id. č. 41; IKKKLLQFQK
 Sekv. Id. č. 42; KIKKKLLQFQK
 Sekv. Id. č. 43; KSRRNYFNFKNNCQSRL
 Sekv. Id. č. 44; SRRNYFNFKNNCQSRL
 Sekv. Id. č. 45; TNLRVIQKIKKKLLQFQK
 Sekv. Id. č. 46; TNLRVIQKKIKKKLLQFQK
 Sekv. Id. č. 47; TNLRVIQKKSRRNYFNFKNNCQSRL
 Sekv. Id. č. 48; TNLRVIQKSRRNYFNFKNNCQSRL
 Sekv. Id. č. 49; KIMIT
 Sekv. Id. č. 50; NIDKIPEKIMIT
 Sekv. Id. č. 51; NIDKIPEKKIMIT
 Sekv. Id. č. 52; IINAN
 Sekv. Id. č. 53; KIINAN
 Sekv. Id. č. 54; NDKTVSEKIINAN
 Sekv. Id. č. 55; NDKTVSEKKIINAN
 Sekv. Id. č. 56; NGLEKEYLMVNQKE
 Sekv. Id. č. 57; SQTSLLEAKNGLEKEYLMVNQKE
 Sekv. Id. č. 58; SQTSLLEAKKNGLEKEYLMVNQKE
 Sekv. Id. č. 59; SQTSLLEAKMA
 Sekv. Id. č. 60; SQTSLLEAKMA

- Sekv. Id. č. 61; TLVFPK
- Sekv. Id. č. 62; KTLVFPK
- Sekv. Id. č. 63; LKNVEDQKTLVFPK
- Sekv. Id. č. 64; LKNVEDQKKTLVFPK
- Sekv. Id. č. 65; LKNVEDQKKH
- Sekv. Id. č. 66; LKNVEDQKH
- Sekv. Id. č. 67; KKIQLY
- Sekv. Id. č. 68; KKKIQLY
- Sekv. Id. č. 69; RKRFSYTEYLA SIIRFIFSVNRRKEIQNLSSCNFKI
- Sekv. Id. č. 70; LRIVSYSKKKKIQLY
- Sekv. Id. č. 71; LRIVSYSKKKKKIQLY
- Sekv. Id. č. 72; LRIVSYSKKRKRFSYTEYLA SIIRFIFSVRRKEIQNLSSCNFKI
- Sekv. Id. č. 73; LRIVSYSKRKRFSYTEYLA SIIRFIFSVNRRKEIQNLSSCNFKI
- Sekv. Id. č. 74; QDLPLSSICQTIVTIYWQ
- Sekv. Id. č. 75; KQDLPLSSICQTIVTIYWQ
- Sekv. Id. č. 76; NRTCPFRLFVRRMLQFTGNKVLD RP
- Sekv. Id. č. 77; GFVVS VVKKQDLPLSSICQTIVTIYWQ
- Sekv. Id. č. 78; GFVVS VVKKKQDLPLSSICQTIVTIYWQ
- Sekv. Id. č. 79; GFVVS VVKKNRTCPFRLFVRRMLQFTGNKV
- Sekv. Id. č. 80; GFVVS VVKNNRTCPFRLFVRRMLQFTGNKVLD RP
- Sekv. Id. č. 81; YRKTKNQ N
- Sekv. Id. č. 82; KYRKTKNQ N
- Sekv. Id. č. 83; NTERPKIRT N
- Sekv. Id. č. 84; DETFYKGKKYRKTKNQ N
- Sekv. Id. č. 85; DETFYKGKKKYRKTKNQ N
- Sekv. Id. č. 86; DETFYKGKKNTERPKIRT N
- Sekv. Id. č. 87; DETFYKGKNTERPKIRT N
- Sekv. Id. č. 88; LSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
- Sekv. Id. č. 89; KLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
- Sekv. Id. č. 90; NSVSTTTGFR
- Sekv. Id. č. 91; NIQLAATKKLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
- Sekv. Id. č. 92; NIQLAATKKKLSINNYRFQMKFYFRFTSHGSPFTSANF
- Sekv. Id. č. 93; NIQLAATKKNSVSTTTGFR
- Sekv. Id. č. 94; MEHVAPGRMSAS PQSPTQ
- Sekv. Id. č. 96; KMEHVAPGRMSAS PQSPTQ
- Sekv. Id. č. 97; WSTWLQAECQHLHSPQRSDKPQQAGLDQQHHCFALDSSPGPRPVFLQLLGL-
MGQGRHD
- Sekv. Id. č. 98; WSTWLQAECQHLHSPQRSDKPQQAGLDQQHHCFALDSSPGPRPVFLQLLGLMG-
QGRHD
- Sekv. Id. č. 99; TFSVWAEKMEHVAPGRMSAS PQSPTQ

- Sekv. Id. č. 100; TFSVWAEKKMEHVAPGRMSASPSPTQ
- Sekv. Id. č. 101; TFSVWAEKKWSTWLQAECQHLHSPQRSDKPQQAGLDQQHHC FALDSSPGP-
RPVFLQLLGLMGQGRHD
- Sekv. Id. č. 102; TFSVWAEKWSTWLQAECQHLHSPQRSDKPQQAGLDQQHHC FALDSSPGP-
RPV FLQLLGLMGQGRHD
- Sekv. Id. č. 103; HKWLKFCLLRLVKESFHE
- Sekv. Id. č. 104; KHKWLKFCLLRLVKESFHE
- Sekv. Id. č. 105; KGGKAKGKKHKWLKFCLLRLVKESFHE
- Sekv. Id. č. 106; KGGKAKGKKHKWLKFCLLRLVKESFHE
- Sekv. Id. č. 107; KGGKAKGKKNTNG
- Sekv. Id. č. 108; KGGKAKGKNTNG
- Sekv. Id. č. 109; VNNFFKKL
- Sekv. Id. č. 110; KVVNNFFKKL
- Sekv. Id. č. 111; LSQGNVKKVNNFFKKL
- Sekv. Id. č. 112; LSQGNVKKVNNFFKKL
- Sekv. Id. č. 113; GEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
- Sekv. Id. č. 114; KGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
- Sekv. Id. č. 115; KGKKMICSYS
- Sekv. Id. č. 116; GKMKICSYS
- Sekv. Id. č. 117; SSKTFEKKGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
- Sekv. Id. č. 118; SSKTFEKKKGEKNDLQLFVMSDRRYKIYWTVILLNPCGNLHLKTTSL
- Sekv. Id. č. 119; SSSKTFEKKKGKKMICSYS
- Sekv. Id. č. 120; SSKTFEKKGKKMICSYS
- Sekv. Id. č. 121; QRKPKRANCVIQRRAKM
- Sekv. Id. č. 122; KQRKPKRANCVIQRRAKM
- Sekv. Id. č. 123; NKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
- Sekv. Id. č. 124; PDYQPPAKKQRKPKRANCVIQRRAKM
- Sekv. Id. č. 125; PDYQPPAKKKQRKPKRANCVIQRRAKM
- Sekv. Id. č. 126; PDYQPPAKKNKENQKEQTALLYRGGQRCRCVCLRF
- Sekv. Id. č. 127; PDYQPPAKNNKENQKEQTALLYRGGQRCRCVC
- Sekv. Id. č. 128; NLSSLLI
- Sekv. Id. č. 129; TCLPF
- Sekv. Id. č. 130; QPTFTLRKNLSSLLI
- Sekv. Id. č. 131; QPTFTLRKKNLSSLLI
- Sekv. Id. č. 132; QPTFTLRKKTCLPF
- Sekv. Id. č. 133; QPTFTLRKTCLPF
- Sekv. Id. č. 134; RATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS
- Sekv. Id. č. 135; GQHFYWHCGSAACHRRGCV
- Sekv. Id. č. 136; KENVRDKKRATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS
- Sekv. Id. č. 137; KENVRDKKKRATFLLSLWECSLPQARLCLIVSRTGLLVQS

Sekv. Id. č. 138; KENV RD K K K G Q H F Y W H C G S A A C H R R G C V
Sekv. Id. č. 139; KENV RD K K K G Q H F Y W H C G S A A C H R R G C V
Sekv. Id. č. 140; I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
Sekv. Id. č. 141; K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
Sekv. Id. č. 142; K L L T P G G E L P H G I L G Q
Sekv. Id. č. 143; L L T P G G E L P H G I L G Q
Sekv. Id. č. 144; P P V C E L E K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
Sekv. Id. č. 145; P P V C E L E K K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
Sekv. Id. č. 146; P P V C E L E K K L L T P G G E L P H G I L G Q
Sekv. Id. č. 147; P P V C E L E K L L T P G G E L P H G I L G Q
Sekv. Id. č. 148; S L K D E L E K M K I
Sekv. Id. č. 149; S L K D E L E K K M K I
Sekv. Id. č. 150; L G Q S S P E K K N K N
Sekv. Id. č. 151; L G Q S S P E K N K N
Sekv. Id. č. 152; R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S E E
Sekv. Id. č. 153; E P K V K E E K K T
Sekv. Id. č. 154; E P K V K E E K K K T
Sekv. Id. č. 155; E P K V K E E K R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S E E
Sekv. Id. č. 156; E P K V K E E K R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S E E
Sekv. Id. č. 157; T F R Y K G K Q H P F F S T
Sekv. Id. č. 158; G P N A P E E K N H
Sekv. Id. č. 159; G P N A P E E K K T F R Y K G K Q H P F F S T
Sekv. Id. č. 161; G P N A P E E K T F R Y K G K Q H P F F S T
Sekv. Id. č. 162; M Q N T C V
Sekv. Id. č. 163; K M Q N T C V
Sekv. Id. č. 164; K C K I R V F S K
Sekv. Id. č. 165; C K I R V F S K
Sekv. Id. č. 166; F F K R T V Q K M Q N T C V
Sekv. Id. č. 167; F F K R T V Q K K M Q N T C V
Sekv. Id. č. 168; F F K R T V Q K K C K I R V F S K
Sekv. Id. č. 169; F F K R T V Q K C K I R V F S K
Sekv. Id. č. 170; L P H Y L A H
Sekv. Id. č. 171; C L I T W L T N
Sekv. Id. č. 172; G S T T G L S A T P L P H Y L A H
Sekv. Id. č. 173; G S T T G L S A T P P L P H Y L A H
Sekv. Id. č. 174; G S T T G L S A T P P C L I T W L T N
Sekv. Id. č. 175; G S T T G L S A T P C L I T W L T N
Sekv. Id. č. 176; R F A D K P R P N
Sekv. Id. č. 177; D L P T S P D Q T R S G P V H V S V E P
Sekv. Id. č. 178; D S A A G C S G T P R F A D K P R P N

- Sekv. Id. č. 179; DSAAGCSGTPPRFADKPRPN
- Sekv. Id. č. 180; DSAAGCSGTPDLTSPDQTRSGPVHVSVE P
- Sekv. Id. č. 181; DSAAGCSGTPDLTSPDQTRSGPVHVSVEP
- Sekv. Id. č. 182; AHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS DERRGKASPGRDCDVRT-
GRP
- Sekv. Id. č. 183; PAHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS DERRGKASPGRDCDVRT-
TGRP
- Sekv. Id. č. 184; RPTRRHPRRIASGSPAVGGR
- Sekv. Id. č. 185; VAIRGHPRPPAHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS DERRGKA-
SPGRDCDVRTGP
- Sekv. Id. č. 186; VAIRGHPRPPAHPETPAQNRLRIPCSRREVRSRACKPPGAQGS DERRGKA-
SPGR DCDVRTGRP
- Sekv. Id. č. 187; VAIRGHPRPPRPTRRHPRRIASGSPAVGGR
- Sekv. Id. č. 188; VAIRGHPRPPRPTRRHPRRIASGSPAVGGR
- Sekv. Id. č. 189; RGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASRSTAPSPRAGSRRCLRTSCGAARPRR-
TRSAC GDWVASPPTSSRTACGAASPPARSWSAP
- Sekv. Id. č. 190; GGGHLEEV
- Sekv. Id. č. 191; YFGGPDSTPRGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASRSTAPSPRAGSRRCLRTS-
CGAARPRRTRSACGDWVASPPTSSRTACGAASPPARSWSAP
- Sekv. Id. č. 192; YFGGPDSTPPRGRTSGRSLSCRRPRCRPAVASRSTAPSPRAGSRRCLRT-
SCGA ARPRRTRSACGDWVASPPTSSRTACGAASPPARSWSAP
- Sekv. Id. č. 193; YFGGPDSTPPGGGHLEEV
- Sekv. Id. č. 194; YFGGPDSTPPGGGHLEEV
- Sekv. Id. č. 195; HRVADP
- Sekv. Id. č. 196; LSQSSELDPPSSR
- Sekv. Id. č. 197; LSQSSELDPPPSSR
- Sekv. Id. č. 198; LSQSSELDPPHRVADP
- Sekv. Id. č. 199; LSQSSELDPPHRVADP
- Sekv. Id. č. 200; VILLPEDTPPS
- Sekv. Id. č. 201; VILLPEDTPPPS
- Sekv. Id. č. 202; VILLPEDTPPLLRA
- Sekv. Id. č. 203; VILLPELDPLLRA
- Sekv. Id. č. 204; PSPLP
- Sekv. Id. č. 205; PLLFHRPCSPSPALGATVLAVYRYE
- Sekv. Id. č. 206; LLFHRPCSPSPALGATVLAVYRYE
- Sekv. Id. č. 207; APRPPLGPPSPLP
- Sekv. Id. č. 208; APRPPLGPPPSPLP
- Sekv. Id. č. 209; APRPPLGPPPLL FHRPCSPSPALGATVLAVYRYE
- Sekv. Id. č. 210; APRPPLGPPPLL FHRPCSPSPALGATVLAVYRYE
- Sekv. Id. č. 211; TQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

Sekv. Id. č. 212; PTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

Sekv. Id. č. 213; PLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGQPHGTRAFCQPGPEFNAF-SAC

Sekv. Id. č. 214; LQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGQPHGTRAFCQPGPEFNAFS-AC

Sekv. Id. č. 215; PSRPQSQPPPTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

Sekv. Id. č. 216; PSRPQSQPPPTQVLPQGCSLSLLHTTFPHRQVPHILDW

Sekv. Id. č. 217; PSRPQSQPPPLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGQPHGTRAFCQPGPEFNAFSAC

Sekv. Id. č. 218; PSRPQSQPPPLQSFPKDAASAFSTPRFPTDKFPTSWTGSCPGQPHGTRAFCQPGPEFNAFSAC

Sekv. Id. č. 219; TAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW

Sekv. Id. č. 220; PTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW

Sekv. Id. č. 221; PRGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIPHDVPHGTTPPFC

Sekv. Id. č. 222; RGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIPHDVPHGTTPPFC

Sekv. Id. č. 223; DLPVPGPPTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW

Sekv. Id. č. 224; DLPVPGPPPTAWPGRRRFTTPEPYCLCTPLGPWAPRFLW

Sekv. Id. č. 225; DLPVPGPPPRPGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIPHDVP-HGTTPPFC

Sekv. Id. č. 226; DLPVPGPPRPGPAGGALLPRSLTAFVPHSGHGLPVSSGEPAYTPIPHDVPH-GTTPPFC

Sekv. Id. č. 227; QWGLSWMS

Sekv. Id. č. 228; NGDCHGCPEGRQSL

Sekv. Id. č. 229; FTMDRVLTPQWGLSWMS

Sekv. Id. č. 230; FTMDRVLTPQWGLSWMS

Sekv. Id. č. 231; FTMDRVLTPNGDCHGCPEGRQSL

Sekv. Id. č. 232; FTMDRVLTPNGDCHGCPEGRQSL

Sekv. Id. č. 233; HHPARQCPCIMHLQTQLIHRNLTGPSQLTSLHRSPYQIAATPWTTDFAASFF-LNPVTPFLLCRRCQGKDVLCNARCLSQTSPSHHKALSRTTTQCMNTTPWLAV-RPAKAFPLL

Sekv. Id. č. 234; PHHPARQCPCIMHLQTQLIHRNLTGPSQLTSLHRSPYQIAATPWTTDFAASF-FLNPVTPFLLCRRCQGKDVLCNARCLSQTSPSHHKALSRTTTQCMNTTPWLA-VRPAKAFPLL

Sekv. Id. č. 235; HTIQHASVPTASCISKLNSTEN

Sekv. Id. č. 236; PQVGMRPSNPPHHPARQCPCIMHLQTQLIHRNLTGPSQLTSLHRSPYQIAA-TPWTTDFAASFFLNPVTPFLLCRRCQGKDVLCNARCLSQTSPSHHKALSRTTT-QCMNTTPWLAVRPAKAFPLL

Sekv. Id. č. 237; PQVGMRPSNPPHHPARQCPCIMHLQTQLIHRNLTGPSQLTSLHRSPYQIA-ATPWTTDFAASFFLNPVTPFLLCRRCQGKDVLCNARCLSQTSPSHHKALSRTT-TQCMNTTPWLAVRPAKAFPLL

- Sekv. Id. č. 238; PQVGMRPSNPHTIQHASVPTASCISKLSYTEN
- Sekv. Id. č. 239; PQVGMRPSNPHTIQHASVPTASCISKLSYTEN
- Sekv. Id. č. 240; WAARSWCERRAAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAARACAATRPEGWRSPC-
TH
- Sekv. Id. č. 241; PWAARSWCERRAAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAARACAATRPEGWRSP-
CTH
- Sekv. Id. č. 242; RGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDALRGVHPPLRLGPALLPAPRGGEAPAH-
TDARARRVHGAGGDRGHPGPAAL
- Sekv. Id. č. 243; EEKLARCRPPWAARSWCERRAAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAARACAAT-
RPEGWRSPCTH
- Sekv. Id. č. 244; EEKLARCRPPWAARSWCERRAAAVAPLAPWAWGCPAGCTPPVAARACA-
ATRPEGWRSPCTH
- Sekv. Id. č. 245; EEKLARCRPPRGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDALRGVHPPLRLGPALLP-
APRGGEAPAHTDARARRVHGAGGDRGHPGPAAL
- Sekv. Id. č. 246; EEKLARCRPRGLRGAGARGGLRLLRHLRPGLGDALRGVHPPLRLGPALLPA-
PRGGEAPAHTDARARRVHGAGGDRGHPGPAAL
- Sekv. Id. č. 247; QPPVSPRPRRPGRPRAPPPQPMVSPRRRTTGPPWRPPPLQSTMSPPPQA-
LHQAQLLLWCTTAPLPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLPAIAPRLMPVAL-
TIARYLLSPPPITALLPSCLLGSLSFCLFTFQTSSLIPLWKIPAPTTTKSCRETFK-
W
- Sekv. Id. č. 248; SPGCHLGPGDQAAPGLHRPPSPWCHLGAGQQARLGVHRPSSPQCHLGLRL-
CIRLSFYSGAQRHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
- Sekv. Id. č. 249; KPAPGSTAPQPPVSPRPRRPGRPRAPPPQPMVSPRRRTTGPPWRPPPLQ-
STMSPPPQALHQAQLLLWCTTAPLPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLPA-
IAPRLMPVALTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSLSFCLFTFQTSSLIPLWKIPA-
PTTTKSCRETFK W
- Sekv. Id. č. 250; KPAPGSTAPPQPPVSPRPRRPGRPRAPPPQPMVSPRRRTTGPPWRPPPL-
QSTMSPPPQALHQAQLLLWCTTAPLPGLPQPQPARALHSQFPATTLILLPPLPAI-
APRLMPVALTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSLSFCLFTFQTSSLIPLWKIPAPTT-
TKSCRETFK W
- Sekv. Id. č. 251; KPAPGSTAPSPGCHLGPGDQAAPGLHRPPSPWCHLGAGQQARLGVHRPS-
SPQCHLGLRLCIRLSFYSGAQRHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
- Sekv. Id. č. 252; KPAPGSTAPSPGCHLGPGDQAAPGLHRPPSPWCHLGAGQQARLGVHRPSS-
PQCHLGLRLCIRLSFYSGAQRHLCQGYHNPSQQEHSILNSQPPL
- Sekv. Id. č. 253; QPMVSPRRRTTGPPWRPPPLQSTMSPPPQALHQAQLLLWCTTAPLPGLPQP-
QPARALHSQFPATTLILLPPLPAIAPRLMPVALTIARYLLSPPPITALLPSCLLGSL-
SFCLFTFQTSSLIPLWKIPAPTTTKSCRETFK W
- Sekv. Id. č. 254; SPWCHLGAGQQARLGVHRPSSPQCHLGLRLCIRLSFYSGAQRHLCQGYHN-
PSQQEHSILNSQPPL
- Sekv. Id. č. 255; RPPPGSTAPQPMVSPRRR



- Sekv. Id. č. 256; RPPPGSTAPPQPMVSPRRR
- Sekv. Id. č. 257; RPPPGSTAPPSPWCHLGA
- Sekv. Id. č. 258; RPPPGSTAPSPWCHLGA
- Sekv. Id. č. 259; RPRAPPPSPWCHL
- Sekv. Id. č. 260; RPRAPPPSPWC
- Sekv. Id. č. 261; RPRAPPPAHGVTSAP
- Sekv. Id. č. 262; RPRAPPPAHGV
- Sekv. Id. č. 263; APGLHRPPQPMVSP
- Sekv. Id. č. 264; AAPGLHRPPQPMVSPR
- Sekv. Id. č. 265; PGLHRPPAHGV
- Sekv. Id. č. 266; APGLHRPPAHGVTS
- Sekv. Id. č. 267; VDRPQHTEWLSWSNLYRIRHQ
- Sekv. Id. č. 268; HYLCTDVAPR
- Sekv. Id. č. 269; HYLCTDVAPPR
- Sekv. Id. č. 270; HYLCTDVAPPVDRPQHTEWLSWSNLYRIRHQ
- Sekv. Id. č. 271; HYLCTDVAPVDRPQHTEWLSWSNLYRIRHQ
- Sekv. Id. č. 272; SAYLSPLGTTWLRTCACRLPRPAASCLCTTPSLLWPRRTCPAGSPRATSSP-
WRMPAPKSCCTTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLTCQSWSTSLPS-
TAVTW
- Sekv. Id. č. 273; PSAYLSPLGTTWLRTCACRLPRPAASCLCTTPSLLWPRRTCPAGSPRATSSP-
WRMPAPKSCCTTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLTCQSWSTSLPS-
TAVTW
- Sekv. Id. č. 274; PAPIFLLWGPLG
- Sekv. Id. č. 275; APIFLLWGPLG
- Sekv. Id. č. 276; LPARAPGPPSAYLSPLGTTWLRTCACRLPRPAASCLCTTPSLLWPRRTCPAG-
SPRATSSPWRMPAPKSCCTTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLTCQ-
SWSTSLPSTAVTW
- Sekv. Id. č. 277; LPARAPGPPSAYLSPLGTTWLRTCACRLPRPAASCLCTTPSLLWPRRTCPA-
GSPRATSSPWRMPAPKSCCTTGLAFTSPIGLGWSATASGYARIWPVLSLTC-
QSWSTSLPSTAVTW
- Sekv. Id. č. 278; LPARAPGPPAPIFLLWGPLG
- Sekv. Id. č. 279; LPARAPGPPAPIFLLWGPLG
- Sekv. Id. č. 280; DLEHHGGVTRHRHR
- Sekv. Id. č. 281; LVSDYSMTPRP
- Sekv. Id. č. 282; LVSDYSMTPPRP
- Sekv. Id. č. 283; LVSDYSMTPPDLEHHGGVTRHRHR
- Sekv. Id. č. 284; LVSDYSMTPDLEHHGGVTRHRHR
- Sekv. Id. č. 285; FHHIATDVGPVFRIGFLKIKGKIKGKSLRKPNWKTQHKLKRALMFLIVKKL
- Sekv. Id. č. 286; PFHHIATDVGPVFRIGFLKIKGKIKGKSLRKPNWKTQHKLKRALMFLIVKKL
- Sekv. Id. č. 287; PSITLQQMLAPS

- Sekv. Id. č. 288; SITLQQMLAPS
- Sekv. Id. č. 289; TSCNEMNPPFHHIATDVGPVVRIGFLKIKGKIKGKSLRKPNWKTQHKLKRALF-LIVKKL
- Sekv. Id. č. 290; TSCNEMNPPFHHIATDVGPVVRIGFLKIKGKIKGKSLRKPNWKTQHKLKRAM-FLIVKKL
- Sekv. Id. č. 291; TSCNEMNPPSITLQQMLAPS
- Sekv. Id. č. 292; TSCNEMNPPPSITLQQMLAPS
- Sekv. Id. č. 293; LEMILFLMTF
- Sekv. Id. č. 294; HPCITKTFLEMILFLMTF
- Sekv. Id. č. 295; HPCITKTFFLEMILFLMTF
- Sekv. Id. č. 296; HPCITKTFFWR
- Sekv. Id. č. 297; HPCITKTFFWR
- Sekv. Id. č. 298; LMFESQMRLNSKNAHLPIISF
- Sekv. Id. č. 299; EYGSIIAFLMFESQMRLNSKNAHLPIISF
- Sekv. Id. č. 300; EYGSIIAFLMFESQMRLNSKNAHLPIISF
- Sekv. Id. č. 301; HLNKGRR LGDKIRAT
- Sekv. Id. č. 302; FHLNKGRR LGDKIRAT
- Sekv. Id. č. 303; VTSGTPFFHLNKGRR LGDKIRAT
- Sekv. Id. č. 304; VTSGTPFFFHLNKGRR LGDKIRAT
- Sekv. Id. č. 305; VTSGTPFFFIRIHFSK
- Sekv. Id. č. 306; VTSGTPFFI
- Sekv. Id. č. 307; CEIERIHFFF
- Sekv. Id. č. 308; CEIERIHFFSK
- Sekv. Id. č. 309; CEIERIHFSK
- Sekv. Id. č. 310; FRYISKSI
- Sekv. Id. č. 311; RYISKSI
- Sekv. Id. č. 312; FKKYEPIFFRYISKSI
- Sekv. Id. č. 313; FKKYEPIFRYISKSI
- Sekv. Id. č. 314; FPDSDQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIHLAFGFSNWRSCPVLPGH-CGVQ
- Sekv. Id. č. 315; PDSQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIHLAFGFSNWRSCPVLPGHC-GVQ
- Sekv. Id. č. 316; LNMFAVFS
- Sekv. Id. č. 317; LNMFAVFFS
- Sekv. Id. č. 318; LNMFAVFFPDSDQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIHLAFGFSNWR-SCPVLPGHCGVQ
- Sekv. Id. č. 319; LNMFAVFPDSDQPGPLYPLDPSCLISSASNPQELSDCHYIHLAFGFSNWR-CPVLPGHCGVQ
- Sekv. Id. č. 320; AMEETVVVAVATVETEVEAMEETGVVAAMEETEVGATEETEVEAMEAKWEEE-TTTEMISATDHT

- Sekv. Id. č. 321; LWVRPWLWEWLRWRPKWRLWRRQEWRLWRRPRWGLRRRPRWLWRE-
NGRKKRLQK
- Sekv. Id. č. 322; YGGDRSRGAMEETVVVAVATVETEVEAMEETGWAAMEETEVGATEETEV-
AMEAKWEEETTTEMISATDHT
- Sekv. Id. č. 323; YGGDRSRGGAMEETVVVAVATVETEVEAMEETGWAAMEETEVGATEETEV-
AMEAKWEEETTTEMISATDHT
- Sekv. Id. č. 324; YGGDRSRGGLWVRPWLWEWLRWEPKWRLWRRQEWRLWRRPRWGLR-
RRPRWLWRENGRKKRLQK
- Sekv. Id. č. 325; YGGDRSRGLWVRPWLWEWLRWEPKWRLWRRQEWRLWRRPRWGLRR-
RPRWLWRENGRKKRLQK
- Sekv. Id. č. 326; EFGGRRQK
- Sekv. Id. č. 327; EFGGRRQK
- Sekv. Id. č. 328; RRAKGGGAGASNPRQ
- Sekv. Id. č. 329; GRRAKGGGAGASNPRQ
- Sekv. Id. č. 330; DVGLREGALELPTRGNKRNV
- Sekv. Id. č. 331; MRGGGGVGGRRAKGGGAGASNPRQ
- Sekv. Id. č. 332; MRGGGGVGGRRAKGGGAGASNPRQ
- Sekv. Id. č. 333; MRGGGGVGGDVGLREGALELPTRGNKRNV
- Sekv. Id. č. 334; MRGGGGVGGDVGLREGALELPTRGNKRNV
- Sekv. Id. č. 335; VWQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI
- Sekv. Id. č. 336; CGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYDPEALPAAWGPAAAATVHPRR
- Sekv. Id. č. 337; RRYPCWGVWQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI
- Sekv. Id. č. 338; RRYPCWGGTOQLAGPMLAGWRSLSWFCRMYGI
- Sekv. Id. č. 339; RRYPCWGGCGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYDEALPAAWGPAAAA-
TVHPRR
- Sekv. Id. č. 340; RRYPCWGGCGSWPALCWRAGGVWAVGSAGCMEYDPEALPAAWGPAAAA-
TVHPRR
- Sekv. Id. č. 341; LWLWAGWTVWWSCGPGEKGHWPSLPTMALLLRFSCMRVASY
- Sekv. Id. č. 342; GLWLWAGWTVWWSCGPGEKGHWPSLPTMALLLRFSCMRVASY
- Sekv. Id. č. 343; GCGCPAGQYGGAVGLARRGTAGCLCPPWLCCCCAFPACGLPGTDGWR-
GWQSGCVRVSGSAPWAPGFFSPPCPLCGTQPRW
- Sekv. Id. č. 344; GCGCPAGQYGGAVGLARRGTAGCLCPPWLCCCCAFPACGLPGTDGWRG-
WQSGCVRVSGSAPWAPGFFSPPC-PLCGTQPRW
- Sekv. Id. č. 345; LAFNVPGGGLWLWAGWTVWWSCGPGEKGHWPSLPTMALLLRFSCMRVA-
SY
- Sekv. Id. č. 346; LAFNVPGGGLWLWAGWTVWWSCGPGEKGHWPSLPTMALLLRFSCMR-
VASY
- Sekv. Id. č. 347; LAFNVPGGGCGCPAGQYGGAVGLARRGTAGCLCPPWLCCCCAFPACGL-
PGTDGWRGWQSGCVRVSGSAPWAPGFFSPPCPLCGTQPRW
- Sekv. Id. č. 348; LAFNVPGGGCGCPAGQYGGAVGLARRGTAGCLCPPWLCCCCAFPACGLP-

GTDGWRGWQSGCVRVSGSAPWAPGFPFSPPCPLCGTQPRW

Sekv. Id. č. 349; PPMPPMPGQREAPGRQEA

Sekv. Id. č. 350; GPPMPMPGQREAPGRQEA

Sekv. Id. č. 351; GHQCQCQKGKGRHRADRRPDTAQEE

Sekv. Id. č. 352; HQQCQCQKGKGRHRADRRPDTAQEE

Sekv. Id. č. 353; GGHSYGGGPPMPMPGQREAPGRQEA

Sekv. Id. č. 354; GGHSYGGGGPPMPMPGQREAPGRQEA

Sekv. Id. č. 355; GGHSYGGGGHQQCQCQKGKGRHRADRRPDTAQEE

Sekv. Id. č. 356; GGHSYGGGGHQQCQCQKGKGRHRADRRPDTAQEE

Sekv. Id. č. 357; APCPQSSGGG

Sekv. Id. č. 358; LPAPSQAAADELDRRPG

Sekv. Id. č. 359; TKVRLIRGAPCPQSSGGG

Sekv. Id. č. 360; TKVRLIRGGAPCPQSSGGG

Sekv. Id. č. 361; TKVRLIRGGLPAPSQAAADELDRRPG

Sekv. Id. č. 362; TKVRLIRGLPAPSQAAADELDRRPG

Sekv. Id. č. 363; CSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNKDLYRELLGG

Sekv. Id. č. 364; GCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNKDLYRELLGG

Sekv. Id. č. 365; AAAWQKMAPRTPRPACVARR

Sekv. Id. č. 366; ENSRPKRGGCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNKDLYRELL-
GG

Sekv. Id. č. 367; ENSRPKRGGGCSLAKDGSTEDTVSSLCGEEDTEDEELEAAASHLNKDLYRE-
LLGG

Sekv. Id. č. 368; ENSRPKRGGAAAWQKMAPRTPRPACVARR

Sekv. Id. č. 369; ENSRPKRGAAAWQKMAPRTPRPACVARR

Sekv. Id. č. 370; HCVLAASGAS

Sekv. Id. č. 371; GHCVLAASGAS

Sekv. Id. č. 372; GTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCPK

Sekv. Id. č. 373; TASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCPK

Sekv. Id. č. 374; AGTLQLGGHCVLAASGAS

Sekv. Id. č. 375; AGTLQLGGGHCVLAASGAS

Sekv. Id. č. 376; AGTLQLGGGTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCPK

Sekv. Id. č. 377; AGTLQLGGGTASSRPLGLPKPHLHRPVPIRHPSCPK

Sekv. Id. č. 378; RRTPSTEKR

Sekv. Id. č. 379; RRTPSTEKKR

Sekv. Id. č. 380; RRTPSTEKKGRSEC

Sekv. Id. č. 381; RRTPSTEKKGRSEC

Sekv. Id. č. 382; STTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRRVTSQMNQVK-DMTAILSQS

Sekv. Id. č. 384; SSEEIKKKSTTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRRVTSQMNQVKDMTAILS-
QS

Sekv. Id. č. 385; SSEEIKKKSTTKCQSGTAETYNSWKVKNLQLEPRRVTSQMNQVKDMTAIL-

SQS

- Sekv. Id. č. 386; SSEEIKKKKVQPNASQAQKPTTHGR
 Sekv. Id. č. 387; SSEEIKKKKVQPNASQAQKPTTHGR
 Sekv. Id. č. 388; NRGWVGAGE
 Sekv. Id. č. 389; IEAG
 Sekv. Id. č. 390; VHNYCNMKNRGWVGAGE
 Sekv. Id. č. 391; VHNYCNMKNRGWVGAGE
 Sekv. Id. č. 392; VHNYCNMKKIEAG
 Sekv. Id. č. 393; VHNYCNMKIEAG
 Sekv. Id. č. 394; QLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 Sekv. Id. č. 395; VKKDNHKKQLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 Sekv. Id. č. 396; VKKDNHKKQLRCWNTWAKMFFMVFLIIWQNTMF
 Sekv. Id. č. 397; VKKDNHKKKNS
 Sekv. Id. č. 398; VKKDNHKKNS
 Sekv. Id. č. 399; GAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLWNCPAFWSEV
 Sekv. Id. č. 400; HPSPPPEKRS
 Sekv. Id. č. 401; HPSPPPEKKRS
 Sekv. Id. č. 402; HPSPPPEKKGAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLWNCPAFWSEV
 Sekv. Id. č. 403; HPSPPPEKGAEESGPFNRQVQLKVHASGMGRHLWNCPAFWSEV
 Sekv. Id. č. 404; MQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRLQDLEKSKKRKL
 Sekv. Id. č. 405; RCKSARLI
 Sekv. Id. č. 406; VQTQPAIKKMQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRLQDLEKSKKRKL
 Sekv. Id. č. 407; VQTQPAIKKMQVLSKTHMNLFPQVLLQMFLRGLKRLQDLEKSKKRKL
 Sekv. Id. č. 408; VQTQPAIKKRCKSARLI
 Sekv. Id. č. 409; VQTQPAIKRCKSARLI
 Sekv. Id. č. 410; ARSGKKQKRKL
 Sekv. Id. č. 411; ARSGKKQKKRKL
 Sekv. Id. č. 412; ARSGKKQKKENFS
 Sekv. Id. č. 413; ARSGKKQKENFS
 Sekv. Id. č. 414; KASARSGKSKKRKL
 Sekv. Id. č. 415; KASARSGKSKKRKL
 Sekv. Id. č. 416; KASARSGKAKKENSF
 Sekv. Id. č. 417; KASARSGKAKKENSF
 Sekv. Id. č. 418; HLNKGRRLGDKIRAT
 Sekv. Id. č. 419; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 Sekv. Id. č. 420; VTSGTPFFHLNKGRRLGDKIRAT
 Sekv. Id. č. 421; VTSGTPFFFI
 Sekv. Id. č. 422; VTSGTPFFI
 Sekv. Id. č. 423; VTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAHSPATPSAKRKDPDLTWGGFVFFFCQFH
 Sekv. Id. č. 424; KCRCKPNFFVTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAHSPATPSAKRKDPDLTWGGF-

VFFFCQFH

Sekv. Id. č. 425;KCRCKPNFFFVTLLYVNTVTLAPNVNMESSRNAHSPATPSAKRKDPDLTWG-
GFVFFFCQFH

Sekv. Id. č. 426;KCRCKPNFFL

Sekv. Id. č. 427;KCRCKPNFL

Sekv. Id. č. 429;LVKKLKEKKMNWIL

Sekv. Id. č. 430;LVKKLKEKKKMNWIL

Sekv. Id. č. 431;LVKKLKEKKR

Sekv. Id. č. 432;LVKKLKEKR

Sekv. Id. č. 433;AAIVKDCCR

Sekv. Id. č. 434;SQPASILGRKL

Sekv. Id. č. 435;SQPASILGKRKL

Sekv. Id. č. 436;SQPASILGKAAIVKDCCR

Sekv. Id. č. 437;SQPASILGAAIVKDCCR

Sekv. Id. č. 459;NTWAKMFFMVFLIHWQNTMF

Příklady rakoviny, které jsou vhodné pro léčbu pomocí jednoho nebo více těchto sloučenin jsou, karcinom kolorekta, karcinom prsu, malobuněčný karcinom plic, nemalobuněčný karcinom plic, karcinom jater (primární i sekundární), melanom, karcinom ovárií, karcinom mozku, renální karcinom, karcinom hlavy a krku, karcinom pankreatu, karcinom žaludku, karcinom jícnu, karcinom prostaty, leukemie a lymfomy.

Níže jsou uvedeny některé příklady genů, jejichž mohou vést ke genovým produktům, které přispívají k vývoji tumorů.

Předpokládá se, že vznik karcinomu kolorekta vyplývá ze série genetických odchylek v následujících genech : Delece v genu kolorektálního karcinomu (DCC) (Sekv. Id. č. 30-34), lidský gen cysteinové proteázy (ICERel-III) (Sekv. Id. č. 394-398 a 459), lidský gen předpokládané opravy chybného párování /vazebného proteinu (hMSH3) (Sekv. Id. č. 134-147), lidský gen hMSH6 (Sekv. Id. č. 202-203 a 293-297), lidský n-myc gen (Sekv. Id. č. 189-194), lidský gen TGF- β -2 (hTGF β 2) (Sekv. Id. č. 22-29), lidský gen s p53 asociovaný (Sekv. Id. č. 285-292).

Lidský citlivý gen karcinomu prsu (BRCA2) (Sekv. Id. č. 35-94) a lidský gen proteinu s RING doménou asociovaný s BRCA1 (BARD1) (Sekv. Id. č. 404-417) jsou zapojeny do vývoje karcinomu prsu a do vývoje karcinomu mozku je zapojen lidský gen hMSH6 (Sekv. Id. č. 200-203 a 293-297).

Odchylky v genech jsou časté u mnoha typů adenokarcinomů, níže jsou uvedeny ty geny, které jsou u mnoha karcinomů mutované:

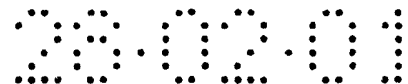
Lidský citlivý gen karcinomu prsu (BRCA2) (Sekv. Id. č. 35-94), delece v genu kolorektálního karcinomu (DCC) (Sekv. Id. č. 30-34), lidský gen předpokládané opravy chybného párování/vazebného proteinu (hMSH3) (Sekv. Id. č. 134-147), lidský gen hMSH6 (Sekv. Id. č. 200-203 a 293-297), lidský n-myc gen (Sekv. Id. č. 189-194), lidský gen TGF- β -2 (hTGF β 2) (Sekv. Id. č. 22-29), lidský gen s p53 asociovaný (Sekv. Id. č. 285-292), lidský gen MUC1 (Sekv. Id. č. 247-266), lidský germline n-myc gen (Sekv. Id. č. 182-188), lidský gen proteinu asociovaného s Wilmsovým tumorem (WIT-1) (Sekv. Id. č. 388-393), lidský gen karcinomu nasofaryngu EBV BNLF-1 (Sekv. Id. č. 204-210), lidský gen indukovaný transformujícím růstovým faktorem beta (BIGH3) (Sekv. Id. č. 227-232).

Mnoho mutovaných genů může vyústit ve vznik leukémií a lymfomů: lidský gen neurofibrominu (NF1) (Sekv. Id. č. 176-181), b-raf onkogen (Sekv. Id. č. 170-175), lidský gen proteinové tyrozin kinázy (JAK1) (Sekv. Id. č. 267-271), lidský gen proteinové tyrozin kinázy (JAK3) (Sekv. Id. č. 273-279).

Geny uvažované u maligního melanomu: lidský gen metastatického supresoru maligního melanomu (hKiSS-1) (Sekv. Id. č. 328-334), geny uvažované v souvislosti s metastazováním: lidský gen mta1 asociovaný s metastazováním (hMTA1) (Sekv. Id. č. 357-362).

Řízení buněčného cyklu a signální transdukce jsou přísně regulovány. Mutace posunující čtecí rámec u těchto genů mohou ústit v nekontrolovatelný buněčný růst. Příklady genů, které mohou být vůči těmto mutacím citlivé jsou: lidský gen proteinové tyrozin fosfatázy (hPTP) (Sekv. Id. č. 95-102), lidský gen kinázy (TKK) (Sekv. Id. č. 109-120), lidský gen transkripčního represoru (CTCF) (Sekv. Id. č. 121-127), lidský gen regulátoru buněčného cyklu proteinu p300 (E1A vazebný protein) (Sekv. Id. č. 211-218), lidský gen indukovaný transformujícím růstovým faktorem beta (BIGH3) (Sekv. Id. č. 227-232), lidský gen Flt4 (pro transmembránovou tyrozin kinázu) (Sekv. Id. č. 280-284), lidský gen receptoru spojeného s G proteinem (hGPR1) (Sekv. Id. č. 314-319), lidský gen transkripčního faktoru (hITF-2) (Sekv. Id. č. 326-327), lidský gen proteinu TP-1 asociovaného s telomerázou (hTP-1) (Sekv. Id. č. 335-348), lidský gen podjednotky transkripčního faktoru TFIIB 90 kDa (hTFIIB90) (Sekv. Id. č. 363-369), lidský gen FADD-homologní ICE/CED-3 podobné proteázy (Sekv. Id. č. 128-133).

Mutace v DNA syntetických nebo reparačních enzymech mohou také vést k nekontrolovanému buněčnému růstu: lidský gen DNA topoizomerázy II (top2) (Sekv. Id. č. 103-108), lidský gen předpokládané opravy chybného párování/vazebného proteinu (hMSH3) (Sekv. Id. č. 134-147), lidský gen hMSH6 (Sekv. Id. č. 200-203 a 293-297).



Dále jsou uvedeny tumory supresorových genů: lidský gen retinoblastom vazebného proteinu 1 izoforma I (hRBP1)(Sekv. Id. č. 148-156), lidský gen neurofibrominu (NF1) (Sekv. Id. č. 176-181), lidský gen s p53 asociovaný (Sekv. Id. č. 285-292), lidský gen retinoblastom příbuzného proteinu (p107) (Sekv. Id. č. 310-313), lidský gen tumorového supresoru (hLUCA-1) (Sekv. Id. č. 370-377). Mutace v těchto genech mohou vést ke vzniku rakoviny.

Dále jsou uvedeny onkogeny, proto-onkogeny nebo předpokládané onkogeny: lidský germline n-myc gen (Sekv. Id. č. 182-188), lidský n-myc gen (Sekv. Id. č. 189-194), lidský gen can (hCAN) (Sekv. Id. č. 298-300), lidský gen dek (hDEK) (Sekv. Id. č. 307-309), b-raf onkogen (Sekv. Id. č. 170-175), lidský gen DBL (hDBL) proto-onkogen/lidský gen MCF2PO (hMCF2PO) (Sekv. Id. č. 301-306). Ke vzniku rakoviny mohou vést posunové mutace u těchto genů.

Syntéza

Peptidy byly syntetizovány pomocí peptidové syntézy s využitím kontinuálního toku na pevné fázi. Byly použity A-a-Fmoc-aminokyseliny s vhodnou ochranou boční skupiny. Fmoc-aminokyseliny byly aktivovány pro vazbu jako pentafluorfenylestery nebo s využitím buď TBTU, nebo diisopropylkarbodiimidovou aktivací před vazbou. Pro selektivní odstranění Fmoc po každém navázání byl použit 20% piperidin v DMF. Odštěpování od pryskyřice a konečné odstranění ochranných skupin vedlejších řetězců bylo provedeno pomocí 95% TFA obsahující vhodnou zachycující látku. Peptidy byly purifikovány a analyzovány pomocí HPLC chromatografie na reverzní fázi (C18). Peptidy byly identifikovány pomocí hmotnostní elektrosprejové spektroskopie (Finnigan mat SSQ710).

Touto metodou byly syntetizované peptidy použité v *in vitro* studiích T buněčné stimulace.

K syntéze peptidů může být použita jakákoliv metoda známá odborníkovi v oblasti.

Příklady způsobů pro stanovení nových mutovaných posunových peptidů.

V tomto příkladu je pro ilustraci principu použit BAX gen.

V každém z kroků uvedených níže první řádek odpovídá genové sekvenci a druhý řádek aminokyselinové sekvenci.

V krocích 2 až 5 uvedené sekvence představují mutovanou část proteinu.

Krok 1:

Normální BAX gen:

ATG GGG GGG GAG GCA CCC GAG CTG GCC CTG GAC CCG GTG
 M G G E A P E L A L D P V...

Krok2:

Ze sekvence je deletováno 1G

ATG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC CTC
 M G G R H P S W P W T R C L

AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA
 R M R P P R S stop

Krok 3:

Ze sekvence je deletováno 2G

ATG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
 M G G G T R A G P G P G A
 TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
 S G C V H Q E A E R V S Q A
 CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA
 H R G R T G Q stop

Krok 4:

1G je vloženo do genové sekvence

ATG GGG GGG GGA GGC ACC CGA GCT GGC CCT GGA CCC GGT GCC
 M G G G G T R A G P G P G A
 TCA GGA TGC GTC CAC CAA GAA GCT GAG CGA GTG TCT CAA GCG
 S G C V H Q E A E R V S Q A
 CAT CGG GGA CGA ACT GGA CAG TAA
 H R G R T G Q Stop

Krok 5:

2G jsou vložena do genové sekvence

ATG GGG GGG GGG AGG CAC CCG AGC TGG CCC TGG ACC CGG TGC

M G G G R H P S W P W T R C
 CTC AGG ATG CGT CCA CCA AGA AGC TGA
 L R M R P P R S Stop

V dalším příkladu je pro ilustraci principu použit TGF β RII gen.

V každém z kroků uvedených níže první řádek odpovídá genové sekvenci a druhý řádek aminokyselinové sekvenci. V krocích 2 až 5 znázorněné sekvence reprezentují mutovanou část proteinu.

Krok 1:

Normální TGF β RII.

GAA AAA AAA AAG CCT GGT GAG ACT TTC TTC ATG TGT TCC....
 E K K K P G E T F F M C S...

Krok 2:

Z genové sekvence je deletováno 1A

GAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT GTA
 E K K S L V R L S S C V P V
 GCT CTG ATG ACT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG AAT
 A L M S A M T T S S S Q K N
 ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG
 I T P A I L T C C stop

Krok 3:

Z genové sekvence je deletováno 2A

GAA AAA AAA GCC TGG TGA

E K K A W Stop

Krok 4:

Do genové sekvence je vloženo 1A

GAA AAA AAA AAA GCC TGG TGA

E K K K A W Stop

Krok 5:

Do genové sekvence je vloženo 2A

GAA AAA AAA AAA AGC CTG GTG AGA CTT TCT TCA TGT GTT CCT

E K K K S L V R L S S C V P

GTA GCT CTG ATG ACT GCA ATG ACA ACA TCA TCT TCT CAG AAG

V A L M S A M T T S S S Q K

AAT ATA ACA CCA GCA ATC CTG ACT TGT TGC TAG

N I T P A I L T C C Stop

Seznam sekvencíObecné informace platné pro všechny sekvence

Typ sekvence: peptid

Jednotka sekvence: aminokyselina

Topologie: lineární

SEKVENCE ID Č. 1

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

R H P S W P W T R C L R M R P P R S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 2

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

G T R A G P G P G A S G C V H Q E A E R V S Q A H R G R T G

1 5 10 15 20 25 30

Q

SEKVENCE ID Č. 3

DÉLKA SEKVENCE: 32 aminokyselin

G G T R A G P G P G A S G C V H Q E A E R V S Q A H R G R T

1 5 10 15 20 25 30

G Q

SEKVENCE ID Č. 4

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

G R H P S W P W T R C L R M R P P R S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 5

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

I Q D R A G R M G G R H P S W P W T R C L R M R P P R S

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 6

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

I Q D R A G R M G G G R H P S W P W T
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 7

DÉLKA SEKVENCE: 42 aminokyselin

I Q D R A G R M G G G G T R A G P G P G A S G C V H Q E A E
1 5 10 15 20 25 30
R V S Q A H R G R T G Q
 35 40

SEKVENCE ID Č. 8

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

I Q D R A G R M G G G T R A G P G P G
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 9

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

I Q D R A G R M G G R H P S W P W T R C L R
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 10

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

A S G C V H Q E A E R V S Q A H R G R T G Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 11

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

G G T R A G P G P G A S G C V H Q E A E R V
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 12

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

I Q D R A G R M G G G G T R A G P G P G A S
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 13

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

S L V R L S S C V P V A L M S A M T T S S S Q K N I T P A I
1 5 10 15 20 25 30
L T C C

SEKVENCE ID Č. 14

DÉLKA SEKVENCE: 44 aminokyselin

S P K C I M K E K K S L V R L S S C V P V A L M S A M T T S
1 5 10 15 20 25 30
S S Q K N I T P A I L T C C
 35 40

SEKVENCE ID Č. 15

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

P K C I M K E K K K S L V R L S S C V
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 16

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

A L M S A M T T S S S Q K N I T P A I L T C C
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 17

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

S L V R L S S C V P V A L M S A M T T S S S Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 18

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

S P K C I M K E K K S L V R L S S C V P V A
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 19

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

S P K C I M K E K K A W

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 20

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

P K C I M K E K K K A W

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 21

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

A M T T S S S Q K N I T P A I L T C C

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 22

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

T V G R P H I S C

1 5

SEKVENCE ID Č. 23

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

K T V G R P H I S C

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 24

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

K Q W E D P T S P A N V I A L L Q T

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 25

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

Q W E D P T S P A N V I A L L Q T

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 26

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

Q K T I K S T R K K T V G R P H I S C
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 27

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

Q K T I K S T R K K K T V G R P H I S C
 1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 28

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

Q K T I K S T R K K K Q W E D P T S P A N V I A L L Q T
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 29

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

Q K T I K S T R K K Q W E D P T S P A N V I A L L Q T
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 30

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

A A D L Q Q Q F V H F L D C W D V S S I P F T L H L P Q A Q
 1 5 10 15 20 25 30
 D I T T

SEKVENCE ID Č. 31

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

G K D A K E K S S
 1 5

SEKVENCE ID Č. 32

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

G K D A K E K K S S
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 33

DÉLKA SEKVENCE: 42 aminokyselin

G K D A K E K K A A D L Q Q Q F V H F L D C W D V S S I P F

1	5	10	15	20	25	30					
T	L	H	L	P	Q	A	Q	D	I	T	T
		35	40								

SEKVENCE ID Č. 34

DÉLKA SEKVENCE: 41 aminokyselin

G	K	D	A	K	E	K	A	A	D	L	Q	Q	Q	F	V	H	F	L	D	C	W	D	V	S	S	I	P	F	T
1	5	10	15	20	25	30																							
L	H	L	P	Q	A	Q	D	I	T	T																			
		35	40																										

SEKVENCE ID Č. 35

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

F	S	M	K	Q	T	L	M	N	V	K	N	L	K	T	K
1	5	10	15												

SEKVENCE ID Č. 36

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

K	F	S	M	K	Q	T	L	M	N	V	K	N	L	K	T	K
1	5	10	15													

SEKVENCE ID Č. 37

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

V	R	T	S	K	T	R	K	K	F	S	M	K	Q	T	L	M	N	V	K	N	L	K	T	K
1	5	10	15	20	25																			

SEKVENCE ID Č. 38

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

V	R	T	S	K	T	R	K	K	K	F	S	M	K	Q	T	L	M	N	V	K	N	L	K	T	K
1	5	10	15	20	25																				

SEKVENCE ID Č. 39

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

V	R	T	S	K	T	R	K	K	N	F	P
1	5	10									

SEKVENCE ID Č. 40

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

V R T S K T R K N F P

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 41

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

I K K K L L Q F Q K

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 42

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

K I K K K L L Q F Q K

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 43

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

K S R R N Y F N F K N N C Q S R L

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 44

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

S R R N Y F N F K N N C Q S R L

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 45

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

T N L R V I Q K I K K K L L Q F Q K

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 46

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

T N L R V I Q K K I K K K L L Q F Q K

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 47

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

T N L R V I Q K K S R R N Y F N F K N N C Q S R L
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 48

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

T N L R V I Q K S R R N Y F N F K N N C Q S R L
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 49

DÉLKA SEKVENCE: 5 aminokyselin

K I M I T
1 5

SEKVENCE ID Č. 50

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

N I D K I P E K I M I T
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 51

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

N I D K I P E K K I M I T
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 52

DÉLKA SEKVENCE: 5 aminokyselin

I I N A N
1 5

SEKVENCE ID Č. 53

DÉLKA SEKVENCE: 6 aminokyselin

K I I N A N
1 5

SEKVENCE ID Č. 54

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

N D K T V S E K I I N A N

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 55

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

N D K T V S E K K I I N A N

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 56

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

N G L E K E Y L M V N Q K E

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 57

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

S Q T S L L E A K N G L E K E Y L M V N Q K E

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 58

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

S Q T S L L E A K K N G L E K E Y L M V N Q K E

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 59

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

S Q T S L L E A K K M A

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 60

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

S Q T S L L E A K M A

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 61

DÉLKA SEKVENCE: 6 aminokyselin

T L V F P K

1 5

SEKVENCE ID Č. 62

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

K T L V F P K

1 5

SEKVENCE ID Č. 63

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

L K N V E D Q K T L V F P K

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 64

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

L K N V E D Q K K T L V F P K

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 65

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

L K N V E D Q K K H

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 66

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

L K N V E D Q K H

1 5

SEKVENCE ID Č. 67

DÉLKA SEKVENCE: 6 aminokyselin

K K I Q L Y

1 5

SEKVENCE ID Č. 68

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

K K K I Q L Y

1 5

SEKVENCE ID Č. 69

DÉLKA SEKVENCE: 36 aminokyselin

R K R F S Y T E Y L A S I I R F I F S V N R R K E I Q N L S
 1 5 10 15 20 25 30
 S C N F K I
 35

SEKVENCE ID Č. 70

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

L R I V S Y S K K K K I Q L Y
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 71

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

L R I V S Y S K K K K K I Q L Y
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 72

DÉLKA SEKVENCE: 45 aminokyselin

L R I V S Y S K K R K R F S Y T E Y L A S I I R F I F S V N
 1 5 10 15 20 25 30
 R R K E I Q N L S S C N F K I
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 73

DÉLKA SEKVENCE: 44 aminokyselin

L R I V S Y S K R K R F S Y T E Y L A S I I R F I F S V N R
 1 5 10 15 20 25
 30
 R K E I Q N L S S C N F K I
 35 40

SEKVENCE ID Č. 74

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

Q D L P L S S I C Q T I V T I Y W Q
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 75

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

K Q D L P L S S I C Q T I V T I Y W Q
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 76

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

N R T C P F R L F V R R M L Q F T G N K V L D R P
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 77

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

G F V V S V V K K Q D L P L S S I C Q T I V T I Y W Q
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 78

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

G F V V S V V K K K Q D L P L S S I C Q T I V T I Y W Q
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 79

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

G F V V S V V K K N R T C P F R L F V R R M L Q F T G N K V
1 5 10 15 20 25 30
L D R P

SEKVENCE ID Č. 80

DÉLKA SEKVENCE: 33 aminokyselin

G F V V S V V K N R T C P F R L F V R R M L Q F T G N K V L
1 5 10 15 20 25 30
D R P

SEKVENCE ID Č. 81

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

Y R K T K N Q N

1 5

SEKVENCE ID Č. 82

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K Y R K T K N Q N

1 5

SEKVENCE ID Č. 83

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

N T E R P K I R T N

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 84

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

D E T F Y K G K K Y R K T K N Q N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 85

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

D E T F Y K G K K K Y R K T K N Q N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 86

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

D E T F Y K G K K N T E R P K I R T N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 87

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

D E T F Y K G K N T E R P K I R T N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 88

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

L S I N N Y R F Q M K F Y F R F T S H G S P F T S A N F

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 89

DÉLKA SEKVENCE: 29 aminokyselin

K L S I N N Y R F Q M K F Y F R F T S H G S P F T S A N F
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 90

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

N S V S T T T G F R
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 91

DÉLKA SEKVENCE: 37 aminokyselin

N I Q L A A T K K L S I N N Y R F Q M K F Y F R F T S H G S
1 5 10 15 20 25 30
P F T S A N F
35

SEKVENCE ID Č. 92

DÉLKA SEKVENCE: 38 aminokyselin

N I Q L A A T K K K L S I N N Y R F Q M K F Y F R F T S H G
1 5 10 15 20 25 30
S P F T S A N F
35

SEKVENCE ID Č. 93

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

N I Q L A A T K K N S V S T T T G F R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 94

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

N I Q L A A T K N S V S T T T G F R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 95

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

M E H V A P G R M S A S P Q S P T Q
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 96

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

K M E H V A P G R M S A S P Q S P T Q
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 97

DÉLKA SEKVENCE: 59 aminokyselin

K W S T W L Q A E C Q H L H S P Q R S D K P Q Q A G L D Q Q
 1 5 10 15 20 25 30
 H H C F A L D S S P G P R P V F L Q L L G L M G Q G R H D
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 98

DÉLKA SEKVENCE: 58 aminokyselin

W S T W L Q A E C Q H L H S P Q R S D K P Q Q A G L D Q Q H
 1 5 10 15 20 25 30
 H C F A L D S S P G P R P V F L Q L L G L M G Q G R H D
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 99

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

T F S V W A E K M E H V A P G R M S A S P Q S P T Q
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 100

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

T F S V W A E K K M E H V A P G R M S A S P Q S P T Q
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 101

DÉLKA SEKVENCE: 67 aminokyselin

T F S V W A E K K W S T W L Q A E C Q H L H S P Q R S D K P
 1 5 10 15 20 25 30

Q Q A G L D Q Q H H C F A L D S S P G P R P V F L Q L L G L
 35 40 45 50 55 60
 M G Q G R H D
 65

SEKVENCE ID Č. 102

DÉLKA SEKVENCE: 66 aminokyselin

T F S V W A E K W S T W L Q A E C Q H L H S P Q R S D K P Q
 1 5 10 15 20 25 30
 Q A G L D Q Q H H C F A L D S S P G P R P V F L Q L L G L M
 35 40 45 50 55 60
 G Q G R H D
 65

SEKVENCE ID Č. 103

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

H K W L K F C L L R L V K E S F H E
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 104

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

K H K W L K F C L L R L V K E S F H E
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 105

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

K G G K A K G K K H K W L K F C L L R L V K E S F H E
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 106

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

K G G K A K G K K K H K W L K F C L L R L V K E S F H E
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 107

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

K G G K A K G K K N T N G
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 108

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

K G G K A K G K N T N G
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 109

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

V N N F F K K L
 1 5

SEKVENCE ID Č. 110

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K V N N F F K K L
 1 5

SEKVENCE ID Č. 111

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

L S Q G N V K K V N N F F K K L
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 112

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

L S Q G N V K K K V N N F F K K L
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 113

DÉLKA SEKVENCE: 38 aminokyselin

G E K N D L Q L F V M S D R R Y K I Y W T V I L L N P C G N
 1 5 10 15 20 25 30
 L H L K T T S L
 35

SEKVENCE ID Č. 114

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

K G E K N D L Q L F V M S D R R Y K I Y W T V I L L N P C G
 1 5 10 15 20 25 30
 N L H L K T T S L
 35

SEKVENCE ID Č. 115

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

K G K K M I C S Y S
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 116

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

G K K M I C S Y S
 1 5

SEKVENCE ID Č. 117

DÉLKA SEKVENCE: 46 aminokyselin

S S K T F E K K G E K N D L Q L F V M S D R R Y K I Y W T V
 1 5 10 15 20 25 30
 I L L N P C G N L H L K T T S L
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 118

DÉLKA SEKVENCE: 47 aminokyselin

S S K T F E K K K G E K N D L Q L F V M S D R R Y K I Y W T
 1 5 10 15 20 25 30
 V I L L N P C G N L H L K T T S L
 35 30 45

SEKVENCE ID Č. 119

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

S S K T F E K K K G K K M I C S Y S
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 120

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

S S K T F E K K G K K M I C S Y S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 121

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

Q R K P K R A N C V I Q R R A K M

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 122

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

K Q R K P K R A N C V I Q R R A K M

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 123

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

N K E N Q K E Q T A L L Y R G G Q R C R C V C L R F

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 124

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

P D Y Q P P A K K Q R K P K R A N C V I Q R R A K M

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 125

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

P D Y Q P P A K K K Q R K P K R A N C V I Q R R A K M

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 126

DÉLKA SEKVENCE: 35 aminokyselin

P D Y Q P P A K K N K E N Q K E Q T A L L Y R G G Q R C R C

1 5 10 15 20 25 30

V C L R F

SEKVENCE ID Č. 127

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

P D Y Q P P A K N K E N Q K E Q T A L L Y R G G Q R C R C V
1 5 10 15 20 25 30
C L R F

SEKVENCE ID Č. 128

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

N L S S L L I
1 5

SEKVENCE ID Č. 129

DÉLKA SEKVENCE: 5 aminokyselin

T C L P F
1 5

SEKVENCE ID Č. 130

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

Q P T F T L R K N L S S L L I
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 131

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

Q P T F T L R K K N L S S L L I
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 132

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

Q P T F T L R K K T C L P F
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 133

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

Q P T F T L R K T C L P F

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 134

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

R A T F L L S L W E C S L P Q A R L C L I V S R T G L L V Q
1 5 10 15 20 25 30
S

SEKVENCE ID Č. 135

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

G Q H F Y W H C G S A A C H R R G C V
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 136

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

K E N V R D K K R A T F L L S L W E C S L P Q A R L C L I V
1 5 10 15 20 25 30
S R T G L L V Q S
35

SEKVENCE ID Č. 137

DÉLKA SEKVENCE: 40 aminokyselin

K E N V R D K K K R A T F L L S L W E C S L P Q A R L C L I
1 5 10 15 20 25 30
V S R T G L L V Q S
35 40

SEKVENCE ID Č. 138

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

K E N V R D K K K G Q H F Y W H C G S A A C H R R G C V
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 139

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

K E N V R D K K G Q H F Y W H C G S A A C H R R G C V
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 140

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K S
 1 5 10 15 20 25 30
 L I L S P S F T K
 35

SEKVENCE ID Č. 141

DÉLKA SEKVENCE: 40 aminokyselin

K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W I Q A Q Q N K
 1 5 10 15 20 25 30
 S L I L S P S F T K
 35 40

SEKVENCE ID Č. 142

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

K L L T P G G E L P H G I L G Q
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 143

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

L L T P G G E L P H G I L G Q
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 144

DÉLKA SEKVENCE: 47 aminokyselin

P P V C E L E K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N W
 1 5 10 15 20 25 30
 I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 145

DÉLKA SEKVENCE: 48 aminokyselin

P P V C E L E K K I T H T R W G I T T W D S W S V R M K A N
 1 5 10 15 20 25 30
 W I Q A Q Q N K S L I L S P S F T K
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 146

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

P P V C E L E K K L L T P G G E L P H G I L G Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 147

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

P P V C E L E K L L T P G G E L P H G I L G Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 148

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

S L K D E L E K M K I
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 149

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

S L K D E L E K K M K I
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 150

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

L G Q S S P E K K N K N
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 151

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

L G Q S S P E K N K N
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 152

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S E E
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 153

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

E P K V K E E K K T

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 154

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

E P K V K E E K K K T

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 155

DÉLKA SEKVENCE: 32 aminokyselin

E P K V K E E K K R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S

1 5 10 15 20 25 30

E E

SEKVENCE ID Č. 156

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

E P K V K E E K R L R R I N G R G S Q I R S R N A F N R S E

1 5 10 15 20 25 30

E

SEKVENCE ID Č. 157

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

T F R Y K G K Q H P F F S T

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 158

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

G P N A P E E K N H

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 159

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

G P N A P E E K K N H

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 160

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

G P N A P E E K K T F R Y K G K Q H P F F S T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 161

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

G P N A P E E K T F R Y K G K Q H P F F S T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 162

DÉLKA SEKVENCE: 6 aminokyselin

M Q N T C V
1 5

SEKVENCE ID Č. 163

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

K M Q N T C V
1 5

SEKVENCE ID Č. 164

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K C K I R V F S K
1 5

SEKVENCE ID Č. 165

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

C K I R V F S K
1 5

SEKVENCE ID Č. 166

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

F F K R T V Q K M Q N T C V
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 167

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

F F K R T V Q K K M Q N T C V
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 168

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

F F K R T V Q K K C K I R V F S K
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 169

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

F F K R T V Q K C K I R V F S K
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 170

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

L P H Y L A H
1 5

SEKVENCE ID Č. 171

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

C L I T W L T N
1 5

SEKVENCE ID Č. 172

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

G S T T G L S A T P L P H Y L A H
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 173

DÉLKA SEKVENCE: 118 aminokyselin

G S T T G L S A T P P L P H Y L A H
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 174

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

G S T T G L S A T P P C L I T W L T N
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 175

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

G S T T G L S A T P C L I T W L T N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 176

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

R F A D K P R P N

1 5

SEKVENCE ID Č. 177

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

D L P T S P D Q T R S G P V H V S V E P

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 178

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

D S A A G C S G T P R F A D K P R P N

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 179

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

D S A A G C S G T P P R F A D K P R P N

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 180

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

D S A A G C S G T P P D L P T S P D Q T R S G P V H V S V E

1 5 10 15 20 25 30

P

SEKVENCE ID Č. 181

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

D S A A G C S G T P D L P T S P D Q T R S G P V H V S V E P

1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 182

DÉLKA SEKVENCE: 53 aminokyselin

A H P E T P A Q N R L R I P C S R R E V R S R A C K P P G A
 1 5 10 15 20 25 30
 Q G S D E R R G K A S P G R D C D V R T G R P
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 183

DÉLKA SEKVENCE: 54 aminokyselin

P A H P E T P A Q N R L R I P C S R R E V R S R A C K P P G
 1 5 10 15 20 25 30
 A Q G S D E R R G K A S P G R D C D V R T G R P
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 184

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

R P T R R H P R R I A S G S P A V G G R
 1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 185

DÉLKA SEKVENCE: 63 aminokyselin

V A I R G H P R P P A H P E T P A Q N R L R I P C S R R E V
 1 5 10 15 20 25 30
 R S R A C K P P G A Q G S D E R R G K A S P G R D C D V R T
 35 40 45 50 55 60
 G R P

SEKVENCE ID Č. 186

DÉLKA SEKVENCE: 64 aminokyselin

V A I R G H P R P P P A H P E T P A Q N R L R I P C S R R E
 1 5 10 15 20 25 30
 V R S R A C K P P G A Q G S D E R R G K A S P G R D C D V R
 35 40 45 50 55 60
 T G R P

SEKVENCE ID Č. 187

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

V A I R G H P R P P R P T R R H P R R I A S G S P A V G G R
 1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 188

DÉLKA SEKVENCE: 29 aminokyselin

V A I R G H P R P R P T R R H P R R I A S G S P A V G G R
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 189

DÉLKA SEKVENCE: 85 aminokyselin

R G R T S G R S L S C C R R P R C R P A V A S R S T A P S P
 1 5 10 15 20 25 30
 R A G S R R C C L R T S C G A A R P R R T R S A C G D W V A
 35 40 45 50 55 60
 S P P T R S S S R T A C G A A S P P A R S W S A P
 65 70 75 80 85

SEKVENCE ID Č. 190

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

G G G H L E E V
 1 5

SEKVENCE ID Č. 191

DÉLKA SEKVENCE: 94 aminokyselin

Y F G G P D S T P R G R T S G R S L S C C R R P R C R P A V
 1 5 10 15 20 25 30
 A S R S T A P S P R A G S R R C C L R T S C G A A R P R R T
 35 40 45 50 55 60
 R S A C G D W V A S P P T R S S S R T A C G A A S P P A R S
 65 70 75 80 85 90
 W S A P

SEKVENCE ID Č. 192

DÉLKA SEKVENCE: 95 aminokyselin

Y F G G P D S T P P R G R T S G R S L S C C R R P R C R P A
 1 5 10 15 20 25 30
 V A S R S T A P S P R A G S R R C C L R T S C G A A R P R R
 35 40 45 50 55 60
 T R S A C G D W V A S P P T R S S S R T A C G A A S P P A R
 65 70 75 80 85 90
 S W S A P
 95

SEKVENCE ID Č. 193

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

Y F G G P D S T P P G G G H L E E V
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 194

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

Y F G G P D S T P G G G H L E E V
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 195

DÉLKA SEKVENCE: 6 aminokyselin

H R V A D P
 1 5

SEKVENCE ID Č. 196

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

L S Q S S E L D P P S S R
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 197

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

L S Q S S E L D P P P S S R
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 198

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

L S Q S S E L D P P H R V A D P

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 199

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

L S Q S S E L D P H R V A D P

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 200

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

V I L L P E D T P P S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 201

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

V I L L P E D T P P P S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 202

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

V I L L P E D T P P L L R A

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 203

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

V I L L P E L D P L L R A

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 204

DÉLKA SEKVENCE: 5 aminokyselin

P S P L P

1 5

SEKVENCE ID Č. 205

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

P L L F H R P C S P S P A L G A T V L A V Y R Y E
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 206

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

L L F H R P C S P S P A L G A T V L A V Y R Y E
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 207

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

A P R P P L G P P S P L P
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 208

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

A P R P P L G P P P S P L P
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 209

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

A P R P P L G P P P L L F H R P C S P S P A L G A T V L A V
1 5 10 15 20 25 30
Y R Y E

SEKVENCE ID Č. 210

DÉLKA SEKVENCE: 33 aminokyselin

A P R P P L G P P L L F H R P C S P S P A L G A T V L A V Y
1 5 10 15 20 25 30
R Y E

SEKVENCE ID Č. 211

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

T Q V L P Q G C S L S L L H T T F P H R Q V P H I L D W
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 212

DÉLKA SEKVENCE: 29 aminokyselin

P T Q V L P Q G C S L S L L H T T F P H R Q V P H I L D W
 1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 213

DÉLKA SEKVENCE: 54 aminokyselin

P L Q S F P K D A A S A F S T P R F P T D K F P T S W T G S
 1 5 10 15 20 25 30
 C P G Q P H G T R A F C Q P G P E F N A F S A C
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 214

DÉLKA SEKVENCE: 53 aminokyselin

L Q S F P K D A A S A F S T P R F P T D K F P T S W T G S C
 1 5 10 15 20 25 30
 P G Q P H G T R A F C Q P G P E F N A F S A C
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 215

DÉLKA SEKVENCE: 38 aminokyselin

P S P R P Q S Q P P T Q V L P Q G C S L S L L H T T F P H R
 1 5 10 15 20 25 30
 Q V P H I L D W
 35

SEKVENCE ID Č. 216

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

P S P R P Q S Q P P P T Q V L P Q G C S L S L L H T T F P H
 1 5 10 15 20 25 30
 R Q V P H I L D W
 35

SEKVENCE ID Č. 217

DÉLKA SEKVENCE: 64 aminokyselin

P S P R P Q S Q P P P L Q S F P K D A A S A F S T P R F P T
 1 5 10 15 20 25 30
 D K F P T S W T G S C P G Q P H G T R A F C Q P G P E F N A
 35 40 45 50 55 60
 F S A C

SEKVENCE ID Č. 218

DÉLKA SEKVENCE: 63 aminokyselin

P S P R P Q S Q P P L Q S F P K D A A S A F S T P R F P T D
 1 5 10 15 20 25 30
 K F P T S W T G S C P G Q P H G T R A F C Q P G P E F N A F
 35 40 45 50 55 60
 S A C

SEKVENCE ID Č. 219

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

T A W P G R R R F T T P E P Y C L C T P L G P W A P R F L W
 1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 220

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

P T A W P G R R R F T T P E P Y C L C T P L G P W A P R F L W
 1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 221

DÉLKA SEKVENCE: 50 aminokyselin

P R P G P A G G A L L P R S L T A F V P H S G H G L P V S S
 1 5 10 15 20 25 30
 G E P A Y T P I P H D V P H G T P P F C
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 222

DÉLKA SEKVENCE: 49 aminokyselin

R P G P A G G A L L P R S L T A F V P H S G H G L P V S S G
 1 5 10 15 20 25 30
 E P A Y T P I P H D V P H G T P P F C
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 223

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

D L P A V P G P P T A W P G R R R F T T P E P Y C L C T P L
 1 5 10 15 20 25 30
 G P W A P R F L W
 35

SEKVENCE ID Č. 224

DÉLKA SEKVENCE: 40 aminokyselin

D L P A V P G P P P T A W P G R R R F T T P E P Y C L C T P
 1 5 10 15 20 25 30
 L G P W A P R F L W
 35 40

SEKVENCE ID Č. 225

DÉLKA SEKVENCE: 59 aminokyselin

D L P A V P G P P P R P G P A G G A L L P R S L T A F V P H
 1 5 10 15 20 25 30
 S G H G L P V S S G E P A Y T P I P H D V P H G T P P F C
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 226

DÉLKA SEKVENCE: 58 aminokyselin

D L P A V P G P P R P G P A G G A L L P R S L T A F V P H S
 1 5 10 15 20 25 30
 G H G L P V S S G E P A Y T P I P H D V P H G T P P F C
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 227

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

Q W G L S W M S

1 5

SEKVENCE ID Č. 228

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

N G D C H G C P E G R Q S L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 229

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

F T M D R V L T P Q W G L S W M S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 230

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

F T M D R V L T P P Q W G L S W M S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 231

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

F T M D R V L T P P N G D C H G C P E G R Q S L

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 232

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

F T M D R V L T P N G D C H G C P E G R Q S L

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 233

DÉLKA SEKVENCE: 115 aminokyselin

H H P A R Q C P H C I M H L Q T Q L I H R N L T G P S Q L T

1 5 10 15 20 25 30

S L H R S P Y Q I A A T P W T T D F A A S F F L N P V T P F

35 40 45 50 55 60

L L C R R C Q G K D V L C T N A R C L S Q T S P S H H K A L

65 70 75 80 85 90

S R T T T Q C M N T T P W L A V R P A K A F P L L
 95 100 105 110 115

SEKVENCE ID Č. 234

DÉLKA SEKVENCE: 116 aminokyselin

P H H P A R Q C P H C I M H L Q T Q L I H R N L T G P S Q L
 1 5 10 15 20 25 30
 T S L H R S P Y Q I A A T P W T T D F A A S F F L N P V T P
 35 40 45 50 55 60
 F L L C R R C Q G K D V L C T N A R C L S Q T S P S H H K A
 65 70 75 80 85 90
 L S R T T T Q C M N T T P W L A V R P A K A F P L L
 95 100 105 110 115

SEKVENCE ID Č. 235

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

H T I Q H A S V P T A S C I S K L N S Y T E N
 1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 236

DÉLKA SEKVENCE: 126 aminokyselin

P Q V G M R P S N P P H H P A R Q C P H C I M H L Q T Q L I
 1 5 10 15 20 25 30
 H R N L T G P S Q L T S L H R S P Y Q I A A T P W T T D F A
 35 40 45 50 55 60
 A S F F L N P V T P F L L C R R C Q G K D V L C T N A R C L
 65 70 75 80 85 90
 S Q T S P S H H K A L S R T T T Q C M N T T P W L A V R P A
 95 100 105 110 115 120
 K A F P L L
 125

SEKVENCE ID Č. 237

DÉLKA SEKVENCE: 127 aminokyselin

P Q V G M R P S N P P P H H P A R Q C P H C I M H L Q T Q L
 1 5 10 15 20 25 30
 I H R N L T G P S Q L T S L H R S P Y Q I A A T P W T T D F

20-87

23.02.01

35 40 45 50 55 60
A A S F F L N P V T P F L L C R R C Q G K D V L C T N A R C
65 70 75 80 85 90
L S Q T S P S H H K A L S R T T T Q C M N T T P W L A V R P
95 100 105 110 115 120
A K A F P L L
125

SEKVENCE ID Č. 238

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

P Q V G M R P S N P P H T I Q H A S V P T A S C I S K L N S
1 5 10 15 20 25 30
Y T E N

SEKVENCE ID Č. 239

DÉLKA SEKVENCE: 33 aminokyselin

P Q V G M R P S N P H T I Q H A S V P T A S C I S K L N S Y
1 5 10 15 20 25 30
T E N

SEKVENCE ID Č. 240

DÉLKA SEKVENCE: 51 aminokyselin

W A A R S W C E R R A A A V A P L A P W A W G C P A G C T P
1 5 10 15 20 25 30
P V A A R A C A A T R P E G W R S P C T H
35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 241

DÉLKA SEKVENCE: 52 aminokyselin

P W A A R S W C E R R A A A V A P L A P W A W G C P A G C T
1 5 10 15 20 25 30
P P V A A R A C A A T R P E G W R S P C T H
35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 242

DÉLKA SEKVENCE: 74 aminokyselin

R G L R G A G A R G G L R L L R H L R P G L G D A L R G V H
 1 5 10 15 20 25 30
 P P L R L G P A L L P A P R G G E A P A H T D A R A R R V H
 35 40 45 50 55 60
 G A G G D R G H P G P A A L
 65 70

SEKVENCE ID Č. 243

DÉLKA SEKVENCE: 61 aminokyselin

E E K L A R C R P P W A A R S W C E R R A A A V A P L A P W
 1 5 10 15 20 25 30
 A W G C P A G C T P P V A A R A C A A T R P E G W R S P C T H
 35 40 45 50 55 60

SEKVENCE ID Č. 244

DÉLKA SEKVENCE: 62 aminokyselin

E E K L A R C R P P P W A A R S W C E R R A A A V A P L A P
 1 5 10 15 20 25 30
 W A W G C P A G C T P P V A A R A C A A T R P E G W R S P C T H
 35 40 45 50 55 60

SEKVENCE ID Č. 245

DÉLKA SEKVENCE: 84 aminokyselin

E E K L A R C R P P R G L R G A G A R G G L R L L R H L R P
 1 5 10 15 20 25 30
 G L G D A L R G V H P P L R L G P A L L P A P R G G E A P A
 35 40 45 50 55 60
 H T D A R A R R V H G A G G D R G H P G P A A L
 65 70 75 80

SEKVENCE ID Č. 246

DÉLKA SEKVENCE: 83 aminokyselin

E E K L A R C R P R G L R G A G A R G G L R L L R H L R P G
 1 5 10 15 20 25 30
 L G D A L R G V H P P L R L G P A L L P A P R G G E A P A H

35 40 45 50
T D A R A R R V H G A G G D R G H P G P A A L
65 70 75 80

SEKVENCE ID Č. 247

DÉLKA SEKVENCE: 163 aminokyselin

Q P P V S P R P R R P G R P R A P P P P Q P M V S P R R R T
1 5 10 15 20 25 30
T G P P W R P P P L Q S T M S P P P Q A L H Q A Q L L L W C
35 40 45 50 55 60
T T A P L P G L P Q P Q P A R A L H S Q F P A T T L I L L P
65 70 75 80 85 90
P L P A I A P R L M P V A L T I A R Y L L S P P P I T A L L
95 100 105 110 115 120
P S C L L G S L S F S C L F T F Q T S S L I P L W K I P A P
125 130 135 140 145 150
T T T K S C R E T F L K W
155 160

SEKVENCE ID Č. 248

DÉLKA SEKVENCE: 85 aminokyselin

S P G C H L G P G D Q A A P G L H R P P S P W C H L G A G Q
1 5 10 15 20 25 30
Q A R L G V H R P S S P Q C H L G L R L C I R L S F Y S G A
35 40 45 50 55 60
Q R H L C Q G Y H N P S Q Q E H S I L N S Q P P L
65 70 75 80 85

SEKVENCE ID Č. 249

DÉLKA SEKVENCE: 172 aminokyselin

K P A P G S T A P Q P P V S P R P R R P G R P R A P P P P Q
1 5 10 15 20 25 30
P M V S P R R R T T G P P W R P P P L Q S T M S P P P Q A L
35 40 45 50 55 60
H Q A Q L L L W C T T A P L P G L P Q P Q P A R A L H S Q F

65	70	75	80	85	90
P A T T L I L L P P L P A I A P R L M P V A L T I A R Y L L					
95	100	105	110	115	120
S P P P I T A L L P S C L L G S L S F S C L F T F Q T S S L					
125	130	135	140	145	150
I P L W K I P A P T T T K S C R E T F L K W					
155	160	165	170		

SEKVENCE ID Č. 250

DÉLKA SEKVENCE: 173 aminokyselin

K P A P G S T A P P Q P P V S P R P R R P G R P R A P P P P					
1	5	10	15	20	25
Q P M V S P R R R T T G P P W R P P P L Q S T M S P P P Q A					
35	40	45	50	55	60
L H Q A Q L L L W C T T A P L P G L P Q P Q P A R A L H S Q					
65	70	75	80	85	90
F P A T T L I L L P P L P A I A P R L M P V A L T I A R Y L					
95	100	105	110	115	120
L S P P P I T A L L P S C L L G S L S F S C L F T F Q T S S					
125	130	135	140	145	150
L I P L W K I P A P T T T K S C R E T F L K W					
155	160	165	170		

SEKVENCE ID Č. 251

DÉLKA SEKVENCE: 65 aminokyselin

K P A P G S T A P P S P G C H L G P G D Q A A P G L H R P P					
1	5	10	15	20	25
S P W C H L G A G Q Q A R L G V H R P S S P Q C H L G L R L					
35	40	45	50	55	60
C I R L S F Y S G A Q R H L C Q G Y H N P S Q Q E H S I L N					
S Q P P L					
65					

SEKVENCE ID Č. 252

DÉLKA SEKVENCE: 94 aminokyselin

K P A P G S T A P S P G C H L G P G D Q A A P G L H R P P S

1 5 10 15 20 25 30
P W C H L G A G Q Q A R L G V H R P S S P Q C H L G L R L C
35 40 45 50 55 60
I R L S F Y S G A Q R H L C Q G Y H N P S Q Q E H S I L N S
65 70 75 80 85 90
Q P P L

SEKVENCE ID Č. 253

DÉLKA SEKVENCE: 113 aminokyselin

Q P M V S P R R R T T G P P W R P P P L Q S T M S P P P Q A
1 5 10 15 20 25 30
L H Q A Q L L L W C T T A P L P G L P Q P Q P A R A L H S Q
35 40 45 50 55 60
F P A T T L I L L P P L P A I A P R L M P V A L T I A R Y L
65 70 75 80 85 90
L S P P P I T A L L P S C L L G S L S F S C L F T F Q T S S
L I P L W K I P A P T T T K S C R E T F L K W
95 100 105 110

SEKVENCE ID Č. 254

DÉLKA SEKVENCE: 65 aminokyselin

S P W C H L G A G Q Q A R L G V H R P S S P Q C H L G L R L
1 5 10 15 20 25 30
C I R L S F Y S G A Q R H L C Q G Y H N P S Q Q E H S I L N
35 40 45 50 55 60
S Q P P L
65

SEKVENCE ID Č. 255

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

R P P P G S T A P Q P M V S P R R R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 256

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

R P P P G S T A P P Q P M V S P R R R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 257

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

R P P P G S T A P P S P W C H L G A
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 258

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

R P P P G S T A P S P W C H L G A
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 259

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

R P R A P P P P S P W C H L
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 260

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

R P R A P P P P P S P W C
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 261

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

R P R A P P P P A H G V T S A P
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 262

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

R P R A P P P P P A H G V
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 263

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

A P G L H R P P Q P M V S P
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 264

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

A A P G L H R P Q P M V S P R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 265

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

P G L H R P P P A H G V T
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 266

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

A P G L H R P P A H G V T S
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 267

DÉLKA SEKVENCE: 21 aminokyselin

V D R P Q H T E W L S W S N L Y R I R H Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 268

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

H Y L C T D V A P R
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 269

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

H Y L C T D V A P P R
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 270

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

H Y L C T D V A P P V D R P Q H T E W L S W S N L Y R I R H

1 5 10 15 20 25 30
Q

SEKVENCE ID Č. 271

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

H Y L C T D V A P V D R P Q H T E W L S W S N L Y R I R H Q
1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 272

DÉLKA SEKVENCE: 108 aminokyselin

S A Y L S P L G T T W L R T C A C R L P R P A A S C L C T T
1 5 10 15 20 25 30
P S L L W P R R T C P A G S P R A T S S P W R M P A P K S C
 35 40 45 50 55 60
C T T G L A F T S P I G L G W R S A T A S G Y A R I W P V L
 65 70 75 80 85 90
S L T C Q S W S T S L P S T A V T W
 95 100 105

SEKVENCE ID Č. 273

DÉLKA SEKVENCE: 109 aminokyselin

P S A Y L S P L G T T W L R T C A C R L P R P A A S C L C T
1 5 10 15 20 25 30
T P S L L W P R R T C P A G S P R A T S S P W R M P A P K S
 35 40 45 50 55 60
C C T T G L A F T S P I G L G W R S A T A S G Y A R I W P V
 65 70 75 80 85 90
L S L T C Q S W S T S L P S T A V T W
 95 100 105

SEKVENCE ID Č. 274

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

P A P I F L L W G P L G
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 275

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

A P I F L L W G P L G

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 276

DÉLKA SEKVENCE: 117 aminokyselin

L	P	A	R	A	P	G	P	P	S	A	Y	L	S	P	L	G	T	T	W	L	R	T	C	A	C	R	L	P	R
1					5								10																
P	A	A	S	C	L	C	T	T	P	S	L	L	W	P	R	R	T	C	P	A	G	S	P	R	A	T	S	S	P
					</																								

SEKVENCE ID Č. 280

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

D L E H H G G V T R H R H R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 281

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

L V S D Y S M T P R P

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 282

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

L V S D Y S M T P P R P

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 283

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

L V S D Y S M T P P D L E H H G G V T R H R H R

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 284

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

L V S D Y S M T P D L E H H G G V T R H R H R

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 285

DÉLKA SEKVENCE: 51 aminokyselin

F H H I A T D V G P F V R I G F L K I K G K I K G K S L R K

1 5 10 15 20 25 30

P N W K T Q H K L K R A L M F L I V K K L

35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 286

DÉLKA SEKVENCE: 52 aminokyselin

seq id no 286;

P F H H I A T D V G P F V R I G F L K I K G K I K G K S L R

1 5 10 15 20 25 30

K P N W K T Q H K L K R A L M F L I V K K L
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 287

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

P S I T L Q Q M L A P S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 288

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

S I T L Q Q M L A P S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 289

DÉLKA SEKVENCE: 60 aminokyselin

T S C N E M N P P F H H I A T D V G P F V R I G F L K I K G
 1 5 10 15 20 25 30
 K I K G K S L R K P N W K T Q H K L K R A L M F L I V K K L
 35 40 45 50 55 60

SEKVENCE ID Č. 290

DÉLKA SEKVENCE: 61 aminokyselin

T S C N E M N P P P F H H I A T D V G P F V R I G F L K I K
 1 5 10 15 20 25 30
 G K I K G K S L R K P N W K T Q H K L K R A L M F L I V K K
 35 40 45 50 55 60

L

SEKVENCE ID Č. 291

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

T S C N E M N P P S I T L Q Q M L A P S

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 292

DÉLKA SEKVENCE: 21 aminokyselin

T S C N E M N P P P S I T L Q Q M L A P S

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 293

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

L E M I L F L M T F

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 294

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

H P C I T K T F L E M I L F L M T F

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 295

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

H P C I T K T F F L E M I L F L M T F

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 296

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

H P C I T K T F F W R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 297

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

H P C I T K T F W R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 298

DÉLKA SEKVENCE: 22 aminokyselin

L M F E H S Q M R L N S K N A H L P I I S F

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 299

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

E Y G S I I A F L M F E H S Q M R L N S K N A H L P I I S F

1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 300

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

E Y G S I I A F F L M F E H S Q M R L N S K N A H L P I I S
1 5 10 15 20 25 30
F

SEKVENCE ID Č. 301

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 302

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

F H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 303

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

V T S G T P F F H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 304

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

V T S G T P F F F H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 305

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

V T S G T P F F F I
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 306

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

V T S G T P F F I
1 5

SEKVENCE ID Č. 307

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

C E I E R I H F F F

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 308

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

C E I E R I H F F S K

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 309

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

C E I E R I H F S K

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 310

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

F R Y I S K S I

1 5

SEKVENCE ID Č. 311

DÉLKA SEKVENCE: 7 aminokyselin

R Y I S K S I

1 5

SEKVENCE ID Č. 312

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

F K K Y E P I F F R Y I S K S I

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 313

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

F K K Y E P I F R Y I S K S I

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 314

DÉLKA SEKVENCE: 56 aminokyselin

```

F P D S D Q P G P L Y P L D P S C L I S S A S N P Q E L S D
1      5      10      15      20      25      30
C H Y I H L A F G F S N W R S C P V L P G H C G V Q
      35      40      45      50      55

```

SEKVENCE ID Č. 315

DÉLKA SEKVENCE: 55 aminokyselin

```

P D S D Q P G P L Y P L D P S C L I S S A S N P Q E L S D C
1      5      10      15      20      25      30
H Y I H L A F G F S N W R S C P V L P G H C G V Q
      35      40      45      50      55

```

SEKVENCE ID Č. 316

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

```

L N M F A S V F S
1      5

```

SEKVENCE ID Č. 317

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

```

L N M F A S V F F S
1      5      10      15

```

SEKVENCE ID Č. 318

DÉLKA SEKVENCE: 64 aminokyselin

```

L N M F A S V F F P D S D Q P G P L Y P L D P S C L I S S A
1      5      10      15      20      25      30
S N P Q E L S D C H Y I H L A F G F S N W R S C P V L P G H
      35      40      45      50      55      60
C G V Q

```

SEKVENCE ID Č. 319

DÉLKA SEKVENCE: 63 aminokyselin

L N M F A S V F P D S D Q P G P L Y P L D P S C L I S S A S
 1 5 10 15 20 25 30
 N P Q E L S D C H Y I H L A F G F S N W R S C P V L P G H C
 35 40 45 50 55 60
 G V Q

SEKVENCE ID Č. 320

DÉLKA SEKVENCE: 63 aminokyselin

A M E E T V V V A V A T V E T E V E A M E E T G V V A A M E
 1 5 10 15 20 25 30
 E T E V G A T E E T E V A M E A K W E E E T T T E M I S A T
 35 40 45 50 55 60
 D H T

SEKVENCE ID Č. 321

DÉLKA SEKVENCE: 55 aminokyselin

L W V R P W L W E W L R W R P K W R L W R R Q E W W R L W R
 1 5 10 15 20 25 30
 R P R W G L R R R P R W L W R E N G R K K R L Q K
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 322

DÉLKA SEKVENCE: 71 aminokyselin

Y G G D R S R G A M E E T V V V A V A T V E T E V E A M E E
 1 5 10 15 20 25 30
 T G V V A A M E E T E V G A T E E T E V A M E A K W E E E T
 35 40 45 50 55 60
 T T E M I S A T D H T
 65 70

SEKVENCE ID Č. 323

DÉLKA SEKVENCE: 72 aminokyselin

Y G G D R S R G G A M E E T V V V A V A T V E T E V E A M E

100
54

28.02.01

1	5	10	15	20	25	30																						
E	T	G	V	V	A	M	E	E	T	E	V	G	A	T	E	E	T	E	V	A	M	E	A	K	W	E	E	E
		35		40		45		50		55		60																
T	T	T	E	M	I	S	A	T	D	H	T																	
		65						70																				

SEKVENCE ID Č. 324

DÉLKA SEKVENCE: 64 aminokyselin

Y	G	G	D	R	S	R	G	G	L	W	V	R	P	W	L	W	E	W	L	R	W	E	P	K	W	R	L	W	R
1		5				10			15				20			25			30										
R	Q	E	W	W	R	L	W	R	R	P	R	W	G	L	R	R	R	P	R	W	L	W	R	E	N	G	R	K	K
			35			40			45				50			55			60										
R	L	Q	K																										

SEKVENCE ID Č. 325

DÉLKA SEKVENCE: 63 aminokyselin

Y	G	G	D	R	S	R	G	L	W	V	R	P	W	L	W	E	W	L	R	W	E	P	K	W	R	L	W	R	R
1		5				10			15				20			25			30										
Q	E	W	W	R	L	W	R	R	P	R	W	G	L	R	R	R	P	R	W	L	W	R	E	N	G	R	K	K	R
			35			40			45				50			55			60										
L	Q	K																											

SEKVENCE ID Č. 326

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

E	F	G	G	G	R	R	Q	K
1		5						

SEKVENCE ID Č. 327

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

E	F	G	G	R	R	Q	K
1		5					

SEKVENCE ID Č. 328

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

28.02.01

R R A K G G G A G A S N P R Q
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 329

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

G R R A K G G G A G A S N P R Q
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 330

DÉLKA SEKVENCE: 21 aminokyselin

D V G L R E G A L E L P T R G N K R N V A
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 331

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

M R G G G G V G G R R A K G G G A G A S N P R Q
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 332

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

M R G G G G V G G G R R A K G G G A G A S N P R Q
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 333

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

M R G G G G V G G D V G L R E G A L E L P T R G N K R N V A
1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 334

DÉLKA SEKVENCE: 29 aminokyselin

M R G G G G V G D V G L R E G A L E L P T R G N K R N V A
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 335

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

V W Q L A G P M L A G W R S L G S W F C R M Y G I
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 336

DÉLKA SEKVENCE: 46 aminokyselin

C G S W P A L C W R A G G V W A V G S A G C M E Y D P E A L
1 5 10 15 20 25 30
P A A W G P A A A A T V H P R R
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 337

DÉLKA SEKVENCE: 33 aminokyselin

R R Y P C E W G V W Q L A G P M L A G W R S L G S W F C R M
1 5 10 15 20 25 30
Y G I

SEKVENCE ID Č. 338

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

R R Y P C E W G G V W Q L A G P M L A G W R S L G S W F C R
1 5 10 15 20 25 30
M Y G I

SEKVENCE ID Č. 339

DÉLKA SEKVENCE: 55 aminokyselin

R R Y P C E W G G C G S W P A L C W R A G G V W A V G S A G
1 5 10 15 20 25 30
C M E Y D P E A L P A A W G P A A A A T V H P R R
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 340

DÉLKA SEKVENCE: 54 aminokyselin

R R Y P C E W G C G S W P A L C W R A G G V W A V G S A G C
1 5 10 15 20 25 30
M E Y D P E A L P A A W G P A A A A T V H P R R
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 341

DÉLKA SEKVENCE: 43 aminokyselin

L W L W A G W T V W W S C G P G E K G H G W P S L P T M A L
1 5 10 15 20 25 30

L L L R F S C M R V A S Y

35

40

SEKVENCE ID Č. 342

DÉLKA SEKVENCE: 44 aminokyselin

G L W L W A G W T V W W S C G P G E K G H G W P S L P T M A

1 5 10 15 20 25 30

L L L L R F S C M R V A S Y

35

40

SEKVENCE ID Č. 343

DÉLKA SEKVENCE: 84 aminokyselin

G C G C G P A G Q Y G G A V G L A R R G T A G C L P C P P W

1 5 10 15 20 25 30

L C C C C A F P A C G L P G T D G W R G W Q G S G C V R V S

35 40 45 50 55 60

G S A P W A P G F P F S P P C P L C G T Q P R W

65 70 75 80

SEKVENCE ID Č. 344

DÉLKA SEKVENCE: 83 aminokyselin

C G C G P A G Q Y G G A V G L A R R G T A G C L P C P P W L

1 5 10 15 20 25 30

C C C C A F P A C G L P G T D G W R G W Q G S G C V R V S G

35 40 45 50 55 60

S A P W A P G F P F S P P C P L C G T Q P R W

65 70 75 80

SEKVENCE ID Č. 345

DÉLKA SEKVENCE: 51 aminokyselin

L A F N V P G G L W L W A G W T V W W S C G P G E K G H G W

1 5 10 15 20 25 30

P S L P T M A L L L L R F S C M R V A S Y

35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 346

DÉLKA SEKVENCE: 52 aminokyselin

L A F N V P G G G L W L W A G W T V W W S C G P G E K G H G
 1 5 10 15 20 25 30
 W P S L P T M A L L L L R F S C M R V A S Y
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 347

DÉLKA SEKVENCE: 92 aminokyselin

L A F N V P G G G C G C G P A G Q Y G G A V G L A R R G T A
 1 5 10 15 20 25 30
 G C L P C P P W L C C C C A F P A C G L P G T D G W R G W Q
 35 40 45 50 55 60
 G S G C V R V S G S A P W A P G F P F S P P C P L C G T Q P
 65 70 75 80 85 90
 R W

SEKVENCE ID Č. 348

DÉLKA SEKVENCE: 91 aminokyselin

L A F N V P G G C G C G P A G Q Y G G A V G L A R R G T A G
 1 5 10 15 20 25 30
 C L P C P P W L C C C C A F P A C G L P G T D G W R G W Q G
 35 40 45 50 55 60
 S G C V R V S G S A P W A P G F P F S P P C P L C G T Q P R
 65 70 75 80 85 90
 W

SEKVENCE ID Č. 349

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

P P M P M P G Q R E A P G R Q E A
 1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 350

101

28.02.01

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

G P P M P M P G Q R E A P G R Q E A

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 351

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

G H Q C Q C Q G K G R H R A D R R P D T A Q E E

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 352

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

H Q C Q C Q G K G R H R A D R R P D T A Q E E

1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 353

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

G G H S Y G G G P P M P M P G Q R E A P G R Q E A

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 354

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

G G H S Y G G G G P P M P M P G Q R E A P G R Q E A

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 355

DÉLKA SEKVENCE: 32 aminokyselin

G G H S Y G G G G H Q C Q C Q G K G R H R A D R R P D T A Q

1 5 10 15 20 25 30

E E

SEKVENCE ID Č. 356

DÉLKA SEKVENCE: 31 aminokyselin

G G H S Y G G G H Q C Q C Q G K G R H R A D R R P D T A Q E

1 5 10 15 20 25 30

E

SEKVENCE ID Č. 357

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

A P C P Q S S G G G
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 358

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

L P A P S Q A A A D E L D R R P G
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 359

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

T K V R L I R G A P C P Q S S G G G
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 360

DÉLKA SEKVENCE: xx aminokyselin

TKVRLIRGGAPCPQSSGGG
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 361

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

T K V R L I R G G L P A P S Q A A A D E L D R R P G
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 362

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

T K V R L I R G L P A P S Q A A A D E L D R R P G
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 363

DÉLKA SEKVENCE: 45 aminokyselin

C S L A K D G S T E D T V S S L C G E E D T E D E E L E A A
1 5 10 15 20 25 30
A S H L N K D L Y R E L L G G
35 40 45

SEKVENCE ID Č. 364

DÉLKA SEKVENCE: 46 aminokyselin

G C S L A K D G S T E D T V S S L C G E E D T E D E E L E A
1 5 10 15 20 25 30
A A S H L N K D L Y R E L L G G
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 365

DÉLKA SEKVENCE: 21 aminokyselin

A A A W Q K M A P P R T P R P A C V A R R
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 366

DÉLKA SEKVENCE: 54 aminokyselin

E N S R P K R G G C S L A K D G S T E D T V S S L C G E E D
1 5 10 15 20 25 30
T E D E E L E A A A S H L N K D L Y R E L L G G
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 367

DÉLKA SEKVENCE: 55 aminokyselin

E N S R P K R G G G C S L A K D G S T E D T V S S L C G E E
1 5 10 15 20 25 30
D T E D E E L E A A A S H L N K D L Y R E L L G G
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 368

DÉLKA SEKVENCE: 30 aminokyselin

E N S R P K R G G A A A W Q K M A P P R T P R P A C V A R R
1 5 10 15 20 25 30

SEKVENCE ID Č. 369

DÉLKA SEKVENCE: 29 aminokyselin

E N S R P K R G A A A W Q K M A P P R T P R P A C V A R R
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 370

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

H C V L A A S G A S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 371

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

G H C V L A A S G A S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 372

DÉLKA SEKVENCE: 28 aminokyselin

G T A S S R P L G L P K P H L H R P V P I R H P S C P K

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 373

DÉLKA SEKVENCE: 27 aminokyselin

T A S S R P L G L P K P H L H R P V P I R H P S C P K

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 374

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

A G T L Q L G G H C V L A A S G A S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 375

DÉLKA SEKVENCE: 19 aminokyselin

A G T L Q L G G G H C V L A A S G A S

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 376

DÉLKA SEKVENCE: 35 aminokyselin

A G T L Q L G G T A S S R P L G L P K P H L H R P V P I R H

1 5 10 15 20 25 30

P S C P K

35

SEKVENCE ID Č. 377

DÉLKA SEKVENCE: 36 aminokyselin

A G T L Q L G G G T A S S R P L G L P K P H L H R P V P I R
 1 5 10 15 20 25 30
 H P S C P K
 35

SEKVENCE ID Č. 378

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

R R T P S T E K R
 1 5

SEKVENCE ID Č. 379

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

R R T P S T E K K R
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 380

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

R R T P S T E K K G R S E C
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 381

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

R R T P S T E K G R S E C
 1 5 10

SEKVENCE ID Č. 382

DÉLKA SEKVENCE: 46 aminokyselin

S T T K C Q S G T A E T Y N S W K V K N L Q L E P R R V T S
 1 5 10 15 20 25 30
 Q M N R Q V K D M T A I L S Q S
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 383

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

V Q P N A S Q A Q Q K P T T H G R
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 384

DÉLKA SEKVENCE: 54 aminokyselin

S S E E I K K K S T T K C Q S G T A E T Y N S W K V K N L Q
1 5 10 15 20 25 30
L E P R R V T S Q M N R Q V K D M T A I L S Q S
 35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 385

DÉLKA SEKVENCE: 55 aminokyselin

S S E E I K K K K S T T K C Q S G T A E T Y N S W K V K N L
1 5 10 15 20 25 30
Q L E P R R V T S Q M N R Q V K D M T A I L S Q S
 35 40 45 50 55

SEKVENCE ID Č. 386

DÉLKA SEKVENCE: 26 aminokyselin

S S E E I K K K K V Q P N A S Q A Q Q K P T T H G R
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 387

DÉLKA SEKVENCE: xx aminokyselin

S S E E I K K K V Q P N A S Q A Q Q K P T T H G R
1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 388

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

N R G W V G A G E
1 5

SEKVENCE ID Č. 389

DÉLKA SEKVENCE: 4 aminokyselin

I E A G

1

SEKVENCE ID Č. 390

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

V H N Y C N M K N R G W V G A G E

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 391

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

V H N Y C N M K K N R G W V G A G E

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 392

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

V H N Y C N M K K I E A G

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 393

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

V H N Y C N M K I E A G

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 394

DÉLKA SEKVENCE: 25 aminokyselin

Q L R C W N T W A K M F F M V F L I I W Q N T M F

1 5 10 15 20 25

SEKVENCE ID Č. 395

DÉLKA SEKVENCE: 33 aminokyselin

V K K D N H K K Q L R C W N T W A K M F F M V F L I I W Q N

1 5 10 15 20 25 30

T M F

SEKVENCE ID Č. 396

DÉLKA SEKVENCE: 34 aminokyselin

V K K D N H K K K Q L R C W N T W A K M F F M V F L I I W Q

1 5 10 15 20 25 30
N T M F

SEKVENCE ID Č. 397

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

V K K D N H K K K N S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 398

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

V K K D N H K K N S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 399

DÉLKA SEKVENCE: 35 aminokyselin

G A E E S G P F N R Q V Q L K V H A S G M G R H L W N C P A

1 5 10 15 20 25 30

F W S E V

35

SEKVENCE ID Č. 400

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

H P S P P P E K R S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 401

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

H P S P P P E K K R S

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 402

DÉLKA SEKVENCE: 44 aminokyselin

H P S P P P E K K G A E E S G P F N R Q V Q L K V H A S G M

1 5 10 15 20 25 30

G R H L W N C P A F W S E V

35

40

SEKVENCE ID Č. 403

DÉLKA SEKVENCE: 43 aminokyselin

H P S P P P E K G A E E S G P F N R Q V Q L K V H A S G M G
1 5 10 15 20 25 30
R H L W N C P A F W S E V
 35 40

SEKVENCE ID Č. 404

DÉLKA SEKVENCE: 39 aminokyselin

M Q V L S K T H M N L F P Q V L L Q M F L R G L K R L L Q D
1 5 10 15 20 25 30
L E K S K K R K L
 35

SEKVENCE ID Č. 405

DÉLKA SEKVENCE: 8 aminokyselin

R C K S A R L I
1 5

SEKVENCE ID Č. 406

DÉLKA SEKVENCE: 48 aminokyselin

V Q T Q P A I K K M Q V L S K T H M N L F P Q V L L Q M F L
1 5 10 15 20 25 30
R G L K R L L Q D L E K S K K R K L
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 407

DÉLKA SEKVENCE: 49 aminokyselin

V Q T Q P A I K K K M Q V L S K T H M N L F P Q V L L Q M F
1 5 10 15 20 25 30
L R G L K R L L Q D L E K S K K R K L
 35 40 45

SEKVENCE ID Č. 408

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

V Q T Q P A I K K R C K S A R L I

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 409

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

V Q T Q P A I K R C K S A R L I

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 410

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

A R S G K K Q K R K L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 411

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

A R S G K K Q K K R K L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 412

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

A R S G K K Q K K E N S F

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 413

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

A R S G K K Q K E N S F

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 414

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

K A S A R S G K S K K R K L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 415

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

K A S A R S G K K S K K R K L
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 416

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

K A S A R S G K K A K K E N S F
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 417

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

K A S A R S G K A K K E N S F
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 418

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 419

DÉLKA SEKVENCE: 23 aminokyselin

V T S G T P F F H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 420

DÉLKA SEKVENCE: 24 aminokyselin

V T S G T P F F F H L N K G R R L G D K I R A T
1 5 10 15 20

SEKVENCE ID Č. 421

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

V T S G T P F F F I
1 5 10

SEKVENCE ID Č. 422

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

V T S G T P F F I

1 5

SEKVENCE ID Č. 423

DÉLKA SEKVENCE: 51 aminokyselin

V T L L Y V N T V T L A P N V N M E S S R N A H S P A T P S

1 5 10 15 20 25 30

A K R K D P D L T W G G F V F F F C Q F H

35 40 45 50

SEKVENCE ID Č. 424

DÉLKA SEKVENCE: 60 aminokyselin

K C R C K P N F F V T L L Y V N T V T L A P N V N M E S S R

1 5 10 15 20 25 30

N A H S P A T P S A K R K D P D L T W G G F V F F F C Q F H

35 40 45 50 65 60

SEKVENCE ID Č. 425

DÉLKA SEKVENCE: 61 aminokyselin

K C R C K P N F F F V T L L Y V N T V T L A P N V N M E S S

1 5 10 15 20 25 30

R N A H S P A T P S A K R K D P D L T W G G F V F F F C Q F

35 40 45 50 65 60

H

SEKVENCE ID Č. 426

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

K C R C K P N F F L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 427

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K C R C K P N F L

1 5

SEKVENCE ID Č. 428

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

S L V R L S S C V

1 5

SEKVENCE ID Č. 429

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

L V K K L K E K K M N W I L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 430

DÉLKA SEKVENCE: 15 aminokyselin

L V K K L K E K K K M N W I L

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 431

DÉLKA SEKVENCE: 10 aminokyselin

L V K K L K E K K R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 432

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

L V K K L K E K R

1 5

SEKVENCE ID Č. 433

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

A A I V K D C C R

1 5

SEKVENCE ID Č. 434

DÉLKA SEKVENCE: 11 aminokyselin

S Q P A S I L G R K L

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 435

DÉLKA SEKVENCE: 12 aminokyselin

S Q P A S I L G K R K L

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 436

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

S Q P A S I L G K A A I V K D C C R

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 437

DÉLKA SEKVENCE: 17 aminokyselin

S Q P A S I L G A A I V K D C C R

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 438

DÉLKA SEKVENCE: 18 aminokyselin

K S L V R L S S C V P V A L M S A M

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 439

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

R L S S C V P V A

1 5

SEKVENCE ID Č. 440

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

V R L S S C V P V

1 5

SEKVENCE ID Č. 441

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

L V R L S S C V P

1 5

SEKVENCE ID Č. 442

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

S C V P V A L M S

1 5

SEKVENCE ID Č. 443

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

S S C V P V A L M

1 5

SEKVENCE ID Č. 444

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

L S S C V P V A L

1 5

SEKVENCE ID Č. 445

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

V P V A L M S A M

1 5

SEKVENCE ID Č. 446

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

C V P V A L M S A

1 5

SEKVENCE ID Č. 447

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K K K S L V R L S

1 5

SEKVENCE ID Č. 448

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

E K K K S L V R L

1 5

SEKVENCE ID Č. 449

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K E K K K S L V R

1 5

SEKVENCE ID Č. 450

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

M K E K K K S L V

1 5

SEKVENCE ID Č. 451

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

I M K E K K K S L

1 5

SEKVENCE ID Č. 452

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

K C I M K E K K A

1 5

SEKVENCE ID Č. 453

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

C I M K E K K A W

1 5

SEKVENCE ID Č. 454

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

C I M K E K K K A

1 5

SEKVENCE ID Č. 455

DÉLKA SEKVENCE: 9 aminokyselin

I M K E K K K A W

1 5

SEKVENCE ID Č. 456

DÉLKA SEKVENCE: 13 aminokyselin

H P S W P W T R C L R M R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 457

DÉLKA SEKVENCE: 14 aminokyselin

R H P S W P W T R C L R M R

1 5 10

SEKVENCE ID Č. 458

DÉLKA SEKVENCE: 16 aminokyselin

G A S G C V H Q E A E R V S Q A

1 5 10 15

SEKVENCE ID Č. 459

DÉLKA SEKVENCE: 20 aminokyselin

N T W A K M F F M V F L I I W Q N T M F

1 5 10 15 20

122
52

28.02.01

PV 2000-9065

původně podané patentové nároky)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Peptid, který

- a) je dlouhý alepoň 8 aminokyselin a je fragmentem mutovaného proteinu vznikajícího na základě posunové mutace v genu rakovinné buňky; a
- e) sestává z alespoň jedné aminokyseliny mutované části proteinové sekvence kódované genem; a
- f) obsahuje 0 až 10 aminokyselin z karboxylového konce normální části proteinové sekvence předcházející aminový konec mutované sekvence a může dále pokračovat ke karboxylovému konci mutované části proteinu, jež je určen novým stop kodonem vzniklým posunovou mutací; a
- g) indukuje buď ve své plné délce, nebo po zpracování antigen předkládajícími buňkami, T buněčnou odpověď.

2. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 8 až 25 aminokyselin.

3. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 9 až 20 aminokyselin.

4. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 9 až 16 aminokyselin.

5. Peptidy podle nároku 1, který obsahuje 8 až 12 aminokyselin.

6. Peptidy podle nároku 1, který obsahuje 20 až 25 aminokyselin.

7. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 9 aminokyselin.

8. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 12 aminokyselin.

9. Peptid podle nároku 1, který obsahuje 13 aminokyselin.

10. Peptid podle nároku 1, který je fragmentem mutovaného proteinu kódovaného posunovou mutací v BAX nebo TGFβRII genu.

11. Peptid podle nároku 1, který je fragmentem mutovaného proteinu kódovaného posunovou mutací v hTGFβ2 genu, DCC genu, BRCA1 genu, BRCA2 genu, hPTP genu, top2 genu, TTK genu, CTCF genu, lidském genu FADD-homologní ICE/CED-3 podobné proteázy, hMSH3 genu, hRBP1 genu, hFMR1 genu, lidském TINUR genu, b-raf onkogenu, NF1 genu, lidském germline n-myc gen, lidském n-myc genu, lidském genu ras inhibitoru, hMSH6 genu, lidském genu karcinomu nazofaryngu EBV BNLF-1, lidském genu regulátoru buněčného cyklu proteinu p300 (E1A vazebný protein), bcl-3 genu, BIGH3, lidském genu transkripčního faktoru ETV1, IGFBP4 genu, lidském MUC1 genu, JAK1 genu, JAK3 genu, lidském Flt4 genu, lidském genu asociovaným s p53, hCAN genu, hDBL proto-onkogen/hMCF2PO genu, hDEK genu, p107 genu, hGPR1 genu, hRBP56 genu, hITF-2 genu, hKiSS-1 genu, hTP-1 genu, hFDF-5 genu, hMTA1 genu, hTFIIB90 genu, hLUCA-1 genu, lidském genu asociovaným s Wilmsovým tumorem (WIT-1), ICERel-III genu, FasL genu, BARD1 genu, hMCF.2 genu, fas genu a lidském DPC4 genu.
12. Peptid podle nároku 1, který je vybrán ze skupiny peptidů s následujícími identifikačními čísla sekvencí: Sekv. Id. č. 1 až 21, Sekv. Id. č. 428, Sekv. Id. č. 438 a Sekv. Id. č. 456 až 458 nebo fragmentů jakéhokoliv z těchto peptidů.
13. Peptid podle nároku 1, který je vybrán ze skupiny peptidů s následujícími identifikačními čísla sekvencí: Sekv. Id. č. 22 až 427, Sekv. Id. č. 429-437, Sekv. Id. č. 439 až 455 a Sekv. Id. č. 459 nebo fragmentů jakéhokoliv z těchto peptidů.
14. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje peptid podle jakéhokoliv výše uvedeného nároku a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.
15. Vakcína proti rakovině, vyznačující se tím, že obsahuje peptid podle jakéhokoliv z nároků 1 až 13 a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.
16. Použití peptidu podle jakéhokoliv z nároků 1 až 13 pro přípravu farmaceutické kompozice pro léčbu nebo prevenci rakoviny.

17. Způsob vakcinace osoby s dispozicí pro rakovinu nebo postižené rakovinou, vyznačující se tím, že sestává z podávání alespoň jednoho peptidu podle nároků 1 až 13 jednou nebo vícekrát v množství dostatečném pro indukci specifické T buněčné imunitní reakce vůči mutovaným proteinům nebo jejich fragmentům kódovaných geny s posunovou mutací.
18. Způsob podle nároku 17, vyznačující se tím, že se množství peptidů pohybuje v rozmezí od 1 mikrogramu do 1 gram a výhodněji v rozmezí od 1 mikrogramu do 1 miligramu pro každé podání.
19. Způsob léčby pacienta postiženého rakovinou, vyznačující se tím, že se pacienti stimulují peptidy podle nároků 1 až 13 *in vivo* nebo *ex vivo*.
20. Způsob podle nároku 19, vyznačující se tím, že množství peptidů se pohybuje v rozmezí od 1 mikrogramu do 1 gram a výhodněji v rozmezí od 1 mikrogramu do 1 miligramu pro každé podání.
21. Farmaceutická kompozice nebo kompozice vakcíny, vyznačující se tím, že obsahuje kombinaci alespoň jednoho peptidu podle nároků 1 až 13 a alespoň jednoho peptidu podle PCT/NO92/00032.
22. Způsob identifikace nových peptidů, které odpovídají fragmentům proteinů vznikajících na základě genu s posunovou mutací, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:
- 1) identifikaci genu v rakovinné buňce citlivého k posunové mutaci, který má repetiční sekvence mononukleosidů o alespoň pěti jednotkách nebo dinukleosidové repetiční sekvence s alespoň čtyřmi jednotkami dinukleosidových bází, a
 - 2) odstranění jedné báze nukleosidového zbytku nebo jedné báze dinukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikace aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon; a/nebo
 - 3) odstranění dvou bází nukleosidového zbytku nebo dvou bází dinukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikaci aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon; a/nebo

- 4) vložení jedné báze nukleosidového zbytku nebo jedné báze dinukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon;
a/nebo
 - 5) vložení dvou bází nukleosidového zbytku nebo dvou bází dinukleosidové jednotky z repetiční sekvence a identifikací aminokyselinové sekvence proteinu kódovaného pozměněnou genovou sekvencí až tak daleko, dokud nezahrnuje nový stop kodon.
23. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že zahrnuje následující kroky:
- 6) stanovení, zda je nový peptid, buď ve své plné délce, nebo jako kratší fragmenty peptidu schopný stimulovat T buňky;
a případně
 - 7) stanovení peptidů obsahujících vložené epitopy pro různé molekuly hlavního histokompatibilního systému HLA I. a nebo II. třídy.
24. Izolovaná DNA sekvence obsahující DNA sekvenci nebo její varianty kódující posunové peptidy podle nároku 1.
25. Izolovaná DNA sekvence kódující peptidy obsahující Sekv. Id. č. 1 až 21, Sekv. Id. č. 428, Sekv. Id. č. 438 a Sekv. Id. č. 456 až 458 nebo jejich varianty.
26. Izolovaná DNA sekvence kódující peptidy Id. č. 22 až 427, Sekv. Id. č. 429 až 437, Sekv. Id. č. 439 až 455 a Sekv. Id. č. 459 nebo jejich varianty.
27. Použití DNA sekvence podle jakéhokoliv z nároků 24 až 26 pro přípravu farmaceutické kompozice pro léčbu a prevenci rakoviny.
28. Způsob léčby osoby s dispozicí k rakovině nebo postižené rakovinou, vyznačující se tím, že se pacienti stimulují pomocí DNA sekvence podle nároků 24 až 26 *in vivo* nebo *ex vivo*.
29. Plazmidový nebo virový vektor obsahující DNA sekvenci podle nároku 24 kódující mutované posunové peptidy.

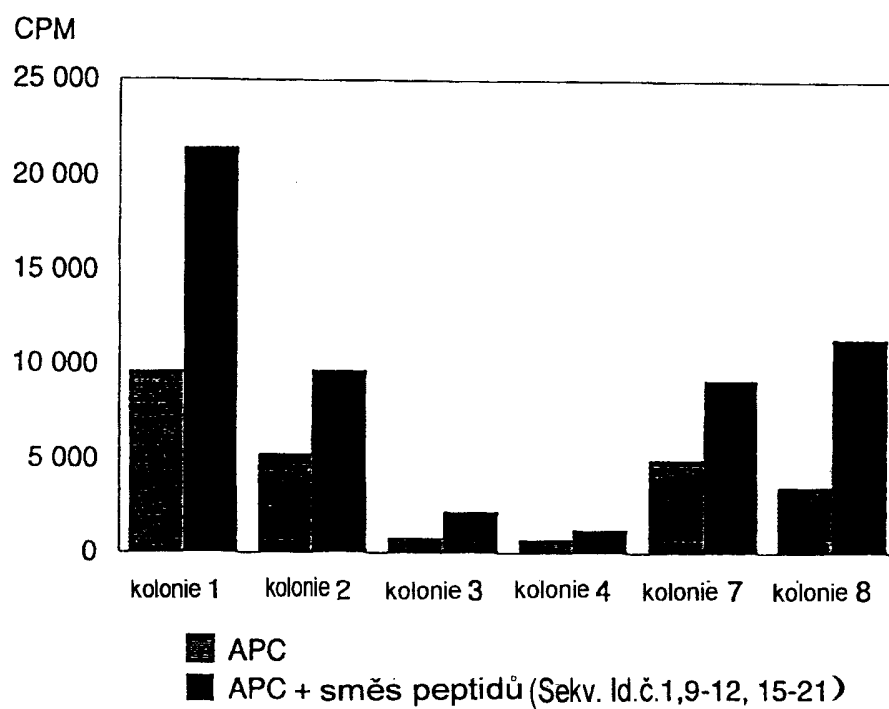
30. Vektor podle nároku 29, kde vektorem je plazmid *E. coli*, Listeria vektor nebo rekombinantní virové vektory, přičemž rekombinantní virové vektory obsahují virus orthopox, canary virus, capripox virus, suipox virus, vaccinia, baculovirus, lidský adenovirus, SV40 nebo hovězí papilloma virus.
31. Použití plazmidových nebo virových vektorů podle nároku 29 pro přípravu farmaceutické kompozice pro léčbu a prevenci rakoviny.

Způsob léčby osoby s dispozicí k rakovině nebo postižené rakovinou, vyznačující se tím, že se tato osoba stimuluje pomocí plazmidových nebo virových vektorů podle nároku 29 *in vivo* nebo *ex vivo*.

28.02.01

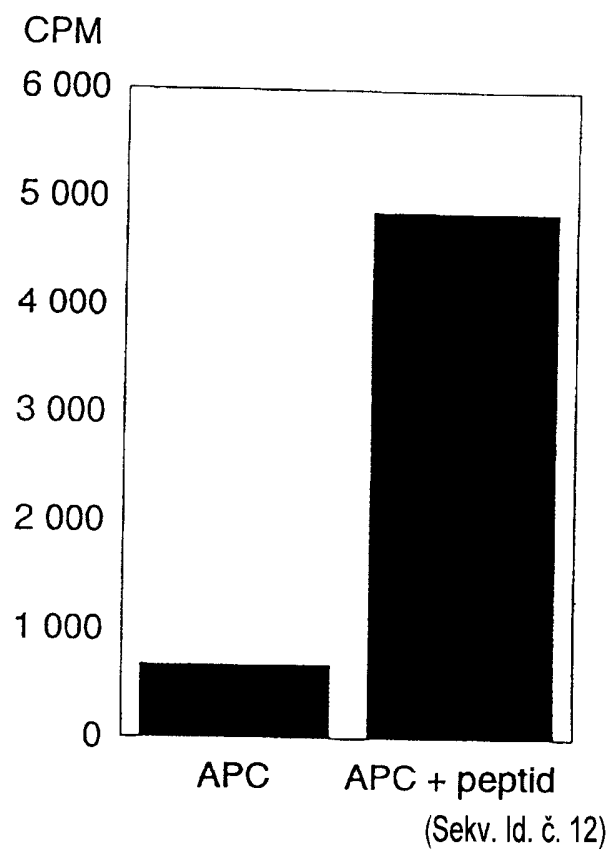
PV 2000-4065

1/14



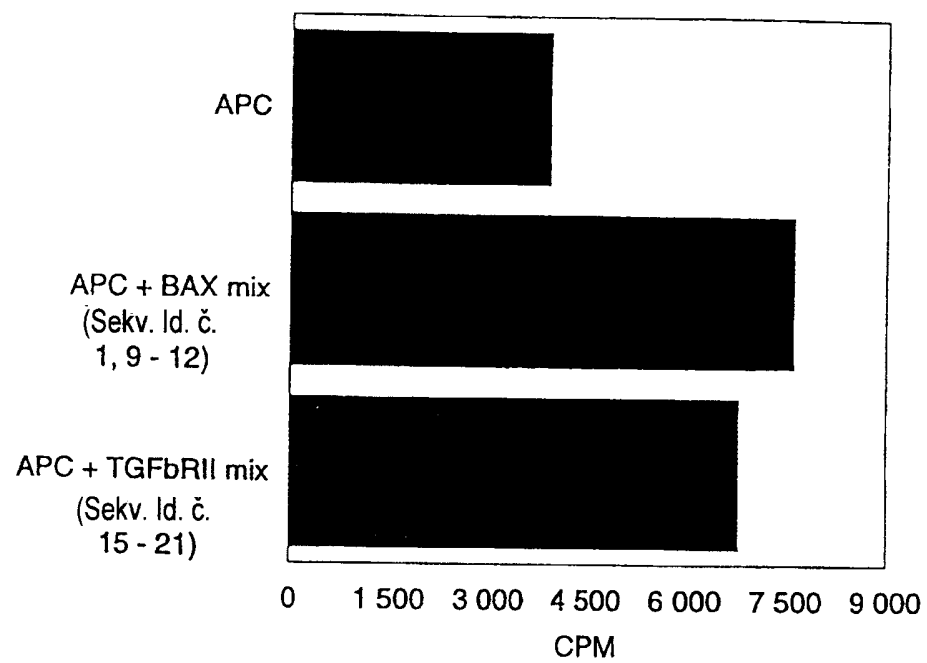
Obr. 1

2/14



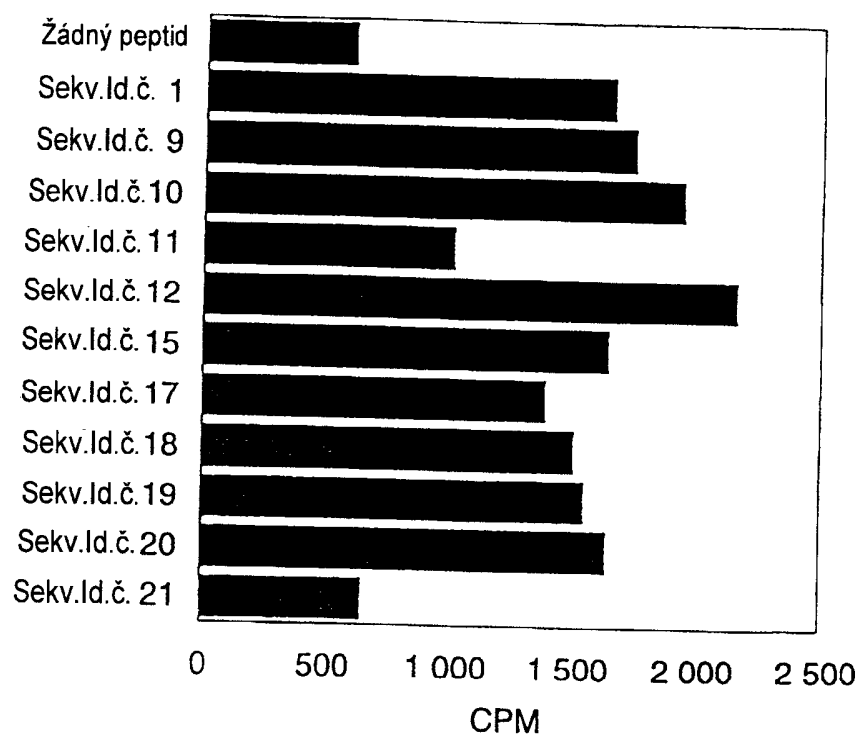
Obr. 2

3/14



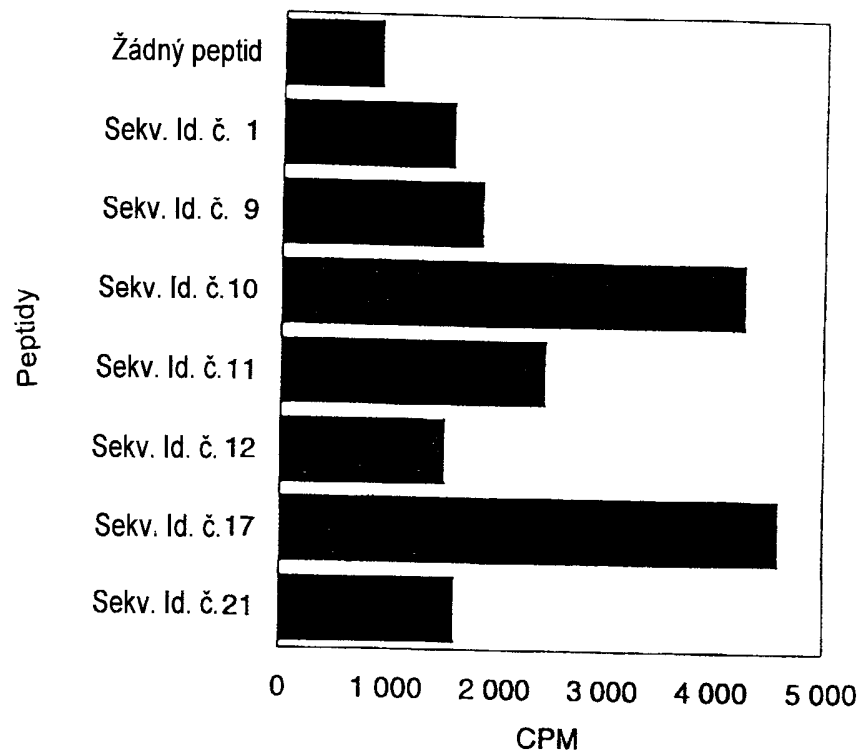
Obr. 3

4/14



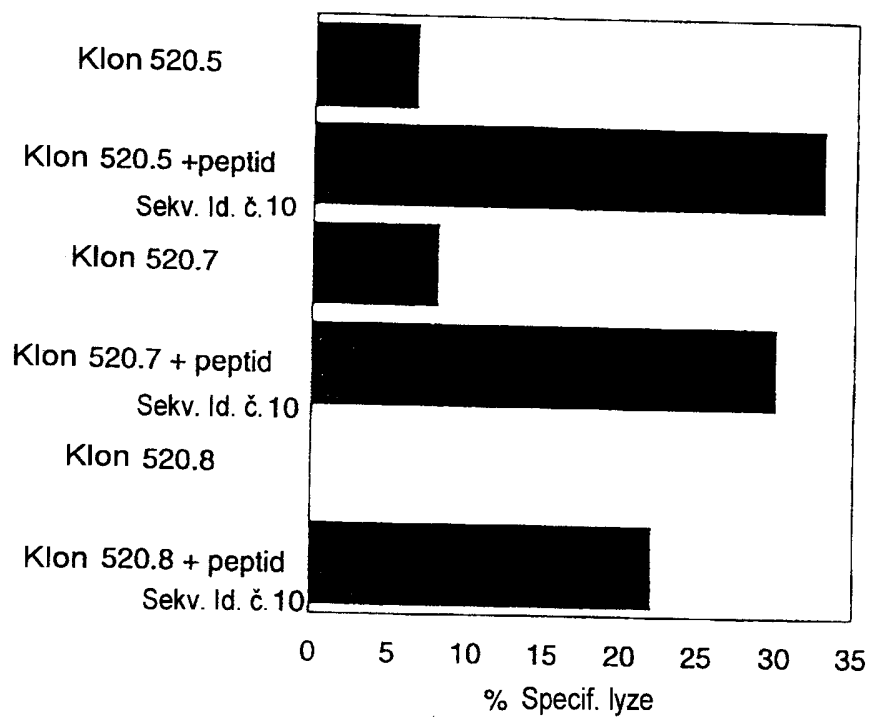
Obr. 4

5/14



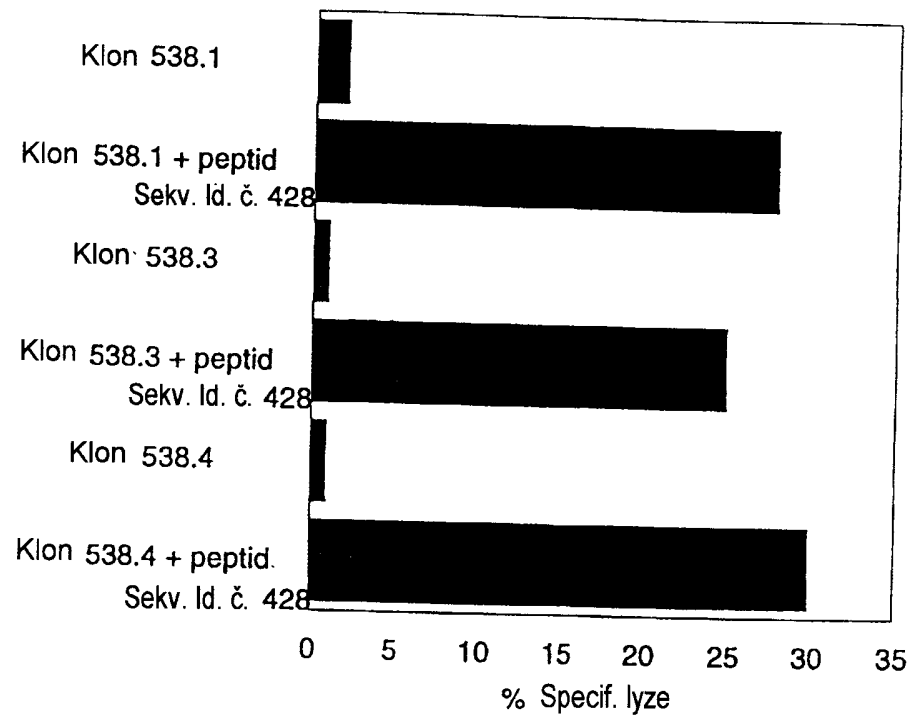
Obr. 5

6/14



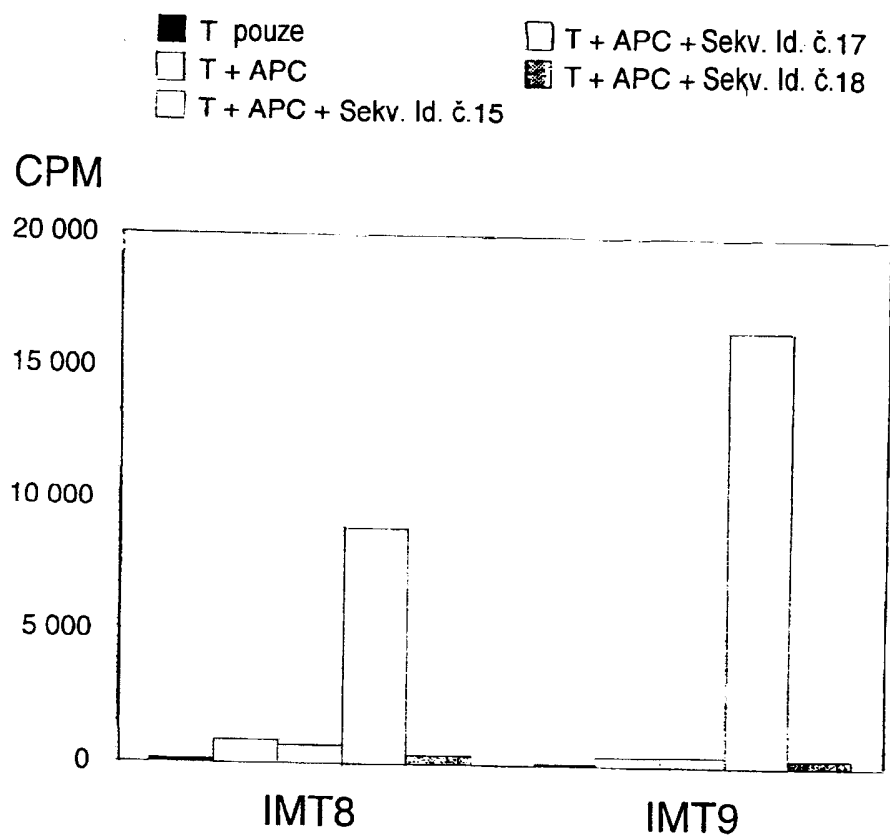
Obr. 6

7/14



Obr. 7

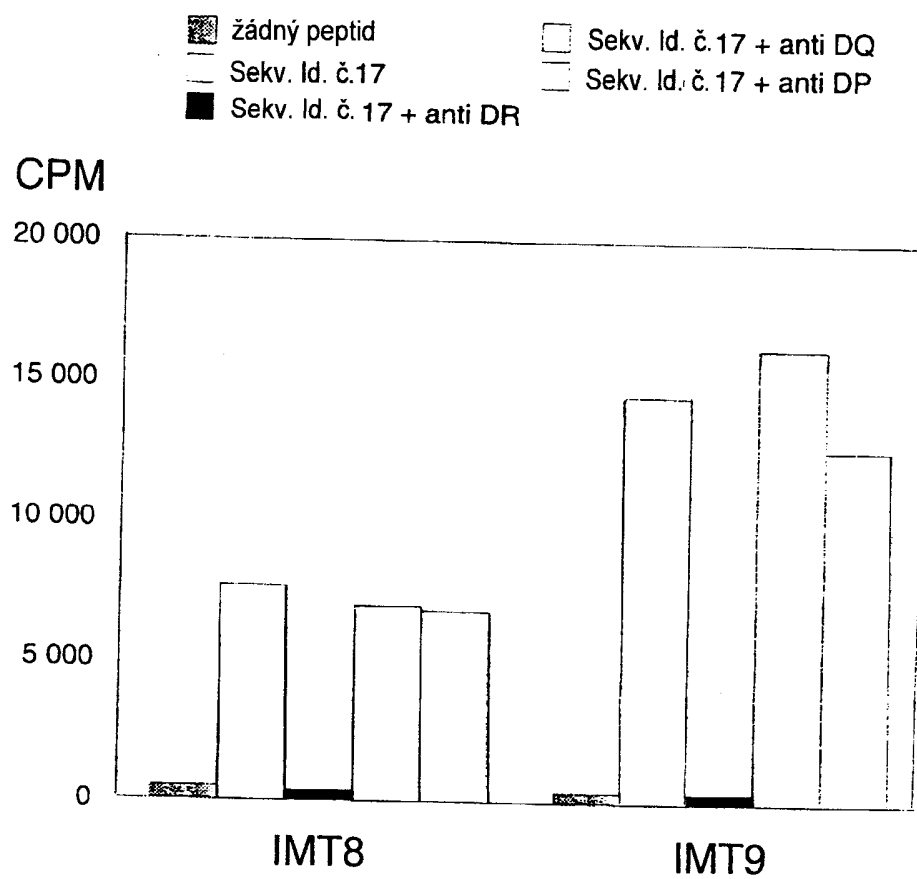
8/14



Obr. 8

28.02.01

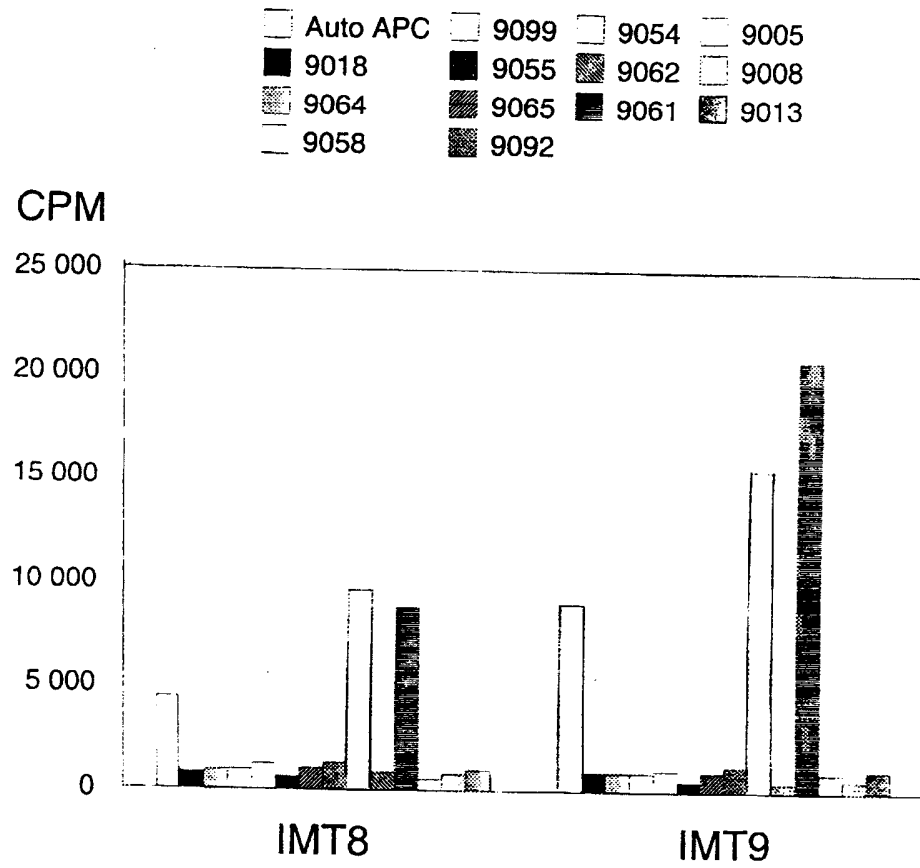
9/14



Obr. 9

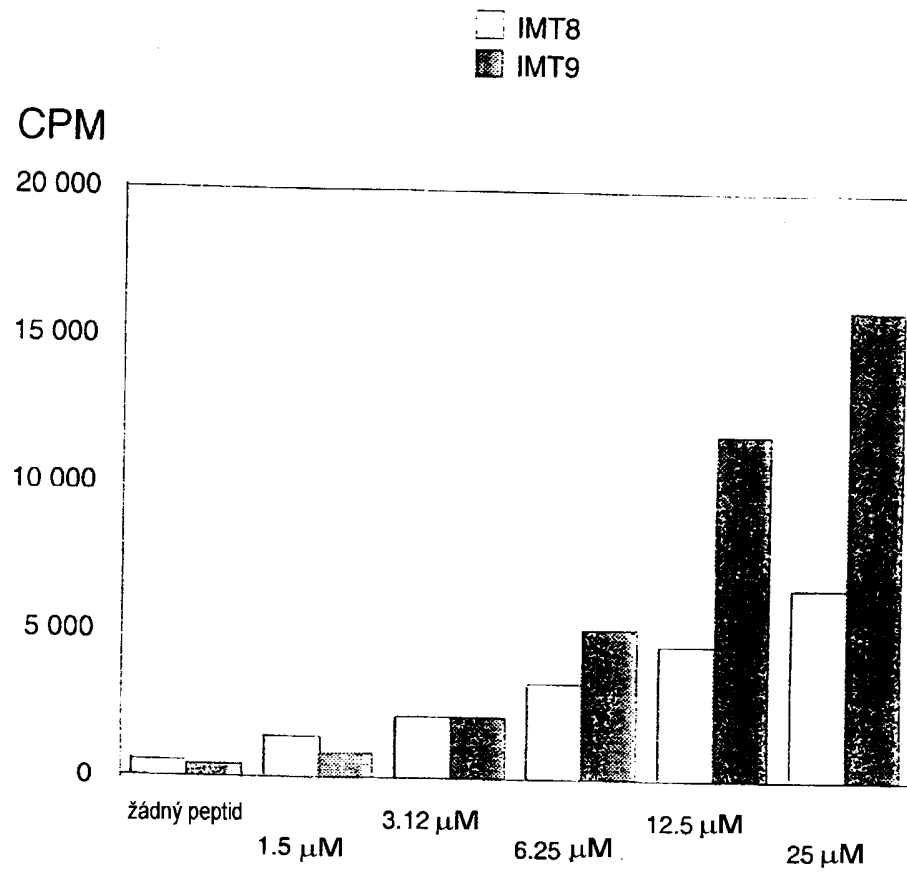
28.02.01

10/14



Obr. 10

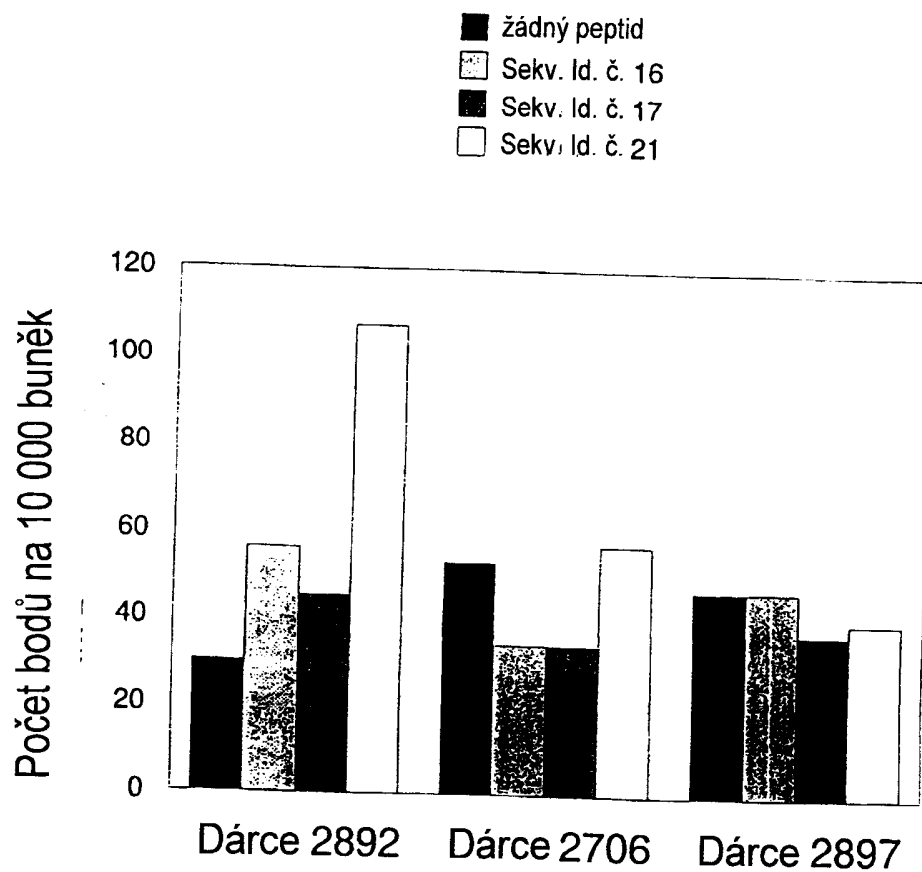
11/14



Seku. Id. č. 17

Obr. 11

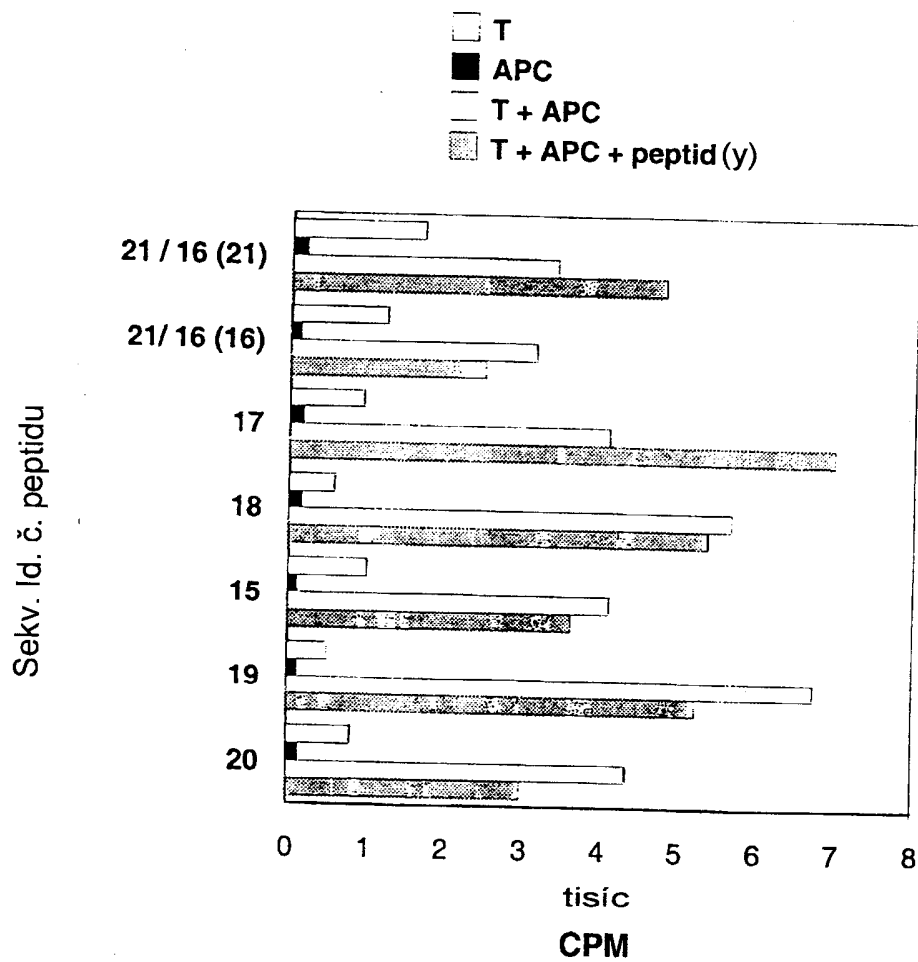
12/14



Obr. 12

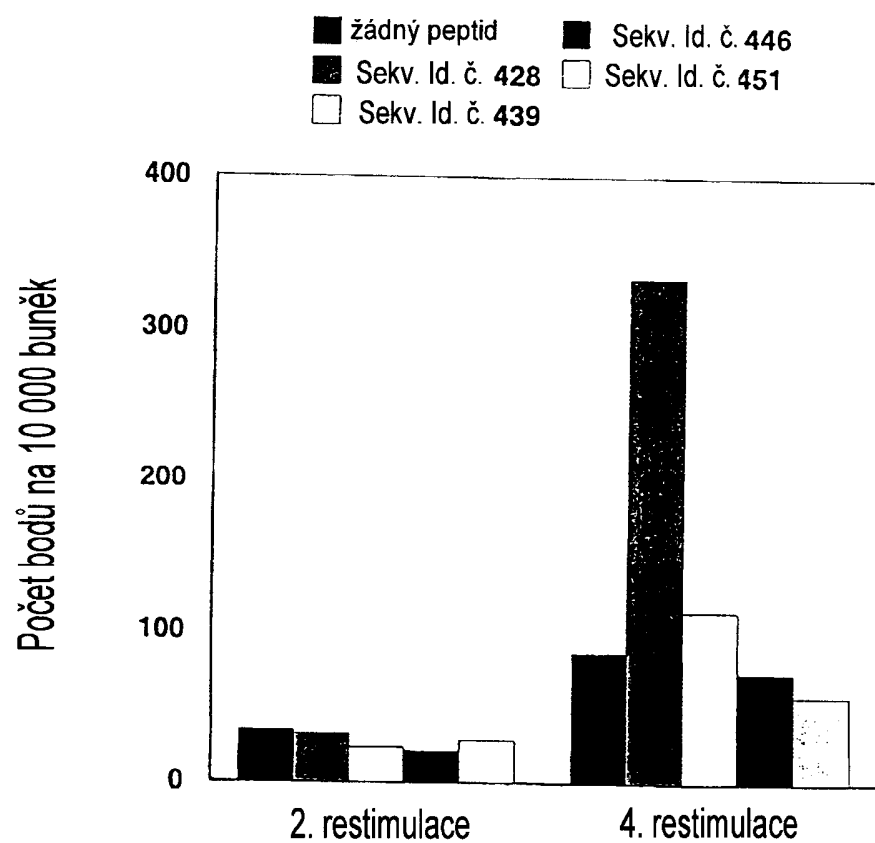
28.02.01

13/14



Obr.13

14/14



Obr.14