



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123699** (13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07K 14/47 (2006.01)**A61K 38/00****C12N 15/115** (2010.01)**A61K 35/17** (2015.01)**A61P 35/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2017 11177**
(22) Дата подання заявки: **29.06.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **20.05.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/187,507, 1511546.2**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **01.07.2015, 01.07.2015**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, GB**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.04.2018, Бюл.№ 7**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **19.05.2021, Бюл.№ 20**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2016/065166, 29.06.2016**

(72) Винахідник(и):
**Мар Андреа (DE),
Вайншенк Тоні (DE),
Хьорцер Хелен (DE),
Шор Олівер (DE),
Фрітше Йенс (DE),
Сінгх Харпреет (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ІММАТІКС БІОТЕКНОЛОДЖІС ГМБХ,
Paul-Ehrlich-Straße 15, 72076 Tübingen,
Germany (DE)**
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2007028573 A1, 15.03.2007
WO 2014011465 A1, 16.01.2014
WO 2006029176 A2, 16.03.2006
WO 2013040142 A2, 21.03.2013
WO 03104429 A2, 18.12.2003
OCHSENREITHER S. Cyclin-A1 represents a new immunogenic targetable antigen expressed in acute myeloid leukemia stem cells with characteristics of a cancer-testis antigen / Sebastian Ochsenreither, Ravindra Majeti, Thomas Schmitt, Derek Stirewalt, Ulrich Keilholz, Keith R. Loeb, Brent Wood, Yongiae E. Choi, Marie Bleakley, Edus H. Warren, Michael Hudecek, Yoshiki Akatsuka, Irving L. Weissman, and Philip D. Greenberg // Blood. - 2012. - Vol. 119. - no. 23. - P. 5492 – 5501
HASSAN C. et al. The human leukocyte antigen-presented ligandome of B lymphocytes / Chopie Hassan, Michel G. D. Kester, Arnoud H. de Ru, Pleun Hombrink, Jan Wouter Drijfhout, Harm Nijveen, Jack A. M. Leunissen, Mirjam H. M. Heemskerk, J. H. Frederik Falkenburg, and Peter A. van Veelen // Molecular&Cellular proteomics. – 2013. - Vol. 12. - no. 7. - P. 1829 – 1843

(54) ПЕПТИД ТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ**UA 123699 C2**

(57) Реферат:

Винахід стосується пептиду, нуклеїнової кислоти та клітини для їх застосування в імунотерапії раку. Цей винахід також стосується епітопів пухлино-асоційованих пептидів Т-клітин, які самостійно або в комбінації з іншими пухлиноасоційованими пептидами можуть, наприклад, бути активними фармацевтичними інгредієнтами композицій вакцин, які стимулюють протипухлинні імунні відповіді, або стимулювати Т-клітини *ex vivo* з їх перенесенням в організм пацієнта. Пептиди, зв'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС), або пептиди, як такі, можуть також бути мішенями для розчинних Т-клітинних рецепторів та інших зв'язувальних молекул.

Цей винахід стосується пептидів, білків, нуклеїнових кислот та клітин для їх застосування в імунотерапії. Зокрема, цей винахід стосується імунотерапії раку. Цей винахід також стосується епітопів пухлино-асоційованих пептидів Т-клітин, які самостійно або в комбінації з іншими пухлино-асоційованими пептидами можуть, наприклад, служити активними фармацевтичними інгредієнтами композицій вакцин, які стимулюють протипухлинні імунні відповіді, або стимулювати Т-клітини *ex vivo* з їх перенесенням в організм пацієнта. Пептиди, зв'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС), або пептиди як такі можуть також бути мішенями для антитіл, розчинних Т-клітинних рецепторів та інших зв'язувальних молекул.

Цей винахід стосується декількох нових пептидних послідовностей та їх варіантів, отриманих із молекул HLA I класу пухлинних клітин людини, які можуть застосовуватися у вакцинних композиціях з метою викликати протипухлинну імунну відповідь або являють собою мішені для розробки фармацевтично або імунологічно активних сполук і клітин.

ПЕРЕДУМОВА СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Рак яєчника

У 2012 році кількість нових випадків раку яєчника оцінювалася у 239 000 випадків. Він є сьомим за поширеністю раком у жінок, становлячи 4 % від усіх видів раку у жінок. Рівень смертності від раку яєчника зазвичай досить високий відносно інших видів раку органів репродуктивної системи у жінок, і смертність від нього вище в умовах обмежених ресурсів. Як наслідок, рак яєчника є восьмою за частотою причиною смерті жінок від раку, кількість становить 152 000 смертей. У 2012 році майже 55 % нових випадків було діагностовано у країнах з високим або дуже високим рівнем розвитку. 37 % нових випадків і 39 % смертей було зареєстровано у Європі та Північній Америці. Показники захворюваності найвищі у північній та східній Європі, Північній Америці і Океанії, з тенденцією відносно низької захворюваності у Африці і на більшій частині Азії. Показники захворюваності знижуються у деяких країнах з дуже високим рівнем розвитку, особливо у Європі і Північній Америці.

Найпоширенішим видом ракових захворювань яєчника є карциноми яєчника, які мають найвищий рівень летальності серед злоякісних гінекологічних пухлин. Виходячи з гістопатологічних ознак і молекулярної генетики, карциноми яєчника поділяють на п'ять основних типів: серозні високого ступеня злоякісності (70 %), ендометріюїдні (10 %), світлоклітинні (10 %), муцинозні (3 %) і серозні карциноми низького ступеня злоякісності (< 5 %), які разом становлять більш ніж 95 % випадків. Набагато менш поширеними є злоякісні герміногенні пухлини (дисгерміноми, пухлини жовточного мішка і незрілі тератоми (3 % ракових захворювань яєчника) і потенційно злоякісні пухлини строми статевого тяжу (1–2 %), найпоширенішими з яких є гранульозоклітинні пухлини.

Сімейна історія раку яєчника є причиною 10 % випадків. Ризик підвищується у 3 рази, якщо два або більше родичів першої лінії хворіли на це захворювання. Жінки з гермінальними мутаціями у BRCA1 або BRCA2 мають 30–70 % ризик розвитку раку яєчника, головним чином серозних карцином високого ступеня злоякісності, доживши до віку 70 років (Risch et al., 2006).

Хірургічна резекція є первинним методом лікування на ранній, так само як і на пізній стадії карциноми яєчника. Хірургічне видалення супроводжується системою хіміотерапією аналогами платини, за винятком ракових пухлин яєчника дуже низького ступеня злоякісності (стадія IA, ступінь злоякісності 1), коли післяопераційну хіміотерапію не призначають. На пізній стадії раку яєчника перша лінія хіміотерапії включає комбінацію карбоплатину і паклітакселу, до якої може бути доданий бевацизумаб. Стандартом лікування платинорезистентного раку яєчника є монотерапія одним із наступних хіміотерапевтичних препаратів: пегільований ліпосомальний доксорубіцин, топотекан, гемцитабін або паклітаксел (S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013).

Очевидно, що імунотерапія є багатообіцяючою стратегією поліпшення лікування пацієнтів, хворих на рак яєчника, оскільки присутність прозапальних лімфоцитів, які інфільтрують пухлину, особливо CD8-позитивних Т-клітин, корелює зі сприятливим прогнозом і оскільки Т-клітини, специфічні до пухлино-асоційованих антигенів, можливо виділити із ракових клітин.

Таким чином, багато наукових зусиль було спрямовано на дослідження різних видів імунотерапії раку яєчника. Було проведено значну кількість доклінічних і клінічних досліджень, і подальші дослідження проводяться у цей час. Є наявності клінічні дані для терапії цитокінами, вакцинації, лікування моноклональними антитілами, адоптивного перенесення клітин і імуномодуляції.

Терапія цитокінами з інтерлейкіном-2, інтерфероном-альфа, інтерфероном-гамма або фактором стимулювання формування колоній гранулоцитів-макрофагів має метою стимулювати власну протипухлинну відповідь імунної системи пацієнта, і ці методи лікування вже продемонстрували багатообіцяючі результати на невеликих когортах дослідження.

Вакцинаційні дослідження фаз I і II з використанням одного пептиду або декількох, отриманих із пухлино-асоційованих білків (Her2/neu, NY-ESO-1, p53, білка 1 пухлини Вільмса) або з антигенами на основі цільних пухлинних клітин, отриманими з аутологічних пухлинних клітин, виявили хороші профілі безпеки і переносимості, але лише низькі або помірні клінічні ефекти.

Вважається, що моноклональні антитіла, які специфічно розпізнають пухлино-асоційовані білки, підвищують знищення пухлинних клітин, опосередковане імунними клітинами. Застосування антитіл проти CA-125 ороговомабу і абаговомабу, а також антитіл проти ЕрСМ катумаксомабу, дало багатообіцяючі результати у дослідженнях фаз II і III. Навпаки, антитіла проти MUC1, HMFG1, чітко не підвищили виживаність у дослідженні фази III.

У альтернативному підході використовувалися моноклональні антитіла для націлювання на і для блокування фактора росту і рецепторів виживання на клітинах пухлин. Тоді як введення трастузумабу (антитіл проти HER2/neu) та MOv18 і MORAb-003 (антитіла проти рецептора фолієвої кислоти альфа) надало тільки обмежену клінічну користь пацієнтам, хворим на рак яєчника, додання бевацизумабу (антитіл проти VEGF) до стандартної хіміотерапії пізній стадії раку яєчника справляє враження корисного.

Адоптивне перенесення імунних клітин дало неоднозначні результати у клінічних дослідженнях. У пілотному дослідженні було показано, що застосування культивованих *in vitro* аутологічних Т-клітин, які інфільтрують пухлину, являє собою багатообіцяючий підхід. Навпаки, перенесення Т-клітин, які несуть химерні антигенні рецептори, специфічні до рецептора фолієвої кислоти альфа, не викликали значущої клінічної відповіді у дослідженні фази I. Було показано, що дендритні клітини, оброблені лізатом пухлинних клітин або пухлино-асоційованими білками *in vitro*, посилюють протипухлинну відповідь Т-клітин після перенесення, але ступінь активації Т-клітин не корелює з клінічними ефектами. Перенесення природних кілерних клітин викликало значну токсичність у дослідженні фази II.

Внутрішній імунітет проти пухлин, так само як і імунотерапія, зустріли перешкоди з боку імуносупресивного мікросередовища пухлини. Щоб подолати цю перешкоду, у комбінації з імунотерапевтичними препаратами були випробовані імуномодулятори, такі як циклофосфамід, антитіла проти CD25 і пегільований ліпосомальний доксорубіцин. Найнадійніші результати зараз отримані для іпіліумабу, антитіл проти CTLA4, які посилюють активність Т-клітин. Було показано, що іпіліумаб має значний протипухлинний ефект при лікуванні пацієнтів з раком яєчника (Mantia-Smaldone et al., 2012).

Зважаючи на важкі побічні ефекти і витрати, пов'язані з лікуванням раку, існує потреба ідентифікувати фактори, які можливо буде використовувати для лікування раку взагалі і раку яєчника зокрема. Є також потреба в ідентифікації інших чинників, які виконують роль біомаркерів раку взагалі і раку яєчника зокрема, які забезпечать кращу діагностику раку, оцінку прогнозу і передбачення успіху лікування.

Імунотерапія раку являє собою варіант специфічного націлювання на ракові клітини, у той же час зводячи до мінімуму побічні ефекти. У імунотерапії раку використовується існування пухлино-асоційованих антигенів.

Сучасна класифікація пухлино-асоційованих антигенів (ТАА) охоплює наступні головні групи:

а) Раково-тестикулярні антигени: Перші будь-коли ідентифіковані ТАА, які можуть бути розпізнані Т-клітинами, належать до цього класу, які були спочатку названі раково-тестикулярними (СТ) антигенами завдяки експресії його представників у гістологічно різних пухлинах людини і, поряд із нормальними тканинами, тільки в сперматоцитах/сперматогоніальних клітинах яєчок і іноді в плаценті. Оскільки клітини яєчок не експресують молекули HLA I та II класу, ці антигени не можуть розпізнаватися Т-клітинами у нормальних тканинах і можуть, таким чином, вважатися пухлинно-специфічними, з точки зору імунології. Добре відомими прикладами СТ антигенів є члени сімейства MAGE і NY-ESO-1.

б) Антигени диференціації: Ці ТАА розподілені між пухлинами та нормальними тканинами, з яких виникла пухлина. Більшість з відомих антигенів диференціації знайдена в меланомах і нормальних меланоцитах. Багато цих білків, пов'язаних із диференціацією у меланоцити, беруть участь у біосинтезі меланіну і тому не є пухлино-специфічними, але, тим не менше, широко застосовуються для імунотерапії раку. Приклади включають, без обмеження, тирозиназу і Melan-A/MART-1 для меланоми або ПСА для раку передміхурової залози.

в) Надмірно експресовані ТАА: Гени, що кодують ТАА, які широко експресуються, були виявлені в гістологічно різних типах пухлин, а також у багатьох нормальних тканинах, загалом з нижчими рівнями експресії. Можливо, що багато епітопів, що були процесовані і, можливо, презентовані нормальними тканинами, присутні у кількості, що нижча за пороговий рівень розпізнання Т-клітинами, в той час як їх надекспресія в пухлинних клітинах може запустити

антиракову реакцію, порушивши раніш встановлену толерантність. Відомими прикладами для цього класу ТАА є Her-2/neu, сурвівін, теломераза або WT1.

г) Пухлино-специфічні антигени: Ці унікальні ТАА утворюються в результаті мутацій нормальних генів (таких як бета-катенін, CDK4 тощо). Деякі з цих молекулярних змін зв'язані з неопластичною трансформацією і (або) прогресуванням пухлини. Пухлино-специфічні антигени загалом можуть викликати сильні імунні відповіді, не спричиняючи ризику аутоімунних реакцій проти нормальних тканин. З іншого боку, ці ТАА у більшості випадків мають відношення тільки до певної пухлини, на якій вони були ідентифіковані, і зазвичай не є спільними для багатьох окремих пухлин. Специфічність пептиду до пухлини (або асоціація з пухлиною) може також виникати, якщо пептид походить із екзону пухлини (пухлино-асоційованого екзону) у випадку білків з пухлиноспецифічними (-асоційованими) ізоформами.

д) ТАА, що виникають в результаті посттрансляційних модифікацій: Такі ТАА можуть виникати з білків, які не є ні специфічними, ні надмірно експресованими у пухлинах, але, незважаючи на це, стають асоційованими з пухлинами в результаті посттрансляційних процесів, первинно активних у пухлинах. Прикладами ТАА цього класу є антигени, що виникають в результаті змін характеру глікозилювання, що приводить до утворення у пухлинах нових епітопів, таких як MUC1, або таких подій як білковий сплайсинг під час деградації, які можуть бути пухлино-специфічними, а можуть і не бути.

е) Онковірусні білки: Ці ТАА є вірусними білками, які можуть відігравати вирішальну роль в онкогенному процесі і, оскільки вони є чужорідними (не походять від людини), вони можуть викликати відповідь Т-клітин. Прикладами таких білків є білки вірусу папіломи людини типу 16, E6 і E7, які експресуються клітинами карциноми шийки матки.

Мішенями імунотерапії з використанням Т-клітин є пептидні епітопи, отримані з пухлино-асоційованих або пухлино-специфічних білків, які презентуються молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС). Антигенами, які розпізнаються пухлино-специфічними Т-лімфоцитами, тобто їхніми епітопами, можуть бути молекули, що отримані з усіх класів білків, таких як ферменти, рецептори, фактори транскрипції тощо, які експресуються і, у порівнянні з незміненими клітинами того ж походження, активність яких підвищена у клітинах відповідної пухлини.

Існує два класи молекул МНС, МНС I класу і МНС II класу. Молекули МНС I класу складаються з альфа-важких ланцюгів і бета-2-мікроглобуліну, молекули МНС II класу складаються з альфа- і бета-ланцюгів. Їхня тримірна конформація приводить до утворення зв'язувальної щілини, що використовується для нековалентної взаємодії з пептидами.

Молекули МНС I класу можна виявити в більшості клітин, що мають ядро. Вони презентують пептиди, які утворюються в результаті розщеплення протеолітичними ферментами переважно ендогенних білків, дефектних рибосомальних продуктів (DRIP) та більш великих пептидів. Однак пептиди, одержані з ендосомальних компартментів чи екзогенних джерел, також часто зустрічаються на молекулах МНС I класу. Цей неklasичний спосіб презентації I класом називається у науковій літературі крос-презентацією (Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990). Молекули МНС II класу містяться головним чином на професійних антигенпрезентуючих клітинах (АПК) і презентують головним чином пептиди екзогенних або трансмембранних білків, які поглинаються АПК в ході ендоцитозу і згодом процесуються.

Комплекси пептидів і молекул МНС I класу розпізнаються CD8-позитивними Т-клітинами, що несуть відповідний Т-клітинний рецептор (ТКР), в той час як комплекси пептиду і молекул МНС II класу розпізнаються CD4-позитивними Т-хелперами, що несуть відповідний ТКР. Загальновідомо, що ТКР, пептид і МНС, таким чином, є присутніми у стехіометричних кількостях у співвідношенні 1:1:1.

CD4-позитивні Т-хелпери відіграють важливу роль, викликаючи та підтримуючи ефективну відповідь CD8-позитивних цитотоксичних Т-клітин. Ідентифікація епітопів CD4-позитивних Т-клітин, отриманих із пухлино-асоційованих антигенів (ТАА), може мати велике значення під час розробки фармацевтичних засобів для ініціювання протипухлинних імунних реакцій (Gnjatic et al., 2003). У місці локалізації пухлини Т-хелперні клітини підтримують сприятливе для цитотоксичних Т-клітин (ЦТЛ) цитокінове середовище (Mortara et al., 2006) і притягують ефекторні клітини, такі як ЦТЛ, природні кілерні (NK) клітини, макрофаги і гранулоцити (Hwang et al., 2007).

За відсутності запалення експресія молекул МНС II класу обмежується головним чином клітинами імунної системи, особливо професійними антиген-презентуючими клітинами (АПК), наприклад, моноцитами, клітинами, що походять з моноцитів, макрофагами, дендритними клітинами. Було виявлено, що клітини пухлин у хворих на рак пацієнтів експресують молекули МНС II класу (Dengjel et al., 2006).

Подовжені (довші) пептиди за винаходом можуть діяти як епітопи, активні по відношенню до молекул МНС II класу. Т-хелперні клітини, активовані зв'язаними з молекулами МНС II класу епітопами, відіграють важливу роль в регуляції ефекторної функції ЦТЛ у протипухлинному імунитеті. Епітопи Т-хелперних клітин, які ініціюють реакцію Т-хелперів типу TH1, підтримують ефекторні функції CD8-позитивних Т-кілерів, котрі включають цитотоксичні функції, спрямовані проти клітин пухлини, що презентують комплекси пухлино-асоційованого пептиду/МНС на поверхнях своїх клітин. У такий спосіб епітопи пухлино-асоційованих пептидів Т-хелперів самостійно або в комбінації з іншими пухлино-асоційованих пептидами можуть служити активними фармацевтичними інгредієнтами композицій вакцин, які стимулюють протипухлинні імунні реакції.

На моделях тварин-ссавців, наприклад, на мишах, було показано, що навіть за відсутності CD8-позитивних Т-лімфоцитів, присутності CD4-позитивних Т-клітин виявляється достатньо для послаблення клінічних проявів пухлин шляхом інгібування ангиогенезу за рахунок секреції інтерферону-гамма (IFN- γ) (Beatty and Paterson, 2001; Mumberg et al., 1999). Існують докази, що Т-клітини є ефекторними клітинами прямої протипухлинної дії (Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014).

Оскільки конститутивна експресія молекул HLA II класу зазвичай обмежується клітинами імунної системи, раніше вважалось неможливим виділити пептиди II класу безпосередньо з первинних пухлин. Однак Dengjel і співавт. вдалося ідентифікувати декілька зв'язаних з молекулами МНС II класу епітопів безпосередньо із пухлин (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1).

Оскільки обидва типи відповіді, залежні від CD8 та CD4, спільно та синергічно роблять свій внесок у протипухлинну дію, для розробки протипухлинних вакцин важливими є ідентифікація та визначення характеристик пухлино-асоційованих антигенів, які розпізнаються або CD8+Т-клітинами (ліганд: молекули МНС I класу + пептидний епітоп), або CD4- позитивними Т-хелперними клітинами (ліганд: молекули МНС II класу + пептидний епітоп).

Щоб пептид, зв'язаний з молекулою МНС I класу, ініціював (викликав) клітинну імунну відповідь, він також має зв'язатися з молекулою МНС. Цей процес залежить від алей молекули МНС і специфічних поліморфізмів амінокислотної послідовності пептиду. Пептиди, що зв'язуються з молекулами МНС I класу, зазвичай мають 8-12 амінокислотних залишків у довжину і зазвичай містять два консервативні залишки ("якорі") у своїй послідовності, які взаємодіють з відповідною зв'язувальною щільною молекулою МНС. У такий спосіб кожний алей МНС має "зв'язувальний мотив", що визначає, які пептиди зможуть специфічно зв'язатися зі зв'язувальною щільною.

В імунній реакції, залежній від молекул МНС I класу, пептиди не тільки мають бути здатними зв'язатися з певними молекулами МНС I класу, що експресуються клітинами пухлини, але вони також мають розпізнаватися Т-клітинами, що несуть специфічний Т-клітинний рецептор (ТКР).

Для того, щоб білки розпізнавалися Т-лімфоцитами як пухлино-специфічні або пухлино-асоційовані антигени, та щоб їх було можливо застосовувати в терапії, необхідно створити особливі передумови. Антиген має експресуватися, головним чином, пухлинними клітинами і не експресуватися або експресуватися у порівняно невеликих кількостях нормальними здоровими тканинами. В переважному втіленні вищезгаданий пептид має надмірно презентуватися пухлинними клітинами у порівнянні з нормальними здоровими тканинами. До того ж бажано, щоб відповідний антиген не тільки був присутнім у пухлині певного типу, але також був присутнім у високих концентраціях (тобто як декілька копій відповідного пептиду на клітину). Пухлино-специфічні та пухлино-асоційовані антигени часто отримують із білків, які беруть безпосередню участь у трансформації нормальної клітини в пухлинну клітину, завдяки їх функції, наприклад, в контролі клітинного циклу або пригніченні апоптозу. Крім цього, низхідні мішені білків, що також є безпосередньою причиною трансформації, можуть мати підвищену експресію і, таким чином, можуть бути опосередковано пухлино-асоційованими. Такі опосередковано пухлино-асоційовані антигени також можуть бути мішенями у вакцинаційному підході (Singh-Jasuja et al., 2004). Важливим є те, щоб в амінокислотній послідовності антигену були присутні епітопи, оскільки такий пептид ("імуногенний пептид"), отриманий із пухлино-асоційованого антигену, має приводити до відповіді Т-клітин *in vitro* або *in vivo*.

По суті, будь-який пептид, що здатний зв'язуватися з молекулою МНС, може відігравати роль епітопу Т-клітини. Передумовою індукції відповіді Т-клітин *in vitro* або *in vivo* є присутність Т-клітин із відповідним ТКР і відсутність імунологічної толерантності до цього конкретного епітопу.

Таким чином, ТАА є стартовою точкою для розробки Т-клітинної терапії, включаючи, але не обмежуючись ними, протипухлинні вакцини. Методи ідентифікації та визначення характеристик ТАА зазвичай базуються на використанні Т-клітин, які можна виділити з організму пацієнтів або

здорових суб'єктів, або вони ґрунтуються на генерації різних профілів транскрипції або різному характері експресії пептидів тканинами пухлин і нормальними тканинами. Проте ідентифікація генів, які надмірно експресуються пухлинними тканинами або лініями пухлинних клітин людини, або селективно експресуються в таких тканинах або клітинних лініях, не дає точної інформації щодо використання антигенів, що кодується цими генами, в імунній терапії. Причиною цього є те, що тільки окрема субпопуляція епітопів цих антигенів придатна для такого застосування, оскільки має бути присутня Т-клітина з відповідним ТКР, і імунологічна толерантність по відношенню до цього епітопу повинна бути відсутньою або мінімальною. Отже, у більш переважному втіленні цього винаходу важливо вибрати тільки ті надмірно або селективно презентовані пептиди, проти яких можна знайти функціонуючу Т-клітину і (або) Т-клітину, здатну до проліферації. Така функціонуюча Т-клітина визначається як Т-клітина, яка за стимуляції специфічним антигеном може бути клонована і здатна виконувати функції ефектору ("ефекторна Т-клітина").

У випадку націлювання специфічних ТКР (наприклад, розчинних ТКР) і антитіл або інших зв'язувальних молекул (каркасів) за цим винаходом імуногенність базових пептидів є вторинною. У цих випадках визначальним фактором є презентація.

КОРОТКЕ ФОРМУЛЮВАННЯ СУТНОСТІ ВИНАХОДУ

Згідно з першим аспектом цього винаходу, пропонується пептид, що містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або варіант його послідовності, який принаймні на 77 %, переважно принаймні на 88 % гомологічний (переважно принаймні на 77 % або принаймні на 88 % ідентичний) послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640, де згаданий варіант зв'язується з МНС і (або) викликає перехресну реакцію Т-клітин із згаданим пептидом або його фармацевтично прийнятною сіллю, де згаданий пептид не є базовим повнорозмірним поліпептидом.

Цей винахід також стосується пептиду, що містить послідовність, вибрану з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або його варіанту, який принаймні на 77 %, переважно принаймні на 88 % гомологічний (переважно принаймні на 77 % або принаймні на 88 % ідентичний) послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640, де згаданий пептид або його варіант має загальну довжину між 8 і 100, переважно між 8 і 30 і найбільш переважно між 8 і 14 амінокислот.

У нижче наведеній таблиці описані пептиди за цим винаходом, їх відповідні SEQ ID NO і очікувані вихідні (основні) гени для пептидів. Усі пептиди у Таблиці 1 і Таблиці 2 зв'язуються з HLA-A*02. Пептиди Таблиці 2 були розкриті раніше, наприклад, у великих списках як результати високопродуктивного скринінгу з великою частотою помилок або були розраховані з використанням алгоритмів, але їхній зв'язок з раковими захворюваннями взагалі не був встановлений. Пептиди, наведені у Таблиці 3, є додатковими пептидами, які доцільно використовувати у комбінації з іншими пептидами за винаходом. Наведені у Таблиці 4 пептиди також можуть використовуватися в діагностиці і (або) лікуванні різних злоякісних пухлин, пов'язаних з надмірною експресією або надмірною презентацією відповідних базових поліпептидів.

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
1	SLMEPPAVLLL	8900	CCNA1
2	SLLEADPFL	8900	CCNA1
3	SLASKLTTL	94025	MUC16
4	GIMENITKI	94025	MUC16
5	HLTEVYPEL	94025	MUC16
6	VLVSDGVHSV	1952	CELSR2
7	SLVGLLLYL	100101267,9883	POM121C, POM121
8	FTLGNNVGMYL	100287425,647087	C7orf73
9	GAAKDLPGV	100534599,57461	ISY1-RAB43, ISY1
10	FLATFPLAAV	10076	PTPRU
11	KIFEMLEGV	101060208,101060210,101060211,441519,441520,441521,541465,541466,728911	CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
12	SLWPDPMEV	101060557,146177	VWA3A
13	YLMDESLNL	101060756,115948	CCDC151
14	AAYGGLNEKSFV	10140	TOB1
15	VLLTFKIFL	10149	GPR64
16	VLFQQQASL	10154	PLXNC1
17	GLLPGDRLVSV	10207	INADL
18	YLVAKLVEV	10277	UBE4B
19	FMVDNEAIYDI	10376,112714,113457,51807,7277,7278,7846,84790	TUBA1B, TUBA3E, TUBA3D, TUBA8, TUBA4A, TUBA3C, TUBA1A, TUBA1C
20	RMIEYFIDV	10396,153020	ATP8A1, RASGEF1B
21	VLDELDMEL	10437	IFI30
22	IMEENPGIFAV	10558	SPTLC1
23	VLLDDIFAQL	10565	ARFGEF1
24	SLSDGLEEV	10651	MTX2
25	FLPDEPYIKV	10686	CLDN16
26	ALLELAEEL	10694,644131	CCT8, CCT8P1
27	ILADIVISA	10797	MTHFD2
28	QLLDETSAIL	10915	TCERG1
29	KMLGIPISNLMV	10964	IFI44L
30	LILDWVPYI	10975	UQCR11
31	YLAPELFVNV	11035	RIPK3
32	KLDDLTQDLTV	11116	FGFR1OP
33	VLLSLLEKV	1130	LYST
34	ILVEADSLWVV	11329	STK38
35	KINDTIYEV	113510	HELQ
36	YVLEDLEVTV	114960,22820,26958	TSGA13, COPG1, COPG2
37	LLWDVVTGQSV	114987	WDR31
38	FLLEDDIHVS	116461	TSEN15
39	SVAPNLPVAV	120114	FAT3
40	TLLVKVFSV	122402	TDRD9
41	SLMPHIPGL	122402	TDRD9
42	VLLQKIVSA	122402	TDRD9
43	VLSLEINI	1233	CCR4
44	ILDPISSGFL	127795	C1orf87
45	SLWQDIPDV	128272	ARHGEF19
46	ILTEENIHL	130540	ALS2CR12
47	ILLSVPLLVV	1314	COPA
48	ALAELYEDEV	137886	UBXN2B
49	YLPVFEV	9961	MVP
50	SLSELEALM	143686	SESN3
51	LLPDLEFYV	143888	KDELC2
52	FLLAHGLGFL	144110	TMEM86A
53	KMIETDILQKV	146562	C16orf71
54	SLLEQGKEPWMV	147949,163087,342892,374899,84503	ZNF583, ZNF383, ZNF850, ZNF829, ZNF527
55	SLLDLETLSL	148137	C19orf55
56	KLYEGIPVLL	152110	NEK10
57	TLAELQPPVQL	157922	CAMSAP1
58	FLDTLKDLI	162	AP1B1
59	IMEDIILTL	1656	DDX6

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
60	SLTIDGIYYV	1659	DHX8
61	FLQGYQLHL	19	ABCA1
62	VLLDVSAGQLLM	196463	PLBD2
63	YLLPSGGSVTL	196483,286042,348926,55199,692099	FAM86A, FAM86B3P, FAM86EP, FAM86C1, FAM86DP
64	YAAPGGLIGV	1968,255308	EIF2S3
65	LKVNQGLLESL	197358	NLRC3
66	FLDENIGGVAV	200424	TET3
67	TLLAEALVTV	200958	MUC20
68	SLMELPRGLFL	219527	LRRC55
69	FQLDPSSGVLVTV	2196	FAT2
70	GLLDYPVGV	219736	STOX1
71	GILARIASV	221322	C6orf170
72	SLELDGINL	221806	VWDE
73	NIFDLQIYV	222256	CDHR3
74	ALLDPEVLSIFV	22898	DENND3
75	GLLEVMMNL	23001	WDFY3
76	ILIDSIYKV	23007	PLCH1
77	ILVEADGAWVV	23012	STK38L
78	SLFSSLEPQIQPV	23029	RBM34
79	SLFIGEKAVLL	23029	RBM34
80	FLYDNLVESL	23132	RAD54L2
81	FLFSQLQYL	23165	NUP205
82	FLSSVTYNL	23312	DMXL2
83	ILAPTVMML	23312	DMXL2
84	VTFGEKLLGV	23428	SLC7A8
85	KMSELRVTL	23499	MACF1
86	NLIGKIENV	23639	LRRC6
87	ALPEAPAPLLPHIT	23786	BCL2L13
88	FLLVGDLMAV	23787	MTCH1
89	YILPTETIYV	254956	MORN5
90	TLLQIIETV	256309	CCDC110
91	IMQDFPAEIFL	25914	RTTN
92	YLIPFTGIVGL	26001	RNF167
93	LLQAIKLYL	260293	CYP4 × 1
94	YLIDIKTIAI	26160	IFT172
95	SVIPQIQKV	26272	FBXO4
96	YIFTDNPAAV	26301	GBGT1
97	SLINGSFLV	27	ABL2
98	LIIDQADIYL	27042	DIEXF
99	ALVSKGLATV	27044	SND1
100	YLLSTNAQL	27285	TEKT2
101	ILVGGGALATV	2820	GPD2
102	YLFESGLVL	283431	GAS2L3
103	TLAEEVVAL	283755,400322,8924	HERC2P3, HERC2P2, HERC2
104	STMEQNFL	284110	GSDMA
105	LLLEHSFEI	284361	EMC10
106	LLYDAVHIVSV	2899	GRIK3
107	FLQPVDDTQHL	2906	GRIN2D

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
108	ALFPGVALLLA	2923	PDIA3
109	IILSILEQA	2953,653689	GSTT2, GSTT2B
110	FLSQVDFEL	2968	GTF2H4
111	YVWGFYPAEV	3109	HLA-DMB
112	FLITSNNQL	353497,79441	POLN, HAUS3
113	GLLPTPLFGV	359710	BPIFB3
114	SLVGEPILQNV	359710	BPIFB3
115	AIAGAGILYGV	362	AQP5
116	YHIDEEVGF	3620	IDO1
117	ILPDGEDFLAV	3636	INPPL1
118	KLIDNNINV	3696	ITGB8
119	FLYIGDIVSL	3709	ITPR2
120	ALLGIPLTLV	3777,60598	KCNK3, KCNK15
121	GVVDPRAISVL	387522,7335	TMEM189-UBE2V1, UBE2V1
122	FLLAEDDIYL	389677	RBM12B
123	NLWDLTDASVV	3959	LGALS3BP
124	ALYETELADA	4001	LMNB1
125	VQIHQVAQV	4053	LTBP2
126	VLAYFLPEA	4171	MCM2
127	KIGDEPPKV	4291	MLF1
128	YLFDDPLSAV	4363	ABCC1
129	GLLDGGVDILL	4548	MTR
130	FLWNGEDSALL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
131	FVPPVTVFPSL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
132	LLVEQPPLAGV	4773	NFATC2
133	KVLSNIHTV	4867	NPHP1
134	YLQELIFSV	51000	SLC35B3
135	ALSEVDFQL	51059	FAM135B
136	YLADPSNLFVV	51072,728556	MEMO1, MEMO1P1
137	TLVLTLPV	51073	MRPL4
138	YQYPRAILSV	51105	PHF20L1
139	SVMEVNSGIYRV	51182	HSPA14
140	YMDAPKAAL	51246	SHISA5
141	YLDIFSNNRL	51284	TLR7
142	FLFATPVFI	51296	SLC15A3
143	LLLDITPEI	51430	SUCO
144	YIMEPSIFNTL	51497	TH1L
145	FLATSGTLGI	51522	TMEM14C
146	SLATAGDGLIEL	5245	PHB
147	SLLEAVSFL	5261	PHKG2
148	ALNPEIVSV	5277	PIGA
149	NLLELFVQL	5297	PI4KA
150	RLWEEGEELEL	5329	PLAUR
151	KILQQLVTL	541468	LURAP1
152	ILFEDIFDV	5437	POLR2H
153	FLIANVLYL	5476	CTSA
154	ALDDGTPAL	54798	DCHS2
155	RVANLHFPSV	54809	SAMD9
156	AISQGITLPSL	54856	GON4L
157	SLNDEVPEV	54919	HEATR2
158	KLFDVDEGGYI	54947	LPCAT2

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
159	GLVGNPLPSV	55127	HEATR1
160	FLFDEEIEQI	55132	LARP1B
161	ALLEGVNTV	55211	DPPA4
162	YQQAQVPSV	55217	TMLHE
163	ALDEMGDLLQL	55304	SPTLC3
164	ALLPQPKNLTV	5546	PRCC
165	SLLDEIRAV	55567	DNAH3
166	YLNHLEPPV	55666	NPLOC4
167	KVLEVTEEFV	55705	IPO9
168	KILDADIQL	55779	WDR52
169	NLPEYLPFV	55832,91689	CAND1, C22orf32
170	RLQETLSAA	5591	PRKDC
171	LLLPLQILL	5650	KLK7
172	VLYSYTIITV	56941	C3orf37
173	LLDSASAGLYL	56992	KIF15
174	ALAQYLITA	57060	PCBP4
175	YLFENISQL	57115	PGLYRP4
176	YLMEGSYNKVFL	5714	PSMD8
177	YLLPEEYSTL	57143	ADCK1
178	ALTEIAFVV	57148	RALGAPB
179	KVLNELYTV	57522	SRGAP1
180	FQIDPHSGLVTV	57526	PCDH19
181	LLWAGTAFQV	57535	KIAA1324
182	MLLEAPGIFL	57570	TRMT5
183	FGLDLVTEL	57674	RNF213
184	YLMDINGKMWL	57674	RNF213
185	FLIDDKGYTL	57685	CACHD1
186	TLFFQQNAL	5771	PTPN2
187	RQISIRGIVGV	5836	PYGL
188	GLFPVTPEAV	59352	LGR6
189	ALQRKLPYV	60598	KCNK15
190	FLSSLTETI	629	CFB
191	LLQEGQALEYV	629	CFB
192	KMLDGASFTL	63941	NECAB3
193	QLLDADGFLNV	63967	CLSPN
194	ALPLFVITV	64078	SLC28A3
195	GLFADLLPRL	642475	MROH6
196	YLYSVEIKL	642987	TMEM232
197	ALGPEGGRV	64321	SOX17
198	KTINKVPTV	6498	SKIL
199	ALQDVPLSSV	65003	MRPL11
200	LLFGSVQEV	65250	C5orf42
201	RLVDYLEGI	65260	SELRC1
202	ALLDQQGSRWTL	6565	SLC15A2
203	VLLDAHSHTL	6614	SIGLEC1
204	KIAENVEEV	6804	STX1A
205	SLYPGTETMGL	6840	SVIL
206	VLQEGKLQKLAQL	6891	TAP2
207	GLTSTNAEV	7029	TFDP2
208	KISPVTFSV	728661,9906	SLC35E2B, SLC35E2
209	KLIESKHEV	7328	UBE2H

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
210	LLNAVLTV	7374	UNG
211	LLWPGAALL	7462	LAT2
212	ALWDQDNLSV	7464	CORO2A
213	VTAAYMDTVSL	7498	XDH
214	FLLDLPLLL	7915	ALDH5A1
215	QLINHLHAV	79365	BHLHE41
216	NLWEDPYYL	79659	DYNC2H1
217	ALIHPVSTV	79690	GAL3ST4
218	SALEELVNV	79707	NOL9
219	KLSDIGITV	79725	THAP9
220	LLQKFVPEI	79832	QSER1
221	ALYEEGLLL	80311	KLHL15
222	NLIENVQRL	8195	MKKS
223	ALLENIALYL	833	CARS
224	TLIDAQWVL	84000	TMPRSS13
225	SLLKVLPAL	84125	LRRIQ1
226	MLYVVPYIL	84187	TMEM164
227	ALMNTLLYL	84197	
228	AMQEYIAVV	84320	ACBD6
229	RLPGPLGTV	84875	PARP10
230	ILVDWLVEV	85417,890,8900	CCNB3, CCNA2, CCNA1
231	FLSPQQPPLLL	8621	CDK13
232	ALLEAQDVELYL	8701	DNAH11
233	VLSETLYEL	8914	TIMELESS
234	ALMEDTGRQML	89782	LMLN
235	YLNDLHEVLL	898	CCNE1
236	GLLEAKVSL	89845	ABCC10
237	ALLEASGTL	90580	C19orf52
238	YLISFQTHI	90592	ZNF700
239	AAFAGKLLSV	91543	RSAD2
240	ILLEQAFYL	92255	LMBRD2
241	SLVEVNPAYSV	92305	TMEM129
242	AIAYILQGV	92335	STRADA
243	LLNELPSV	92345	NAF1
244	SLFGGTEITI	93035	PKHD1L1
245	SMIDDLGVL	93233	CCDC114
246	LLWEVVSQV	9462	RASAL2
247	VLLPNDLLEKV	9472	AKAP6
248	FLFPNQYVDV	9632	SEC24C
249	LLDGFLVNV	9632	SEC24C
250	ALSEEGLLVYL	9690	UBE3C
251	ALYTGFSLV	972	CD74
252	LLIGTDVSL	9730	VPRBP
253	GLDAATATV	9869	SETDB1
254	TLLAFIMEL	987	LRBA
255	VLASYNLTV	987	LRBA
256	FLPPEHTIVYI	9896	FIG4
257	SIFSFLSV	9918	NCAPD2
258	ELAERVPAI	9918	NCAPD2
259	TLMRQLQQV	140680	C20orf96
260	TLLEGPDPAELLL	100101267,9883	POM121C, POM121

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
261	YVLEFLEEI	10026	PIGK
262	LLWGDLIWL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
263	LLVSNLDFGV	10189	ALYREF
264	SLQEQHLHSV	133584	EGFLAM
265	LLFGGKTKV	1572	CYP2F1
266	KITDTLIHL	2099	ESR1
267	ALQDFLLSV	2189	FANCG
268	IAGPGLPDL	220074	LRTOMT
269	RVLEVGAQAV	25885	POLR1A
270	LLLDEEGTFSL	27013	CNPPD1
271	LVYPLELYPA	29956	CERS2
272	ALGNTVPAV	352909	DNAAF3
273	NLFQSVREV	367	AR
274	SLLFSLFEA	3938	LCT
275	YLVYILNEL	51202	DDX47
276	ALFTFSPLTV	54665	RSBN1
277	LLPPLESLATV	5518	PPP2R1A
278	QLLDVVLTI	55295	KLHL26
279	ALWGGTQPLL	56063	TMEM234
280	VLPDPEVLEAV	57326	PBXIP1
281	ILRESTEEL	57639	CCDC146
282	LLADVVPPT	57661	PHRF1
283	ALYIGDGYVIHLA	5920	RARRES3
284	ILLSQTTGV	7175	TPR
285	QLLHVGVTV	79598	CEP97
286	YLFPGIPEL	80308	FLAD1
287	FLNEFFLVN	833	CARS
288	NLINEINGV	8672	EIF4G3
289	VLLIEDLQV	8826	IQGAP1
290	GLLDLNNAILQL	2104	ESRRG
291	GLDSNLKYILV	23269	MGA
292	LLWEAGSEA	26167	PCDHB5
293	GLGELQELYL	2811	GP1BA
294	ILDPFQYQL	9420	CYP7B1
295	VLDRESPNV	1000	CDH2
296	FMEGAIIYV	10006	ABI1
297	VLADIELAQA	10039	PARP3
298	VMITKLVEV	10076	PTPRU
299	YLLETSGNL	10135	NAMPT
300	ALLGQTFSL	10147	SUGP2
301	FLVEDLVDSL	10313,6253	RTN3, RTN2
302	ALLQEGEVYSA	10594	PRPF8
303	AILPQLFMV	10945	KDELRL1
304	MTLGQIYYL	10959	TMED2
305	SIANFSEFYV	111,112	ADCY5, ADCY6
306	ALVNVQIPL	11194	ABCB8
307	ALPVSLPQI	11218	DDX20
308	SQYSGQLHEV	114884	OSBPL10
309	GLFDGVPTTA	122618	PLD4
310	FLVDTPLARA	124975	GGT6
311	RLYTGMHTV	130367	SGPP2

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
312	IISDLTIAL	144110	TMEM86A
313	VLFDDELLMV	1687	DFNA5
314	ALIAEGIALV	1778	DYNC1H1
315	YLQDVVEQA	19	ABCA1
316	ILLERLWYV	215	ABCD1
317	SLAALVVHV	2196	FAT2
318	GLINTGVLSV	221656	KDM1B
319	SLEPQIQPV	23029	RBM34
320	KMFEFVEPLL	23092	ARHGAP26
321	GLFEDVTQPGILL	23140	ZZEF1
322	TLMTSLPAL	23154	NCDN
323	IQIGEETVITV	2316	FLNA
324	FLYDEIEAEV	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
325	FIMPATVADATAV	23352	UBR4
326	FLPEALDFV	23511	NUP188
327	GLAPFTEGISFV	23780	APOL2
328	ALNDQVFEI	2475	MTOR
329	FLVTLNNVEV	25839	COG4
330	QLALKVEGV	25896	INTS7
331	KVDTVWVNV	25917	THUMPD3
332	YLISELEAA	25940	FAM98A
333	FLPDANSSV	25942	SIN3A
334	TLTKVLVAL	26292	MYCBP
335	YSLSSVTV	28396,3500,3501,3502,3503,3507	IGHV4-31, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHM
336	ILLTAIVQV	29100	TMEM208
337	HLLSELEAAPYL	2976	GTF3C2
338	SVLEDPVHAV	29927	SEC61A1
339	GLWEIENNPTVKA	3068	HDGF
340	ALLSMTFPL	3094	HINT1
341	SQIALNEKLVNL	339799,8665	EIF3FP3, EIF3F
342	HIYDKVMTV	340706	VWA2
343	SLLEVNEESTV	3428	IFI16
344	YLQDQHLLTV	3636	INPPL1
345	VIWKALIH	3689	ITGB2
346	LLDSKVPSV	3691	ITGB4
347	SLFKHDPAAWEA	3728	JUP
348	ILLDVKTRL	3728,3861,3868,3872	JUP, KRT14, KRT16, KRT17
349	SLTEYLQNV	3799	KIF5B
350	ALLDVTHSELT	3911	LAMA5
351	SLIPNLRNV	3949	LDLR
352	SLLELLHIYV	401494	PTPLAD2
353	YLFEMDSSL	4074	M6PR
354	LILEGVDTV	4126	MANBA
355	SIQQSIERLLV	4809	NHP2L1
356	KLLGKLPEL	4929	NR4A2
357	SMHDLVLQV	51435	SCARA3
358	ALDEYTSEL	51477	ISYNA1
359	YLLPESVDL	51657	STYXL1
360	ALDJGASLLHL	54101	RIPK4
361	ALYELEGTTV	54625	PARP14

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
362	TLYGLSVLL	54896	PQLC2
363	KVLDVSDLESV	54961	SSH3
364	LLQNEQFEL	55329	MNS1
365	YVIDQGETDVYV	5573	PRKAR1A
366	RLLDMGETDLML	55898	UNC45A
367	SLQNHNHQL	56254,9810	RNF20, RNF40
368	ILLEEVSP	5660	PSAP
369	GLFPEHLIDV	56997	ADCK3
370	SLLQDLVSV	57169	ZNFX1
371	FLQAHLHTA	57674	RNF213
372	TMLLNIPLV	57674	RNF213
373	SLLQDKGLAEV	59342	SCPEP1
374	FLLQQLHISA	5993	RFX5
375	SLTETIEGV	629	CFB
376	AMFESSQNVLL	64328	XPO4
377	FLLDSSASV	64856	VWA1
378	ALGYFVPYV	6567	SLC16A2
379	IMEGTLTRV	6654	SOS1
380	TLIEDEIATI	6788	STK3
381	FIDEAYVEV	6873	TAF2
382	ALQNYIKEA	7022	TFAP2C
383	ALLELENSVT	715,83481	C1R, EPPK1
384	ILFANPNIFV	728689,8663	EIF3CL, EIF3C
385	SLLEQGLVEA	7468	WHSC1
386	ILFRYPLTI	767	CA8
387	ALFQATAEV	7840	ALMS1
388	SLTIDGIRYV	79665	DHX40
389	LLADVTHLL	79699	ZYG11B
390	ALFMKQIYL	79781	IQCA1
391	YVYPQRLNFV	81704	DOCK8
392	ALLHPQGFEV	8269	TMEM187
393	GLLDTQTSQVLTA	83481	EPPK1
394	LLAVIGGLVYL	84061	MAGT1
395	ALALGGIAVV	84159	ARID5B
396	ALLPDLPAL	84273	NOA1
397	YLFGERLLEC	84365	MKI67IP
398	KLLEEDGTIITL	84612	PARD6B
399	YLFEPLYHV	8534	CHST1
400	SLLTEQDLWTV	90806	ANGEL2
401	ILLDDTGLAYI	9125	RQCD1
402	VLFSGALLGL	968	CD68
403	KLYDRILRV	9746	CLSTN3
404	AIDIJGRDPAV	100288805,54768	HYDIN2, HYDIN
405	ALYDVFLV	1774	DNASE1L1
406	SVQGEDLYLV	2880	GPX5
407	YLMDLINFL	54536	EXOC6
408	VLDDSIYLV	57565	KLHL14
409	LLDAMNYHL	57565	KLHL14
410	VLSDVIPJI	139231	FAM199X
411	LLAHLSP	57194	ATP10A
412	YLDDLNEGVI	9897	KIAA0196

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
413	TLLEKVEGC	149371	EXOC8
414	YVDDIFLRV	19	ABCA1
415	LLDKVYSSV	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
416	VLSDIIQNLSV	3071	NCKAP1L
417	NLQDTEYNL	472	ATM
418	ALAELENIEV	55561	CDC42BPG
419	GQYEGKVSSV	55705	IPO9
420	FMYDTPQEV	629	CFB
421	RLPETLPSL	6337	SCNN1A
422	FLPKLLLLA	6614	SIGLEC1
423	GLDGPPTV	7127	TNFAIP2
424	TLLDALYEI	8690	JRKL
425	FLYEKSSQV	89876	MAATS1
426	RLADKSVLV	9918	NCAPD2

Таблиця 2

Додаткові пептиди за цим винаходом, щодо яких зв'язок з раковими захворюваннями не був встановлений. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
427	ALLPLSPYL	79679	VTCN1
428	KLGHTDILGV	23016	EXOSC7
429	GLVNDLARV	10075	HUWE1
430	HLYSSIEHLTT	10075	HUWE1
431	SLVNVVVKL	1020	CDK5
432	TLIEESAKV	10257	ABCC4
433	AMLNEPWAV	10379,55072	IRF9, RNF31
434	KVSNSGITRV	10575	CCT4
435	WLMPVIPAL	10809,134266,26259,30820,54906,56260,57461,57619,9016,91133,91574	STARD10, GRPEL2, FBXW8, KCNIP1, FAM208B, C8orf44, ISY1, SHROOM3, SLC25A14, L3MBTL4, C12orf65
436	HLAEVSAEV	11130	ZWINT
437	SMAPGLVIQAV	11160	ERLIN2
438	KLLPLAGLYL	113655	MFSD3
439	YLLQEIYGI	114804,23295	RNF157, MGRN1
440	ALADGVTMQV	114960,26958	TSGA13, COPG2
441	ALLENPKMEL	140901,149420	STK35, PDIK1L
442	GLLGGGGVLGV	149954	BPIFB4
443	GLWEIENNPTV	154150,3068	HDGFL1, HDGF
444	GLLRDEALAEV	1663,440081,642846	DDX11, DDX12P
445	GLYQDPVTL	201292	TRIM65
446	QLIPALAKV	2070,2138,2139	EYA4, EYA1, EYA2
447	QLVPALAKV	2140	EYA3
448	NLLETKLQL	219988	PATL1
449	KLAEGLDIQL	221656	KDM1B
450	FMIDASVHPTL	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
451	LLLLDTVTMQV	22820	COPG1
452	ILLEHGADPNL	22852	ANKRD26
453	KLLEATSAV	100129478,201725	C4orf46

Таблиця 2

Додаткові пептиди за цим винаходом, щодо яких зв'язок з раковими захворюваннями не був встановлений. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
454	KLPPPPPPQA	23028	KDM1A
455	SLLKEPQKVQL	23154	NCDN
456	LLIGHLERV	23165	NUP205
457	SLLPGNLVEKV	23341	DNAJC16
458	SLIDKLYNI	25885	POLR1A
459	ALITEVVRL	26005	C2CD3
460	AMLEKKNYKL	26160	IFT172
461	VMFRTPLASV	26271	FBXO5
462	KLAKQPETV	27085	MTBP
463	SLVESHLSDQLTL	284361	EMC10
464	ALNDCIYSV	3652	IPP
465	QLCDLNAEL	3833	KIFC1
466	VLIANLEKL	440590	ZYG11A
467	FLAKDFNFL	4600	MX2
468	YLRVGDGETV	4904,8531	YBX1, CSDA
469	YLASDEITTV	4976	OPA1
470	MLQDSIHVV	4999	ORC2
471	YLYNNMIAKI	51284	TLR7
472	KLLEVSDDPQV	51606	ATP6V1H
473	AMATESILHFA	5297	PI4KA
474	YLDPALELGPRNV	537	ATP6AP1
475	LLLNEEALAI	54497	HEATR5B
476	ALMERTGYSMV	54502	RBM47
477	ALLPASGQIAL	54512	EXOSC4
478	YLLHEKLN	55010	PARPBP
479	SLFGNSGILENV	55125	CEP192
480	ALLEDSCHYL	55161	TMEM33
481	GLIEDYEALL	55755	CDK5RAP2
482	SLAPAGIADA	55839	CENPN
483	ALTDIVSQV	56924	PAK6
484	SLIEKVTQL	56992	KIF15
485	NVPDSFNEV	57508	INTS2
486	AVMESIQGV	57646	USP28
487	LLINSVFHV	57655	GRAMD1A
488	FLAEDPKVTL	60489	APOBEC3G
489	KMWEELPEVV	622	BDH1
490	FLLQHVQEL	64127	NOD2
491	GLNDRSDAV	64151	NCAPG
492	SLFDGFADGLGV	64219,9867	PJA1, PJA2
493	GLLGEKTQDLIGV	6522	SLC4A2
494	ALQPEPIKV	6653	SORL1
495	FIFSEKPVFV	6653	SORL1
496	FLVEKQPPQV	6778	STAT6
497	GLLEKLTAI	6875	TAF4B
498	KLWTGGDLNTV	7088,7090,7091	TLE1, TLE3, TLE4
499	KIFDIDEAEEGV	728350,8894	EIF2S2P4, EIF2S2
500	SLMEDQVLQL	7486	WRN
501	LLDPNVKSIFV	79033	ERI3
502	RLLAQVPGL	79096	C11orf49
503	SLNHFTHSV	79670	ZCCHC6
504	GLSDGNPSL	79684	MSANTD2

Таблиця 2

Додаткові пептиди за цим винаходом, щодо яких зв'язок з раковими захворюваннями не був встановлений. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
505	SLAPGDVVRQV	79729	SH3D21
506	KLLGKVETA	80185	TTI2
507	KLIDDQDISISL	80208	SPG11
508	ILAQEQLVVGV	80347	COASY
509	FLFDTKPLIV	821	CANX
510	KLYSVVSQL	8239,8287	USP9X, USP9Y
511	FLDPYCSASV	85415	RHPN2
512	SLSEIVPCL	8900	CCNA1
513	SLWPSPEQL	90480	GADD45GIP1
514	ILVDWLQVQV	9133	CCNB2
515	LLQELVFL	93589	CACNA2D4
516	AVGPASILKEV	9406	ZRANB2
517	LLMPIEGLTL	9540	TP53I3
518	KLNAEVACV	9569	GTF2IRD1
519	GLLHLTLL	9603	NFE2L3
520	LAVHPSGVAL	9636	ISG15
521	MLLTKLPTI	9804	TOMM20
522	TLWYRSPEV	983	CDK1
523	YQIPRTFTL	9846	GAB2
524	ALIENLTHQI	100508782,9677	PPIP5K1
525	VLLEAGEGLVTI	10072,582	DPP3, BBS1
526	RLAEVGQYEQV	23019	CNOT1
527	FLLEPGNLEV	23218	NBEAL2
528	SVAEGRALMSV	51428	DDX41
529	LLADELITV	56904	SH3GLB2
530	VMYADIGGMDI	5704	PSMC4
531	YTLPIASSIRL	7249	TSC2
532	ALNNLLHSL	101060416,101060589,23049,44034 5,440354,552900,641298	SMG1, BOLA2, SMG1P1
533	RMVAEIQNV	11262	SP140
534	HLANIVERL	117854,445372,53840	TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM34
535	KLIAQNLEL	3832	KIF11
536	YLVEGRFSV	55125	CEP192
537	TLAPGEVLRVSV	3996	LLGL1
538	LLLAHIAL	9415	FADS2
539	ALFDAQAQV	7297	TYK2
540	ALIPETTTTLTV	100529251,51192	CKLF-CMTM1, CKLF
541	SMLEPVPEL	10277	UBE4B
542	RVWDISTVSSV	11137	PWP1
543	GLLPTPITQQASL	133619	PRRC1
544	LLWDVPAPSL	1388,7148	ATF6B, TNXB
545	LLADLLHNV	1677	DFFB
546	VMIAGKVAVV	191	AHCY
547	TLDITPHTV	2177	FANCD2
548	ALWENPESGEL	22893	BAHD1
549	AMLENASDIKL	23	ABCF1
550	FLYDEIEAEVNL	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
551	KLYESLLPFA	23310	NCAPD3
552	GLLDLPFRVGV	23347	SMCHD1
553	SLLNQDLHWSL	23355	VPS8

Таблиця 2

Додаткові пептиди за цим винаходом, щодо яких зв'язок з раковими захворюваннями не був встановлений. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
554	LLMPSSDLLL	26046	LTN1
555	YVLEGLKSV	26098	C10orf137
556	FLTDLEDLTL	26151	NAT9
557	KLYDDMIRL	26160	IFT172
558	GLLENIPRV	2618	GART
559	VTVPPGPSL	266971,5710	PIPSL, PSMD4
560	ALWDIETGQQTTT	2782	GNB1
561	YLQLTQSEL	283237	TTC9C
562	YLEELPEKLL	2944,2949	GSTM1, GSTM5
563	WLLPYNGVT	2976	GTF3C2
564	TVTNAVVT	3312	HSPA8
565	ALQETPTSV	3434	IFIT1
566	VIADGGIQNV	3615	IMPDH2
567	SLLPLDDIVRV	3708,3709	ITPR1, ITPR2
568	TLYDIAHTPGV	4191	MDH2
569	KLVDRTWTL	441733,5613,5616	PRKXP1, PRKX, PRKY
570	ALANQIPTV	4436	MSH2
571	LLLTTIPQI	4507	MTAP
572	ALADLIEKELSV	4850	CNOT4
573	ILVANAIVGV	488,489	ATP2A2, ATP2A3
574	YLLQEPPRTV	5074	PAWR
575	YLISQVEGHQV	51002	TPRKB
576	ILLNNSGQIKL	51755	CDK12
577	VMFEDGVLML	545	ATR
578	FLDPGGPMMKL	55627	SMPD4
579	NLMEMVAQL	55636	CHD7
580	LLMENAERV	55726	ASUN
581	RLWNETVEL	55789	DEPDC1B
582	TLCDVILMV	55975	KLHL7
583	ILANDGVLLAA	5685	PSMA4
584	ALAEVAAMENV	56987	BBX
585	ALWDLAADKQTL	5701	PSMC2
586	KLKPGDLVGV	5702	PSMC3
587	VMNDRLYAI	57565	KLHL14
588	SLLPLSHLV	57674	RNF213
589	KLYPQLPAEI	57724	EPG5
590	SLIEKLWQT	5991	RFX3
591	SMAELDIKL	60561	RINT1
592	RLLJAAENFL	64092	SAMSN1
593	GLPRFGIEMV	64397	ZFP106
594	IMLKGDNITL	6635	SNRPE
595	VLLSIYPRV	6890	TAP1
596	ALLDQTKTLAESAL	7094	TLN1
597	KLLEGQVIQL	7629	ZNF76
598	FLFPHSVLV	79022	TMEM106C
599	YLLNDASLISV	79145	CHCHD7
600	ALAAPDIVPAL	79886	CAAP1
601	SAFPFPVTV	79939	SLC35E1
602	YLLEQIKLIEV	79956	ERMP1
603	FLIEPEHVNTV	80124	VCPIP1
604	SILDRDDIFV	8237	USP11

Таблиця 2

Додаткові пептиди за цим винаходом, щодо яких зв'язок з раковими захворюваннями не був встановлений. J – фосфосерин.

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
605	KLYEAVPQL	8317	CDC7
606	ALWETEVYI	8398	PLA2G6
607	RLYSGISGLEL	84172	POLR1B
608	SLLSVSHAL	84219	WDR24
609	ALWKQLLEL	85441	HELZ2
610	LLAPTPYIIGV	8567	MADD
611	YLLDDGTLVV	8872	CDC123
612	YLYNEGLSV	899	CCNF
613	RLLPPGAVVAV	90353	CTU1
614	LLLPDQPPYHL	9246	UBE2L6
615	VLPPDTPDA	93100	NAPRT1
616	VLIDEVESL	9319	TRIP13
617	ALMYESEKVG	9342	SNAP29
618	VLFDSESIGIYV	9555	H2AFY
619	ALQDRVPLA	9636	ISG15
620	KLLNKIYEA	9875	URB1
621	VLMTRLPSLL	9875	URB1
622	RLLGEEVVRVLQA	9894	TELO2
623	YLVEDIQHI	9985	REC8
624	FLQEEPGQLL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
625	VVLEGASLETV	10436	EMG1
626	LLMATILHL	1315	COPB1
627	KLLETTELLQEI	151636	DTX3L
628	KLWEFFQVDV	178	AGL
629	HLLNESPML	23165	NUP205
630	LLSHVIVAL	545	ATR
631	FLDVFLPRV	5591	PRKDC
632	YLIPDIDLKL	6599	SMARCC1
633	ALSRVSVNV	80746	TSEN2
634	VVAEFVPLI	8295	TRRAP
635	SLDSTLHAV	85444	LRRCC1
636	LLTEIRAVV	9263	STK17A
637	SIYGGFLLGV	9276	COPB2
638	KLIQESPTV	9702	CEP57
639	SLFQNCFEL	9716	AQR
640	YLFSEALNAA	987	LRBA

Таблиця 3

Пептиди, які доцільно використовувати для терапії раку, наприклад, для персоналізованої терапії раку

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
641	VLLPVEVATHYL	10568	SLC34A2
642	FLHDISDVQL	10715	CERS1
643	ALFPHLLQP	1434	CSE1L
644	LTFGDVVAV	2173	FABP7
645	LLYDAVHIV	2899	GRIK3
646	ILSPTVVS	3832	KIF11
647	SLGLFLAQV	51435	SCARA3
648	LLWGNAIFL	547	KIF1A

Таблиця 3

Пептиди, які доцільно використовувати для терапії раку, наприклад, для персоналізованої терапії раку

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер(и) гена(ів)	Символ(и) гена (ів)
649	ALAFKLDEV	201780	SLC10A4
650	AIMGFIGFFV	23480	SEC61G
651	ILQDRLNQV	990	CDC6
652	TLWYRAPEV	1019,1021	CDK4, CDK6
653	TLISRLPAV	1104	RCC1
654	KILEDVVG	22974	TPX2
655	ALMDKEGLTAL	26115	TANC2
656	KLLEYIEEI	3161	HMMR
657	SLAERLFFQV	339983	NAT8L
658	LLQDRLVSV	57664	PLEKHA4
659	ILFPDIARA	64110	MAGEF1
660	AILDITLEYEV	84725	PLEKHA8
661	SLIDADPYL	890	CCNA2
662	KIQEILTQV	10643	IGF2BP3
663	KIQEMQHFL	4321	MMP12

Цей винахід також загалом стосується застосування пептидів за цим винаходом для застосування при лікуванні проліферативного захворювання, такого як, наприклад, недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, рак нирки, рак головного мозку, рак товстої або прямої кишки, рак шлунка, рак печінки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, лейкоз, рак молочної залози, карцинома з клітин Меркеля (ККМ), меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків.

Особливий інтерес і, таким чином, переважним є пептид із послідовністю SEQ ID NO. 466 (VLIANLEKL) і його застосування при імунотерапії раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків і переважно раку яєчника.

Особливо переважними є пептиди – для застосування самостійно або в комбінації – за цим винаходом, вибрані з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1, 11, 427, 408, 198, 512, 519 і 587 і їх застосування при імунотерапії раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків і переважно раку яєчника.

Особливо переважними є пептиди – для застосування самостійно або в комбінації – за цим винаходом, вибрані з групи послідовностей SEQ ID NO: 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 25, 29, 32, 37, 38, 39, 41, 44, 45, 52, 53, 54, 57, 64, 69, 72, 73, 77, 78, 83, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 99, 100, 102, 104, 106, 107, 109, 113, 114, 117, 120, 123, 124, 136, 137, 138, 139, 141, 143, 148, 150, 151, 157, 158, 160, 163, 165, 166, 170, 171, 173, 175, 179, 180, 184, 185, 187, 189, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 200, 202, 204, 206, 209, 211, 215, 216, 217, 218, 219, 221, 224, 225, 226, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 238, 239, 243, 244, 245, 247, 248, 250, 253, 258, 266, 267, 269, 301, 306, 347, 348, 350, 365, 367, 369, 378, 380, 426, 430, 432, 433, 438, 441, 442, 444, 449, 451, 455, 460, 461, 462, 463, 465, 467, 468, 470, 471, 478, 479, 481, 482, 484, 485, 489, 491, 494, 498, 505, 509, 511, 514, 515, 516, 518, 522, 532, 542, 547, 548, 552, 560, 578 і 620 і їх застосування при імунотерапії раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків і переважно раку яєчника.

Особливо переважними є пептиди – для застосування самостійно або в комбінації – за цим винаходом, вибрані з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640. Більш переважними є пептиди – для застосування самостійно або в комбінації – за цим винаходом,

вибрані з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 259 (див. Таблицю 1) і їх застосування при імунотерапії раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків і переважно раку яєчника.

Як наведено далі у Таблицях 4А і В, багато пептидів за цим винаходом також виявлені на пухлинах інших видів і можуть, таким чином, також застосовуватися в імунотерапії за іншими показаннями. Див. також Фігури 1 і Приклад 1.

Таблиця 4. Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань. Із таблиці видно, на яких додаткових видах пухлин вибрані пептиди були виявлені і демонструють або надмірну презентацію на більш ніж 5 % досліджених зразків пухлин, або презентацію на більш ніж 5 % досліджених зразків пухлин зі співвідношенням середніх геометричних показників для пухлин і для нормальних тканин більшим ніж 3. Надмірна презентація визначається як найбільш висока презентація на зразку пухлини у порівнянні із зразком нормальної тканини з найвищим рівнем презентації. Нормальними тканинами, у порівнянні з якими була досліджена надмірна презентація, були: жирова тканина, надниркова залоза, артерія, кістковий мозок, головний мозок, центральний нерв, товста кишка, дванадцятипала кишка, стравохід, жовчний міхур, серце, нирка, печінка, легені, лімфатичний вузол, мононуклеарні лейкоцити, підшлункова залоза, периферичний нерв, очеревина, гіпофіз, плевра, пряма кишка, слинна залоза, скелетні м'язи, шкіра, тонка кишка, селезінка, шлунок, тимус, щитоподібна залоза, трахея, сечовід, сечовий міхур, вена. J – фосфосерин

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
1	SLMEPPAVLLL	НДРЛ, ДРЛ, рак стравоходу
2	SLLEADPFL	Рак стравоходу
6	VLVSDGVHSV	ДРЛ, рак головного мозку, РМЗ, ККМ, рак стравоходу
7	SLVGLLLYL	НKK, РПШЗ, РМЗ
9	GAAKDLPGV	НKK, РШ, ГЦК, рак сечового міхура
10	FLATFPLAAV	Рак сечового міхура
11	KIFEMLEGV	НДРЛ
14	AAYGGLNEKSFV	ГЦК, рак сечового міхура
17	GLLPGDRLVSV	НДРЛ, ДРЛ, РМЗ
19	FMVDNEAIYDI	ДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура
20	RMIEYFIDV	ДРЛ, ГЦК, ККМ
22	IMEENPGIFAV	КРК, лейкоз, меланома
24	SLSDGLEEV	КРК, РПШЗ, рак сечового міхура
26	ALLELAEEEL	Лейкоз, рак стравоходу
27	ILADIVISA	НДРЛ, ДРЛ, РПШЗ, РМЗ, рак стравоходу
28	QLLDETSAIL	ДРЛ, ГЦК, лейкоз, рак сечового міхура
31	YLAPELFVNV	ДРЛ, РШ, лейкоз, меланома
32	KLDDLTQDLTV	ГЦК,
33	VLLSLLEKV	Лейкоз
34	ILVEADSLWVV	ДРЛ, РПМЗ, лейкоз, меланома
36	YVLEDLEVT	ДРЛ, ГЦК, лейкоз
38	FLLEDDIHVS	ДРЛ, лейкоз, меланома
45	SLWQDIPDV	НДРЛ, ДРЛ
47	ILLSVPLLVV	ДРЛ, лейкоз, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
48	ALAELYEDEV	ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, лейкоз, меланома, рак матки
49	YLPVFEFEEV	Лейкоз
51	LLPDLEFYV	ДРЛ, РПМЗ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
54	SLLEQGKEPWMV	ДРЛ, ГЦК, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
55	SLLDLETLSL	ДРЛ
56	KLYEGIPVLL	РМЗ

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
57	TLAELQPPVQL	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу
58	FLDTLKDLI	НДРЛ, ДРЛ, РШ, КРК, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
59	IMEDIILTL	ДРЛ, лейкоз, РМЗ
60	SLTIDGIYYV	ДРЛ, передміхурова залоза, лейкоз
61	FLQGYQLHL	НДРЛ, ДРЛ, РМЗ, меланома, рак стравоходу
62	VLLDVSAGQLLM	НДРЛ, меланома
63	YLLPSGGSVTI	ГЦК, меланома, рак стравоходу
64	YAAPGGLIGV	ГЦК, РПШЗ, меланома, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
65	LKVNQGLES	НДРЛ, ДРЛ, РПШЗ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу
66	FLDENIGGVAV	ДРЛ, ГЦК
68	SLMELPRGLFL	Рак головного мозку
69	FQLDPSSGVLTV	Рак стравоходу
72	SLLELDGINL	НДРЛ, ДРЛ, передміхурова залоза
74	ALLDPEVLSIFV	НДРЛ, лейкоз, меланома
75	GLLEVVMVNL	ДРЛ
76	ILIDSIYKV	ДРЛ, КРК, РМЗ
77	ILVEADGAWVV	Меланома, рак стравоходу
79	SLFIGEKAVLL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, лейкоз, рак стравоходу, рак сечового міхура
80	FLYDNLVESL	Лейкоз
82	FLSSVTYNL	ДРЛ,
84	VTFGEKLLGV	НДРЛ, КРК, РПШЗ, РПМЗ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
85	KMSELRVTL	ДРЛ, рак стравоходу
86	NLIGKIENV	Товста кишка, пряма кишка
87	ALPEAPAPLLPHIT	ГЦК, РПШЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
88	FLLVGDLMAV	ДРЛ
91	IMQDFPAEFL	ДРЛ
92	YLIPFTGIVGL	ДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома
93	LLQAIKLYL	РМЗ
94	YLIDIKTIAI	ГЦК
95	SVIPQIQKV	РПШЗ, рак стравоходу
97	SLINGSFLV	НДРЛ, НКК, КРК, ГЦК, РПШЗ, меланома, рак стравоходу
98	LIIDQADIYL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, КРК, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу
101	ILVGGGALATV	Меланома, рак сечового міхура
103	TLAEEVVAL	ДРЛ, РМЗ, рак стравоходу
104	STMEQNFL	НДРЛ,
105	LLLEHSFEI	НДРЛ, меланома
106	LLYDAVHIVSV	Рак головного мозку
107	FLQPVDQTQHL	Меланома, рак стравоходу
108	ALFPGVALLA	ДРЛ, ГЦК, ендометрій
110	FLSQVDFEL	РМЗ
117	ILPDGEDFLAV	ДРЛ
118	KLIDNNINV	Рак головного мозку
119	FLYIGDIVSL	Лейкоз
121	GVVDPRAISVL	Рак стравоходу
123	NLWDLTDASVV	ДРЛ, передміхурова залоза
125	VQIHQVAQV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, РПШЗ, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
126	VLAYFLPEA	НДРЛ, ДРЛ, КРК, РПШЗ, лейкоз, рак стравоходу, рак матки
127	KIGDEPPKV	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, РПШЗ, рак стравоходу, рак

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
		матки
128	YLFDDPLSAV	Лейкоз, рак стравоходу
129	GLLDGGVDILL	ГЦК, лейкоз, рак стравоходу, рак матки
130	FLWNGEDSALL	РПШЗ
131	FVPPVTVFPSL	РМЗ
132	LLVEQPPLAGV	Лейкоз
134	YLQELIFSV	Ендо метрій
135	ALSEVDFQL	ДРЛ, рак головного мозку
137	TLVLTLPV	РПШЗ
139	SVMEVNSGIYRV	ГЦК, ККМ
141	YLDFSNNRL	ДРЛ, РМЗ
142	FLFATPVFI	ДРЛ
143	LLLDITPEI	НДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, РПШЗ, РМЗ, меланома, рак стравоходу
144	YIMEPSIFNTL	ГЦК, лейкоз, меланома, рак сечового міхура
145	FLATSGTLAGI	Передміхурова залоза
146	SLATAGDGLIEL	Сечовий міхур, ендометрій
148	ALNPEIVSV	Рак стравоходу, рак сечового міхура
149	NLLELFVQL	ДРЛ, лейкоз, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки
150	RLWEEGEELEL	НДРЛ, меланома, рак стравоходу
151	KILQQVLTL	Ендо метрій
152	ILFEDIFDV	ДРЛ, ендометрій
153	FLIANVLYL	ДРЛ, рак сечового міхура, рак матки
154	ALDDGTPAL	ГЦК
155	RVANLHFPSV	Меланома, рак стравоходу
157	SLNDEVPEV	НДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, рак стравоходу, рак матки
159	GLVGNPLPSV	ГЦК, лейкоз
161	ALLEGVNTV	НДРЛ, лейкоз
163	ALDEMGDLLQL	ГЦК
166	YLNHLEPPV	НДРЛ, ГЦК, лейкоз, рак стравоходу
167	KVLEVTEEFV	НДРЛ, ГЦК, меланома
169	NLPEYLPFV	ДРЛ, РМЗ, рак сечового міхура
170	RLQETLSAA	ГЦК, рак стравоходу
171	LLLPLQILL	ДРЛ
174	ALAQYLITA	Рак головного мозку, ГЦК, РПМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
176	YLMEGSYNKVFL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, меланома
177	YLLPEEYTS TL	Меланома, рак стравоходу
178	ALTEIAFVV	КРК, ГЦК, РПМЗ
179	KVLNELYTV	НДРЛ
183	FGLDLVTEL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, РШ, РПШЗ, лейкоз, РМЗ, меланома
184	YLM DINGKMWL	НДРЛ, ДРЛ, меланома
186	TLFFQQNAL	Передміхурова залоза,
188	GLFPVTPEAV	Товста кишка, пряма кишка, ГЦК
190	FLSSLTETI	Рак сечового міхура
195	GLFADLLPRL	НДРЛ
197	ALGPEGGRV	ГЦК
198	KTINKVPTV	НДРЛ, ГЦК
199	ALQDVPLSSV	Меланома
200	LLFGSVQEV	ДРЛ, РПШЗ, РПМЗ, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
201	RLVDYLEGI	НДРЛ, ГЦК, рак стравоходу
204	KIAENVEEV	НДРЛ, ГЦК, РПШЗ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу
205	SLYPGTETMGL	ДРЛ, жовчний міхур, жовчні протоки

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
207	GLTSTNAEV	ГЦК, РПМЗ, рак стравоходу, рак матки
208	KISPVTFVS	ГЦК
209	KLIESKHEV	Рак головного мозку, ГЦК
210	LLLNAVLT	Рак сечового міхура
212	ALWDQDNLSV	ГЦК, РПМЗ, РМЗ, рак сечового міхура
213	VTAAAYMDTVSL	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, меланома, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
214	FLLDLDPLLL	ДРЛ, ГЦК, лейкоз, рак матки
216	NLWEDPYYL	ДРЛ, РПМЗ, РМЗ, рак сечового міхура
217	ALIHPVSTV	НДРЛ, НКК, ГЦК, меланома, рак стравоходу
218	SALEELVNV	НКК
222	NLIENVQRL	НДРЛ, НКК, КРК, ГЦК, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура
223	ALLENIALYL	Рак стравоходу, рак сечового міхура
226	MLYVVPIYL	РМЗ
228	AMQEYIAVV	НДРЛ, ДРЛ, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
229	RLPGPLGTV	ГЦК, рак стравоходу, ендометрій
230	ILVDWLVEV	Меланома, ендометрій
233	VLSETLYEL	ДРЛ, ендометрій
234	ALMEDTGRQML	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, рак стравоходу
235	YLNDLHEVLL	Рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
237	ALLEASGTLLL	ДРЛ, ГЦК, РПМЗ, лейкоз, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
240	ILLEQAFYL	ДРЛ
241	SLVEVNPAYSV	Передміхурова залоза, жовчний міхур, жовчні протоки
242	AIAYILQGV	ДРЛ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
243	LLLNELPSV	Товста кишка, пряма кишка, рак стравоходу
247	VLLPNDLLEKV	Рак головного мозку
248	FLFPNQYVDV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома
249	LLDGFLVNV	ДРЛ
251	ALYTGFSILV	ДРЛ, лейкоз, меланома
252	LLIGTDVSL	РПМЗ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
253	GLDAATATV	Передміхурова залоза, лейкоз
255	VLASYNLTV	РМЗ
256	FLPPEHTIVYI	ДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома
257	SIFSFLSV	Шлунок, рак сечового міхура
258	ELAERVPAI	Рак стравоходу
262	LLWGDLIWL	Лейкоз
263	LLVSNLDFGV	НДРЛ, ДРЛ, НКК, лейкоз
264	SLQEQLHSV	НДРЛ, ДРЛ, РПМЗ, РМЗ, меланома, рак стравоходу
266	KITDTLIHL	РМЗ
267	ALQDFLLSV	ГЦК, рак стравоходу, ендометрій
268	IAGPGLPDL	НДРЛ, НКК, РМЗ
269	RVLEVGAQAV	ГЦК
270	LLLDEEGTFSL	Лейкоз
271	LVYPLELYPA	НКК, ГЦК, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
272	ALGNTVPAV	РПШЗ, лейкоз, ендометрій
273	NLFQSVREV	ГЦК, РМЗ
275	YLVYILNEL	НКК, РШ, ГЦК, РПШЗ, лейкоз, рак сечового міхура
276	ALFTFSPLTV	Лейкоз
277	LLPPLESLATV	ДРЛ, лейкоз, меланома
279	ALWGGTQPLL	ДРЛ, рак головного мозку, рак стравоходу

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
280	VLPDPEVLEAV	Передміхурова залоза, лейкоз
282	LLADVPTT	Лейкоз, меланома
283	ALYIGDGYVIHLA	ДРЛ, РМЗ, ККМ, меланома
284	ILLSQTTGV	Передміхурова залоза, лейкоз
285	QLLHVGVTV	НДРЛ, НКК, КРК, лейкоз, рак стравоходу
286	YLFPGIPEL	ДРЛ, ГЦК
287	FLNEFFLNV	НДРЛ, лейкоз, меланома, рак стравоходу
288	NLINEINGV	ДРЛ, РПМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки
289	VLLEIEDLQV	Лейкоз, РМЗ
290	GLLDLNNAILQL	ГЦК
291	GLDSNLKYILV	РПШЗ, меланома
292	LLWEAGSEA	Рак головного мозку, РПШЗ
294	ILDPFQYQL	ГЦК, рак стравоходу
296	FMEGAIYV	ДРЛ, лейкоз
298	VMITKLVEV	Рак сечового міхура
299	YLLETSGNL	Лейкоз, рак сечового міхура
300	ALLGQTFSL	ДРЛ, рак головного мозку, КРК
301	FLVEDLVDSL	ДРЛ, ГЦК, лейкоз
303	AILPQLFMV	НДРЛ, НКК, КРК, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
306	ALVNVQIPL	ГЦК, рак стравоходу
308	SQYSGQLHEV	Лейкоз, жовчний міхур, жовчні протоки
309	GLFDGVPTTA	ГЦК, лейкоз, РМЗ, меланома
310	FLVDTPLARA	Рак сечового міхура
311	RLYTGMHTV	НКК, КРК, РПШЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
312	IISDLTIAL	ДРЛ, РПШЗ
313	VLFDDELLMV	НДРЛ, НКК, рак головного мозку, ГЦК, рак стравоходу
314	ALIAEGIALV	ДРЛ, меланома
315	YLQDVVEQA	ДРЛ, ендометрій
316	ILLERLWYV	Меланома
317	SLAALVVHV	Рак стравоходу, рак сечового міхура
318	GLINTGVLSV	Товста кишка, пряма кишка
319	SLEPQIQPV	НДРЛ, КРК, лейкоз, рак стравоходу
320	KMFEFVEPLL	Товста кишка, пряма кишка
321	GLFEDVTQPGILL	Лейкоз, меланома
322	TLMTSLPAL	ДРЛ,
323	IQIGEETVITV	НДРЛ, ДРЛ, РПМЗ, лейкоз, меланома, рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
324	FLYDEIEAEV	Лейкоз
325	FIMPATVADATAV	Лейкоз
327	GLAPFTEGISFV	ГЦК
328	ALNDQVFEI	ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, рак стравоходу, рак матки
329	FLVTLNNVEV	Меланома
330	QLALKVEGV	Рак стравоходу
331	KVDTVWVNV	ДРЛ, лейкоз, РМЗ, меланома, рак сечового міхура
332	YLISELEAA	Рак головного мозку, ГЦК, РПШЗ, РПМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
333	FLPDANSSV	НДРЛ, рак головного мозку, РПМЗ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
334	TLTKVLVAL	Рак сечового міхура
335	YSLSSVTV	НДРЛ, РШ, РПШЗ, РМЗ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
336	ILLTAIVQV	РМЗ, рак стравоходу
338	SVLEDPVHAV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, меланома
339	GLWEIENNPTVKA	ГЦК, меланома, ендометрій

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
340	ALLSMTFPL	Рак головного мозку, ГЦК, РМЗ
341	SQIALNEKLVNL	ДРЛ, ГЦК
342	HIYDKVMTV	Товста кишка, пряма кишка
343	SLLEVNEESTV	НДРЛ, лейкоз, меланома
344	YLQDQHLLLT	ДРЛ, меланома
345	VIWKALIH	ДРЛ
346	LLDSKVPSV	ДРЛ, ГЦК, РПШЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
347	SLFKHDPAAWEA	НДРЛ, ГЦК, рак стравоходу, рак сечового міхура
348	ILLDVKTRL	НДРЛ, КРК, рак стравоходу, рак сечового міхура
349	SLTEYLQNV	Товста кишка, пряма кишка, ГЦК
351	SLIPNLRNV	РПШЗ
354	LILEGVDTV	Рак стравоходу
355	SIQQSIERLLV	НДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу
356	KLLGKLPEL	НДРЛ, КРК, рак стравоходу
357	SMHDLVLQV	Рак головного мозку, РПШЗ, ендометрій
358	ALDEYTSEL	Рак головного мозку, РПШЗ, лейкоз, РМЗ, рак матки
359	YLLPESVDL	НДРЛ, КРК, ГЦК, рак стравоходу
360	ALDJGASLLHL	НКК, ГЦК, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки
361	ALYELEGTTV	Рак стравоходу
362	TLYGSLVLL	РМЗ
363	KVLDVSDLESV	Сечовий міхур, ендометрій
364	LLQNEQFEL	НКК
365	YVIDQGETDVYV	Лейкоз, меланома
366	RLLDMGETDLML	ДРЛ, лейкоз, меланома
367	SLQNHNLHL	ГЦК, рак сечового міхура
369	GLFPEHLIDV	ГЦК
370	SLLQDLVSV	ГЦК
371	FLQAHLHTA	РМЗ
372	TMLLNIPLV	ДРЛ, ГЦК, РПШЗ, РПМЗ, РМЗ
373	SLLQDKGLAEV	НДРЛ, ДРЛ, лейкоз, РМЗ, ККМ, меланома
374	FLLQQHLISA	Лейкоз
375	SLTETIEGV	РМЗ, рак стравоходу
376	AMFESSQNVL	Товста кишка, пряма кишка
378	ALGYFVPYV	ГЦК
379	IMEGTLTRV	Лейкоз
381	FIDEAYVEV	Лейкоз
382	ALQNYIKEA	Рак стравоходу
383	ALLELENSVT	ГЦК
384	ILFANPNIFV	КРК, лейкоз, меланома
385	SLLEQGLVEA	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
386	ILFRYPLTI	Рак сечового міхура
387	ALFQATAEV	ГЦК, рак стравоходу
388	SLTIDGIRYV	ДРЛ, меланома
389	LLADVTHLL	Рак головного мозку, ендометрій
390	ALFMKQIYL	Рак сечового міхура
391	YVYPQRLNFV	Лейкоз, меланома
393	GLLDTQTSQVLTA	ГЦК, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
394	LLAVIGGLVYL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, ГЦК, РПМЗ, лейкоз, меланома, рак сечового міхура
395	ALALGGIAVV	НДРЛ, КРК, ГЦК, РПМЗ, лейкоз, РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки
396	ALLPDLPAL	ГЦК, РМЗ

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
397	YLFGERLLEC	Товста кишка, пряма кишка, лейкоз
398	KLLEEDGTIITL	Товста кишка, пряма кишка, РПШЗ
399	YLFEPYHV	ДРЛ
400	SLLTEQDLWTV	Лейкоз
401	ILLDDTGLAYI	ДРЛ, ГЦК, лейкоз, РМЗ, меланома
403	KLYDRILRV	НДРЛ, НКК
404	AIDIJGRDPAV	ДРЛ, лейкоз
405	ALYDVFLV	РПШЗ, рак стравоходу
406	SVQGEDLYLV	ГЦК, ендометрій
407	YLMDLINFL	РПШЗ, передміхурова залоза
408	VLDSDIYLV	Лейкоз
409	LLDAMNYHL	ГЦК, лейкоз
410	VLSDVIPJI	ДРЛ, НКК, рак головного мозку, РШ, ГЦК, РПШЗ, РПМЗ, лейкоз, меланома, рак стравоходу
411	LLAHLSPLE	ГЦК
412	YLDDLNEGVYI	Лейкоз, меланома
415	LLDKVYSSV	НДРЛ, ГЦК, лейкоз, рак стравоходу
418	ALAELENIEV	ДРЛ, ККМ
419	GQYEGKVSSV	ГЦК
420	FMYDTPQEV	ДРЛ, ГЦК, РМЗ
421	RLPETLPSL	НДРЛ, ДРЛ, РШ, КРК, РПШЗ
422	FLPKLLLLA	РМЗ
423	GLDGPPPTV	ГЦК, РПШЗ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
424	TLLDALYEI	НКК, рак стравоходу, ендометрій
425	FLYEKSSQV	Рак головного мозку, ендометрій
426	RLADKSVLV	Товста кишка, пряма кишка
427	ALLPLSPYL	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, РПШЗ, РМЗ, рак матки
428	KLGHTDILVGV	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз
429	GLVNDLARV	НДРЛ, ГЦК
430	HLYSSIEHLTT	НДРЛ, КРК, ГЦК, ККМ, рак стравоходу
431	SLVNVVPKL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, рак головного мозку, меланома, рак стравоходу
432	TLIEESAKV	Передміхурова залоза
433	AMLNEPWAV	ДРЛ
434	KVSNSGITRV	НДРЛ
435	WLMPVIPAL	ДРЛ
437	SMAPGLVIQAV	ДРЛ, передміхурова залоза
439	YLLQEIYGI	ДРЛ, РМЗ
440	ALADGVMTQV	Жовчний міхур, жовчні протоки
441	ALLENPKMEL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, ККМ, рак стравоходу
443	GLWEIENNPTV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, РПШЗ, РПМЗ, меланома
444	GLLRDEALAEV	НДРЛ, ДРЛ, КРК, меланома, рак стравоходу
446	QLIPALAKV	НДРЛ, ДРЛ, РПМЗ, РМЗ, ККМ, рак матки
447	QLVPALAKV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, РПМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
448	NLLETKLQL	Товста кишка, пряма кишка, лейкоз
449	KLAEGLDIQL	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка
450	FMIDASVHPTL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, рак головного мозку, КРК, ГЦК, лейкоз, меланома, рак стравоходу
451	LLLLDTVTMQV	ДРЛ, ГЦК
452	ILLEHGADPNL	ГЦК, лейкоз, меланома
454	KLPPPPQA	НДРЛ, ДРЛ
455	SLLKEPQKVQL	НКК
456	LLIGHLERV	НДРЛ, рак головного мозку, КРК

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
457	SLLPGNLVEKV	НДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома
458	SLIDKLYNI	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка
459	ALITEVVRL	НДРЛ, КРК, РПШЗ, лейкоз, РМЗ, рак стравоходу
461	VMFRTPLASV	ДРЛ, меланома, рак стравоходу
463	SLVESHLSDQLTL	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, меланома
464	ALNDICIYSV	Рак головного мозку, ГЦК, РПШЗ
465	QLCDLNAEL	ГЦК, рак стравоходу
466	VLIANLEKL	РМЗ, рак стравоходу
468	YLRVGDGETV	Лейкоз, меланома
469	YLASDEITTV	ДРЛ,
472	KLLEVSDDPQV	ГЦК, ККМ, меланома, рак стравоходу
473	AMATESILHFA	ДРЛ, рак головного мозку, КРК, ГЦК, ККМ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
474	YLDPALELGPRNV	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, ККМ, меланома
475	LLNNEEALAQI	ДРЛ, лейкоз
476	ALMERTGYSMV	ГЦК
477	ALLPASGQIAL	НДРЛ, ГЦК, рак стравоходу, рак сечового міхура
478	YLLHEKLN	Товста кишка, пряма кишка,
479	SLFGNSGILENV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, ККМ, рак сечового міхура
480	ALLEDSCHYL	НДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз, рак стравоходу
481	GLIEDYEALL	ДРЛ
483	ALTDIVSQV	Рак сечового міхура
484	SLIEKVTQL	ГЦК
485	NVPDSFNEV	Шлунок
486	AVMESIQGV	НДРЛ, ГЦК, РПМЗ, лейкоз, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки
487	LLINSVFHV	Меланома
488	FLAEDPKVTL	Лейкоз
489	KMWEELEPEVV	НДРЛ, ГЦК, лейкоз
490	FLLQHVQEL	Лейкоз
491	GLNDRSDAV	Рак стравоходу, ендометрій
492	SLFDGFADGLGV	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, РПМЗ, рак стравоходу
493	GLLGEKTQDLIGV	НДРЛ, ДРЛ
494	ALQPEPIKV	Сечовий міхур, жовчний міхур, жовчні протоки
495	FIFSEKPVFV	Рак сечового міхура
496	FLVEKQPPQV	Лейкоз, меланома
497	GLLEKLTAI	НДРЛ, НКК, рак стравоходу, рак матки
498	KLWTGGLDNTV	ГЦК, рак стравоходу
499	KIFDIDEAEEGV	РПШЗ, меланома, рак стравоходу
500	SLMEDQVLQL	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка
501	LLDPNVKSIFV	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, РПМЗ, ККМ, меланома, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
502	RLLAQVPGL	НКК, рак сечового міхура
503	SLNHFTHSV	НДРЛ, лейкоз
504	GLSDGNPSL	Лейкоз, РМЗ
505	SLAPGDVVRQV	Рак стравоходу
506	KLLGKVETA	НДРЛ, рак головного мозку, лейкоз, рак стравоходу
507	KLIDDQDISISL	Лейкоз
508	ILAQEQLVVG	Лейкоз, рак стравоходу
510	KLYSVVSQL	Товста кишка, пряма кишка, лейкоз
513	SLWPSPEQL	ГЦК, рак стравоходу
514	ILVDWLQV	НДРЛ, ДРЛ, НКК, рак головного мозку, РШ, КРК, ГЦК, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
517	LLMPIEGLTL	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, меланома
518	KLNAEVACV	КРК, РПМЗ, рак стравоходу
520	LAVHPSGVAL	Лейкоз
521	MLLTKLPTI	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, РМЗ, меланома, рак сечового міхура
522	TLWYRSPEV	ДРЛ
523	YQIPRTFTL	ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, лейкоз, меланома
525	VLEAGEGLVTI	Меланома
526	RLAEVGQYEQV	НДРЛ, ГЦК, ККМ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
527	FLLEPGNLEV	Рак сечового міхура
528	SVAEGRALMSV	Рак головного мозку, КРК, ГЦК, рак стравоходу
529	LLADELITV	Передміхурова залоза, лейкоз, рак сечового міхура
530	VMYADIGGMDI	ДРЛ, меланома
531	YTLPIASSIRL	ДРЛ, КРК, ГЦК
533	RMVAEIQNV	Лейкоз, рак стравоходу
535	KLIAQNLEL	Товста кишка, пряма кишка
536	YLVEGRFSV	Лейкоз
538	LLLAHIIAL	НДРЛ, рак головного мозку, ГЦК
539	ALFDAQAQV	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, РПШЗ, РПМЗ, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
540	ALIPETTTTLTV	ГЦК, РПШЗ, меланома
541	SMLEPVPEL	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, КРК, ГЦК, рак стравоходу
542	RVWDISTVSSV	ДРЛ, лейкоз, меланома, рак стравоходу
543	GLLPTPITQQASL	Рак стравоходу
544	LLWDVPAPSL	Лейкоз, меланома
545	LLADLLHNV	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка
546	VMIAGKVAVV	Товста кишка, пряма кишка, ГЦК
549	AMLENASDIKL	Меланома
550	FLYDEIEAEVNL	Лейкоз, меланома
551	KLYESLLPFA	ДРЛ, ГЦК, РПМЗ, меланома
552	GLLDLPFRVGV	ДРЛ, рак головного мозку, лейкоз, меланома
554	LLMPSSDLLLL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, РПМЗ, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
555	YVLEGLKSV	ДРЛ, меланома
556	FLTDLEDLTL	ДРЛ, лейкоз
557	KLYDDMIRL	Товста кишка, пряма кишка,
558	GLLENIPRV	НДРЛ, ДРЛ, НКК, рак головного мозку, ГЦК, лейкоз, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
559	VTVPPGPSL	Лейкоз
560	ALWDIETGQQTTT	ДРЛ, ГЦК, меланома, рак стравоходу
561	YLQLTQSEL	ДРЛ, лейкоз, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
563	WLLPYNGVTV	ДРЛ, меланома
564	TVTNAVVTV	НКК, РШ, ГЦК, меланома
565	ALQETPTSV	ДРЛ, меланома, рак стравоходу, рак матки
566	VIADGGIQNV	Лейкоз, меланома, ендометрій
567	SLLPLDDIVRV	Лейкоз
568	TLYDIAHTPGV	НДРЛ, ДРЛ, КРК, меланома, рак стравоходу
571	LLLTTIPQI	Передміхурова залоза, лейкоз
572	ALADLIEKELSV	Лейкоз
573	ILVANAIVGV	НДРЛ, ГЦК, лейкоз, меланома
574	YLLQEPPTV	ДРЛ
575	YLISQVEGHQV	КРК, ГЦК, ККМ, меланома, рак стравоходу
576	ILLNNSGQIKL	НДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз, РМЗ, меланома, рак стравоходу

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
577	VMFEDGVLMLRL	Товста кишка, пряма кишка, лейкоз
578	FLDPGGPMMKL	НДРЛ, КРК, ККМ, меланома
579	NLMEMVAQL	НДРЛ, КРК, ГЦК, лейкоз
580	LLMENAERV	КРК, лейкоз, РМЗ, меланома
581	RLWNETVEL	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка
583	ILANDGVLLAA	ГЦК, рак стравоходу
584	ALAEVAAMENV	Меланома
585	ALWDLAADKQTL	Рак сечового міхура
586	KLKPGDLVGV	Рак головного мозку, ГЦК
587	VMNDRLYAI	Лейкоз
588	SLLPLSHLV	Меланома, рак стравоходу
589	KLYPQLPAEI	НДРЛ, ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, лейкоз, ККМ, меланома, рак стравоходу
590	SLIEKLWQT	ДРЛ, рак головного мозку
591	SMAELDIKL	Лейкоз, рак стравоходу, ендометрій
592	RLLJAAENFL	ДРЛ, рак головного мозку, РМЗ, рак стравоходу
593	GLPRFGIEMV	Рак головного мозку
594	IMLKGDNITL	Рак стравоходу
595	VLLSIYPRV	НДРЛ, ДРЛ, НКК, лейкоз, РМЗ
596	ALLDQTKTLAESAL	Лейкоз, меланома
597	KLLEGQVIQL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, РМЗ
599	YLLNDASLISV	НДРЛ, КРК, ГЦК, меланома, рак матки
600	ALAAPDIVPAL	Лейкоз
601	SAFPFPVTV	Шлунок, лейкоз, рак стравоходу
602	YLLEQIKLIEV	НДРЛ, ДРЛ
603	FLIEPEHVNTV	ГЦК, РПШЗ, лейкоз, меланома
604	SILDRDDIFV	Лейкоз
606	ALWETEYVI	ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК, РПМЗ
607	RLYSGISGLEL	НДРЛ
608	SLLSVSHAL	НКК
609	ALWKQLLEL	РПШЗ
610	LLAPTPYIIGV	НДРЛ, ДРЛ, НКК, рак головного мозку, КРК, ГЦК, РПМЗ, лейкоз, РМЗ, ККМ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
611	YLLDDGTLVV	ГЦК, меланома
613	RLLPPGAVVAV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК
614	LLLDPDQPPYHL	Меланома
616	VLIDEVESL	НДРЛ, ДРЛ, НКК, РШ, РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура
617	ALMYESEKVG	ГЦК, жовчний міхур, жовчні протоки
618	VLFDSESIGIYV	ДРЛ, меланома
619	ALQDRVPLA	Рак головного мозку, КРК, рак стравоходу, рак матки
620	KLLNKIYEA	Рак головного мозку
621	VLMDRLPSLL	Меланома
622	RLLGEEVVRVLQA	НДРЛ, ДРЛ, КРК, меланома
624	FLQEEPQQLL	Лейкоз, меланома, рак стравоходу
625	VVLEGASLETV	ДРЛ, меланома
626	LLMATILHL	ДРЛ, меланома, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
627	KLLETPELLQEI	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, ККМ, меланома
628	KLWEFFQVDV	ДРЛ, рак головного мозку, ГЦК
629	HLLNESPML	ДРЛ, рак стравоходу
630	LLSHVIVAL	РПШЗ, лейкоз
631	FLDVFLPRV	РПШЗ, лейкоз, меланома, рак стравоходу

Таблиця 4А

SEQ ID No	Послідовність	Інші відповідні органи/ ракові захворювання
632	YLIPDIDLKL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, РПШЗ, лейкоз, меланома, рак сечового міхура, рак матки
633	ALSRVSVNV	Меланома, рак стравоходу
634	VVAEFVPLI	Рак головного мозку, лейкоз
635	SLDSTLHAV	НДРЛ, рак головного мозку, КРК, ГЦК, РМЗ, рак стравоходу
637	SIYGGFLLGV	НДРЛ, ДРЛ, ГЦК, РПМЗ, РМЗ, рак матки
638	KLIQESPTV	ДРЛ, ГЦК, передміхурова залоза
639	SLFQNCFEL	Лейкоз
640	YLFSEALNAA	ДРЛ, РШ, КРК, ГЦК, РПМЗ, РМЗ, ККМ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків

НДРЛ – недрібноклітинний рак легенів, ДРЛ – дрібноклітинний рак легенів, НКК – рак нирки, КРК – колоректальний рак, РШ – рак шлунка, ГЦК – рак печінки, РПШЗ – рак підшлункової залози, РПМЗ – рак передміхурової залози, РМЗ – рак молочної залози, ККМ – карцинома з клітин Меркеля

Таблиця 4В Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань (поправка до Таблиці 4).
 5 Із таблиці видно, як і з Таблиці 4А, на яких додаткових видах пухлин були виявлені вибрані пептиди, що демонструють надмірну презентацію (включаючи специфічну презентацію) на більш ніж 5 % досліджених зразків пухлин, або презентацію на більш ніж 5 % досліджених зразків пухлин зі співвідношенням середніх геометричних показників для пухлин і для нормальних тканин більшим ніж 3. Надмірна презентація визначається як більш висока презентація на зразку пухлини у порівнянні із зразком нормальної тканини з найвищим рівнем презентації. Нормальними тканинами, у порівнянні з якими була досліджена надмірна
 10 презентація, були: жирова тканина, надниркова залоза, артерія, кістковий мозок, головний мозок, центральний нерв, товста кишка, дванадцятипала кишка, стравохід, око, сечовий міхур, серце, нирка, печінка, легені, лімфатичний вузол, мононуклеарні лейкоцити, підшлункова залоза, парашитоподібна залоза, периферичний нерв, очеревина, гіпофіз, плевра, пряма кишка,
 15 слинна залоза, скелетні м'язи, шкіра, тонка кишка, селезінка, шлунок, щитоподібна залоза, трахея, сечовід, сечовий міхур, вена.

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
1	SLMEPPAVLLL	РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, ПККГШ
2	SLLEADPFL	ХЛЛ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
3	SLASKLTTL	Рак матки
5	HLTEVYPEL	Рак сечового міхура, рак матки
6	VLVSDGVHSV	Меланома, рак сечового міхура, рак матки, ПККГШ
7	SLVGLLLYL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
8	FTLGNNVGMYL	Меланома, рак сечового міхура, рак матки
9	GAAKDLPGV	Рак стравоходу
11	KIFEMLEGV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
13	YLMDESLNL	НДРЛ, рак головного мозку, РМЗ, меланома
14	AAYGGLNEKSFV	ХЛЛ, рак стравоходу
15	VLLTFKIFL	Рак матки, НХЛ
16	VLFGGQASL	Меланома, рак матки, ГМЛ, НХЛ
18	YLVAKLVEV	НДРЛ, РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
21	VLDELDMEL	Меланома
22	IMEENPGIFAV	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
23	VLLDDIFAQL	ХЛЛ, рак матки, ГМЛ
24	SLSDGLEEV	НДРЛ, РМЗ, меланома, рак матки, ПККГШ

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
26	ALLELAEEL	РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
27	ILADIVISA	Меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
28	QLLDETSAIL	ХЛЛ
29	KMLGIPISNLMV	Рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
30	LILDWVPYI	Меланома, рак матки, ПККГШ
31	YLAPELFVNV	РМЗ, рак матки
32	KLDDLTQDLTV	ДРЛ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
33	VLLSLLEKV	ХЛЛ, меланома
34	ILVEADSLWVV	ГМЛ
36	YVLEDLETV	НДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
38	FLLEDDIHVS	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ
40	TLLVKVFSV	Меланома
42	VLLQKIVSA	Рак стравоходу, ГМЛ
43	VLSSLEINI	НХЛ
45	SLWQDIPDV	РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
47	ILLSVPLLVV	ХЛЛ, рак матки
49	YLPVFFEEV	ХЛЛ
51	LLPDLEFYV	Меланома, рак сечового міхура
54	SLLEQGKEPVMV	НДРЛ, ХЛЛ
57	TLAELQPPVQL	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
58	FLDTLKDIL	Рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ
60	SLTIDGIYYV	РМЗ, рак матки
61	FLQGYQLHL	Рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
63	YLLPSGGSVTL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
64	YAAPGGIGV	НДРЛ, ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, рак жовчного міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
65	LKVNQGLESL	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
66	FLDENIGGVAV	Меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
67	TLLAEALVTV	ДРЛ
69	FQLDPSSGVLVTV	ПККГШ
71	GILARIASV	ГМЛ, НХЛ
72	SLLELDGINL	РМЗ, рак матки
73	NIFDLQIYV	РМЗ
75	GLLEVMVNL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
76	ILIDSIYKV	Рак матки
77	ILVEADGAWVV	РМЗ, рак матки, ГМЛ, НХЛ
78	SLFSSLEPQIQPV	ХЛЛ, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, ПККГШ
79	SLFIGEKAVLL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
80	FLYDNLVESL	ХЛЛ, НХЛ
81	FLFSQLQYL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
82	FLSSVTYNL	Меланома
83	ILAPTVMMI	Меланома
84	VTFGEKLLGV	Меланома
88	FLLVGDLMAV	Меланома
91	IMQDFPAEIFL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
		протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
92	YLIPFTGIVGL	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
93	LLQAIKLYL	Рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
94	YLIDIKTIAI	ДРЛ, меланома, рак сечового міхура
97	SLINGSFLV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
98	LIIDQADIYL	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
100	YLLSTNAQL	Рак сечового міхура
102	YLFESGLVL	ХЛЛ, меланома
103	TLAEEVVAL	Меланома, ПККГШ
104	STMEQNFLL	ДРЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
105	LLLEHSFEI	Рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
107	FLQPVDDTQHL	Рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
108	ALFPGVALLLA	Меланома
111	YVWGFYPAEV	ХЛЛ, рак матки, НХЛ
117	ILPDGEDFLAV	ХЛЛ, РМЗ, рак матки, НХЛ
119	FLYIGDIVSL	ХЛЛ, меланома
120	ALLGIPLTLV	Рак матки
123	NLWDLTDASVV	НДРЛ, РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
124	ALYETELADA	ХЛЛ, рак матки, ГМЛ, НХЛ
126	VLAYFLPEA	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
127	KIGDEPPKV	РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
128	YLFDDPLSAV	ХЛЛ, РМЗ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
129	GLLDGGVDILL	ПККГШ
131	FVPPVTVFPSL	Рак матки
132	LLVEQPPLAGV	ХЛЛ, меланома
134	YLQELIFSV	ХЛЛ, ПККГШ
137	TLVLTLP TV	ДРЛ, ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
138	YQYPRILSV	ПККГШ, ГМЛ
139	SVMEVN SGIYRV	ДРЛ, ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
140	YMDAPKAAL	Меланома, ГМЛ
141	YLD FSNRL	ХЛЛ
144	YIM EPSIFNTL	ХЛЛ, РМЗ
146	SLATAGDGLIEL	РМЗ
147	SLLEAVSFL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПККГШ
148	ALNPEIVSV	ДРЛ, ХЛЛ, меланома, НХЛ, ПККГШ
150	RLWEEGEELEL	Рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
151	KILQQLVTL	РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
152	ILFEDIFDV	РМЗ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
153	FLIANVLYL	ПККГШ
154	ALDDGTPAL	Рак матки
155	RVANLHFPSV	ХЛЛ, ПККГШ
157	SLNDEVPEV	РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
159	GLVGNPLPSV	PM3
160	FLFDEEIEQI	PM3
161	ALLEGVNTV	ГМЛ
163	ALDEMGDLLQL	PM3, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
164	ALLPQPKNLTV	Меланома
166	YLNHLEPPV	Рак головного мозку, ХЛЛ, PM3, ГМЛ, НХЛ
167	KVLEVTEEFV	PM3, рак сечового міхура
170	RLQETLSAA	Рак сечового міхура, ГМЛ
171	LLLPLQILL	ПККГШ
172	VLYSYTITV	ДРЛ, ХЛЛ, рак матки, НХЛ
173	LLDSASAGLYL	ДРЛ, рак матки, ГМЛ, НХЛ
174	ALAQYLITA	ДРЛ, PM3, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
175	YLFENISQL	Рак стравоходу, рак сечового міхура, ПККГШ
176	YLMESYKNVFL	Рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
177	YLLPEEYTSLL	НХЛ, ПККГШ
178	ALTEIAFVV	ДРЛ, ХЛЛ, PM3, меланома, рак матки
179	KVLNELYTV	КРК, PM3, меланома, рак матки
180	FQIDPHSGLVTV	ДРЛ
182	MLLEAPGIFL	ХЛЛ
183	FGLDLVTEL	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
184	YLMDINGKMWL	ХЛЛ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
185	FLIDDKGYTL	ПККГШ
186	TLFFQQNAL	РПШЗ, НХЛ, ПККГШ
187	RQISIRGIVGV	НДРЛ, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, ПККГШ
188	GLFPVTPEAV	Рак матки
190	FLSSLTETI	PM3, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
191	LLQEGQALEYV	Рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
192	KMLDGASFTL	PM3
193	QLLDADGFLNV	ДРЛ, НХЛ
194	ALPLFVITV	ГМЛ, ПККГШ
195	GLFADLLPRL	РПШЗ, рак матки, ГМЛ, ПККГШ
197	ALGPEGGRV	Рак матки
198	KTINKVPTV	ДРЛ, рак головного мозку, КРК, рак сечового міхура, рак матки, ПККГШ
199	ALQDVPLSSV	ДРЛ, рак сечового міхура
201	RLVDYLEGI	ДРЛ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
205	SLYPGTETMGL	ГМЛ
206	VLQEGKLQKLAQL	НДРЛ, ДРЛ, PM3, рак матки, ПККГШ
207	GLTSTNAEV	ГМЛ
209	KLIESKHEV	Меланома, рак матки
210	LLLNAVLTV	ДРЛ, ГМЛ, НХЛ
211	LLWPGAALL	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
214	FLLDLPLLL	Рак головного мозку, КРК, ХЛЛ, рак сечового міхура
217	ALHPVSTV	PM3, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
218	SALEELVNV	РШ
224	TLIDAQWVL	ПККГШ
226	MLYVVPYIL	ДРЛ, меланома, ГМЛ, НХЛ
227	ALMNTLLYL	Рак матки, ГМЛ, ПККГШ
228	AMQEYIAVV	РПШЗ, меланома, ПККГШ
229	RLPGPLGTV	PM3, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
230	ILVDWLVEV	Рак стравоходу, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
233	VLSETLYEL	РМЗ, ПМКГШ
234	ALMEDTGRQML	Рак головного мозку, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
235	YLNDLHEVLL	НДРЛ, рак сечового міхура
236	GLLEAKVSL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
237	ALLEASGTLLL	РМЗ, ГМЛ
238	YLISFQTHI	ХЛЛ
242	AIAYILQGV	НМК, КРК, ХЛЛ, меланома, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
243	LLNELPSV	ДРЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПМКГШ
244	SLFGGTEITI	Рак матки
246	LLWEVVSQ	РМЗ
247	VLLPNDLLEKV	Меланома
248	FLFPNQYVDV	ХЛЛ, РМЗ
249	LLDGFLVNV	ХЛЛ, меланома, НХЛ
250	ALSEEGLLVYL	РМЗ, меланома
252	LLIGTDVSL	ХЛЛ, НХЛ
256	FLPPEHTIVYI	ХЛЛ, рак матки
257	SIFSFLSV	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
258	ELAERVPAI	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
259	TLMRQLQQV	Рак матки
260	TLLEGPDPAELLL	ГМЛ
261	YVLEFLEEI	НМК, ХЛЛ, РМЗ
262	LLWGDLIWL	КРК, РМЗ, ХЛЛ, меланома, ГМЛ
263	LLVSNLDFGV	КРК, ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
264	SLQEQLHSV	Рак матки
266	KITDTLIHL	Рак матки
267	ALQDFLLSV	НДРЛ, ДРЛ, КРК, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
268	IAGPGLPDL	ГЦК, рак матки, НХЛ
269	RVLEVGALQAV	ХЛЛ
270	LLLDEEGTFSL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, НХЛ
271	LVYPLELYPA	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
274	SLLFSLFEA	Рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
275	YLVYILNEL	ХЛЛ, меланома, НХЛ
276	ALFTFSPLTV	Рак матки
277	LLPPLESLATV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, ПМКГШ
278	QLLDVVLTI	ПМКГШ
280	VLPDPEVLEAV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ДРЛ
281	ILRESTEEL	Меланома
282	LLADVVPPTT	ХЛЛ, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
283	ALYIGDGYVIHLA	Рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ
284	ILLSQTTGV	ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, ПМКГШ
285	QLLHVGVTV	ХЛЛ, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
286	YLFPGIPEL	ДРЛ, ХЛЛ, меланома, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
289	VLLIEDLQV	ХЛЛ, НХЛ
290	GLLDLNNAILQL	Рак матки
292	LLWEAGSEA	Меланома
293	GLGELQELYL	ГМЛ, НХЛ
294	ILDPFQYQL	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПМКГШ

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
297	VLADIELAQA	ХЛЛ
298	VMITKLVEV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
300	ALLGQTFSL	ГМЛ, ПККГШ
301	FLVEDLVDSL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак матки, ГМЛ
302	ALLQEGEVYSA	Меланома, рак сечового міхура
303	AILPQLFMV	Меланома
304	MTLGQIYYL	НДРЛ, ДРЛ, КРК, ГЦК, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПККГШ
306	ALVNVQIPL	Меланома, рак матки
307	ALPVSLPQI	ХЛЛ, РМЗ, меланома, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
308	SQYSGQLHEV	ХЛЛ
309	GLFDGVPTTA	ДРЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
310	FLVDTPLARA	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
311	RLYTGMHTV	ДРЛ, РМЗ, НХЛ, ПККГШ
312	IISDLTIAL	НДРЛ, КРК, РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
314	ALIAEGIALV	Рак матки
317	SLAALVVHV	НДРЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
318	GLINTGVLSV	ДРЛ, ХЛЛ, НХЛ, ПККГШ
319	SLEPQIQPV	ГЦК, ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПККГШ
320	KMFEFVEPLL	ДРЛ, рак головного мозку, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПККГШ
321	GLFEDVTQPGILL	ХЛЛ
322	TLMTSLPAL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
323	IQIGEETVITV	КРК, ХЛЛ, РМЗ
324	FLYDEIEAEV	ХЛЛ
325	FIMPATVADATAV	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак матки, НХЛ
326	FLPEALDFV	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
327	GLAPFTEGISFV	НДРЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
328	ALNDQVFEI	ГМЛ
330	QLALKVEGV	ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
331	KVDTVWVNV	ХЛЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
332	YLISELEAA	НKK, РШ, РМЗ, меланома
333	FLPDANSSV	ГЦК, меланома
334	TLTKVLVAL	ХЛЛ
335	YSLSSVVTV	ПККГШ
336	ILLTAIVQV	Меланома
337	HLLSELEAAPYL	ХЛЛ
338	SVLEDPVHAV	РМЗ, рак стравоходу, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
339	GLWEIENNPTVKA	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
340	ALLSMTFPL	ДРЛ, ГМЛ
341	SQIALNEKLVNL	Рак сечового міхура
342	HIYDKVMTV	Рак стравоходу, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
343	SLLEVNEESTV	ХЛЛ
345	VIWKALIH	НДРЛ, меланома, НХЛ
346	LLDSKVPSV	ПККГШ
347	SLFKHDPAAWEA	Рак матки, ПККГШ
348	ILLDVKTRL	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
350	ALLDVTHSELTV	РМЗ, ПМКГШ
351	SLIPNLRNV	КРК, рак стравоходу
352	SLLELLHIYV	ХЛЛ, ГМЛ
354	LILEGVDTV	РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ
356	KLLGKLPEL	Меланома, рак сечового міхура
358	ALDEYTSEL	Рак сечового міхура
359	YLLPESVDL	ХЛЛ, рак матки, НХЛ, ПМКГШ
360	ALDJGASLLHL	ПМКГШ
361	ALYELEGTTV	НДРЛ, ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
362	TLYGLSVLL	ГМЛ
363	KVLDVSDLESV	НДРЛ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
364	LLQNEQFEL	Рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
365	YVIDQGETDVYV	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ
366	RLLDMGETDLML	ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
367	SLQNHNNHQL	НДРЛ, КРК, меланома, рак стравоходу, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
370	SLLQDLVSV	РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
372	TMLLNIPLV	ХЛЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
374	FLLQQHLISA	ХЛЛ
375	SLTETIEGV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
376	AMFESSQNVLL	ХЛЛ
379	IMEGTLTRV	НМК, ХЛЛ, меланома, рак сечового міхура, НХЛ
380	TLIEDEIATI	ДРЛ, меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПМКГШ
381	FIDEAYVEV	РШ, ХЛЛ, меланома, НХЛ
382	ALQNYIKEA	РМЗ
384	ILFANPNIFV	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ
385	SLLEQGLVEA	РМЗ, ГМЛ, ПМКГШ
386	ILFRYPLTI	Меланома, рак матки, ГМЛ
387	ALFQATAEV	ДРЛ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
388	SLTIDGIRYV	Рак головного мозку
389	LLADVTHLL	Меланома, ГМЛ
393	GLLDTQTSQVLTA	КРК, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
394	LLAVIGGLVYL	РМЗ
395	ALALGGIAVV	ХЛЛ, НХЛ, ПМКГШ
396	ALLPDLPAL	ДРЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
397	YLFGERLLEC	ХЛЛ, рак матки
398	KLLEEDGTIITL	РМЗ, рак стравоходу, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
400	SLLTEQDLWTV	ХЛЛ
401	ILLDDTGLAYI	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
403	KLYDRILRV	РМЗ
407	YLMDLINFL	ГМЛ
408	VLDDSIYLV	ХЛЛ, рак матки, НХЛ
409	LLDAMNYHL	ХЛЛ, НХЛ
411	LLAHLSPDL	Меланома
412	YLDDLNEGVI	РМЗ
413	TLLEKVEGC	Меланома
414	YVDDIFLRV	РШ, меланома

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
415	LLDKVYSSV	Рак головного мозку, ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
416	VLSDIIQNLSV	ХЛЛ, НХЛ
417	NLQDTEYNL	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
418	ALAELENIEV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПМКГШ
419	GQYEGKVSSV	РМЗ
420	FMYDTPQEV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
422	FLPKLLLLA	Меланома
423	GLDGPPPTV	НХЛ
424	TLLDALYEI	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПМКГШ
425	FLYEKSSQV	ДРЛ
426	RLADKSVLV	РМЗ, ГМЛ
427	ALLPLSPYL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
428	KLGHDTILVGV	ХЛЛ, рак матки, ПМКГШ
429	GLVNDLARV	ДРЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
430	HLYSSIEHLTT	ДРЛ, РМЗ, рак сечового міхура, НХЛ
431	SLVNVVVKL	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
433	AMLNEPWAV	РМЗ, меланома, рак сечового міхура, ПМКГШ
434	KVSNNGITRV	Рак стравоходу, ПМКГШ
435	WLMPVIPAL	Меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
436	HLAEVSAEV	НДРЛ, ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
438	KLLPLAGLYL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, ПМКГШ
439	YLLQEIYGI	ГМЛ
440	ALADGVMTQV	ДРЛ, РМЗ, меланома, рак матки
441	ALLENPKMEL	Рак сечового міхура
443	GLWEIENNPTV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
444	GLLRDEALAEV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
445	GLYQDPVTL	Рак матки, ГМЛ
446	QLIPALAKV	Рак головного мозку
447	QLVPALAKV	РМЗ, меланома, ПМКГШ
448	NLLETKLQL	ХЛЛ, меланома, НХЛ, ПМКГШ
450	FMIDASVHPTL	ХЛЛ, рак сечового міхура, ПМКГШ
451	LLLLDTVTMQV	Меланома, ПМКГШ
452	ILLEHGADPNL	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ
453	KLLEATSAV	ДРЛ, РМЗ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
454	KLPPPPPPQA	РМЗ, ГМЛ, ПМКГШ
455	SLLKEPQKVQL	ХЛЛ, меланома, ПМКГШ
456	LLIGHLERV	РМЗ, ГМЛ, НХЛ, ПМКГШ
458	SLIDKLYNI	ДРЛ, рак головного мозку, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, ПМКГШ
459	ALITEVVRL	ДРЛ, ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
461	VMFRTPLASV	РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ
462	KLAKQPETV	НХЛ
463	SLVESHLSDQLTL	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПМКГШ
464	ALNDCIYSV	ПМКГШ
465	QLCDLNAEL	ДРЛ, меланома, ГМЛ, ПМКГШ

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
466	VLIANLEKL	Рак сечового міхура, НХЛ
467	FLAKDFNFL	НДРЛ, меланома, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
468	YLRSGDGETV	Рак матки
469	YLASDEITTV	ХЛЛ
470	MLQDSIHVV	РМЗ
472	KLLEVSDDPQV	ПККГШ
473	AMATESILHFA	ГМЛ
474	YLDPAELGPRNV	РМЗ
476	ALMERTGYSMV	Рак матки
477	ALLPASGQIAL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
478	YLLHEKLN	НХЛ
479	SLFGNSGILENV	Меланома, рак матки, ГМЛ, ПККГШ
480	ALLEDSCHYL	ПККГШ
481	GLIEDYEALL	Меланома, ГМЛ
482	SLAPAGIADA	Меланома, рак матки, ПККГШ
483	ALTDIVSQV	НДРЛ, ДРЛ, РМЗ, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
484	SLIEKVTQL	ДРЛ, КРК, ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ
486	AVMESIQGV	ХЛЛ
487	LLINSVFHV	Рак сечового міхура, НХЛ
488	FLAEDPKVTL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, НХЛ
489	KMWEELPEVV	ХЛЛ, рак стравоходу, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
490	FLLQHVQEL	ХЛЛ, НХЛ
491	GLNDRSDAV	РМЗ, ГМЛ, ПККГШ
492	SLFDGFADGLGV	РМЗ
493	GLLGEKTQDLIGV	ХЛЛ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
495	FIFSEKPVFV	Меланома, ГМЛ, НХЛ
496	FLVEKQPPQV	ХЛЛ, НХЛ
497	GLLEKLTAI	ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
498	KLWTGGLDNTV	НДРЛ, рак головного мозку, ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ
500	SLMEDQVLQL	ХЛЛ, ГМЛ
501	LLDPNVKSIFV	РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
502	RLLAQVPGL	Меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
503	SLNHFTHSV	ГЦК, ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
504	GLSDGNPSL	ХЛЛ, рак матки
505	SLAPGDVVRQV	РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
506	KLLGKVETA	ХЛЛ, НХЛ
507	KLIDDQDISISL	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ
508	ILAQEQLVVG	ДРЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
509	FLFDTKPLIV	ХЛЛ
510	KLYSVVSQL	НХЛ
511	FLDPYCSASV	ДРЛ, рак матки
512	SLSEIVPCL	Рак матки, ГМЛ, ПККГШ
513	SLWPSPEQL	Меланома, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
514	ILVDWLTVQV	РМЗ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
517	LLMPIEGLTL	Рак сечового міхура, рак матки, ПККГШ
518	KLNAEVACV	РМЗ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, ПККГШ
519	GLLHLTLLL	ДРЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ,

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
		ПККГШ
520	LAVHPSGVAL	ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
521	MLLTKLPTI	Рак головного мозку, ХЛЛ, рак матки, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
522	TLWYRSPEV	Меланома
523	YQIPRTFTL	ХЛЛ, ГМЛ
524	ALIENLTHQI	ХЛЛ, меланома, НХЛ
525	VLLEAGEGLVTI	НДРЛ, ДРЛ, ХЛЛ, рак жовчного міхура, рак матки, НХЛ, ПККГШ
526	RLAEVGQYEQV	Рак матки, НХЛ
528	SVAEGRALMSV	НДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
529	LLADELITV	ДРЛ, ХЛЛ, ПККГШ
530	VMYADIGGMDI	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
531	YTLPIASSIRL	РМЗ
532	ALNNLLHSL	Меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
533	RMVAEIQNV	ХЛЛ, НХЛ
534	HLANIVERL	ХЛЛ
535	KLIAQNLEL	ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
536	YLVEGRFSV	ХЛЛ, рак сечового міхура
538	LLLAHIAL	РМЗ, рак сечового міхура, рак матки
539	ALFDAQAQV	Меланома, ГМЛ
540	ALIPETTTLTV	НХЛ
541	SMLEPVPEL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
542	RVWDISTVSSV	НДРЛ, ХЛЛ, РМЗ
543	GLLPTPITQQASL	РМЗ
544	LLWDVPAPSL	ХЛЛ, рак матки, ПККГШ
545	LLADLLHNV	РМЗ
546	VMIAGKVAVV	ДРЛ, рак сечового міхура, ПККГШ
547	TLDITPHTV	Рак стравоходу
548	ALWENPESGEL	РМЗ
549	AMLENASDIKL	ДРЛ, ХЛЛ, рак сечового міхура
550	FLYDEIEAEVNL	ХЛЛ
551	KLYESLLPFA	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
552	GLLDLPFRVGV	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
553	SLLNQDLHWSL	ХЛЛ
554	LLMPSSDLLL	ХЛЛ, меланома, ПККГШ
555	YVLEGLKSV	КРК, ХЛЛ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ, ПККГШ
556	FLTDLEDLTL	ХЛЛ, рак матки, НХЛ
557	KLYDDMIRL	Рак головного мозку, НХЛ
558	GLLENIPRV	ХЛЛ, РМЗ, меланома, ГМЛ, НХЛ
559	VTVPPGPSL	ХЛЛ, ГМЛ
560	ALWDIETGQQTTT	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
561	YLQLTQSEL	ХЛЛ, НХЛ, ПККГШ
563	WLLPYNGVTV	ХЛЛ, рак матки, НХЛ
565	ALQETPTSV	РМЗ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
566	VIADGGIQNV	КРК, ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
567	SLLPLDDIVRV	ХЛЛ, РМЗ
568	TLYDIAHTPGV	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ, ПККГШ
570	ALANQIPTV	ГЦК

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
571	LLLTTIPQI	Меланома
572	ALADLIEKELSV	ХЛЛ, НХЛ
573	ILVANAIVGV	ХЛЛ, ДРЛ, рак сечового міхура
575	YLISQVEGHQV	НДРЛ, ДРЛ, РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
577	VMFEDGVLMRL	ДРЛ, ХЛЛ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
578	FLDPGGPMMKL	ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, ПККГШ
579	NLMEMVAQL	ДРЛ, ХЛЛ, меланома, рак сечового міхура, НХЛ
580	LLMENAERV	ХЛЛ, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, НХЛ, ПККГШ
581	RLWNETVEL	ГМЛ, НХЛ
582	TLCDVILMV	Меланома
583	ILANDGVLLAA	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ, ПККГШ
585	ALWDLAADKQTL	Меланома
586	KLKPGDLVGV	Рак матки
587	VMNDRLYAI	ХЛЛ, НХЛ
588	SLLPLSHLV	ХЛЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
589	KLYPQLPAEI	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура
590	SLIEKLWQT	Рак матки, ГМЛ
591	SMAELDIKL	ГМЛ, ПККГШ
594	IMLKGDNITL	Рак матки
595	VLLSIYPRV	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
596	ALLDQTKTLAESAL	ХЛЛ, НХЛ
597	KLLEGQVIQL	ХЛЛ, меланома, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
598	FLFPHSVLV	КРК
599	YLLNDASLISV	ДРЛ
600	ALAAPDIVPAL	ХЛЛ, рак матки, ГМЛ
601	SAFPFPVTV	ХЛЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
603	FLIEPEHVNTV	ХЛЛ
604	SILDRDDIFV	ХЛЛ, меланома, НХЛ
605	KLYEAVPQL	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
607	RLYSGISGLEL	ХЛЛ, меланома, ГМЛ, НХЛ
609	ALWKQLLEL	КРК, рак стравоходу, рак матки
611	YLLDDGTLVV	Рак матки
612	YLYNEGLSV	РМЗ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
613	RLLPPGAVVAV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПККГШ
614	LLLPDQPPYHL	ХЛЛ
615	VLPPDTPA	Меланома, рак стравоходу
616	VLIDEVESL	КРК, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
619	ALQDRVPLA	РМЗ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
620	KLLNKIYEA	РМЗ, ГМЛ
621	VLMDRLPSLL	ХЛЛ
622	RLLGEEVVRVLQA	Рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
623	YLVEDIQHI	НДРЛ, РПШЗ
624	FLQEETPGQLL	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
625	VVLEGASLETV	ХЛЛ, рак сечового міхура
626	LLMATILHL	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ, ПККГШ
627	KLLETPELLQEI	ХЛЛ, рак сечового міхура
628	KLWEFFQVDV	Меланома

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові органи/ракові захворювання
629	HLLNESPML	НKK, РПШЗ, РМЗ, меланома, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
630	LLSHVIVAL	ХЛЛ, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, НХЛ
631	FLDVFLPRV	ДРЛ, ХЛЛ, НХЛ
632	YLIPDIDLKL	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ, ПKKГШ
633	ALSRVSVNV	ХЛЛ
634	VVAEFVPLI	ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
635	SLDSTLHAV	ДРЛ, меланома, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків
636	LLTEIRAVV	ХЛЛ, НХЛ
637	SIYGGFLLGV	Рак сечового міхура, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ПKKГШ
638	KLIQESPTV	Рак жовчного міхура і рак жовчних протоків, ГМЛ
639	SLFQNCFEL	ХЛЛ, меланома, рак матки, НХЛ, ПKKГШ

НДРЛ – недрібноклітинний рак легенів, ДРЛ – дрібноклітинний рак легенів, НKK – рак нирки, КРК – рак товстої і прямої кишки, РШ – рак шлунка, ГЦК – рак печінки, РПШЗ – рак підшлункової залози, РПМЗ – рак передміхурової залози, РМЗ – рак молочної залози, НХЛ – неходжкінська лімфома, ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз, ПKKГШ – пласкоклітинна карцинома голови та шиї.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 1, 11, 17, 27, 45, 57, 58, 61, 62, 65, 72, 74, 79, 84, 97, 98, 104, 105, 125, 126, 143, 150, 157, 161, 167, 176, 179, 183, 184, 195, 198, 201, 204, 213, 217, 222, 228, 234, 248, 263, 264, 268, 285, 287, 303, 313, 319, 323, 333, 335, 338, 343, 347, 348, 355, 356, 359, 373, 385, 394, 395, 403, 415, 421, 427, 428, 429, 430, 431, 434, 441, 443, 444, 446, 447, 450, 454, 456, 457, 458, 459, 463, 474, 477, 479, 480, 486, 489, 492, 493, 497, 501, 503, 506, 514, 517, 521, 526, 538, 539, 540, 541, 545, 554, 558, 568, 573, 576, 578, 579, 589, 595, 597, 599, 602, 607, 610, 613, 616, 627, 632, 635 і 637 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування НДРЛ.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 1, 6, 17, 19, 20, 27, 28, 31, 34, 36, 38, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 65, 66, 72, 75, 76, 79, 82, 85, 88, 91, 92, 98, 103, 108, 117, 123, 125, 126, 127, 135, 141, 142, 149, 152, 153, 166, 167, 169, 171, 176, 183, 184, 200, 205, 213, 214, 216, 228, 233, 234, 237, 240, 242, 248, 249, 251, 256, 263, 264, 277, 279, 283, 286, 288, 296, 300, 301, 312, 314, 315, 322, 323, 328, 331, 338, 341, 344, 345, 346, 366, 372, 373, 385, 388, 394, 399, 401, 404, 410, 418, 420, 421, 427, 428, 431, 433, 435, 437, 439, 441, 443, 444, 446, 449, 450, 451, 454, 461, 463, 469, 473, 474, 475, 479, 481, 492, 493, 500, 501, 514, 517, 521, 522, 523, 530, 531, 539, 541, 542, 545, 551, 552, 554, 555, 556, 558, 560, 561, 563, 565, 568, 574, 575, 581, 589, 590, 592, 595, 597, 602, 606, 610, 613, 616, 618, 622, 625, 626, 627, 628, 629, 632, 637, 638 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування ДРЛ.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 1, 2, 6, 19, 26, 27, 57, 58, 61, 63, 64, 65, 69, 77, 79, 85, 95, 97, 98, 103, 107, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 143, 148, 150, 155, 157, 166, 170, 174, 177, 200, 201, 204, 207, 213, 217, 222, 223, 229, 234, 235, 242, 243, 252, 258, 264, 267, 271, 275, 279, 285, 287, 294, 303, 306, 311, 313, 317, 319, 323, 328, 330, 332, 333, 336, 346, 347, 348, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 375, 382, 385, 387, 393, 395, 405, 410, 415, 424, 430, 431, 441, 444, 447, 450, 459, 461, 465, 466, 472, 477, 480, 486, 491, 492, 497, 498, 499, 501, 505, 506, 508, 513, 514, 518, 528, 533, 539, 541, 542, 543, 554, 560, 561, 565, 568, 575, 576, 583, 588, 589, 591, 592, 594, 601, 610, 616, 619, 624, 629, 631, 633, 635 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку стравоходу.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 6, 48, 68, 106, 118, 127, 135, 143, 157, 174, 209, 247, 279, 292, 300, 313, 28, 332, 333, 340, 357, 358, 385, 389, 410, 425, 431, 450, 456, 464, 473, 474, 492, 501, 506, 514, 523, 528, 538, 539, 541, 558, 586, 589, 590, 592, 593, 606, 610, 619, 620, 628 і 635 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку головного мозку.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 6, 7, 17, 27, 56, 59, 61, 65, 76, 93, 103, 110, 131, 141, 143, 149, 169, 204, 212, 216, 226, 228, 229, 230, 242, 255, 264, 266, 268, 271, 273, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 303, 309, 331, 333, 335, 336, 340, 358, 362, 371, 372, 373, 375, 393, 395, 396, 401, 420, 422, 423, 427, 439, 446, 459, 466, 504, 521, 539, 554, 576, 580, 592, 595, 597, 610, 616, 635, 637 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку молочної залози (РМЗ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 6, 20, 139, 283, 373, 396, 418, 430, 441, 446, 472, 473, 474, 479, 501, 575, 578, 589, 627 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування ККМ.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з SEQ ID No. 7, 9, 97, 98, 183, 217, 218, 222, 234, 235, 237, 240, 241, 242, 263, 268, 271, 275, 285, 303, 311, 313, 360, 364, 394, 403, 410, 424, 431, 450, 455, 497, 502, 514, 558, 564, 595, 608, 610 і 616 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування НКК.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 7, 24, 27, 64, 65, 84, 87, 95, 97, 125, 126, 127, 130, 137, 143, 183, 200, 272, 275, 291, 292, 311, 312, 332, 335, 346, 351, 357, 358, 364, 372, 398, 405, 407, 410, 421, 423, 427, 443, 459, 464, 499, 539, 540, 603, 609, 630, 631 і 632 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку підшлункової залози (РПШЗ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 9, 31, 58, 183, 275, 335, 410, 421, 499, 514, 564, 616 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку шлунка (РШ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 9, 14, 19, 20, 28, 32, 36, 48, 54, 57, 58, 63, 64, 66, 87, 92, 94, 97, 98, 108, 125, 129, 139, 143, 144, 154, 157, 159, 163, 166, 167, 170, 174, 176, 178, 188, 197, 198, 201, 204, 207, 208, 209, 212, 213, 214, 217, 222, 229, 234, 237, 248, 256, 267, 269, 271, 273, 275, 286, 290, 294, 301, 306, 309, 313, 327, 328, 332, 338, 339, 340, 341, 346, 347, 349, 355, 359, 360, 367, 369, 370, 371, 372, 378, 383, 385, 387, 393, 394, 395, 396, 401, 406, 409, 410, 411, 415, 419, 420, 423, 427, 428, 429, 430, 432, 441, 443, 447, 450, 451, 452, 457, 463, 464, 465, 472, 473, 474, 476, 477, 479, 480, 484, 486, 489, 492, 498, 501, 513, 514, 517, 521, 523, 526, 528, 531, 538, 539, 540, 541, 546, 551, 554, 558, 560, 564, 573, 575, 576, 579, 583, 586, 589, 597, 599, 603, 606, 610, 611, 613, 617, 627, 628, 632, 635, 637, 638 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 9, 10, 14, 19, 24, 28, 79, 87, 101, 144, 148, 149, 153, 169, 174, 190, 210, 212, 216, 222, 223, 242, 252, 257, 271, 288, 298, 299, 303, 310, 311, 317, 331, 333, 334, 346, 347, 348, 360, 367, 386, 390, 393, 394, 395, 423, 477, 479, 483, 486, 494, 495, 502, 514, 521, 527, 529, 539, 554, 585, 610, 616, 626, 632 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку сечового міхура.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 19, 22, 26, 28, 31, 33, 34, 36, 38, 47, 48, 49, 57, 58, 59, 60, 65, 74, 79, 80, 92, 98, 119, 126, 128, 129, 132, 144, 149, 159, 161, 166, 183, 204, 214, 237, 242, 248, 251, 252, 253, 256, 262, 263, 270, 271, 272, 275, 276, 277, 280, 282, 284, 285, 287, 289, 296, 299, 301, 308, 309, 319, 321, 323, 324, 325, 331, 333, 343, 355, 358, 365, 366, 373, 374, 379, 381, 384, 391, 394, 395, 397, 400, 401, 404, 408, 409, 410, 412, 415, 428, 448, 450, 451, 452, 457, 459, 468, 475, 480, 486, 488, 489, 490, 496, 503, 504, 506, 507, 508, 510, 520, 523, 529, 533, 536, 542, 544, 550, 552, 556, 558, 559, 561, 566, 567, 571, 572, 573, 576, 577, 579, 580, 587, 589, 591, 595, 596, 600, 601, 603, 604, 610, 624, 630, 631, 632, 634 і 639 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування лейкозу.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 19, 22, 31, 34, 38, 48, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 74, 77, 92, 97, 98, 101, 105, 107, 143, 144, 150, 155, 167, 176, 177, 183, 184, 199, 213, 217, 222, 230, 248, 251, 256, 264, 277, 282, 283, 287, 291, 309, 314, 316, 321, 323, 329, 331, 338, 339, 343, 344, 355, 365, 366, 373, 384, 388, 391, 394, 395, 401, 410, 412, 431, 443, 444, 450, 452, 457, 461, 463, 468, 472, 474, 487, 496, 499, 501, 514, 517, 521, 523, 525, 530, 540, 542, 544, 549, 550, 551, 552, 555, 560, 563, 564, 565, 566, 568, 572, 573, 575, 576, 578, 580, 584, 588, 589, 596, 599,

603, 611, 614, 616, 618, 621, 622, 624, 625, 626, 627, 631, 632 і 633 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування меланому.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 19, 22, 24, 58, 76, 79, 84, 86, 97, 98, 126, 176, 178, 188, 222, 243, 285, 300, 301, 303, 311, 318, 319, 320, 342, 348, 349, 355, 356, 359, 376, 384, 395, 397, 398, 421, 426, 428, 430, 441, 444, 448, 449, 450, 456, 458, 459, 473, 478, 480, 510, 514, 518, 521, 528, 531, 535, 541, 545, 546, 554, 557, 568, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 597, 599, 610, 619, 622, 627, 632, 635 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування колоректального раку (КРК).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 34, 51, 84, 174, 178, 200, 207, 212, 216, 237, 252, 264, 288, 323, 332, 333, 372, 394, 395, 410, 443, 446, 447, 486, 492, 501, 518, 539, 551, 554, 606, 610, 637 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку передміхурової залози (РПМЗ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 47, 51, 54, 58, 64, 84, 87, 125, 200, 213, 228, 235, 237, 323, 335, 346, 385, 423, 473, 501, 526, 539, 554, 558, 561, 610, 626 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку жовчного міхура.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 47, 51, 54, 58, 64, 84, 87, 125, 200, 213, 228, 235, 237, 323, 335, 346, 385, 423, 473, 501, 526, 539, 554, 558, 561, 610, 626 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку жовчних протоків.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 48, 126, 127, 129, 149, 153, 157, 207, 214, 228, 235, 237, 288, 323, 328, 332, 358, 360, 385, 395, 423, 427, 446, 497, 514, 539, 558, 565, 599, 619, 632, 637 і 640 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку головного мозку.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування пептидів за цим винаходом для – бажано комбінованого – лікування проліферативного захворювання, вибраного з групи раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля, меланому, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, які здатні зв'язуватись з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I класу або – у подовженій формі, такий як відмінний за довжиною варіант – МНС II класу.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згадані пептиди (кожний із них) складаються або по суті складаються з амінокислотної послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згаданий пептид є модифікованим і (або) включає непептидні зв'язки.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згаданий пептид є частиною злитого білка, зокрема злитого з N-термінальними амінокислотами HLA-DR антиген-асоційованого інваріантного ланцюга (Ii) або злитого з послідовністю (або вбудованого у послідовність) антитіла, наприклад, антитіла, що є специфічним до дендритних клітин.

Цей винахід також стосується нуклеїнової кислоти, що кодує пептиди за цим винаходом. Цей винахід також стосується нуклеїнової кислоти за цим винаходом, яка являє собою ДНК, кДНК, ПНК, РНК чи їх комбінацію.

Цей винахід також стосується вектора експресії, що здатний експресувати і (або) експресує нуклеїнову кислоту за цим винаходом.

Цей винахід також стосується пептиду за цим винаходом, нуклеїнової кислоти за цим винаходом або вектора експресії за цим винаходом для застосування для лікування захворювань і в медицині, зокрема в лікуванні раку.

Цей винахід також стосується антитіл, які є специфічними по відношенню до пептидів за цим винаходом або комплексів згаданих пептидів за цим винаходом з МНС та способів їх отримання.

Цей винахід також стосується Т-клітинних рецепторів (ТКР), зокрема розчинних ТКР (рТКР), і клонованих ТКР, вбудованих у аутологічні або алогенні Т-клітини, та способів їх отримання, а

також NK-клітин або інших клітин, що несуть згаданий ТКР або вступають у перехресну реакцію із згаданими ТКР.

Антитіла і (або) ТКР є додатковими втіленнями імунотерапевтичного застосування пептидів за винаходом що розглядається.

5 Цей винахід також стосується клітини-хазяїна за цим винаходом, що містить нуклеїнову кислоту за цим винаходом або вектор експресії, як зазначено вище. Цей винахід також стосується клітини-хазяїна за цим винаходом, де антиген-презентуюча клітина є дендритною клітиною, і переважно дендритною клітиною.

10 Цей винахід також стосується способу отримання пептиду за цим винаходом, причому спосіб включає культивування клітини-хазяїна за цим винаходом і виділення пептиду зі згаданого клітини-хазяїна або її культурального середовища.

Цей винахід також стосується способу за цим винаходом, де антиген навантажують на молекули МНС I або II класу, що експресуються на поверхні відповідної антиген-презентуючої клітини або штучної антиген-презентуючої клітини шляхом контакту достатньої кількості антигену з антиген-презентуючою клітиною.

Цей винахід також стосується способу за цим винаходом, де антиген-презентуюча клітина містить вектор експресії, що здатний експресувати або експресує згаданий пептид, що містить послідовність від SEQ ID No. 1 до SEQ ID No.: 640, переважно, що містить послідовність від SEQ ID No. 1 до SEQ ID No. 259 або варіант амінокислотної послідовності.

20 Цей винахід також стосується активованих Т-клітин, отриманих згідно способу за цим винаходом, де згадана Т-клітина селективно розпізнає клітину, яка експресує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за цим винаходом.

Цей винахід також стосується способу знищення клітин-мішеней в організмі пацієнта, клітини-мішені якого аберадно експресують поліпептид, що містить будь-яку амінокислотну послідовність за цим винаходом, причому спосіб включає введення в організм пацієнта ефективної кількості Т-клітин за цим винаходом.

Цей винахід також стосується застосування будь-якого пептиду, що описаний тут, нуклеїнової кислоти за цим винаходом, вектора експресії за цим винаходом, клітини за цим винаходом або активованого Т-лімфоцита, Т-клітинного рецептора або антитіла або інших молекул, що зв'язують пептид або комплекс пептид-МНС, за цим винаходом як лікарського засобу або в процесі виробництва лікарського засобу. Переважно, якщо згаданий лікарський засіб виявляє протиракову активність.

Переважно, якщо згаданий лікарський засіб є засобом клітинної терапії, вакциною або білком на основі розчинного ТКР або антитілом.

35 Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де згадані ракові клітини є клітинами раку яєчника, недрібноклітинного раку легенів, дрібноклітинного раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку товстої або прямої кишки, раку шлунка, раку печінки, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля, меланоми, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку матки, раку жовчного міхура, раку жовчних протоків і переважно раку яєчника.

Цей винахід також стосується біомаркерів на основі пептидів за цим винаходом, які у цьому документі іменуватимуться як "мішені", які можуть використовуватися в діагностиці раку, переважно раку яєчника. Маркером може бути надмірна презентація самого(-их) пептиду(-ів) або надмірна експресія відповідного(-их) гена(-ів). Маркери також можуть використовуватися для передбачення вірогідності успіху лікування, переважно імунотерапії, і найбільш переважно імунотерапії, націленої на ту ж мішень, що ідентифікується біомаркером. Наприклад, антитіло або розчинний ТКР може використовуватися для барвлення зрізів пухлини для виявлення присутності досліджуваного пептиду у комплексі з МНС.

Необов'язково, антитіло містить додаткову функціональну ділянку, таку як імуностимулюючий домен або токсин.

Цей винахід також стосується цих нових мішеней у контексті лікування раку.

Було визначено, що ABCA1 є гіперметильованим у клітинних лініях раку яєчника і передміхурової залози. Метилування ABCA1 було пов'язане з гіршим прогнозом у пацієнтів з раком яєчника (Lee et al., 2013a; Chou et al., 2015). При раку товстої кишки надмірна експресія ABCA1 приводила до зменшення рівню клітинного холестерину і інгібування росту пухлини. Це інгібування росту могло бути викликано апоптозом, оскільки надмірна експресія ABCA1 підвищила вивільнення цитохрому С із мітохондрій (Smith and Land, 2012).

ABCB8 асоціюється з резистентністю до дії ліків при меланомах у людини (Chen et al., 2009b).

Експресія ABCC1 є підвищеною у первинних ракових пухлинах молочної залози, легенів і стравоходу, при лейкозі і дитячій нейробластомі (Cole et al., 1992; Burger et al., 1994; Norris et al., 1996; Nooter et al., 1997). Вчені ідентифікували ABCC1 як безпосередню транскрипційну мішень сигнального шляху Notch1 при етопозид-резистентному варіанті клітинної лінії MCF7 раку молочної залози (Cho et al., 2011). У декількох публікаціях було показано, що підвищена експресія ABCC1 при ракових захворюваннях пов'язана з втратою функціонального p53 (Fukushima et al., 1999; Sullivan et al., 2000).

Було показано, що ABCC10 асоціюється з резистентністю до паклітакселу і гемцитабіну при раку молочної залози, резистентністю до гемцитабіну клітинної лінії A549 недрібноклітинного раку легенів і резистентністю до вінорельбіну клітинних ліній SK-LC6 і NCI-H23 недрібноклітинного раку легенів (Ikeda et al., 2011; Bessho et al., 2009; Dorman et al., 2015). Було визначено, що ABCC10 асоціюється з патогенезом раку молочної залози (Domanitskaya et al., 2014). Була показана підвищена експресія ABCC10 у аденокарциномі протоків підшлункової залози, гепатоцелюлярній карциномі, при недрібноклітинному раку легенів, хронічному лімфоцитарному лейкозі і дитячому гострому мієлоїдному лейкозі (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013b; Borel et al., 2012; Steinbach et al., 2006; Wang et al., 2009c; Hoellein et al., 2010). Було визначено, що рівень експресії ABCC10 корелює зі ступенем злоякісності пухлин колоректального раку та класами патології і стадіями з використанням системи TNM при аденокарциномі легенів (Hlavata et al., 2012; Wang et al., 2009c).

Підвищені рівні ABCC4 були виявлені у NK/T-клітинах лімфоми, клітинах раку легенів і клітинах раку шлунка людини. Крім того, варіації кількості копій гена ABCC4 були асоційовані з ризиком розвитку пласкоклітинної карциноми стравоходу (Sun et al., 2014b; Zhao et al., 2014b; Zhang et al., 2015d; Zhang et al., 2015n). Крім цього, пригнічення експресії ABCC4 у резистентних до лікарських препаратів клітинах раку шлунка призводило до підвищення апоптозу і зупинки клітинного циклу на G1-фазі. Інша група дослідників показала, що нокдаун ABCC4 інгібує ріст клітин раку шлунка і блокує проходження клітин через клітинний цикл (Chen et al., 2014d; Zhang et al., 2015d).

Пригнічення експресії ABCD1 спостерігалось при пухлиногенезі нирковоклітинної карциноми, колоректального раку і меланоми (Heimerl et al., 2007; Galamb et al., 2009; Hour et al., 2009).

Активність ABCF1 була підвищеною у пухлинах після лікування у порівнянні з непухлинними тканинами (Hlavac et al., 2013). Крім того, пригнічення експресії ABCF1 в результаті підвищеної експресії miR-23a або дії siABCF1 призводило до відновлення чутливості до 5-фторурацилу клітин колоректального раку з мікросателітною нестабільністю (Li et al., 2015c).

У декількох публікаціях були описані підвищені рівні ABI1 у різних видах раку, таких як рак епітелію яєчника, колоректальна карцинома, рак молочної залози і гепатоцелюлярна карцинома (Wang et al., 2007a; Liu et al., 2009a; Steinestel et al., 2013; Steinestel et al., 2014; Zhang et al., 2015f). При раку епітелію яєчника надмірна експресія ABI1 значуще асоціювалася з пізньою стадією, високим ступенем злоякісності і підвищеним рівнем Ca-125 (Zhang et al., 2015f). Нокдаун ABI1 приводив до зменшеної інвазивності і здатності до міграції клітин ліній раку молочної залози. Аналогічно, сайленсинг гена ABI1 у клітинах лейкозу приводив до перешкоджання міграції клітин і аномального ремоделювання актину (Wang et al., 2007a; Yu et al., 2008).

ABL2 надмірно експресувався при недрібноклітинному раку легенів, анапластичному раку щитоподібної залози, меланомі, колоректальному раку і раку підшлункової залози, гепатоцелюлярних карциномах, серозній цистаденокарциномі яєчника, аденокарциномі легенів і пласкоклітинній карциномі легенів (Gil-Henn et al., 2013; Greuber et al., 2013; Xing et al., 2014). У лініях клітин високоінвазивного раку молочної залози ABL2 регулює проліферацію, виживання і інвазію розташованих нижче дерегульованих EGFR, Her2, IGFR і кіназ сімейства Src (Srinivasan and Plattner, 2006; Srinivasan et al., 2008).

Було визначено, що експресія ADCK3 підвищена при колоректальному раку (Hennig et al., 2012).

ADCY5 кодує аденілатциклазу 5 — зв'язаний з мембраною фермент аденілатциклазу, яка є посередником у сигнальному шляху за участі G-білок-асоційованих рецепторів за рахунок синтезу вторинного переносника інформації цАМФ (RefSeq, 2002). Гіперметилування гена ADCY5 і знижена експресія iPHK відбувається при гострому лімфобластному лейкозі, хронічному лімфоцитарному лейкозі і аденокарциномі легенів (Kuang et al., 2008; Tong et al., 2010; Sato et al., 2013).

Було показано, що експресія ADCY6 регулюється по-різному при пласкоклітинній карциномі гортані (Colombo et al., 2009).

Було визначено, що AGL є супресором пухлини раку сечового міхура. Втрата AGL раковими клітинами спричиняє ріст пухлини як *in vitro*, так само як і *in vivo* шляхом підвищеного синтезу гліцину через індукцію ферменту серингідроксиметилтрансферази 2, що каталізує синтез гліцину (Guin et al., 2014; Ritterson et al., 2015).

Інгібування експресії АНСУ сприяє пухлиногенезу (Leal et al., 2008). АНСУ може сприяти апоптозу. Він інгібує міграцію і адгезію клітин пласкоклітинної карциноми стравоходу, що наводить на думку про його роль у канцерогенезі стравоходу (Li et al., 2014c). Білок АНСУ експресується у високих кількостях у клітинах раку товстої кишки (Kim et al., 2009a; Watanabe et al., 2008; Fan et al., 2011). АНСУ може бути потенційним біомаркером раку яєчника (Peters et al., 2005).

Нещодавно проведені дослідження ідентифікували мутації у гені AKAP6 при раку шлунка (Li et al., 2016).

Повідомлялося, що ALDH5A1 надмірно експресується у карциномі протоків молочної залози *in situ*. До того ж, інгібітори ALDH5A1, такі як дисульфірам і вальпроєва кислота, здатні інгібувати проліферацію комірчастої мережі у моделях карциноми протоків молочної залози (Kaur et al., 2012).

Спостерігалось, що у пацієнта, що страждає на синдром Алстрема в результаті мутацій у гені ALMS1, також розвинулася папілярна карцинома щитоподібної залози. У іншому дослідженні ALMS1 був ідентифікований як пухлинний неоантиген при хронічному лімфолейкозі (Rajasagi et al., 2014; Papadakis et al., 2015).

Було показано, що ALS2CR12 асоціюється зі схильністю до базальноклітинної карциноми шкіри (Stacey et al., 2015). Було визначено, що одонуклеотидний поліморфізм інтронних ділянок гена ALS2CR12 асоціюється з ризиком розвитку раку молочної залози (Lin et al., 2015b).

При пласкоклітинних карциномах порожнини рота (ПККПР) підвищена експресія іРНК ALYREF і рівень білка пов'язані з метастазами у регіонарні лімфатичні вузли, спричинені інвазивністю і міграцією клітин (Saito et al., 2013). іРНК ALYREF надмірно експресується у широкому колі пухлинних тканин, тоді як рівень білка погано визначається у ракових пухлинах високого ступеня злоякісності (Dominguez-Sanchez et al., 2011). ALYREF є мішенню сигнального шляху PI3K у ядрі, який регулює його локалізацію на суб'ядерному рівні, проліферацію клітин і функції експорту іРНК шляхом фосфорилування Akt у ядрі і зв'язування з фосфоінозитидом (Okada et al., 2008).

ANKRD26 належить до сімейства генів, які, як було показано, експресуються на високому рівні у хворих на рак пацієнтів із несприятливим клінічним результатом (Sahab et al., 2010). Було показано, що ANKRD26 асоціюється з передбачуваним супресором пухлин RARRES1 (Sahab et al., 2010).

Гомозиготна делеція гена AP1B, як виявилось, є неактивною при спорадичній менінгіомі. Ці факти можуть навести на думку, що ген AP1B може відігравати важливу роль у розвитку менінгіоми (Peurard et al., 1994; Sayagues et al., 2007).

АРОВЕС3G асоціюється з метастазами у печінку колоректального раку, гепатоцелюлярною карциномою і лімфомами (Nowarski et al., 2012; Chang et al., 2014b; Weidle et al., 2015). АРОВЕС3G асоціюється з несприятливим прогнозом при карциномі товстої кишки з метастазами у печінку зі зниженою загальною виживаністю при дифузній В-великоклітинній лімфомі (Lan et al., 2014; Jais et al., 2008).

Було показано, що APOL2 надмірно експресується клітинами карцином яєчника і очередини (Davidson et al., 2011).

Надмірна експресія AQP5 пов'язана з багатьма видами раку, такими як колоректальний рак, рак шийки матки, легенів, молочної залози і епітелію яєчника (Shan et al., 2014; Yan et al., 2014a). При недрібноклітинному раку легенів підвищені рівні експресії AQP5 асоціювалися з метастазами у лімфовузлах. Крім того, рівні експресії AQP5 у пухлинах стадій III і IV були значно більшими за рівні при стадіях пухлин I і II (Song et al., 2015a). Проведені раніше дослідження виявили, що AQP5 може активувати шлях RAS/ERK/RB у клітинах раку прямої кишки і підвищити показники захворювання на рак та його прогресування (Woo et al., 2008; Kang et al., 2008b).

AR задіяний у розвитку різних видів раку, таких як рак передміхурової залози, кастрат-резистентний рак передміхурової залози, рак молочної залози, мультиформна гліобластома, рак товстої кишки і шлунка (Wang et al., 2009d; Yu et al., 2015b; Mehta et al., 2015; Wang et al., 2015a; Sukocheva et al., 2015). На додаток до сприяння проліферації клітин раку передміхурової залози, андрогензалежний сигнальний шлях через AR веде до апоптозу, індукуючи експресію p21 (WAF1/CIP1), інгібітору циклін-залежної кінази (Yeh et al., 2000).

У дослідженні було показана пригнічена активність ARFGEF1 у лініях клітин раку молочної залози. Інша група дослідників повідомила про те, що ARFGEF1 є супресором пухлин у пацієнтів з раком молочної залози (Pongor et al., 2015; Kim et al., 2011a). Вважається, що мікроРНК27b, яка опосередковувала підвищену експресію ARFGEF1, сприяє росту пухлин шляхом активації сигнального шляху ARFGEF1/Akt (Matsuyama et al., 2016).

Було визначено, що активність ARHGAP26 знижена при гострому мієлолейкозі і під час прогресування ХМЛ (Qian et al., 2010; Aly and Ghazy, 2014). ARHGAP26 асоціюється з метастатичними пухлинами головного мозку, що виникли внаслідок первинної аденокарциноми легенів (Zohrabian et al., 2007). ARHGAP26 асоціюється з ризиком і розміром пухлини лейоміоми матки, підвищеним ризиком виникнення ХМЛ і він є сприятливим прогностичним маркером ГМЛ (Dzikiewicz-Krawczyk et al., 2014; Aissani et al., 2015).

Було показано, що ARHGEF19 асоціюється з метастазами гепатоцелюлярної карциноми (Zhou et al., 2014a). ARHGEF19 описано як учасника сигнального шляху планарної клітинної полярності/неканонічного сигнального шляху Wnt – шляху, який асоціюється з раковими захворюваннями (Miller et al., 2011).

Було визначено, що ARID5B є дерегульованим у хворих на рак передміхурової залози (Davalieva et al., 2015). Було показано, що ARID5B асоціюється зі схильністю до дитячого гострого лімфобластного лейкозу, ризиком виникнення його рецидивів і гіршим результатом лікування (Xu et al., 2012; Evans et al., 2014). Було визначено, що ARID5B є потенційною мішенню, що регулюється SALL4, фактором транскрипції, який асоціюється з гострим мієлоїдним лейкозом (Milanovich et al., 2015). Було показано, що ARID5B є мішенню онкогенного білка TEAD4 при раку шлунка (Lim et al., 2014). Було визначено, що ARID5B часто є мутованим у пухлинах ендометрію (Kandoth et al., 2013). ARID5B може відігравати роль у розвитку раку шийки матки через його функцію як інтеграційного модуля вірусу папіломи людини 16 типу (Matovina et al., 2009). Була показана підвищена активність ARID5B у лінії клітин аденокістозної карциноми слинних залоз людини ACC-M із високим метастатичним потенціалом. Він може брати участь у метастазуванні аденокістозної карциноми у легені і служити діагностичним маркером і терапевтичною мішенню (Sun et al., 2004a).

ARL6IP1 асоціюється з ростом і інвазією клітин раку шийки матки (Guo et al., 2010).

Було визначено, що експресія ASUN підвищена у семіномах яєчка і у лінії клітин карциноми яєчника (Bourdon et al., 2002). У дослідженні було показано, що ATF6B є суттєвим фактором для індукованого лізофосфатидиловою кислотою дефосфорилування YAP у лініях епітеліальних клітин раку яєчника людини (Cai and Xu, 2013).

ATM є супресором пухлин, який часто є мутованим у широкому діапазоні ракових пухлин людини, включаючи рак легенів, колоректальний рак, рак молочної залози і кровотворної системи (Weber and Ryan, 2014). Втрата ATM асоціюється з підвищеним ризиком виникнення різних ракових захворювань, включаючи рак молочної залози, колоректальний рак, рак передміхурової залози, легенів і аденокарциному протоків підшлункової залози (Swift et al., 1987; Geoffroy-Perez et al., 2001; Angele et al., 2004; Roberts et al., 2012; Grant et al., 2013; Russell et al., 2015). Дослідження показали, що ІЛ-8 здатний подолати дефекти у міграції і інвазії клітин у ATM-виснажених клітинах (Chen et al., 2015d). Низький рівень білка ATM корелював з низькою безметастазною виживаністю пацієнтів з раком молочної залози. Крім того, надмірна експресія miR-203 і miR-421 може відігравати роль у порушенні регуляції ATM у цих пацієнтів (Bueno et al., 2014; Rondeau et al., 2015).

ATP10A асоціюється з рецидивом і зниженням безпідійної виживаності при гострому лімфобластному лейкозі з попередників В-клітин (Olsson et al., 2014).

ATP2A2 асоціюється з раком шкіри, раком товстої кишки і раком легенів (Korosec et al., 2006; Novnanian, 2007).

Експресія ATP2A3 значно знижена при раку товстої кишки, шлунка, легенів і молочної залози, і експресія ATP2A3 індукується, якщо ці клітини піддаються диференціації *in vitro* (Gelebart et al., 2002; Arbabian et al., 2013; Papp et al., 2012). Було визначено, що при раку товстої кишки експресія ATP2A3 негативно регулюється за онкогенним шляхом APC/бета-катенін/TCF4 (Brouland et al., 2005). Крім цього, було показано, що експресія ATP2A3 негативно корелює з інвазією лімфатичних вузлів (Gou et al., 2014).

Дослідники встановили, що у пацієнтів з рядом злоякісних захворювань, таких як меланома, недрібноклітинна карцинома легенів і хронічний мієлогенний лейкоз, розвивається високий титр антитіл IgG проти ATP6AP1 після вакцинації опроміненими аутологічними секретуючими ГМ-КСФ пухлинними клітинами або алогенним трансплантатом кісткового мозку. У іншому звіті описані підвищені рівні ATP6AP1 у інвазивній протоковій і дольковій карциномі, а також у

пухлині раку молочної залози. Більш того, мутації у гені ATP6AP1 були знайдені у фолікулярній лімфомі (Hodi et al., 2002; Anderson et al., 2011; Okosun et al., 2016).

Було визначено, що ATP6V1H взаємодіє з пухлино-асоційованим геном TM9SF4 у лініях клітин HCT116 і SW480 раку товстої кишки (Lozupone et al., 2015). Було показано, що ATP6V1H як частина сектора V1 V-АТФази асоціюється з інвазивною поведінкою клітин раку товстої кишки і градієнтом pH пухлини (Lozupone et al., 2015).

Підвищені рівні внутрішньоклітинного білка ATP8A1 знижують роль miR-140-3p як інгібітору росту і рухливості клітин недрібноклітинного раку легенів (Dong et al., 2015).

ATR кодує серин/треонінкіназу ATR, яка належить до сімейства PI3/PI4-кіназ. Було показано, що ця кіназа фосфорилує кіназу контрольної точки CHK1, білки контрольної точки RAD17 і RAD9, а також білок-супресор пухлинного росту BRCA1 (RefSeq, 2002). Збільшення кількості копій гена, його ампліфікація або транслокації гена ATR спостерігалися у лініях клітин пласкоклітинної карциноми порожнини рота (Parikh et al., 2014). Було продемонстровано, що "усічені" мутації ATR при ракових захворюваннях ендометрію асоціюються зі зниженою виживаністю без ознак захворювання і загальною виживаністю (Zigheboim et al., 2009). Було визначено, що VE-822, інгібітор ATR, підвищує чутливість клітин раку підшлункової залози *in vitro* і ксенотрансплантатів пухлин підшлункової залози *in vivo* (Fokas et al., 2012; Benada and Macurek, 2015) до опромінення і дії хіміотерапевтичних препаратів.

AURKA надмірно експресується у багатьох пухлинах, що походять із тканин молочної залози, товстої кишки, яєчника, шкіри та інших тканин. Було показано, що AURKA діє як онкоген, якщо він експресується екзогенно у численних моделях клітинних ліній (Nikonova et al., 2013).

Експресія AURKB підвищена при різних видах ракових захворювань, включаючи рак легенів, колоректальний рак, рак молочної залози, а також лейкоз, і тим самим асоціюється з гіршим прогнозом. Таким чином, розробка інгібіторів AURKB для застосування у клінічній терапії є цікавим напрямом (Hayama et al., 2007; Pohl et al., 2011; Hegyi et al., 2012; Goldenson and Crispino, 2015). Надмірна експресія AURKB веде до фосфорилування гістону H3 і до хромосомної нестабільності, критичного фактора для канцерогенезу (Ota et al., 2002; Tatsuka et al., 1998). Активність AURKB збільшує онкогенну Ras-опосередковану трансформацію клітин (Kanda et al., 2005).

Надмірна експресія і ампліфікація гена AURKC були виявлені у лініях клітин раку передміхурової залози і молочної залози, а також при колоректальному раку, карциномі щитоподібної залози і раку шийки матки. Інші дослідники спостерігали підвищення рівню білка AURKC у семіномах, наводячи на думку, що він може відігравати роль у прогресуванні раку яєчок. На додаток, було показано, що AURKC є онкогенним, оскільки його надмірна експресія перетворює клітини NIH 3T3 на пухлинні (Baldini et al., 2010; Tsou et al., 2011; Khan et al., 2011; Zekri et al., 2012). При колоректальному раку експресія AURKC корелювала зі злоякісністю захворювання і розміром пухлини (Hosseini et al., 2015). Крім того, надмірна експресія AURKC викликає посилення проліферації, трансформації і міграції ракових клітин (Tsou et al., 2011).

Гетерозиготні носії гена BBS1, ймовірно, мають підвищений ризик розвитку світлоклітинної нирково-клітинної карциноми (Beales et al., 2000). Більш того, BBS1 розпізнається антитілами сироватки пацієнтів з меланомою, але не здорових добровольців контрольної групи (Hartmann et al., 2005). Повідомлялося, що пацієнти зі злоякісною мезотеліомою плеври і з високим рівнем експресії BBS1 мають підвищену медіану загальної виживаності, 16,5 місяців, у порівнянні з 8,7 місяців у пацієнтів з низьким рівнем експресії BBS1 (Vavougios et al., 2015).

Було визначено, що експресія BBX асоціюється з рівнем експресії у генній мережі NF- κ B/Snail/YY1/RKIP, що асоціюється з метастатичним раком передміхурової залози і неходжкінською лімфомою (Zaravinos et al., 2014).

Було показано, що BCL2L13 надмірно експресується у солідних ракових пухлинах і при ракових захворюваннях крові, включаючи гліобластому і гострий лімфобластний лейкоз (Jensen et al., 2014; Yang et al., 2010). BCL2L13 асоціюється з несприятливим клінічним результатом при дитячому гострому лімфобластному лейкозі (Holleman et al., 2006).

Кількісна ПЛР і імуногістохімічний аналіз виявили підвищену експресію BDH1 при раку передміхурової залози високого ступеня злоякісності. Більш того, ген BDH1 часто ампліфікується у метастатичних меланомах кон'юнктиви (Lake et al., 2011; Saraon et al., 2013).

BHLHE41 асоціюється з метастазами раку молочної залози, метастазами раку ендометрію, метастазами потрійного негативного раку молочної залози, раком підшлункової залози, пласкоклітинною карциномою і раком легенів людини (Sato et al., 2012a; Piccolo et al., 2013; Liao et al., 2014a; Takeda et al., 2014; Falvella et al., 2008; Adam et al., 2009). BHLHE41 асоціюється з резистентністю до CDDP при раку ротової порожнини людини (Wu et al., 2012e).

Як описувалося, BOLA2 є новим кандидатом у гени-мішені онкогена с-Мус, який може асоціюватися з злоякісним переродженням гепатоцитів шляхом зміни контролю клітинного циклу (Hunecke et al., 2012).

BOP1 асоціюється з раком яєчника і колоректальним раком (Wrzeszczynski et al., 2011; Killian et al., 2006). Було визначено, що BOP1 є геном-мішенню Wnt-катеніну, який викликає ЕМП, міграцію клітин і експериментальне метастазування клітин колоректального раку у мишей. Таким чином, BOP1 може служити терапевтичною мішенню при лікуванні метастазів колоректального раку (Qi et al., 2015). BOP1 асоціюється з інвазивністю і метастазуванням гепатоцелюлярної карциноми (Chung et al., 2011). Описувалося, що BOP1 є елементом молекулярного шляху, асоційованого з зупинкою клітинного циклу у лінії клітин раку шлунка після обробки мікофеноловою кислотою, що свідчить про можливість асоціації BOP1 із протираковою активністю цього лікарського препарату (Dun et al., 2013a; Dun et al., 2013b). BOP1 може бути потенційним маркером раку прямої кишки (Lips et al., 2008). BOP1 був описаний як потенційний онкоген раку яєчника (Wrzeszczynski et al., 2011). Було визначено, що активність BOP1 підвищена при гепатоцелюлярній карциномі (Chung et al., 2011). Було показано, що BOP1 асоціюється з мікросудинною інвазією, коротшою виживаністю без ознак захворювання і метастазів при гепатоцелюлярній карциномі (Chung et al., 2011). Описувалося, що BOP1 є субодиницею комплексу ReBoW, що є важливим для проліферації клітин і визрівання великої субодиниці рибосоми. Було визначено, що надмірна експресія BOP1 інгібує проліферацію клітин (Rohrmoser et al., 2007). Експресія вкороченої з амінокінця форми BOP1 призводить до пригнічення експресії G(1)-специфічних комплексів кіназ із Cdk2 і Cdk4, ретинобластоми і цикліну A, тоді як активність інгібіторів Cdk p21 і p27 підвищується. Це веде до зупинки клітинного циклу на G(1)-фазі (Pestov et al., 2001).

BUB1B є інгібіторним білком пухлин. BUB1B регулює контрольну точку формування веретена. BUB1B деактивується або знижує свою активність у пухлинах. Мутації у BUB1B також пов'язані з розвитком пухлин (Aylon and Oren, 2011; Fagin, 2002; Malumbres and Barbacid, 2007; Rao et al., 2009). BUB1B асоціюється з канцерогенезом шлунка за рахунок активації онкогенів (Resende et al., 2010). Мутації у BUB1B є однією з причин розвитку колоректального раку (Karess et al., 2013; Grady, 2004).

C10orf137 асоціюється з пласкоклітинним раком легенів і колоректальним раком (Gylfe et al., 2010; Zheng et al., 2013).

Надмірна експресія C1R була виявлена у слині пацієнтів із пласкоклітинною карциномою порожнини рота. З іншого боку, інактивація C1R спостерігалася при лікуванні пацієнтів, хворих на рак гортаноглотки, із застосуванням режимів на основі паклітакселу (Xu et al., 2013a; Kawahara et al., 2016).

Було показано, що C2CD3 асоціюється з пласкоклітинними карциномами ротоглотки (Wang et al., 2013g).

Було визначено, що експресія C4orf46 знижена при нирково-клітинній карциномі, і що експресія C4orf46 негативно корелює з ступенем ядерної градації за Фурманом при світлоклітинній нирково-клітинній карциномі (Yu et al., 2014).

Підвищена експресія CA8 раніше була виявлена у пласкоклітинних карциномах, аденокарциномах, залозисто-пласкоклітинних карциномах і колоректальних карциномах (Akisawa et al., 2003). Як було показано, надмірна експресія CA8 викликає апоптоз у клітин карциноми легенів A549 і у клітин HEK293 нирок ембріонів людини. Більш того, він інгібує проліферацію клітин меланоми, раку передміхурової залози, печінки і сечового міхура (Liu et al., 2002a). міРНК-опосередкований нокдаун гена CA8 виявив значне інгібування проліферації клітин і формування колоній у лінії клітин HCT116 раку товстої кишки (Nishikata et al., 2007).

Було визначено, що CAAP1 асоціюється з резистентністю до дії ліків при ракових захворюваннях (Wijdeven et al., 2015).

Було показано, що CAMSAP1 асоціюється з клінічним результатом при дитячому гострому лімфобластному лейкозі і прогнозом перебігу пласкоклітинної карциноми гортані (Sun et al., 2014a; Wang et al., 2015c). Було визначено, що активність CAMSAP1 підвищена при пласкоклітинній карциномі гортані (Sun et al., 2014a).

CAND1 асоціюється з раком передміхурової залози і раком легенів (Zhai et al., 2014; Salon et al., 2007).

Нещодавні дослідження показали, що CANX надмірно експресується у пацієнтів із раком легенів у порівнянні зі здоровими добровольцями контрольної групи. Ці факти наводять на думку, що CANX може використовуватися як діагностичний маркер при раку легенів (Kobayashi et al., 2015b). Експресія CANX була зниженою у клітинах HT-29 і клітинах MCF-7

аденокарциноми молочної залози людини, що ростуть як колонії у порівнянні з ростом у вигляді моношару (Yeates and Powis, 1997).

Поліморфізми гена CARS пов'язані з розвитком раку молочної залози в китайській популяції. Більш того, CARS продемонстрував значно вищу асоціацію з різними молекулярними мережами у мультиформній гліобластомі (He et al., 2014; Kim et al., 2012c).

CCAR1 асоціюється з медулобластомою, дрібноклітинною карциномою передміхурової залози, карциномою товстої кишки і неходжкінською лімфомою (Bish and Vogel, 2014; Levi et al., 2011; Scott et al., 2014; Ou et al., 2009). Було визначено, що CCAR1 має знижену активність при раку молочної залози (Zhang et al., 2007).

Було показано, що CCDC110 взаємодіє з онкогеном 18 Е6 вірусу людської папіломи високого онкогенного ризику у дріжджовій двогибридній системі і може, таким чином, бути потенційною онкогенною мішенню для біологічної терапії раку (Li et al., 2008b). CCDC110 описували як раково-тестикулярний антиген, асоційований із множинною мієломою, який потенційно може використовуватися для вакцинації пацієнтів (Condomines et al., 2007). Було визначено, що CCDC110 є новим раково-тестикулярним антигеном, який викликає гуморальну імунну відповідь у пацієнтів з різними видами раку. Таким чином, CCDC110 може бути мішенню імунотерапії раку (Morji et al., 2004).

CCNA1 кодує циклін A1, який належить до високо консервативного сімейства циклінів, яке бере участь у регуляції кіназ CDK (RefSeq, 2002). Підвищені рівні CCNA1 були виявлені при раку епітелію яєчника, у лініях клітин лімфобластного лейкозу, а також у пацієнтів із дитячим гострим лімфобластним лейкозом. Інші дослідники спостерігали надмірну експресію білка CCNA1 і іРНК при раку передміхурової залози і у пухлинних тканинах пацієнтів із анапластичною карциномою щитоподібної залози (Holm et al., 2006; Wegiel et al., 2008; Marlow et al., 2012; Arsenic et al., 2015). Нещодавно проведені дослідження показали, що сайленсинг CCNA1 у клітинах лейкозу ML1 з високим рівнем експресії цикліну A1 сповільнював вхід у S-фазу, знижував проліферацію і інгібував формування колоній (Ji et al., 2005).

Надэкспресія CCNA2 інгібує проліферацію клітин гепатоцелюлярної карциноми. Надмірна експресія CCNA2 у клітинах аденокарциноми ендометрію знижує ріст клітин і підвищує апоптоз. Експресія CCNA2 у клітинах меланоми знижує ріст пухлини і метастазування і одночасно прискорює апоптоз у пухлинах (Lau, 2011). CCNA2 може сприяти проліферації, інвазії, адгезії, диференціації, виживанню ракових клітин і метастазуванню. Він відіграє важливу роль у ангиогенезі і продукції позаклітинного матриксу. CCNA2 сприяє росту пухлини і підвищує васкуляризацію пухлини, якщо він надмірно експресується у клітинах аденокарциноми шлунка. Пригнічення експресії CCNA2 знижує ріст пухлин у клітинах раку підшлункової залози. CCNA2 може сприяти проліферації клітин раку передміхурової залози (Lau, 2011; Chen and Du, 2007). Надмірна експресія CCNA2 викликає епітеліально-мезенхімальний перехід, призводячи до інвазії і метастазування пухлин гортані (Liu et al., 2015e). CCNA2 є дерегульованим при колоректальному раку (Chang et al., 2014a). CCNA2 надмірно експресується при раку передміхурової залози, гліомах, раку підшлункової залози і раку молочної залози. CCNA2 асоціюється з підвищеною агресивністю, васкуляризацією і незалежністю від естрогенів при раку молочної залози, що наводить на думку про головну роль CCNA2 у прогресуванні раку молочної залози (Zuo et al., 2010).

Активність CCNB2 підвищена при колоректальній карциномі (Park et al., 2007). CCNB2 надмірно експресується у різних пухлинах людини. Сильна експресія CCNB2 у пухлинних клітинах асоціюється з несприятливим прогнозом для пацієнтів з аденокарциномою легені і інвазивною карциномою молочної залози (Takashima et al., 2014; Albulescu, 2013).

Було показано, що злиття генів CCNB3-BCOR асоціюється з видом раку з недиференційованими саркомами з дрібних круглих клітин (Haider et al., 2015). Було визначено, що саркоми CCNB3-BCOR (подібні до сарком Юінга), які локалізуються в аксіальному скелеті і м'яких тканинах, асоціюються з коротшим виживанням у порівнянні з саркомами Юінга (Puls et al., 2014). Було показано, що CCNB3 взаємодіє з cdk2, білком, що бере участь у переходах у клітинному циклі (Nguyen et al., 2002).

Надмірна експресія і ампліфікація CCNE1 спостерігалася у різних видах раку, включаючи рак молочної залози, товстої кишки, шлунка, легенів, ендометріальну інтраепітеліальну карциному, серозну карциному матки і серозний рак яєчника високого ступеня злоякісності (Donnellan and Chetty, 1999; Kuhn et al., 2014; Noske et al., 2015). Крім того, підвищена експресія CCNE1 є корисним маркером несприятливого прогнозу при раку легенів (Huang et al., 2012). У одному дослідженні було визначено, що активність CCNE1 знижується під дією як miR-497, так і miR-34a, які синергічно сповільнюють ріст клітин раку легенів людини (Han et al., 2015b).

У дослідженнях було показано, що пацієнти гострим мієлоїдним лейкозом з довгостроковою проліферацією клітин ГМЛ *in vitro* виявляють змінену експресію CCNF (Hatfield et al., 2014). Більш того, низький рівень експресії CCNF пов'язаний з низькою загальною виживаністю і безрецидивною виживаністю пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Fu et al., 2013a).

CCR4 був описаний як прогностичний маркер у різних пухлинах, таких як нирковоклітинна карцинома, пласкоклітинна карцинома голови та шиї, рак шлунка, рак молочної залози, рак товстої кишки і лімфома Ходжкіна (Ishida et al., 2006; Olkhanud et al., 2009; Yang et al., 2011; Tsujikawa et al., 2013; Al-haidari et al., 2013; Liu et al., 2014d). Дослідження виявили той факт, що пацієнти, що страждають на рак шлунка, з CCR4-позитивними пухлинами, мають значно гірший прогноз, ніж пацієнти з CCR4-негативними пухлинами (Lee et al., 2009).

Дерегуляція CCT4 призводить до пласкоклітинної карциноми стравоходу і аденокарциноми легенів (Wang et al., 2015i; Tano et al., 2010). Експресія CCT4 є підвищеною при ракових захворюваннях шлунка (Malta-Vacas et al., 2009).

CCT5 асоціюється з раком молочної залози (Camprone et al., 2008). Було визначено, що активність CCT5 підвищена при аденокарциномі порожнини носа і навколоносових пазух (Tripodi et al., 2009). CCT5 асоціюється з загальною виживаністю при дрібноклітинному раку легенів, резистентністю до дії ліків при карциномі шлунка і раку молочної залози і з метастазами у лімфатичні вузли при пласкоклітинній карциномі стравоходу (Niu et al., 2012; Ooe et al., 2007; Uchikado et al., 2006; Ludwig et al., 2002).

Було показано, що активність CCT8 підвищена при гепатоцелюлярній карциномі (Huang et al., 2014b). CCT8 асоціюється з гістологічним ступенем диференціювання пухлини, розміром пухлини і несприятливим прогнозом при гепатоцелюлярній карциномі (Huang et al., 2014b).

Висока експресія CD68 була виявлена у базальноклітинній карциномі, фіброламельарних карциномах, лімфомі Ходжкіна, гліомі людини, пласкоклітинній карциномі, аденокарциномі, залозисто-пласкоклітинній карциномі, дрібноклітинній карциномі, папілярній аденокарциномі, метастатичній аденокарциномі, бронхоальвеолярній карциномі, а також при індукованих пухлинах у щурів (Strojnuk et al., 2006; Strojnuk et al., 2009; Ross et al., 2011; Glaser et al., 2011; Yoon et al., 2012; Banat et al., 2015). При раку молочної залози підвищена експресія CD68 корелювала з більшим розміром пухлини, вищою стадією за системою TNM і HER2-позитивним статусом. Більш того, кількість клітин CD68 позитивно корелює з експресією Ras (Li et al., 2015b).

Експресія CD74 спостерігалася при різних видах раку, включаючи рак органів шлунково-кишкового тракту, нирковоклітинний рак, недрібноклітинний рак, лінії клітин гліобластоми, новоутворення епітелію тимусу і пласкоклітинні карциноми голови та шиї (Ioachim et al., 1996; Datta et al., 2000; Young et al., 2001; Ishigami et al., 2001; Kitange et al., 2010; Gold et al., 2010; Kindt et al., 2014). Доклінічні дослідження В-клітинної лімфому і множинної мієломи виявили той факт, що CD74 можливо використовувати як терапевтичну мішень при лікуванні цих захворювань (Burton et al., 2004).

Надэкспресія CDC123 спостерігалася у лінії клітин хоріокарциноми. У інших дослідженнях виявили білок CDC123 при базально-клітинному раку молочної залози (Adelaide et al., 2007; Kobayashi et al., 2013).

CDC6 є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак жовчного міхура, шийки матки і передміхурової залози (Wu et al., 2009; Wang et al., 2009e; Robles et al., 2002; Shu et al., 2012). CDC6 разом із с-Мус сприяє генетичній нестабільності, трансформації у пухлиноподібні утворення і сповільненню апоптозу (Chen et al., 2014a). Індукований гіпоксією ATR сприяє деградації CDC6. Ініціювання реплікації ДНК регулюється p53 через стабільність білка Cdc6 (Duursma and Agami, 2005; Martin et al., 2012).

У декількох публікаціях повідомлялося про надмірну експресію CDC7 у багатьох видах пухлин людини, включаючи рак яєчника, колоректальний рак, меланому, дифузну В-великоклітинну лімфому, пласкоклітинну карциному порожнини рота і рак молочної залози (Clarke et al., 2009; Kulkarni et al., 2009; Choschzick et al., 2010; Hou et al., 2012; Cheng et al., 2013a; Chen et al., 2013b). Підвищені рівні білка CDC7 є провісником виживаності без ознак захворювання у пацієнтів, що страждають на рак яєчника (Kulkarni et al., 2009).

Про підвищені рівні CDH2 повідомлялося у випадку пацієнтів, що хворі на пухлини шлунка, молочної залози, передміхурової залози, злоякісних пухлин кісток і м'яких тканин (Rieger-Christ et al., 2001; Chan et al., 2001; Jaggi et al., 2006; Nagi et al., 2005; Niimi et al., 2013). При колоректальному раку надмірний рівень експресії CDH2 корелює з глибиною місцевої інфільтрації, стадією розвитку пухлини, судинною інвазією і рівнем диференціювання пухлини (Ye et al., 2015).

CDK1 надмірно експресується у різних видах ракових пухлин, включаючи рак молочної залози, шлунка, печінки і колоректальний рак і асоціюється з прогресуванням пухлини і несприятливим прогнозом (Kim et al., 1999; Sung et al., 2014; Masuda et al., 2003; Kim, 2007; Ito et al., 2000; Chae et al., 2011). CDK1 регулює шляхом фосфорилювання білків HIF-альфа, Bcl-2, Sp1 і p53 і у такий спосіб впливає на ріст пухлин, апоптоз і відповідь на пошкодження ДНК (Nantajit et al., 2010; Zhang et al., 2011; Chuang et al., 2012; Sakurikar et al., 2012; Warfel et al., 2013).

Мутації CDK12 були ідентифіковані у багатьох пухлинах, включаючи пухлини яєчника, молочної залози, передміхурової залози і кишок (Vrabel et al., 2014).

CDK13 асоціюється з раком підшлункової залози і раком шкіри (Ansari et al., 2015; Nelson et al., 1999; Chandramouli et al., 2007). CDK13 ампліфікується у гепатоцелюлярній карциномі (Kim et al., 2012a).

Надмірна експресія CDK4 спостерігалася у багатьох видах пухлин, таких як пласкоклітинна карцинома порожнини рота, ендокринні пухлини підшлункової залози, рак легенів і назофарингеальна карцинома (Dobashi et al., 2004; Wikman et al., 2005; Lindberg et al., 2007; Roomsawat et al., 2010; Jiang et al., 2014c). Дослідники звернули увагу на те, що пацієнти з назофарингеальною карциномою з вищими рівнями експресії CDK4, мали гірші показники виживаності у порівнянні з пацієнтами з нижчими рівнями експресії CDK4 (Liu et al., 2014j).

CDK5 надмірно експресується у багатьох видах пухлин, включаючи рак передміхурової залози, рак підшлункової залози, рак легенів, гліобластому і рак молочної залози (Strock et al., 2006; Liu et al., 2008b; Feldmann et al., 2010; Demelash et al., 2012; Liang et al., 2013). Інгібування активності кіназ CDK з використанням домінантно-негативної мутації гена CDK5 або лікарського препарату росковітин значно знижувало міграцію і інвазію клітин раку підшлункової залози *in vitro* (Eggers et al., 2011; Pozo et al., 2013).

CDK6, як було показано, регулює активність білка-супресора пухлинного росту Rb. CDK6 може здійснювати свої функції зі сприяння пухлинному росту шляхом прискорення проліферації і стимулювання ангиогенезу (Kollmann et al., 2013). Було визначено, що фармакологічне інгібування CDK6 інгібує диференціацію росту аномальних лейкозних клітин (Placke et al., 2014).

Надмірна експресія CELSR2 була виявлена у зразках пласкоклітинної карциноми голови та шиї, тоді як у пухлинах раку молочної залози експресія CELSR2 була зниженою (Lin et al., 2004; Huang et al., 2005a).

CENPN може бути прогностичним маркером ранніх стадій раку молочної залози (Li et al., 2013d).

CEP55 експресується на дуже високому рівні при раку шлунка людини (Тао et al., 2014b). Фібрулін-5 підвищує активність CEP55, що веде до сприяння метастазуванню клітин назофарингеальної карциноми (Hwang et al., 2013). CEP55 може регулювати назофарингеальну карциному через шлях остеопонтин//CD44 (Chen et al., 2012a). CEP55 надмірно експресується у пласкоклітинних карциномах ротоглотки (Janus et al., 2011). CEP55 був ідентифікований як нова мішень при раку легенів (Lai et al., 2010). CEP55 можна виявити при раку товстої кишки і раку молочної залози (Colak et al., 2013; Inoda et al., 2009; Inoda et al., 2011b; Inoda et al., 2011a; Castle et al., 2014). Пригнічення експресії CEP55 інгібує рухливість і інвазію клітин при раку яєчника (Zhang et al., 2015m). Активність CEP55 значно підвищена у лініях клітин і осередках раку яєчника у порівнянні з нормальними клітинами і прилеглими нераковими тканинами яєчника (Zhang et al., 2015m). CEP55 класифікується як онкоген, і порушення його регуляції впливає на проходження клітинного циклу. Це може відігравати роль у прогресуванні пласкоклітинної карциноми гортані (Hui et al., 2015). Надекспресія CEP55 значуще корелює зі стадією розвитку пухлини, її агресивністю, утворенням метастазів і несприятливим прогнозом серед багатьох видів пухлин (Jeffery et al., 2015b; Chen et al., 2009a; Janus et al., 2011). Комплекс CEP55 із Aurora-A може прискорити прогресування і утворення метастазів раку голови та шиї (Chen et al., 2015a; Waseem et al., 2010). Екстракт *Graptopetalum paraguayense* може знизити рівень експресії CEP55 при гепатоцелюлярній карциномі (Hsu et al., 2015). CEP55 надлишково експресується у пухлинах раку сечового міхура і раку передміхурової залози (Singh et al., 2015; Shiraishi et al., 2011). iPHK CEP55 експресується на значно вищому рівні у пухлинах раку сечового міхура, що інвазують м'язовий шар, у порівнянні з пухлинами раку сечового міхура, що не інвазують м'язовий шар. Однак відмінності у експресії білка не спостерігаються (Singh et al., 2015).

Повідомлялося, що експресія CEP57 підвищена у підгрупі первинних аденокарцином передміхурової залози, у той час як у карциномі молочної залози була виявлена делеція гена CEP57 (Gentile et al., 2001; Sinha et al., 2011; Cuevas et al., 2013). Більш того, порушення CEP57 пов'язувалися з несприятливим прогнозом у пацієнтів, що страждають на рак молочної залози з

раннім віком виникнення пухлини. З іншого боку, при раку передміхурової залози підвищені рівні CEP57 не корелювали з низькою виживаністю пацієнтів, але замість цього корелювали з доволі значною перевагою у показнику виживаності без біохімічного рецидиву (Sinha et al., 2011; Mang et al., 2015). Вважається, що CEP57 може сприяти апоптозу шляхом модуляції активності або

5 функції Bcl-2 при раку молочної залози (Zhao et al., 2005).
CEP97 асоціюється з раком молочної залози (Rappa et al., 2014).

Активність CERS1 знижена у клітинах хронічного мієлоїдного лейкозу, резистентних до нілотинібу (Camgoz et al., 2013). Рівні C(18)-цераміду, який генерується CERS1, значно знижені у пухлинах пласкоклітинної карциноми голови та шиї (ПККГШ). Знижені рівні C(18)-цераміду у

10 тканинах пухлин ПККГШ значуще асоціюються з вищою частотою лімфоваскулярної інвазії і патології у формі метастазів у лімфатичні вузли (Karahatay et al., 2007). C(18)-церамід, який генерується CERS1, є посередником загибелі клітин у ракових клітинах (Saddoughi and Ogretmen, 2013)

Було визначено, що CERS2 має знижену активність у менінгіомі (Ke et al., 2014b). Було

15 показано, що експресія CERS2 підвищена при колоректальному раку, пласкоклітинній карциномі легенів і раку молочної залози (Moriya et al., 2012; Chen et al., 2015c; Schiffmann et al., 2009). CERS2 асоціюється з утворенням метастазів і лікарською резистентністю раку молочної залози, ростом, інвазією і утворенням метастазів раку передміхурової залози, відмінною проліферацією, утворенням метастазів і інвазією при раку сечового міхура і гепатоцелюлярній

20 карциномі (Tang et al., 2010; Zhao et al., 2013a; Perez et al., 2014; Xu et al., 2014a; Zi et al., 2015). CERS2 може бути потенційним біомаркером колоректального раку, менінгіоми і раку сечового міхура (Zhao et al., 2013a; Ke et al., 2014b; Chen et al., 2015c).

Дослідження показали, що експресія CFB знижена у сироватці пацієнтів із назофарингеальною карциномою. З іншого боку, рівень експресії CFB був більш ніж удвічі

25 вищим у зразках плазми від пацієнтів з аденокарциномою протоків підшлункової залози у порівнянні з плазмою від здорових добровольців. Інші дослідники спостерігали асоціацію локусу CFB із меланою (Budowle et al., 1982; Seriramalu et al., 2010; Lee et al., 2014a).

CHCHD7 асоціюється з плеоморфною аденомою (Matsuyama et al., 2011).

CHD7 асоціюється з Т-клітинною лімфомою шкіри, колоректальною карциномою з

30 фенотипом 1 метилювання CpG-острівців, раком шлунка з мікросателітною нестабільністю і дрібноклітинним раком легенів (Kim et al., 2011b; Tahara et al., 2014; Litvinov et al., 2014b; Pleasance et al., 2010). Було визначено, що експресія CHD7 підвищена при раку товстої кишки (Scanlan et al., 2002). CHD7 асоціюється з кінцевими результатами щодо виживання при раку підшлункової залози (Colbert et al., 2014).

У повідомленні висловлений висновок, що індувану 5-фторурацилом токсичність у

35 пацієнтів з колоректальним раком можуть пояснити поліморфізми гена CHST1. У іншому дослідженні з'ясувалося, що клітини гліобластоми LN229 експресують підвищені рівні CHST1 (Hayatsu et al., 2008; Rumiato et al., 2013; Arbitrio et al., 2016).

Було показано, що експресія CKLF підвищена у гліомі високого ступеня злоякісності (Yang et

40 al., 2013).

Було знайдено, що експресія CLDN16 підвищена в папілярних карциномах щитоподібної

залози і раку яєчника (Rangel et al., 2003; Fluge et al., 2006). Було визначено, що експресія CLDN16 асоціюється з агресивністю, високою смертністю і несприятливим прогнозом при раку молочної залози (Martin et al., 2008; Martin and Jiang, 2011). Було показано, що CLDN16

45 асоціюється з раком нирки (Men et al., 2015). CLDN16 був описаний як потенційний біомаркер раку молочної залози (Kuo et al., 2010).

CLSPN надмірно експресується у недрібноклітинній карциномі легенів (НДРЛ). Надмірна експресія CLSPN асоціюється з поганим прогнозом при НДРЛ (Allera-Moreau et al., 2012).

Надмірна експресія CLSTN3 була виявлена при раку яєчка, а також при ембріональній

50 карциномі людини (Dormeyer et al., 2008).

Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) у гені CNOT1 були виявлені у остеосаркомі і при гострому лімфобластному лейкозі (ГЛЛ) (Gutierrez-Camino et al., 2014; Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015). Виснаження CNOT1 приводить до стабілізації iPHK і активації стрес-опосередкованого апоптозу в EP (Ito et al., 2011).

Однонуклеотидний поліморфізм гена CNOT4 корелював із ризиком розвитку остеосаркоми

55 (Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015).

Було визначено, що гепатоцелюлярна карцинома зв'язана зі змінами в експресії гена COPA і редагуванням РНК, а експериментальне дослідження виявило антиапоптотичний ефект COPA в клітинах мезотеліоми (Qi et al., 2014; Sudo et al., 2010; Wong et al., 2003).

Скринінг бібліотек коротких РНК, що містять шпильки, дозволив ідентифікувати COPB1 як фактор чутливості до 2-дезоксиглюкози, інгібітору гліколізу у ракових клітинах. Більш того, пригнічення експресії COPB1 сенсibiliзує клітини до токсичної дії 2-дезоксиглюкози (Kobayashi et al., 2015a).

5 COPB2 експресується у різних видах ракових пухлин, таких як карциноми молочної залози, товстої кишки, передміхурової залози, підшлункової залози, у гліобластомі і аденокарциномі легенів (Erdogan et al., 2009). Інші дослідники висловили думку, що COPB2 задіяний у антиапоптотичній функції у мезотеліомі (Sudo et al., 2010).

10 COPG1 корелює з віком пацієнтів, а також з вищим ступенем злоякісності і ступенем гліосарком (Coppola et al., 2014). Було знайдено, що COPG1 інтенсивно експресується у клітинах раку легенів і пов'язаних з раком клітинах ендотелію (Park et al., 2008).

Скринінг геному на предмет функцій дозволив ідентифікувати COPZ1 як ген, суттєвий для різних пухлинних клітин. Було визначено, що нокдаун COPZ1 викликає розпад апарату Гольджі, блокує аутофагію і викликає апоптоз як у клітин, що проліферують, так і у пухлинних клітин, що не діляться. Таким чином, COPZ1 може бути новою терапевтичною мішенню, він надає можливість селективного не залежного від проліферації знищення пухлинних клітин (Shtutman et al., 2011).

Надмірна експресія CORO2A була виявлена при раку молочної залози і карциномі товстої кишки (Bubnov et al., 2012; Rastetter et al., 2015). Дослідники виявили, що сигнальні шляхи, як 20 MAPK14, так і PRMT5, відіграють вирішальну роль у прогресуванні пухлини (Rastetter et al., 2015). Пригнічення експресії CORO2A у клітинах колоректального раку корелювало з інгібуванням ранніх стадій апоптозу (Kim et al., 2013a).

Однонуклеотидні поліморфізми, а також мутації у гені CSDA асоціювалися з гепатоцелюлярною карциномою. Інша група дослідників виявила вищі рівні експресії iPHK CSDA 25 при гепатоцелюлярній карциномі у порівнянні з відповідними непухлинними тканинами. На додаток, підвищені рівні CSDA спостерігалися у тканинах і лініях клітин раку шлунка у порівнянні з прилеглими нормальними тканинами (Hayashi et al., 2002; Wang et al., 2009a; Yaseen et al., 2012). У нещодавно проведеній роботі була показана кореляція підвищених рівнів CSDA у гепатокарциномах і гірший прогноз (Yaseen et al., 2005). При хронічному мієлоїдному лейкозі як 30 Akt, так і MEK/p90 кіназа рибосомального білка S6 можуть фосфорилювати залишок серину 134 у CSDA (Sears et al., 2010).

Було визначено, що CSE1L експресується на високому рівні у гепатоцелюлярній карциномі, уротеліальній карциномі сечового міхура, при серозному раку яєчника, раку молочної залози і метастатичному раку (Behrens et al., 2001; Tung et al., 2009; Stawerski et al., 2010; Tai et al., 2012; 35 Zang et al., 2012). Дослідники продемонстрували, що CSE1L регулює транслокацію і секрецію MMP-2 із клітин колоректального раку (Liao et al., 2008; Tsao et al., 2009). Крім цього, інгібування фосфорилювання, опосередкованого MEK1, призвело до посилення індукованого паклітакселом (Taxol) апоптозу у лініях клітин пухлин молочної залози, яєчника і легенів. Оскільки CSE1L також активується MEK1, зміна активності/ статусу фосфорилювання CSE1L 40 шляхом інгібування MEK1 може являти собою потенційну стратегію експериментальної терапії раку (Behrens et al., 2003).

Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015). Білок CT45A1, який 45 звичайно експресується лише у статевих клітинах яєчка, як було показано, також експресується при раку легенів, раку молочної залози і раку яєчника (Chen et al., 2009d). Було також визначено, що CT45A1 асоціюється з поганим прогнозом і несприятливим клінічним результатом при множинній мієломі (Andrade et al., 2009). Описувалося, що CT45A1 є геном, який підвищує експресію генів епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМП) і метастатичних генів, прискорюючи ЕМП і дисемінацію пухлини. Більш того, описувалося, що CT45A1 бере 50 участь у ініціації або підтримці стовбуроподібних ракових клітин, чим сприяє пухлиногенезу і злоякісному прогресуванню (Yang et al., 2015a). На моделі раку молочної залози було показано, що надекспресія CT45A1 веде до підвищеної експресії різних онкогенних і метастатичних генів, веде до позитивної регуляції конститутивно активованих сигнальних шляхів ERK і CREB і до прискорення пухлиногенезу, інвазії і утворення метастазів. Сайленсинг CT45A1, як було 55 показано, знижує міграцію і інвазію ракових клітин. Таким чином, CT45A1 може здійснювати функції нового прото-онкогена і може служити мішенню при створенні протиракових лікарських препаратів і при терапії (Shang et al., 2014).

Було показано, що CT45A2 є новим партнером по злиттю сплайс-варіанта MLL у педіатричного пацієнта з біфенотиповим гострим лейкозом de novo і, таким чином, може бути 60 прийнятним для лейкозогенезу (Cerveira et al., 2010). Було визначено, що сімейство 45 раково-

тестикулярних антигенів часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

5 Було визначено, що сімейство 45 раково-тестикулярних антигенів часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

10 Було визначено, що сімейство 45 раково-тестикулярних антигенів часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

15 Було визначено, що сімейство 45 раково-тестикулярних антигенів часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

20 Було визначено, що сімейство 45 раково-тестикулярних антигенів часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

25 Підвищені рівні CTSA були виявлені у пласкоклітинній карциномі у порівнянні з нормальною слизовою оболонкою. Інші дослідники виявили вищі рівні активності CTSA у лізатах метастатичних уражень злоякісної меланоми, ніж у лізатах, отриманих із первинного осередку. У іншому звіті продемонстровано, що активність CTSA удвічі вище у склоподібному тілі пацієнтів, що страждають на абсолютну глаукому, у порівнянні з пацієнтами з внутрішньоочними пухлинами (Obuchowska et al., 1999; Kozlowski et al., 2000; Marques Filho et al., 2006).

Було визначено, що експресія CYFIP1 знижена під час інвазії пухлин епітелію (Silva et al., 2009). Інгібування експресії CYFIP1 асоціюється з несприятливим прогнозом при пухлинах епітелію (Silva et al., 2009).

30 Рівень експресії CYFIP2 підвищується у щойно утворених лімфовузлах при раку молочної залози (Gantsev et al., 2013). Експресія CYFIP2 знижена у зразках пухлин шлунка людини у порівнянні з контрольними тканинами (Cheng et al., 2013b). CYFIP2 є одним із декількох генів, пов'язаних з апоптозом, метильованих при хронічному лімфоцитарному лейкозі (Halldorsdottir et al., 2012).

35 Експресія CYP2F1 спостерігалася у тканинах первинного раку яєчника і неракових тканинах носоглотки. Однак вона була відсутня у пухлинах молочної залози, а також у контрольних тканинах (Downie et al., 2005; Iscan et al., 2001; Jiang et al., 2004). При колоректальному раку експресія CYP2F1 у метастазах у лімфатичні вузли чітко корелює з його присутністю у відповідних первинних пухлинах (Kumarakulasingham et al., 2005).

40 Було визначено, що CYP4 × 1 присутній поза рамкою зчитування у хімерному транскрипті з CYP4Z2P при раку молочної залози (Kim et al., 2015a). Було показано, що CYP4 × 1 асоціюється зі ступенем злоякісності пухлин при раку молочної залози і може бути потенційним біомаркером для сприяння прийняттю рішень відносно оптимальної ад'ювантної гормональної терапії (Murray et al., 2010). Було визначено, що CYP4 × 1 є потенційною первинною мішенню естрогенового рецептора бета (ER-бета) у лініях клітин HEK293, що надмірно експресують ER-бета (Zhao et al., 2009).

50 Однуклеотидний поліморфізм гена CYP7B1 асоціювався з ризиком виникнення раку передміхурової залози. Крім того, підвищені рівні CYP7B1 були знайдені у простатичній інтраепітеліальній неоплазії високого ступеня злоякісності, аденокарциномах і карциномі молочної залози (Jakobsson et al., 2004; Olsson et al., 2007; Pu et al., 2015).

Експресія DCBLD2 є підвищеною у гліобlastомах і у ракових пухлинах голови та шиї (РГШ), і він є необхідним для EGFR-стимульованого пухлиногенезу (Feng et al., 2014a). Крім того, експресія DCBLD2 є підвищеною у сублініях і зразках тканин раку легенів із високим метастатичним потенціалом (Koshikawa et al., 2002). Навпаки, експресія DCBLD2 пригнічується шляхом гіперметилування його промотора при раку шлунка (Kim et al., 2008b).

55 DCHS2 асоціюється з раковими захворюваннями шлунка і колоректальним раком із високою мікросателітною нестабільністю (An et al., 2015).

60 DDX11, що належить до сімейства ДНК-геліказ, що містять мотив DEAH-бокс, експресується на високому рівні при меланомі на пізніх стадіях і є важливим для виживання клітин меланоми (Bhattacharya et al., 2012).

Було визначено, що активність DDX20 знижена при гепатоцелюлярній карциномі (Takata et al., 2013a). DDX20 асоціюється з підвищеним ризиком виникнення колоректального раку і раку сечового міхура, а також зі зниженою загальною виживаністю при раку молочної залози і підвищеним метастатичним потенціалом (Yang et al., 2008a; Zhao et al., 2015b; Shin et al., 2014).

5 DDX20 може бути прогностичним біомаркером раку молочної залози (Shin et al., 2014).

DDX41 асоціюється з гострим мієлоїдним лейкозом (Antony-Debre and Steidl, 2015).

DDX47 може служити потенційним маркером для розрізнення різних фаз захворювання при хронічному мієлоїдному лейкозі (Oehler et al., 2009).

10 Було показано, що DDX6 надмірно експресується при колоректальних аденокарциномах, раку шлунка, гепатоцелюлярній карциномі, нодальній лімфомі маргінальної зони, нейробластомі, рабдоміосаркомі і у лініях клітин раку легенів (Akao et al., 1995; Nakagawa et al., 1999; Miyaji et al., 2003; Lin et al., 2008a; Stary et al., 2013; Iio et al., 2013). Ймовірно, що при нодальній лімфомі маргінальної зони DDX6 перешкоджає експресії BCL6 і BCL2 незалежно від NF- κ B-сигнального шляху (Stary et al., 2013). Нещодавно проведені дослідження показали, що

15 DDX6 на посттранскрипційному рівні знижує експресію miR-143/145 шляхом сприяння деградації продукту хост-гена, РНК NCR143/145 (Iio et al., 2013).

Було визначено, що експресія DEPDC1B підвищена при раку порожнини рота і недрібноклітинному раку легенів (Yang et al., 2014e; Su et al., 2014). Експресія DEPDC1B асоціюється з виживанням пацієнтів, міграцією і метастазуванням недрібноклітинного раку легенів і чутливістю лімфобластодних ліній пухлинних клітин до дії випромінювання (Niu et al., 2010; Yang et al., 2014e).

Високі рівні гена DFFB були виявлені при резистентності раку сечового міхура до цисплатину, у той час як рівні DFFB виявилися зниженими в олігодендрогліомах із втратою алелю у хромосомі 1p. Інша група дослідників знайшла відсутність мутацій гена DFFB у нейробластомах (Judson et al., 2000; McDonald et al., 2005; Kim et al., 2016). Надмірна експресія DFFB призводила до зменшення життєздатності клітин раку молочної залози, інкубованих із ацетазоламідом і сульфабензамідом. Крім цього, у цих групах спостерігався підвищений апоптоз, особливо у групі ацетазоламіду. Аналогічно, було знайдено, що DFFB, злитий із ГМ-КСФ, прискорює цілеспрямоване знищення клітин гострого мієлолейкозу, викликаючи апоптоз

30 (Mathew et al., 2013; Bagheri et al., 2014).

Було виявлено, що експресія DFNA5 є нижчою у клітинах гепатоцелюлярної карциноми, клітинних лініях естроген-рецептор (ER)-позитивної карциноми молочної залози і раку шлунка (Thompson and Weigel, 1998; Akino et al., 2007; Wang et al., 2013c). До того ж, резистентність клітин меланоми до етопозиду була пов'язана зі зниженим рівнем експресії DFNA5 (Lage et al., 2001). Нокдаун DFNA5 призводив до підвищення інвазії клітин, збільшення числа колоній, розміру колоній і прискорення росту клітин у лініях клітин колоректальної карциноми (Kim et al., 2008c).

DHX40 асоціюється з раком епітелію яєчника (Zheng et al., 2004).

База даних PrognScan свідчить, що DHX8 експресується в тканинах раку сечового міхура, раку крові, раку головного мозку, раку молочної залози, колоректального раку, раку ока, раку голови та шиї, раку легенів, раку яєчника, раку шкіри і раку м'яких тканин (Wang et al., 2014f). Дослідники спостерігали той факт, що DHX8 присутній як на нормальній корі надниркових залоз, так і у злоякісних пухлинах раку надниркових залоз (Szabo et al., 2009).

Було показано, що DEF є посередником у непротеасомній деградації супресора пухлини p53 (Tao et al., 2013).

45 У дослідженнях було відзначено, що активність DLG5 знижена при раку передміхурової залози, а також раку сечового міхура. З іншого боку, у аденокарциномі протоків підшлункової залози спостерігалася надмірна експресія DLG5. Крім того, одонуклеотидні поліморфізми гена DLG5 не корелювали з ризиком виникнення колоректального раку (Taniuchi et al., 2005; Suchy et al., 2008; Tomiyama et al., 2015; Zhou et al., 2015b). Нокдаун ендегенного DLG5 призводив до підвищення міграції і інвазії клітин раку передміхурової залози, тоді як він пригнічував ріст аденокарциноми протоків підшлункової залози (Taniuchi et al., 2005; Tomiyama et al., 2015).

Було визначено, що експресія DMXL2 підвищена при ER-альфа-позитивному раку молочної залози (Faronato et al., 2015). DMXL2 є функціональним біомаркером ER-альфа-позитивного раку молочної залози (Faronato et al., 2015).

DNAH3 асоціюється з раком товстої кишки (Tanaka et al., 2008a).

Дослідження виявили присутність DNASE1L1 у пацієнтів із пласкоклітинною карциномою порожнини рота. Крім того, експресія DNASE1L1 була пов'язана з гіршою виживаністю без ознак захворювання у цих пацієнтів (Grimm et al., 2013).

Було показано, що експресія DOCK8 знижена у пласкоклітинній карциномі легенів (Kang et al., 2010). Було визначено, що DOCK8 асоціюється з нейробластомами, педіатричними пілоїдними астроцитомами, гепатоцелюлярними карциномами, гліомами і раком легенів (Schramm et al., 2015; Saelee et al., 2009; Takahashi et al., 2006; Zhao et al., 2014a; Idbaih et al., 2008). Було показано, що DOCK8 асоціюється з чутливістю до опромінення лінії клітин TE-11 раку стравоходу (Ogawa et al., 2008).

У звіті була описана надмірна експресія DPP3 у клітинах гліобластоми, а також при пласкоклітинній карциномі легенів. Аналогічно, підвищена активність DPP3 спостерігалася у злоякісних пухлинах ендометрію і яєчника у порівнянні з активністю у нормальних тканинах (Simaga et al., 1998; Simaga et al., 2003; Hast et al., 2013; Singh et al., 2014).

Було визначено, що експресія DPPA4 підвищена при раку товстої кишки (Zhang et al., 2015j). DPPA4 асоціюється з раком сечового міхура, раком передміхурової залози, ембріональними карциномами, пухлинами із плюрипотентних герміногенних клітин і саркомою (Tung et al., 2013; Amini et al., 2014). DPPA4 асоціюється зі стадією пухлини, глибиною інвазії, наявністю віддалених метастазів і диференціацією раку товстої кишки (Zhang et al., 2015j). DPPA4 є незалежним прогностичним фактором для виживаності без ознак захворювання і загальної виживаності пацієнтів з раком товстої кишки (Zhang et al., 2015j).

Було показано, що експресія DTX3L підвищена у меланомах, пласкоклітинних карциномах шийки матки і дифузних В-великоклітинних лімфомах з великою кількістю запального інфільтрату (Thang et al., 2015; Wilting et al., 2008; Juszczynski et al., 2006). Було визначено, що DTX3L є посередником у регуляції інвазії і утворення метастазів при меланомі через сигнальний шлях FAK/PI3K/AKT. Таким чином, DTX3L може служити потенційною терапевтичною мішенню, а також потенційним біомаркером меланом (Thang et al., 2015). DTX3L, як описувалося, є фактором резистентності до хіміотерапії, експресія якого підвищена у дифузних В-великоклітинних лімфомах з "мутацією набуття функції" у гені EZH2 (Johnson et al., 2015). Було показано, що DTX3L є новим онкогенним фактором у клітинах метастатичного раку передміхурової залози, який опосередковує проліферацію, резистентність до засобів хіміотерапії і виживання при метастатичному раку передміхурової залози у взаємодії з білками-онкогенами ARTD8 і ARTD9 (Bachmann et al., 2014). Було визначено, що DTX3L асоціюється з факторами транскрипції STAT1 і STAT3, а також із супресором пухлини IRF1 у клітинах метастатичного раку передміхурової залози (Bachmann et al., 2014). DTX3L описано як активного учасника сигнального шляху відповіді на пошкодження ДНК, який безпосередньо асоціюється з активацією PARP1 і залученням супресора пухлини BRCA1 (Yan et al., 2013b).

Дослідження повноекзомного секвенування виявило соматичні мутації в гені DYNC1H1 у пацієнтів з інтрадуктальною папілярно-муцинозною неоплазією підшлункової залози (Furukawa et al., 2011).

Було показано, що експресія DYNC2H1 є підвищеною у мультиформній гліобластомі (Yokota et al., 2006).

Ступінь метилювання CGI-промотора гена EGFLAM був зменшеним при раку епітелію яєчника у порівнянні з доброякісними захворюваннями яєчника (Gu et al., 2009). CGI-промотор гена EGFLAM може виявитися новим кандидатом у гіпометилюванні маркери, специфічні для пухлин раку яєчника (Gu et al., 2009).

Було визначено, що EIF2S2 ампліфікується у пацієнтів із люмінальним підтипом пухлин молочної залози з високим проліферативним індексом (Gatza et al., 2014).

EIF2S3 є одним із 5 молекулярних маркерів, які по-різному експресуються у зразках периферичної крові пацієнтів із колоректальним раком і здорових добровольців контрольної групи (Chang et al., 2014c). EIF2S3 взаємодіє з геном 1 із низхідною регуляцією N-тус (NDRG1), який відіграє роль у диференціації клітин і інгібуванні метастазування раку передміхурової залози (Tu et al., 2007).

Експресія EIF3C значно підвищена у хворих на рак товстої кишки (Song et al., 2013c). iPHK EIF3C надмірно експресується у семіномах яєчка (Rothe et al., 2000).

Про інгібування експресії EIF3F повідомлялося для раку підшлункової залози і меланоми. Більш того, втрата EIF3F і статистично значуще зниження кількості копій гена було продемонстровано як для меланоми, так і для пухлин підшлункової залози у порівнянні з нормальними тканинами (Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a; Doldan et al., 2008b). Нещодавно проведена робота показала, що зниження експресії EIF3F може використовуватися як прогностичний маркер несприятливого клінічного результату для пацієнтів, що страждають на рак шлунка (Cheng et al., 2015a). Високі рівні EIF3F інгібують проліферацію клітин і викликають апоптоз клітин меланоми і раку підшлункової залози (Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a).

Експресія EIF4G3 підвищена при дифузній В-великоклітинній лімфомі. Більш того, пригнічення експресії EIF4G3 в результаті дії міРНК призводило до зниження трансляції, проліферації клітин і їх здатності утворювати колонії, а також до індукції клітинного старіння (Mazan-Mamczarz et al., 2014).

5 Було показано, що підвищення активності EMC10 асоціюється з гліомами високого ступеня злоякісності і з модуляцією сигнальних шляхів, задіяних у пухлиногенезі (Junes-Gill et al., 2011; Junes-Gill et al., 2014). Було визначено, що EMC10 інгібує проходження клітин через клітинний цикл, викликане гліомою, міграцію клітин, інвазію і ангиогенез і, таким чином, може бути потенційним засобом терапії злоякісної гліобластоми (Junes-Gill et al., 2014).

10 Інгібування експресії EMG1 було зареєстровано у лініях клітин гепатоцелюлярної карциноми після обробки платикодином D (Lu et al., 2015).

EPG5 асоціюється з раком молочної залози (Halama et al., 2007).

Було показано, що EPPK1 асоціюється з внутрішньопечінковою холангіокарциномою і пласкоклітинною карциномою шийки матки (Zou et al., 2014b; Guo et al., 2015).

15 ERLIN2 асоціюється з раком молочної залози і гепатоцелюлярною карциномою (Wang et al., 2012a).

Було визначено, що ERMP1 асоціюється з раком молочної залози (Wu et al., 2012c).

Мутації і одонуклеотидні поліморфізми гена ESR1 асоціюються з ризиком виникнення різних видів раку, включаючи рак печінки, передміхурової залози, сечового міхура і молочної залози. Підвищена експресія ESR1 пов'язана з проліферацією клітин і ростом пухлини, але загальна виживаність пацієнтів із ESR1-позитивними пухлинами є кращою завдяки успішності терапії селективними модуляторами рецепторів естрогенів (Sun et al., 2015c; Hayashi et al., 2003; Bogush et al., 2009; Miyoshi et al., 2010; Xu et al., 2011; Yakimchuk et al., 2013; Fuqua et al., 2014). Сигнальний шлях за участі ESR1 заважає різним шляхам, відповідальним за трансформацію, ріст і виживання клітин, таким як EGFR/IGFR, PI3K/Akt/mTOR, p53, HER2, NFκappaB і TGF-бета (Frasor et al., 2015; Band and Laiho, 2011; Berger et al., 2013; Skandalis et al., 2014; Mehta and Tripathy, 2014; Ciruelos Gil, 2014).

Сигнальний шлях через ESRRG корелював із зниженою виживаністю без віддалених метастазів при лікуванні EP+ раку молочної залози тамоксифеном (Madhavan et al., 2015). Нещодавно проведені роботи продемонстрували, що ESRRG є посередником дії естрогенів на проліферацію клітин раку ендометрію шляхом активації сигнальних шляхів AKT і ERK1/2 (Sun et al., 2014c). Високі рівні ESRRG індують проліферацію клітин EP+ раку молочної залози у присутності або за відсутності естрогену. Навпаки, сайленсинг ESRRG інгібує ріст клітинних ліній гепатоцелюлярної карциноми і викликає апоптоз клітин (Ijichi et al., 2011; Yuan et al., 2015).

35 Було визначено, що EXOC8 взаємодіє з Ras-подібною малою ГТФазою RalA у головному мозку (Das et al., 2014). Як було описано, взаємодія EXOC8 з RalA є необхідною для міграції і інвазії пухлинних клітин раку передміхурової залози (Hazelett and Yeaman, 2012). Було показано, що EXOC8 є причетним до функції зі сприяння пухлинному росту шкірних фібробластів, яка виконується RalA. Сигнальний каскад RalA у шкірних фібробластах включає EXOC8 і, як було описано, він є потенційною мішенню протиракової терапії після прогресування пласкоклітинної карциноми шкіри (Sowalsky et al., 2011). Як було описано, EXOC8 є білком, що сприяє онкогенному gas-опосередкованому пухлиногенезу (Issaq et al., 2010).

Активність промотора EXOSC4 підвищена при гепатоцелюлярній карциномі завдяки гіпометилуванню ДНК. EXOSC4 ефективно і специфічно інгібує ріст ракових клітин і інвазивний потенціал клітин (Stefanska et al., 2014; Drazkowska et al., 2013).

45 EXOSC7 асоціюється з раком шийки матки (Choi et al., 2007).

У тканинах пухлин шлунка експресія EYA1 значно знижена у порівнянні з прилеглими нормальними тканинами. Більш того, EYA1 значуще надмірно експресувався у пухлинах Вільмса (Li et al., 2002; Nikpour et al., 2014). Повідомлялося, що генний сайленсинг EYA1 у значній мірі сенсibilізує клітини раку молочної залози до фармакологічного інгібування сигнального шляху PI3K/Akt. Ці факти наводять на думку, що вони можуть виконувати свої функції разом для регулювання поведінки ракових клітин (Sun et al., 2015g).

Надмірна експресія EYA2 спостерігалася у пухлинах різних видів, таких як пухлина епітелію яєчника, ракові пухлини передміхурової залози, молочної залози, органів сечових шляхів, гліобластома, аденокарцинома легенів, раку шийки матки, раку товстої кишки і кровотворної системи (Bierkens et al., 2013; Zhang et al., 2005a; Guo et al., 2009; Patrick et al., 2013; Kohrt et al., 2014). У дослідження було виявлено, що EYA2 впливає на транскрипцію компонентів сигнального шляху TGF-бета, а також на фосфорилування TGFBR2, що свідчить про подвійну роль EYA2 у підшлунковій залозі (Vincent et al., 2014).

EYA3 експресується на високому рівні у пухлинних зразках ліній клітин саркоми Юінга у порівнянні з мезенхімальними стовбуровими клітинами. З іншого боку, з делецією гена EYA3 пов'язували певні аденокарциноми протоків підшлункової залози (Gutierrez et al., 2011; Robin et al., 2012). У нещодавно проведеній роботі було показано, що надмірна експресія EYA3 веде до підвищеної проліферації, міграції, інвазії і трансформації клітин раку молочної залози (Pandey et al., 2010).

Повідомлялося, що EYA4 часто і одночасно є видаленим, гіперметильованим і експресованим у низьких концентраціях у пухлинах недрібноклітинного підтипу раку легенів, а також при найраніших стадіях раку легенів і при аденокарциномах *in situ*, колоректальному раку і гепатоцелюлярній карциномі (Selamat et al., 2011; Wilson et al., 2014; Hou et al., 2014; Kim et al., 2015c). При колоректальному раку EYA4 є геном-супресором пухлини, який діє шляхом індукції підвищеної експресії DKK1 і інгібування сигнального шляху Wnt (Kim et al., 2015c).

Аналіз експресії показав присутність транскриптів FABP7 у пухлинах і сечі пацієнтів з нирковоклітинною карциномою, а також у тканинах гліобластоми і меланоми (Liang et al., 2005; Seliger et al., 2005; Goto et al., 2010; Takaoka et al., 2011). Крім того, надмірна експресія FABP7 у гліобластоми і меланомі корелює з коротшим виживанням (Liang et al., 2006; Slipicevic et al., 2008). У ліній клітин гліоми дефосфорилування NF1 корелює з експресією FABP7 (Bisgrove et al., 2000).

FADS2 експресується у високих кількостях у гепатоцелюлярній карциномі (Muir et al., 2013). Активність FADS2 є підвищеною у тканинах раку молочної залози (Pender-Cudlip et al., 2013). Експресія FADS2 асоціюється з агресивністю раку молочної залози (Lane et al., 2003). Інгібування FADS2 перешкоджає пухлиногенезу у кишках (Hansen-Petrik et al., 2002).

FAM135B асоціюється з пласкоклітинною карциномою стравоходу (Song et al., 2014b).

Було визначено, що FAM86A взаємодіє з пухлино-асоційованим еукаріотним фактором елонгації 2 (Davydova et al., 2014).

Про пригнічення активності або дисфункцію FANCD2 у результаті генетичних мутацій повідомлялося для різних видів раку, включаючи рак молочної залози, гострий лімфобластний лейкоз і семіноми яєчка, і асоціюється з розвитком раку. В інших відношеннях, було також показано, що повторна експресія і підвищена активність FANCD2 асоціюється з прогресуванням пухлин і розвитком метастазів гліом і колоректального раку (Patil et al., 2014; Shen et al., 2015a; Shen et al., 2015b; Ozawa et al., 2010; Rudland et al., 2010; Zhang et al., 2010a; Smetsers et al., 2012). Сигнальний шлях PI3K/mTOR/Akt стимулює FANCD2 на індукцію контрольної точки ATM/Chk2 як відповідь на пошкодження ДНК, а моноубіквітинільований FANCD2 активує транскрипцію супресора пухлин Tap63 (Shen et al., 2013; Park et al., 2013).

Рівень експресії іРНК FANCG у вперше діагностованих пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом значно нижчий за рівень у контрольній групі і у групі пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом у стані повної ремісії. Більш того, гермінальні мутації у FANCG можуть відігравати роль у прогресуванні раку підшлункової залози. Навпаки, мутації у FANCG не були виявлені у ліній клітин карциноми сечового міхура (Couch et al., 2005; Neveling et al., 2007; Duan et al., 2013). Ендогенне руйнування FANCG у лінії клітин аденокарциноми людини призвело до підвищення рівню кластогенних пошкоджень, зупинки клітинного циклу під час фази G2/M і зниженої проліферації (Gallmeier et al., 2006).

Мутації гена FAT2 були виявлені у пласкоклітинній карциномі стравоходу, а також у пласкоклітинній карциномі голови та шиї. Крім того, іРНК FAT2 експресується при раку шлунка, раку підшлункової залози і раку яєчника (Kato and Kato, 2006; Lin et al., 2014; Gao et al., 2014).

Було визначено, що експресія FAT3 знижена у ліній таксол-резистентних клітин карциноми яєчника після пригнічення андрогенного рецептора, що призводить до підвищеної сенсibiliзації до дії таксолу у цих ліній клітин. Таким чином, FAT3 може бути геном-кандидатом, асоційованим із резистентністю до таксолу (Sun et al., 2015e). Було показано, що FAT3 є мутованим у пласкоклітинній карциномі стравоходу, що призводить до порушення регуляції сигнального шляху Hippo (Gao et al., 2014). Було визначено, що у FAT3 спостерігаються рекурентні мутації на ранніх стадіях гострого лімфобластного лейкозу з попередників Т-клітин (Neumann et al., 2013). Як було описано, FAT3 є геном із підписами, специфічними для менінготеліальних менінгіом, отже, у такий спосіб зв'язаним із пухлиногенезом у цьому підвиді доброякісних менінгіом (Fevre-Montange et al., 2009). Як було описано, FAT3 є супресором пухлин, який є пригніченим після розвитку раку легенів із диспластичних клітин (Rohrbeck and Borlak, 2009).

Було показано, що активність FBXO4 знижена при гепатоцелюлярній карциномі (Chu et al., 2014). FBXO4 асоціюється з пласкоклітинною карциномою стравоходу, меланою, лімфомами і гістіоцитарними саркомами (Vaiteș et al., 2011; Lee et al., 2013b; Lian et al., 2015).

Було визначено, що активність FBXO5 підвищена при раку молочної залози і гепатоцелюлярній карциномі (Zhao et al., 2013c; Liu et al., 2014h). Було показано, що FBXO5 має знижену активність при первинному раку шлунка (Zhang et al., 2014e). FBXO5 асоціюється з інвазивним і метастатичним потенціалом при раку молочної залози, з розміром пухлини, інфільтрацією, клінічним ступенем тяжкості і прогнозом при раку шлунка, із гістологічним ступенем злості при раку молочної залози, із гістологічним ступенем злості і низькою загальною виживаністю при світлоклітинній карциномі яєчника, із стадією і прогнозом при гепатоцелюлярній карциномі і з несприятливим прогнозом при пласкоклітинній карциномі стравоходу (Kogo et al., 2011; Zhao et al., 2013c; Min et al., 2013; Liu et al., 2013d; Zhang et al., 2014e; Liu et al., 2014h). FBXO5 асоціюється з раком молочної залози, раком яєчника, гепатоцелюлярним раком, раком передміхурової залози і лімфомою з клітин мантийної зони (Johansson et al., 2014; Schraders et al., 2008) FBXO5 є фактором передбачення прогнозу раку молочної залози і пласкоклітинної карциноми стравоходу (Kogo et al., 2011; Liu et al., 2014h).

Було визначено, що експресія FBXW8 є підвищеною у хоріокарциномі (Shi et al., 2014a). FBXW8 асоціюється з раком підшлункової залози і хоріокарциномою (Wang et al., 2014b; Lin et al., 2011).

FGFR1OP асоціюється з хронічним мієломоноцитарним лейкозом, гострим мієлоїдним лейкозом і мієлопроліферативними новоутвореннями (Hu et al., 2011; Bossi et al., 2014). Було показано, що експресія FGFR1OP підвищена при раку легенів (Mano et al., 2007). Експресія FGFR1OP асоціюється з коротшою пухлино-специфічною тривалістю життя (Mano et al., 2007). FGFR1OP є прогностичним біомаркером при раку легенів (Mano et al., 2007).

Надэкспресія FIG4 була зареєстрована при потрійного негативному раку молочної залози у порівнянні з непухлинногенними клітинами (Ikononov et al., 2013).

Було визначено, що FLAD1 асоціюється з недрібноклітинним раком легенів (Mitra et al., 2011).

Залежно від субклітинної локалізації, філамін А відіграє подвійну роль у ракових пухлинах: у цитоплазмі філамін А діє у різних сигнальних шляхах факторів росту клітин, на додаток до участі у міграції клітин і каскадах адгезії. Таким чином, надмірна експресія сприяє пухлинному росту. На відміну від повнорозмірного філаміну А, С-кінцевий фрагмент, який вивільняється після протеолізу білка, локалізується у ядрі, де він взаємодіє з факторами транскрипції і таким чином пригнічує ріст і метастазування пухлини (Savoy and Ghosh, 2013).

Надмірна експресія FOXM1 була зареєстрована у багатьох агресивних карциномах людини, включаючи рак легенів, гліобластоми, рак передміхурової залози, базальноклітинні карциноми, гепатоцелюлярну карциному, первинний рак молочної залози і рак підшлункової залози (Teh et al., 2002; Kalinichenko et al., 2004; Kalin et al., 2006; Kim et al., 2006; Liu et al., 2006; Wang et al., 2007b). Результати нещодавно проведеного дослідження наводять на думку, що експресія гена FOXM1 підвищена при раку підшлункової залози завдяки транскрипційній регуляції шляхом Sonic hedgehog (Kato and Kato, 2004).

Кілька ліній доказів свідчать про причетність GAB2 до раку, наприклад, підвищені рівні GAB2 були виявлені при раку молочної залози, раку яєчника, а також при деяких метастатичних меланомах. Інші дослідники виявили, що GAB2 є необхідним для BCR/ABL-опосередкованої трансформації при хронічному мієлоїдному лейкозі (Sattler et al., 2002; Daly et al., 2002; Horst et al., 2009; Wang et al., 2012c). При раку яєчника надмірна експресія GAB2 призводила до активації фосфатидилінозитол-3-кіназного шляху (Dunn et al., 2014).

Було визначено, що GADD45GIP1 взаємодіє з лейкоз-асоційованою Lck (Vahedi et al., 2015). Було показано, що GADD45GIP1 має знижену активність при гострому мієлоїдному лейкозі (Ran et al., 2014). Було визначено, що GADD45GIP1 діє як супресор пухлин у лініях клітин раку шийки матки HeLa і раку яєчника SKOV3 (Nakayama et al., 2007). Було показано, що GADD45GIP1 взаємодіє з супресором пухлин STAT3 при раку передміхурової залози, а з CDK2 – як інгібітор циклін-залежної кінази (Ran et al., 2014; Tan et al., 2014). Було визначено, що GADD45GIP1 негативно регулюється за допомогою NAC1, який, як вважається, негативно впливає на прогноз при карциномах яєчника і шийки матки (Nishi et al., 2012). Було показано, що GADD45GIP1 асоціюється з резистентністю до паклітакселу при раку яєчника (Jinawath et al., 2009). GADD45GIP1 може відігравати важливу роль у регуляції андроген-рецептор-(AR)-позитивного росту раку передміхурової залози шляхом реалізації його функції корепресора AR (Suh et al., 2008). Було визначено, що експресія GADD45GIP1 підвищена у карциномах молочної залози із залученням лімфатичних вузлів (Abba et al., 2007).

Експресія GART значно підвищена у гліомі і гепатоцелюлярній карциномі людини. Однонуклеотидні поліморфізми гена GART значуще асоціюються з ризиком виникнення гепатоцелюлярної карциноми в китайській популяції (Liu et al., 2014g; Cong et al., 2014; Zhang et

al., 2015e). При гепатоцелюлярній карциномі надмірна експресія GART позитивно корелювала з гістологічним ступенем злості, розміром пухлини, кількістю пухлинних вузлів і метастазуванням всередині печінки (Cong et al., 2014). GART здатний діяти як регулятор прогресування пухлини і виживаності при нирковоклітинній карциномі шляхом націлювання на пухлино-асоційовані макрофаги (Ohba et al., 2005).

Було показано, що GAS2L3 має знижену активність у лінії клітин раку шлунка HSC45-M2 після інкубації з летальними дозами моноклональних антитіл (213)Bi-d9. Отже, GAS2L3 може служити новою мішенню для вибіркової елімінації пухлинних клітин (Seidl et al., 2010).

GBGT1 асоціюється з раком яєчника і пласкоклітинною карциномою порожнини рота (Viswanathan et al., 2003; Jacob et al., 2014).

Було визначено, що GGT6 ампліфікується у пацієнта з папіломою хороїдного сплетення (de Leon et al., 2015).

Дослідники спостерігали підвищені рівні транскриптів iPHK GNB1 у зразках раку молочної залози у порівнянні з нормальною залозистою тканиною. При раку ендометрію експресія GNB1 була значуще зміненою у порівнянні з контрольною групою (Orchel et al., 2012; Wazir et al., 2013). Крім того, експресія iPHK GNB1 підвищувалася зі стадією за системою TNM, ступенем злості пухлини і була пов'язана з небажаним клінічним результатом у пацієнтів (Wazir et al., 2013).

GON4L асоціюється з гепатоцелюлярною карциномою і раком слинних залоз (Simons et al., 2013; Kim et al., 2009b).

Варіабельна кількість поліморфізмів тандемних повторів гена GP1BA асоціювався з ризиком виникнення раку ротової порожнини і молочної залози. На відміну від цього, інші дослідники на виявили ніякої асоціації між варіабельною кількістю поліморфізмів тандемних повторів гена GP1BA і агресивністю раку молочної залози (Oleksowicz et al., 1998; Ayala et al., 2003; Vairaktaris et al., 2007). При раку молочної залози експресія GP1BA значуще корелює зі стадією розвитку пухлини, розміром пухлини і негативним статусом рецепторів до естрогенів (Oleksowicz et al., 1998).

Кількість і активність GPD2 значуще підвищені у клітинах раку передміхурової залози, і він асоціюється з продукцією високоактивних форм кисню (ВФК) у ракових клітинах (Chowdhury et al., 2005; Chowdhury et al., 2007).

Нокдаун GPR64 у лініях клітин раку молочної залози призводив до сильного зменшення адгезії клітин, так само як і їх міграції (Peeters et al., 2015).

Було знайдено, що GPX5 rs451774 асоціюється з загальною виживаністю пацієнтів, які страждають на недрібноклітинний рак легенів і отримують терапію препаратами платини плюс гемцитабін (Li et al., 2011c).

Було визначено, що GRAMD1A експресується у лініях ракових клітин (Song et al., 2014a).

Було показано, що активність GRHL2 підвищена при колоректальному раку і пласкоклітинній карциномі порожнини рота (Quan et al., 2015b; Kang et al., 2009). Експресія GRHL2, як було показано, знижена при раку шийки матки і різних підкласах раку молочної залози (Cieply et al., 2012; Torres-Reyes et al., 2014). Було визначено, що GRHL2 асоціюється з несприятливим прогнозом при колоректальному раку, з нижчою виживаністю без ознак захворювання при світлоклітинній нирково-клітинній карциномі і поганою безрецидивною виживаністю при раку молочної залози (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Xiang et al., 2012). Було показано, що GRHL2 асоціюється з метастазами при раку молочної залози і гепатоцелюлярній карциномі (Tanaka et al., 2008b; Werner et al., 2013). GRHL2 може бути прогностичним біомаркером колоректального раку, світлоклітинної нирково-клітинної карциноми і гепатоцелюлярної карциноми (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Tanaka et al., 2008b).

GRIK3 асоціюється з аденокарциномою легенів (метилування, функціональні модифікації), пухлинами центральної нервової системи у дітей, лімфоцитарним лейкозом і нейробластомою (Pradhan et al., 2013). GRIK3 диференційно експресується у декількох видах пухлин центральної нервової системи у дітей (Brocke et al., 2010).

Надекспресія або соматичні мутації GRIN2D були виявлені у пухлинах центральної нервової системи дітей, ракових захворювань молочної залози людини, а також у лініях клітин раку передміхурової залози. Крім того, нокдаун гена GRIN2D не впливав на фенотип раку у лініях ракових клітин TE671 і RPMI8226 (Brocke et al., 2010; Pissimissis et al., 2009; Luksch et al., 2011; Jiao et al., 2012).

Як було описано, експресія GSDMA часто є пригніченою у лініях клітин раку шлунка і асоціюється з апоптозом (Lin et al., 2015a). Було визначено, що GSDMA є мутованим у 3'-UTR-ділянці при різних ракових захворюваннях, що призводить до утворення або до руйнування передбачуваних сайтів-мішеней мікроPHK, що може спричинити порушення регуляції експресії

гена (Ziebarth et al., 2012). Аналіз експресії GSDMA при раку стравоходу і шлунка свідчить про те, що GSDMA є геном-супресором пухлини (Saeki et al., 2009).

У пацієнтів із раком молочної залози спостерігається вища частота гомозиготної делеції гена GSTM1 у порівнянні з контрольною групою. Генетичний поліморфізм гена GSTM1 також асоціювався зі схильністю до раку сечового міхура у іранській популяції, з ризиком виникнення раку легенів у китайській популяції, раку передміхурової залози, стравоходу і шийки матки у індійській популяції (Mittal et al., 2004; Singh et al., 2008; Safarinejad et al., 2013; Sharma et al., 2013; Possuelo et al., 2013; Chen et al., 2014g).

У дослідженнях були показані знижена активність GSTM5 і гіперметилування промотора ДНК GSTM5 при аденокарциномі Баррета у порівнянні з нормальними зразками. З іншого боку, транскрипт GSTM5 не був виявлений у пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом (Kearns et al., 2003; Peng et al., 2009). Дослідники спостерігали той факт, що одонуклеотидні поліморфізми гена GSTM5 можуть впливати на загальну виживаність пацієнтів на стадіях I та II або на ранніх стадіях недрібноклітинного раку легенів (Pankratz et al., 2011).

Поліморфізми промотора гена GSTT2 і їх гаплотипи асоціюються з ризиком виникнення колоректального раку у корейській популяції. Інші дослідники повідомляли, що делеція гена GSTT2 може справляти захисний ефект на ініціацію і розвиток пласкоклітинної карциноми стравоходу у південноафриканської популяції змішаного походження. Крім того, низька частота випадків метилування ДНК гена GSTT2 була виявлена при аденокарциномі Баррета (Peng et al., 2009; Jang et al., 2007; Matejcic et al., 2011).

Було визначено, що GSTT2B асоціюється з пласкоклітинною карциномою стравоходу, оскільки делеція GSTT2B справляє потенційний захисний ефект відносно ризику виникнення пласкоклітинної карциноми стравоходу у південноафриканської популяції змішаного походження (Matejcic et al., 2011).

Повідомлялося, що одонуклеотидні поліморфізми гена GTF2H4 підвищують ризик розвитку раку легенів, спричиненого палінням, і раку шийки матки, спричиненого вірусом папіломи (Buch et al., 2012; Mydlikova et al., 2010; Wang et al., 2010).

Дослідники спостерігали злиття GTF2IRD1-ALK при раку щитоподібної залози (Stransky et al., 2014).

Дослідники ідентифікували GTF3C2 як нову мутацію ALK з утворенням хімерного гена у когорті з невусом Шпіца (Yeh et al., 2015).

У декількох публікаціях повідомлялося про інгібування експресії H2AFY у різних ракових пухлинах людини, включаючи колоректальний рак, рак легенів, яєчок, сечового міхура, шийки матки, молочної залози, товстої кишки, яєчника і ендометрію (Novikov et al., 2011; Sporn and Jung, 2012). Крім того, нокдаун H2AFY у клітинах меланоми приводив до значно вищої проліферації і міграції *in vitro* та росту і утворення метастазів *in vivo* (Кароор et al., 2010). При раку сечового міхура виснаження експресії H2AFY значуще асоціюється з підвищеними рівнями експресії Lin28B (Park et al., 2016).

HAUS3 асоціюється з раком молочної залози (Shah et al., 2009).

Був виявлений зв'язок високих рівнів експресії HDGF із несприятливим прогнозом при раку молочної залози і карциномі протоків підшлункової залози (Uyama et al., 2006; Chen et al., 2012b). У дослідженнях було знайдено, що HDGF відіграє важливу роль у індукції проліферації ракових клітин, ангіогенезу, інвазії і міграції у багатьох злоякісних пухлинах, таких як пласкоклітинна карцинома порожнини рота, ракові захворювання шлунка, товстої кишки, легенів і стравоходу (Yamamoto et al., 2007; Mao et al., 2008; Liao et al., 2010; Meng et al., 2010; Lin et al., 2012; Tao et al., 2014a).

Було визначено, що експресія HEATR1 є підвищеною у гліобластомі (Wu et al., 2014c).

Як було описано, HELQ взаємодіє з BCDX2, комплексом паралогу RAD51. Різні компоненти цього комплексу асоціюються з підвищеним ризиком виникнення раку яєчника і молочної залози, відповідно (Pelttari et al., 2015). Було показано, що HELQ є кандидатом у гени раку яєчника завдяки його асоціації з паралогами RAD51 (Takata et al., 2013b). HELQ, як учасник полімеразного каскаду, як було показано, асоціюється з раком порожнини рота і глотки в результаті місенс-мутації у другому екзоні (Babron et al., 2014). Було показано, що HELQ відіграє роль у репарації ДНК і пригніченні розвитку пухлин (Adelman et al., 2013). В результаті дослідження асоціації в усьому геномі китайської етнічної групи ханьців було показано, що HELQ асоціюється з пласкоклітинною карциномою стравоходу (Li et al., 2013b).

Було визначено, що HELZ2 є одним із біомаркерів групи генів, що дозволяють раніше встановити діагноз раку епітелію яєчника (Pils et al., 2013).

Ділянка HERC2/OCA2 хромосоми 15q13.1 є одним із декількох локусів, що підвищують схильність до меланоми шкіри (Amos et al., 2011; Xiao et al., 2014). HERC2 регулює стабільність

різних факторів репарації ДНК, включаючи CHK1, p53 і BRCA1 (Bekker-Jensen et al., 2010; Cubillos-Rojas et al., 2014; Zhu et al., 2014a; Peng et al., 2015c).

HINT1 транскрипційно пригнічується або його експресія зменшується при різних видах раку, включаючи гепатоцелюлярну карциному, у деяких лініях недрібноклітинного раку легенів людини і при раку шлунка. Навпаки, HINT1 надмірно експресується при раку передміхурової залози (Zhang et al., 2009; Huang et al., 2011; Symes et al., 2013). Спостерігалось, що у лінії клітин гепатоми HINT1 інгібує активність сигнального шляху WNT/бета-катеніну і транскрипцію генів через TCF4 (Wang et al., 2009b).

Було показано, що варіанти гена HLA-DMB можуть бути асоційовані з ризиком виникнення ВІЛ-асоційованої саркоми Капоші. Крім того, порушення регуляції гена HLA-DMB спостерігалось при ERG-позитивних і ETV1-позитивних карциномах передміхурової залози (Paulo et al., 2012; Aissani et al., 2014). Більш того, підвищені рівні експресії HLA-DMB у епітелії пухлин корелювали з покращенням виживаності при поширеному серозному раку яєчника (Callahan et al., 2008).

HLTF є членом сімейства SWI/SNF регуляторів траскрипції, які виявляють геліказну і убіквітин-Е3-лігазну активність і, як виявилось, інактивовані за рахунок гіперметилування при пухлинах товстої кишки, шлунка, матки, сечового міхура і легенів (Castro et al., 2010; Debaue et al., 2008; Garcia-Baquero et al., 2014).

Експресія HMMR підвищена у різних видах ракових пухлин, включаючи рак молочної залози, товстої кишки, шлунка, підшлункової залози і передміхурової залози, і корелює з рухливістю клітин, інвазією і утворенням метастазів (Yamada et al., 1999; Wang et al., 1998; Abetamann et al., 1996; Gust et al., 2009; Ishigami et al., 2011; Sankaran et al., 2012). HMMR взаємодіє з BRCA1, що призводить до прогресування пухлини в результаті сприяння нестабільності геному. Крім того, HMMR з'єднується з Src, що підвищує рухливість клітин, а взаємодія HMMR-CD44 стимулює сигнальний шлях ERK, що призводить до прогресування пухлини. Крім того, HMMR є мішенню декількох пухлино-асоційованих білків, включаючи E2F1, p53 і Ras (Blanco et al., 2015; Hall et al., 1995; Hall and Turley, 1995; Maxwell et al., 2008; Sohr and Engeland, 2008; Meier et al., 2014).

Було визначено, що активність HSPA14 підвищена при гепатоцелюлярній карциномі (Yang et al., 2015c). HSPA14 асоціюється з недрібноклітинним раком легенів (Wu et al., 2011a).

Було показано, що HSPA8 надмірно експресується у пласкоклітинній карциномі стравоходу і що високі рівні експресії HSPA8 у клітинах раку стравоходу *in vitro* протидіють апоптозу цих клітин, індукваному окислювальним стресом. Крім того, HSPA8 надмірно експресується у множинній мієломі і карциномі товстої кишки, а індуквана BCR-ABL1 експресія HSPA8 сприяє виживанню клітин при хронічному мієлолейкозі (Chatterjee et al., 2013; Dadkhah et al., 2013; Jose-Eneriz et al., 2008; Kubota et al., 2010; Wang et al., 2013b).

Надмірна експресія HUWE1 була виявлена у різних видах пухлин, таких як карцинома легенів, карцинома молочної залози, карцинома передміхурової залози, гліобластома і карцинома товстої кишки. У іншому звіті доповідалось про те, що HUWE1 відіграє роль у патогенезі гепатоцелюлярної карциноми (Yoon et al., 2005; Adhikary et al., 2005; Liu et al., 2012). До того ж, виснаження HUWE1 попереджало проліферацію підгрупи пухлинних клітин людини, у той час як підвищені рівні HUWE1 корелювали з виявленим p53 (Adhikary et al., 2005; Confalonieri et al., 2009).

Було знайдено, що IDO1 експресується у багатьох видах пухлин, таких як колоректальний рак, меланома, серозний рак яєчника і папілярна мікрокарцинома щитоподібної залози (Brandacher et al., 2006; Takao et al., 2007; Brody et al., 2009; Ryu et al., 2014). Надмірна експресія IDO1 у тканинах раку ендометрію, а також при гострому мієлоїдному лейкозі у дітей корелювала з прогресуванням захворювання і погіршенням виживаності пацієнтів (Ino et al., 2008; Folgiero et al., 2014).

Вміст білка IFI16 був відносно невеликим або не піддавався визначенню у деяких лініях клітин раку передміхурової залози і молочної залози людини (Xin et al., 2003; Alimirah et al., 2007). Дослідники звернули увагу на те, що IFI16 експресується у пласкоклітинних папіломavirus-позитивних карциномах голови та шиї людини і корелює з кращим прогнозом (Azzimonti et al., 2004). Більш того, обробка ліній клітин раку молочної залози 5-aza-dC вела до підвищення рівню експресії IFI16 (Fujiuchi et al., 2004).

Було визначено, що експресія IFI30 асоціюється зі зниженою активацією клітин, включаючи зниження рівню фосфорильованого ERK1/2, зниження проліферації клітин і виживаності хворих на рак пацієнтів (Rausch and Hastings, 2015). Було показано, що IFI30 має знижену активність при первинному і метастатичному раку молочної залози (Xiang et al., 2014). Знижений рівень експресії IFI30 при раку молочної залози, як було показано, асоціюється з нижчою виживаністю без ознак захворювання, у той час як спостерігалася позитивна кореляція між відсутністю IFI30 і негативними характеристиками раку молочної залози, такими як розмір пухлини і стан

лімфатичних вузлів (Xiang et al., 2014). Отже, IFI30 може діяти як потенційний супресор пухлини і новий незалежний прогностичний фактор при раку молочної залози (Xiang et al., 2014). Знижений рівень експресії IFI30 у дифузній В-великоклітинній лімфомі, як було показано, асоціюється з низькою загальною виживаністю (Phipps-Yonas et al., 2013). Як було визначено, 5 одонуклеотидний поліморфізм гена IFI30 є значущим прогностичним фактором прогресування захворювання у пацієнтів з поширеним раком передміхурової залози, які отримують лікування методом андроген-деприваційної терапії (Бао et al., 2011). Було показано, що IFI30 є одним із декількох генів, експресія яких підвищена у пласкоклітинній карциномі і базальноклітинній карциномі шкіри (Wenzel et al., 2008). Було визначено, що IFI30 асоціюється з невідповідністю 10 профілю антигенних епітопів, презентованих меланомами і сторонніми антиген-презентуючими клітинами, і може, таким чином, відігравати роль у виживанні пухлинних клітин у протистоянні з системою імунного захисту (Haque et al., 2002).

Було показано, що IFI44L асоціюється з CDKN2A, геном, пов'язаним із меланою шкіри і немеланомними видами раку шкіри, і з miR-9, який асоціюється з назофарингеальною карциномою (Gao et al., 2013; Puig-Butille et al., 2014).

Експресія гена IFIT1 знижена у клітинах раку молочної залози MCF7. Інші дослідники повідомляли, що ген IFIT1 є інактивованим при раку гортаноглотки (Xu et al., 2013a; Motaghd et al., 2014). Більш того, miR-9 може модулювати експресію гена IFIT1 у клітинах раку людини (Gao et al., 2013).

IFT172 асоціюється з хіміорезистентністю при раку шлунка (Huang et al., 2014a).

IGHG1 надмірно експресувався у тканинах раку підшлункової залози людини у порівнянні з прилеглими нераковими тканинами. Навпаки, активність білка IGHG1 була зниженою у тканинах інфільтративних протокових карцином (Kabbage et al., 2008; Li et al., 2011b). Опосередкований міРНК сайленсинг IGHG1 виявився здатним інгібувати життєздатність клітин і сприяти апоптозу 25 (Pan et al., 2013).

Дослідники спостерігали експресію IGHG3 у саудівських жінок, які страждають на рак молочної залози. Аналогічно, збільшення кількості копій, а також підвищені рівні IGHG3 були виявлені у афроамериканських чоловіків, що страждають на рак передміхурової залози. У іншому звіті показано, що експресія IGHG3 зареєстрована у пухлинах пласкоклітинного 30 недрібноклітинного раку легенів, злоякісній мезотеліомі, а також на клітинах пухлин, які спорадично спостерігаються у MALT-лімфомах і які демонструють тенденцію до диференціації у плазматичні клітини (Remmelink et al., 2005; Bin Amer et al., 2008; Ledet et al., 2013; Zhang et al., 2013c; Sugimoto et al., 2014).

У нещодавно проведеній роботі були виявлені перебудови за участі IGHG4 у дифузній В-великоклітинній лімфомі з первинною локалізацією у яечку (Twa et al., 2015).

У дослідженнях спостерігалася пригнічення експресії IGHM у китайських пацієнтів з рабдоміосаркомою. Інші автори виявили експресію IGHM у дифузній В-великоклітинній лімфомі. Інша група дослідників виявила той факт, що у дифузній В-великоклітинній лімфомі ген IGHM є консервативним тільки на продуктивному алелі IGH у більшості IgM+ пухлин. До того ж, зразки 40 ангіоміоліпоми з епітеліоїдних клітин не показали жодної реактивності по відношенню до транскрипційного фактора, що зв'язується із IGHM-енхансером 3, або до транскрипційного фактора EB (Kato et al., 2009; Blenk et al., 2007; Ruminy et al., 2011; Liu et al., 2014a).

Надмірна експресія IMPDH2 була виявлена у остеосаркомі і у тканинах раку передміхурової залози людини, а також у клітинах лейкозу (Nagai et al., 1991; Zhou et al., 2014b). Інгібітори IMPDH2, такі як тіазофурин і бензамід-рибозид, проявили гарну клінічну відповідь у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом і хронічним мієлоїдним лейкозом у бластній фазі (Wright et al., 1996; Jayaram et al., 1999).

Рівень експресії INADL знижується при недрібноклітинному раку легенів у відповідь на комбіновану хіміотерапію цисплатином і гемцитабіном (Ma et al., 2015).

Надмірна експресія INPPL1 спостерігалася при раку молочної залози, недрібноклітинному раку легенів, гепатоцелюлярній карциномі і пласкоклітинній карциномі гортані (Prasad et al., 2008b; Zhou et al., 2011; Fu et al., 2013b; Fu et al., 2013c). Повідомлялося, що сайленсинг INPPL1 у клітинах раку молочної залози знижує проліферацію клітин *in vitro* і ріст раку *in vivo* і інгібує утворення метастазів пухлини (Prasad et al., 2008a).

Рівень експресії IPP був підвищеним у зразках пухлин молочної залози людини у порівнянні з нераковими тканинами (Govindaraj et al., 2012).

Кілька ліній доказів показали, що IQGAP1 надмірно експресується у різних видах пухлин, включаючи колоректальну карциному, рак шлунка, гепатоцелюлярну карциному, рак підшлункової залози, рак яєчника і пласкоклітинну карциному стравоходу (Takemoto et al., 2001; Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010; White et al., 2010; Wang et al., 2013i; Wang et al., 2014i). До 60

того ж, високі рівні IQGAP1 корелювали з несприятливим прогнозом при карциномах яєчника і колоректальній карциномі (Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010).

Результати нещодавно проведеного дослідження свідчать про генетичну асоціацію IRAK2 rs35060588 з виживаністю при колоректальному раку. З іншого боку, ніяких мутацій не було виявлено у IRAK2 у пацієнтів, що страждають на хронічний лімфоцитарний лейкоз (Martínez-Trillos et al., 2014; Wang et al., 2014c). Дослідники спостерігали кореляцію надмірної експресії IRAK2 зі зниженою виживаністю без ознак захворювання у пацієнтів з неаденокарциномними пухлинами (Seol et al., 2014).

IL6 викликає підвищує експресію IRF9 у лініях клітин раку передміхурової залози на рівні іРНК і на білковому рівні (Erb et al., 2013). У іншому дослідженні було показано, що IRF9, що набув підвищену активність, надає клітинам раку молочної залози, резистентним до дії лікарських препаратів, резистентність до дії паклітакселу, препарату, мішенню якого є мікротрубочки (Luker et al., 2001).

У багатьох дослідженнях повідомлялося про надмірну експресію ISG15 у декількох видах пухлин, таких як рак сечового міхура, рак молочної залози, плоскоклітинна карцинома порожнини рота, рак шийки матки і рак передміхурової залози (Andersen et al., 2006; Chi et al., 2009; Kiessling et al., 2009; Rajkumar et al., 2011; Wood et al., 2012; Vincent-Chong et al., 2012). При раку молочної залози високий рівень експресії ISG15 асоціювався з несприятливим прогнозом (Wood et al., 2012).

ISYNA1 асоціюється з відповіддю на хіміотерапію злоякісної меланоми шкіри (Azimi et al., 2014). Було визначено, що активність ISYNA1 підвищена у лінії HepG2 клітин карциноми печінки людини за різних умов (Guan et al., 2003). Інгібування ISYNA1 асоціюється зі зниженою проліферацією у лінії клітин нейробластоми SK-N-SH (Ye and Greenberg, 2015).

Поліморфізми гена ITGB2 асоціювалися з колоректальним новоутворенням і спорадичною інфільтруючою протоковою карциномою молочної залози. Більш того, надмірна експресія ITGB2 спостерігалася у нейтрофілів периферичної крові пацієнтів з поширеним раком епітелію яєчника, а також із лейкозом. Навпаки, ITGB2 був відсутнім або тільки слабо експресувався при промієлоцитарному лейкозі (Phongpradist et al., 2010; Fu et al., 2011; Zhou et al., 2012b; Chang et al., 2013; Bednarska et al., 2016). cIBR-асоційовані наночастинки полімолочної кислоти, мішенню яких є ITGB2, є багатообіцяючими як селективна система доставки лікарських препаратів для лікування лейкозу (Chittasupho et al., 2010).

ITGB4 асоціюється з раком передміхурової залози, раком шлунка, раком молочної залози, плоскоклітинною карциномою порожнини рота і раком яєчника і, як було показано, його активність підвищена при аденокарциномі протоків підшлункової залози (Chen et al., 2014e; Xin et al., 2014; Zubor et al., 2015; Masugi et al., 2015; Gao et al., 2015; Kawakami et al., 2015). ITGB4 (також відомий під назвою CD104) виявляє тенденцію до асоціації з субодиницею альфа-6 і, ймовірно, відіграє головну роль у біологічних механізмах декількох інвазивних карцином, таких як плоскоклітинна карцинома стравоходу, карциноми сечового міхура і яєчника (Kwon et al., 2013; Pereira et al., 2014; Chen et al., 2014e). Однонуклеотидний поліморфізм гена ITGB4, очевидно, впливає на агресивність пухлин і виживаність і може мати прогностичне значення для пацієнтів із раком молочної залози (Brendle et al., 2008).

Надэкспресія ITGB8 спостерігалася у декількох видах раку, включаючи гепатоцелюлярну карциному, рак голови та шиї, у деяких лініях клітин раку яєчника і меланоми, а також у зразках первинного недрібноклітинного раку легенів і метастазів декількох видів епітеліального раку у головний мозок (Liu et al., 2002b; Goodman et al., 2012; Vogetseder et al., 2013). Більш того, пригнічення ITGB8 викликало активацію факторів транскрипції Snail і NF- κ B і зміни рівню фосфорилування MEK і Akt у лініях клітин раку легенів (Xu and Wu, 2012). Нокдаун ITGB8 у клітинах раку передміхурової залози PC-3 і 22Rv1 *in vitro* привів до значного зниження міграції і інвазії клітин (Mertens-Walker et al., 2015). Дослідники знайшли, що надмірна експресія ITGB8 може викликати резистентність раку печінки до гефітинібу. ITGB8 може взаємодіяти зі шляхом TGF-бета з досягненням ефектів протидії гефітинібу (Wang et al., 2015f).

Повідомлялося, що експресія ITPR1 є зміненою у тамоксифен-резистентних лініях клітин раку молочної залози (Elias et al., 2015). Дослідники дійшли до висновку про роль осі HIF2 α /ITPR1 у регуляції виживання клітин світлоклітинних нирково-клітинних карцином. До того ж, ITPR1 значуще корелював із загальною виживаністю при раку молочної залози (Messai et al., 2014; Gu et al., 2016).

Однонуклеотидний поліморфізм гена ITPR2 корелював із ризиком виникнення нирковоклітинної карциноми у китайській популяції. Аналогічно, два типових варіанта неврівноваженого зчеплення у гені ITPR2, rs178314 і rs1049380, були ідентифіковані як нові локуси схильності до нирковоклітинної карциноми. Більш того, надмірна експресія ITPR2

спостерігалася у пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом при нормальних показниках, у порівнянні зі здоровими індивідами (Wu et al., 2012d; Shi et al., 2015; Zhang et al., 2016a). При гострому мієлоїдному лейкозі при нормальних показниках підвищені рівні експресії ITPR2 асоціювалися з коротшою загальною виживаністю і безподійною виживаністю (Shi et al., 2015).

5 У дослідженнях виявилася експресія JUP при колоректальному раку і аденокарциномі легенів, у той час як високе співвідношення ITGB4/JUP було виявлено при пласкоклітинній карциномі порожнини рота (Wang and Zheng, 2014; Yang et al., 2012a; Schuetz et al., 2012; Sheng and Zhu, 2014; Nagata et al., 2013).

10 Надмірна експресія KARS була показана для карциноми шлунка, а також для пухлино-асоційованих запальних клітин. Більш того, мутації гена KARS були ідентифіковані у пацієнтів, що страждають на колоректальний рак. Інші автори спостерігали, що втрата всього плеча хромосоми 16q при раку молочної залози була пов'язана зі зниженою експресією KARS (Yen et al., 2009; Hungermann et al., 2011; Kim et al., 2014a). Повідомлялося, що KARS задіяний у міжклітинній адгезії і адгезії клітин до позаклітинного матриксу під час KARS-опосередкованого

15 утворення метастазів (Nam et al., 2015). Гіперметилування гена KCN15 було виявлено у декількох лініях клітин, включаючи рак товстої кишки, лейкоз і рак сечового міхура (Shu et al., 2006).

KDEL1 відіграє роль у пухлиногенезі (Yi et al., 2009). Знижені рівні KDEL1 виявлені у клітинах гепатоми (Hou et al., 2015). Інгібування експресії KDEL1 спостерігається при гострому

20 мієлоїдному лейкозі (Caldarelli et al., 2013). Надмірна експресія KDM1A сприяє проліферації, міграції і інвазії пухлинних клітин і асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на НДРЛ і ГЦК (Lv et al., 2012; Zhao et al., 2013d). Підвищена експресія KDM1A корелює з рецидивами раку передміхурової залози і з підвищеною експресією VEGF-A (Kashyap et al., 2013). Інгібування KDM1A комбінацією

25 трихостатину А (TSA) і 5-аза-2'-деоксцитидину (децитабіну) пригнічує онкогенність асцитних клітин раку яєчника лінії SKOV3 (Meng et al., 2013). Було показано, що KDM1B інгібує ріст клітин у лінії клітин раку легенів A549 завдяки убіквітин-Е3-лігазній активності (Yang et al., 2015b). Було визначено, що KDM1B бере участь у регуляції інгібітору 2 шляху тканинного фактора, якого вважають супресором пухлини (Mino et al., 2014). Було показано, що експресія KDM1B підвищена при раку молочної залози, і він є ампліфікованим і його активність підвищена в уротеліальних карциномах високого ступеня злості (Heidenblad et al., 2008; Katz et al., 2014). Було визначено, що KDM1B відіграє роль у метилуванні ДНК і сайленсингу гена при раку молочної залози. Як було описано, інгібування як KDM1B, так і ДНК-метилтрансферази є новими підходами до епігенетичної терапії раку

35 молочної залози (Katz et al., 2014). Було показано, що KDM1B асоціюється з набуттям властивостей ракових стовбурових клітин, включаючи самооновлення, індукцію клонів і резистентності до хіміотерапії при гіалуронан-CD44v3-активованому раку голови та шиї (Bourguignon et al., 2012). Надмірну експресію KIAA0196 спостерігали при карциномах передміхурової залози у

40 клінічних умовах, він був також ампліфікованим у 30-40 % ксенотрансплантатів і гормон-рефрактерних пухлин (Porkka et al., 2004). Ампліфікація гена KIAA0196 корелювала з гіршим прогнозом при раку молочної залози високого ступеня злості, негативному за експресією рецепторів до естрогенів (Chin et al., 2007). При раку передміхурової залози KIAA0196, очевидно, не відіграє будь-якої значної ролі у рості, без'якірному рості або інвазії in vitro (Jalava et al., 2009).

45 KIAA1324 надмірно експресується при різних видах раку, включаючи рак молочної залози, легенів, підшлункової залози і яєчника (Schlumbrecht et al., 2011; Estrella et al., 2014; Bauer et al., 2004). KIAA1324 виявляє поведінку супресора пухлин при раку шлунка, за якого спостерігається пригнічення KIAA1324, і це асоціюється з поганим прогнозом (Kang et al., 2015b).

50 Було визначено, що інгібування KIF11 зупиняє ріст більш резистентних до дії ліків пухлино-ініціюючих клітин (TIC) гліобластоми, а також не-TIC, і перешкоджає ініціації пухлини і самооновленню популяції TIC (Venere et al., 2015). Націлювання на KIF11, як також було показано, зменшує інвазію клітин гліоми і подовжує виживання мишей-носіїв ортотопічної гліобластоми (Venere et al., 2015). Отже, KIF11 відіграє роль рушія інвазії, проліферації і

55 самооновлення при гліобластомі (Venere et al., 2015). Як було показано, вищий рівень експресії асоційованих з мітозом генів, таких як KIF11, має зв'язок з повною відповіддю гепатоцелюлярних карцином на лікування методом трансартеріальної хіміоемболізації (Gaba et al., 2015). Як було описано, перешкодження здійсненню KIF11 його функцій викликає потужне інгібування ангиогенезу пухлин у експериментальних моделях пухлин (Exertier et al., 2013). Було

60 визначено, що має місце інгібування KIF11 у зразках кісткового мозку, отриманих у пацієнтів з

множинною мієломою і гострим мієлоїдним лейкозом (Cohen et al., 2014). Як було описано, експресія KIF11 у ядрі є потенційним прогностичним біомаркером для відповіді на доцетаксел метастатичного агресивного кастрат-резистентного раку передміхурової залози і прогностичним біомаркером агресивності раку передміхурової залози (Wissing et al., 2014). Було показано, що KIF11 є суттєвим фактором виживання пухлинних клітин при недрібноклітинному раку легенів і

5 пласкоклітинній карциномі голови та шиї і, таким чином, може бути потенційною мішенню для протиракової терапії (Martens-de Kemp et al., 2013). Підвищення активності KIF11, як було показано, асоціюється з рецидивами епендимом у дітей (Peyre et al., 2010).

Було визначено, що у пухлинах раку молочної залози KIF15 надмірно експресуються і виявляє імуногенні властивості, оскільки з організму пацієнтів, хворих на рак молочної залози, можна виділити антитіла проти KIF15 (Scanlan et al., 2001). Крім цього, KIF15, очевидно, причетний до аденокарциноми легенів (Bidkhorі et al., 2013).

Відомо, що метилювання KIF1A спостерігається часто, і вищі рівні виявляються при раку щитоподібної залози, раку молочної залози, пласкоклітинній карциномі голови та шиї (Aviles et al., 1991; Hoque et al., 2008; Demokan et al., 2010; Guerrero-Preston et al., 2014). Більш того, KIF1A був знайдений у плазмі і слині пацієнтів із раком легенів і пласкоклітинною карциномою голови та шиї у порівнянні з контрольною групою. Ці факти наводять на думку, що він може використовуватися як біомаркер при ранньому виявленні цих розладів (Ostrow et al., 2010). Було знайдено, що при раку молочної залози надмірна експресія KIF1A у лініях клітин корелює з

15 резистентністю до хіміотерапії (De et al., 2009).

Надмірну експресію KIF20A спостерігали при аденокарциномі протоків підшлункової залози, меланомі, раку сечового міхура, недрібноклітинному раку легенів і холангіоцелюлярній карциномі (Imai et al., 2011; Yamashita et al., 2012; Stangel et al., 2015). Нещодавно повідомлялося, що пацієнти з аденокарциномою протоків підшлункової залози, вакциновані отриманим із KIF20A пептидом, демонстрували кращий прогноз у порівнянні з контрольною

20 групою (Asahara et al., 2013). До того ж, сайленсинг KIF20A приводив до інгібування проліферації, рухливості і інвазії у лініях клітин раку підшлункової залози (Stangel et al., 2015).

Злиття гена KIF5B і RET-протоонкогена спостерігалось у пацієнтів, що страждають на рак легенів, аденокарциному і недрібноклітинний рак легенів (Kohn et al., 2012; Cai et al., 2013b; Qian et al., 2014). Експресія KIF5B-RETу клітинах Ba/F3 призводить до онкогенної трансформації, що визначалося за інтерлейкін-3 (ІЛ-3)-незалежним ростом (Lipson et al., 2012).

KIFC1 відіграє вирішальну роль у поділі мейотичних клітин шляхом фокусування центрів організації нецентросомальних мікротрубочок на два полюси веретена. Було визначено, що у ракових клітинах KIFC1 є суттєвим фактором для формування веретена належним чином, стабільного фокусування на полюси і виживання ракових клітин незалежно від числа створених центросом (нормальних або додаткових центросом). Було показано, що конститутивна активація відповіді на пошкодження ДНК частково опосередковує формування веретена поділу із нецентросомальних мікротрубочок. Залежність формування веретена поділу із нецентросомальних мікротрубочок від KIFC1 зумовлює привабливість KIFC1 як мішені для протиракової терапії. Декілька потенційних інгібіторів KIFC1 зараз проходять дослідження (Li et al., 2015e; Kleylein-Sohn et al., 2012; Wu et al., 2013a; Watts et al., 2013; Zhang et al., 2016b). До того ж, KIFC1 демонструють незалежні від організації центросом пропроліферативні ефекти, які базуються на захисті сурвівіну від протеасома-опосередкованої деградації (Pannu et al., 2015). Було визначено, що експресія KIFC1 є підвищеною при раку молочної залози, особливо негативному за експресією рецепторів до естрогенів, негативному за експресією рецепторів до прогестерону, і потрійного негативному раку молочної залози, і у 8 лініях клітин раку молочної залози людини. У клітинах естроген-рецептор-позитивного раку молочної залози KIFC1 є одним із 19 інших кінезинів, експресія яких у значній мірі індукується естрогеном. Було визначено, що надмірна експресія KIFC1 і його накопичення у ядрі корелюють при раку молочної залози з гістологічним ступенем злоякісності і є фактором передбачення поганої виживаності без прогресування і загальної виживаності. Було показано, що у лініях клітин раку молочної залози надмірна експресія KIFC1 опосередковує резистентність до доцетакселу. Пригнічення KIFC1 негативно впливає на життєздатність клітин раку молочної залози (Zou et al., 2014a; Pannu et al., 2015; De et al., 2009; Li et al., 2015e). Було визначено, що KIFC1 надмірно експресується при раку яєчника, що асоціюється з агресивністю пухлини, високим ступенем злоякісності і пізньою стадією розвитку пухлини. Отже, KIFC1 може служити потенційним біомаркером, який дозволяє передбачити гірший прогноз, низьку загальну виживаність і початок метастатичної дисемінації (Pawar et al., 2014). KIFC1 був ідентифікований як один із трьох генів, підвищена експресія яких у пухлинах первинного НДРЛ означає вищий ризик розвитку метастазів у головний мозок

40

45

50

55

60

KLHL14 асоціюється з первинною лімфомою центральної нервової системи (Vater et al., 2015).

Як було визначено, KLHL15 взаємодіє як адаптер E3 убіквітин-лігази з протеїнфосфатазою 2A, супресором пухлин, яка, як відомо, є генетично зміненою або функційно інактивованою у багатьох видах солідного раку (Oberberg et al., 2012; Perrotti and Neviani, 2013).

Було показано, що експресія KLHL7 є підвищеною у пухлинах щитоподібної залози (Jacques et al., 2005). KLHL7 асоціюється з класичною лімфомою Ходжкіна, з високим рівнем лімфоцитів, фолікулярною лімфомою і дифузною В-великоклітинною лімфомою (Weigert et al., 2012; Trifonov et al., 2013; Nam-Cha et al., 2009).

У декількох публікаціях описана надмірна експресія іРНК KLK7 і білка у пухлинах яєчника на ранніх стадіях, раку товстої кишки, раку шийки матки і раку молочної залози. Інші дослідники спостерігали низькі рівні експресії KLK7 при раку передміхурової залози (Taliari et al., 2004; Walker et al., 2014; Li et al., 2014e; Zhang et al., 2015c; Tamir et al., 2014). До того ж, експресія KLK7 корелювала з несприятливим клінічним результатом у пацієнтів із нерезектабельними аденокарциномами протоків підшлункової залози і раком молочної залози (Taliari et al., 2004; Iakovlev et al., 2012). Вірогідно, що KLK7 викликає міграцію і інвазивність ракових клітин і спричиняє зміни у клітинах пухлин передміхурової залози, подібні до епітеліально-мезенхімального переходу (Mo et al., 2010).

KRT14 експресується на високому рівні у багатьох видах пласкоклітинних карцином, таких як карциноми стравоходу, легенів, гортані, шийки матки, а також у аденоматоїдній одонтогенній пухлині. Однак він був відсутнім у дрібноклітинній карциномі сечового міхура і експресувався на незначному рівні у аденокарциномі легенів, аденокарциномі шлунка, колоректальній аденокарциномі, гепатоцелюлярній карциномі, аденокарциномі протоків підшлункової залози, інфільтративній аденокарциномі протоків молочної залози, папілярній карциномі щитоподібної залози і ендометріюїдній аденокарциномі матки (Xue et al., 2010; Terada, 2012; Vasca et al., 2014; Hammam et al., 2014; Shruthi et al., 2014). Експресія KRT14 при раку сечового міхура тісно асоціюється з низькою виживаністю (Volkmer et al., 2012).

Надмірну експресію KRT16 виявили у лініях клітин базальноподібного раку молочної залози, а також у карциномі *in situ*. Інші дослідники не знайшли значущої відмінності у експресії KRT16 за результатами імуногістохімічних методів між нерезидивними амелобластомами і рецидивуючими амелобластомами (Joosse et al., 2012; Ida-Yonemochi et al., 2012; Safadi et al., 2016). До того ж, аналіз *in silico* показав кореляцію між експресією KRT16 і коротшою безрецидивною виживаністю при метастатичному раку молочної залози (Joosse et al., 2012).

Надмірна експресія KRT17 була виявлена при різних ракових захворюваннях, таких як карцинома *in situ*, пласкоклітинна карцинома, саркома Юінга і рак епітелію яєчника (Mikami et al., 2011; Wang et al., 2013j; Sankar et al., 2013). Крім того, високі рівні експресії KRT17 значуще асоціювалися з низькою виживаністю при пласкоклітинній карциномі, раку епітелію яєчника, раку молочної залози і раку підшлункової залози (van de Rijn et al., 2002; Sarbia et al., 2007; Wang et al., 2013j; Escobar-Hoyos et al., 2014). Дослідники продемонстрували той факт, що експресія KRT17 прискорює ріст клітин і збільшує розмір клітин пласкоклітинної карциноми, але не впливає на міграцію клітин (Mikami et al., 2015).

Було визначено, що L3MBTL4 є мішенню делецій, розривів і мутацій при раку молочної залози. Було також показано, що він є інгібованим при раку молочної залози і, таким чином, може бути потенційним геном-супресором пухлини (Addou-Klouché et al., 2010). L3MBTL4 локалізований на ділянці хромосоми, яка, як було показано, часто є видаленою у малопоширеному підтипі, з несприятливим прогнозом при гострому мієлоїдному лейкозі (Veigaard et al., 2011).

Дослідження показали, що рівень LAMA5 є підвищеним при базальноклітинній карциномі, раку шийки матки і карциномі молочної залози (Simonova et al., 2015; Scotto et al., 2008; Mostafa et al., 2010; Georgiou et al., 2013).

Експресія LAT2 здатна розділити Т-клітинні лейкози на дві підгрупи, у той час інші дослідники повідомили, що LAT2 діє як супресор пухлин, здатний посилити проксимальний сигнальний шлях бластних клітин при лейкозі (Svojr et al., 2009; Svojr et al., 2012). До того ж, втрата LAT2 пригнічувала активацію АКТ, знижувала проліферацію клітин і підвищувала чутливість клітин до лікарських препаратів, таких як ODPC, перифозин і триоксид арсену (Thome et al., 2012).

Генотип C/C(-13910) гена LCT значуще асоціювався з підвищеним ризиком колоректального раку у фінській популяції, але не у суб'єктів британського або іспанського походження (Fairfield et al., 2004; Rasinpera et al., 2005; Travis et al., 2013). Гірший показник виживаності спостерігався у пацієнтів, які страждають на колоректальний рак з генотипом C/C(-13910) (Bacsi et al., 2008).

У декількох дослідженнях спостерігалися знижені рівні експресії LDLR або його неефективна регуляція у різних видах ракових захворювань, наприклад, про надмірну експресію LDLR повідомлялося для лінії клітин аденокарциноми легенів, клітин раку передміхурової залози, а також для біопатів колоректального раку людини. Навпаки, про регуляцію LDLR за негативним зворотним зв'язком повідомлялося для лейкозних клітин, отриманих від пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом (Gueddari et al., 1993; Tatidis et al., 1997; Lum et al., 1999; Chen and Hughes-Fulford, 2001).

У дослідженнях спостерігалися підвищена експресія iPHK і рівень білка GALS3BP у тканинах колоректальної карциноми, а також раку легенів (Ozaki et al., 2004; Iacovazzi et al., 2010; Wu et al., 2008). Підвищені рівні LGALS3BP корелювали з несприятливим прогнозом при дифузних В-великоклітинних лімфомах (Kim et al., 2008d). Більш того, при раку легенів LGALS3BP відіграє роль у утворенні метастазів раку в результаті підвищення адгезивності ракових клітин (Ozaki et al., 2004).

LGR6 і асоціюється з потрійним негативним раком молочної залози, раком шлунка і раком товстої кишки (Gong et al., 2012; Rocken, 2013; Purrington et al., 2014). Було визначено, що експресія LGR6 підвищена при раку шлунка (Steffen et al., 2012). LGR6 асоціюється з місцевим ростом пухлини і виживаністю пацієнтів при раку шлунка (Steffen et al., 2012).

Експресія LGL1 знижена або відсутня при ракових захворюваннях молочної залози, легенів, передміхурової залози, яєчника, колоректальному раку, меланомах, ракових захворюваннях ендометрію і гепатоцелюлярних карциномах (Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Lu et al., 2009; Song et al., 2013b). Ймовірно, LLGL1 інгібує проліферацію і сприяє апоптозу у лінії клітин карциноми стравоходу через мітохондріальний сигнальний шлях. До того ж, знижена транскрипція LLGL1 пов'язана з метастазами у лімфатичні вузли, тоді як надмірна експресія LLGL1 веде до підвищеної адгезії клітин і зниженої міграції клітин (Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Song et al., 2013b).

Експресія LMNB1 знижена при раку товстої кишки і раку шлунка, тоді як він експресується надмірно при раку передміхурової залози, гепатоцелюлярній карциномі і раку підшлункової залози (Moss et al., 1999; Lim et al., 2002; Coradeghini et al., 2006; Li et al., 2013a). При гепатоцелюлярній карциномі спостерігається позитивна кореляція рівню експресії LMNB1 та стадією розвитку пухлини, розмірами пухлин і кількістю пухлинних вузликів. Ці спостереження наводять на думку, що LMNB1 можливо використовувати для виявлення ранніх стадій гепатоцелюлярної карциноми (Sun et al., 2010).

Було показано, що раково-тестикулярний антиген сімейства 45 часто експресується як у лініях ракових клітин, так і у зразках пухлин раку легенів (Chen et al., 2005). Було показано, що гени CT45 є потенційними прогностичними біомаркерами і терапевтичними мішенями при раку епітелію яєчника (Zhang et al., 2015l).

LPCAT2 асоціюється з раком передміхурової залози (Williams et al., 2014). Було показано, що активність LPCAT2 підвищена при раку молочної залози, раку шийки матки і колоректальному раку (Agarwal and Garg, 2010). Експресія LPCAT2 асоціюється з клінічним результатом у пацієнтів із раком передміхурової залози (Williams et al., 2014).

Інгібування експресії LRBA за допомогою РНК-інтерференції або домінантно-негативним мутантом приводило до інгібування росту ракових клітин. Ці факти наводять на думку, що порушення регуляції експресії LRBA робить свій внесок у зміну властивостей що стосується росту ракової клітини (Wang et al., 2004).

Було визначено, що активність LTBP2 підвищена у гепатоцелюлярній карциномі, аденокарциномі протоків підшлункової залози, тоді як у лініях клітин і пухлинних тканинах пласкоклітинної карциноми стравоходу експресія LTBP2 пригнічена (Chan et al., 2011; Turtoi et al., 2011; Cho et al., 2016). Високі рівні LTBP2 значуще корелювали з коротшим періодом до рецидиву пухлини при гепатоцелюлярній карциномі. Аналогічно, підвищені рівні LTBP2 асоціювалися з несприятливим клінічним результатом у пацієнтів із ER(-)/PR(-) раком молочної залози (Naba et al., 2014; Cho et al., 2016).

LTN1, також відомий як ZNF294, кодує лістерин Е3 убіквітин-протеїнілазу 1 і локалізується на хромосомі 21q22.11 (RefSeq, 2002). LTN1 асоціюється з високим рівнем мікросателітної нестабільності при колоректальному раку (Reuschenbach et al., 2010).

Було визначено, що LURAP1 є активатором NF-κB. Він може бути геном-кандидатом регуляції функції дендритних клітин з опору пухлино-асоційованій фактор-опосередкованій дисфункції (Jing et al., 2010).

Повідомлялося, що ген LYST локалізується усередині ділянок аберації кількості копій при множинній мієломі (Ivyna Bong et al., 2014).

Дослідники повідомляли про експресію M6PR у лініях клітин карциноми товстої кишки, а також у клітинах хоріокарциноми (Braulke et al., 1992; O'Gorman et al., 2002). При раку молочної залози низький рівень експресії M6PR асоціювався з поганим прогнозом для пацієнта (Esseghir et al., 2006). Більш того, надмірна експресія M6PR приводила до зниженої швидкості клітинного

росту *in vitro* і до зниженого росту пухлин у "голих" мишей (O'Gorman et al., 2002).
MACF1 асоціюється з колоректальним раком, нирковоклітинною карциномою і аденокарциномою легенів (Bidkhorі et al., 2013; Arai et al., 2014; Kim et al., 2015b). Було показано, що MACF1 асоціюється з нейробластомою у лінії клітин CLB-Bar (Schleiermacher et al., 2005).

Надмірну експресію MADD виявили у багатьох видах пухлин людини, включаючи недрібноклітинний рак легенів, аденокарциному легенів, плоскоклітинну карциному, рак щитоподібної залози, рак молочної залози і рак яєчника (Subramanian et al., 2009; Li et al., 2011a; Wei et al., 2012; Bi et al., 2013; Turner et al., 2013). Дослідники показали, що високі рівні MADD у клітинах A549 інгібують апоптоз і підвищують виживаність, тоді як нокадаун MADD сприяє апоптозу і знижує проліферацію клітин (Wei et al., 2012; Bi et al., 2013). Крім того, функція MADD регулюється сигнальним шляхом PTEN-PI3K-Akt (Jayarama et al., 2014).

Як було описано, MAGEA4 є раково-тестикулярним антигеном, який, як було виявлено, експресується у невеликій частці класичних семіном, але не у несеміноматозних герміногенних пухлинах яєчка, карциномах молочної залози, вірус Епштейна-Барра-негативних випадків лімфоми Ходжкіна, карциномі стравоходу, карциномі легенів, карциномі сечового міхура, карциномі голови та шиї і пухлинах колоректального раку, плоскоклітинній карциномі порожнини рота і гепатоцелюлярній карциномі (Ries et al., 2005; Bode et al., 2014; Li et al., 2005; Ottaviani et al., 2006; Hennard et al., 2006; Chen et al., 2003). Було визначено, що MAGEA4 часто експресується у первинних меланомах слизової оболонки голови та шиї, і тому може бути потенційною мішенню для імунотерапії на основі раково-тестикулярних антигенів (Prasad et al., 2004). Було показано, що MAGEA4 переважно експресується у стовбуроподібних ракових клітинах, отриманих із клітин аденокарциноми легенів LHK2, клітин аденокарциноми товстої кишки SW480 і клітин аденокарциноми молочної залози MCF7 (Yamada et al., 2013). Як було показано, надмірна експресія MAGEA4 у спонтанно трансформованих нормальних кератиноцитах ротової порожнини сприяє росту, запобігаючи зупинці клітинного циклу і інгібуючи апоптоз, опосередкований BAX і CDKN1A як транскрипційними мішенями сигнального шляху p53 (Bhan et al., 2012). Було визначено, що MAGEA4 частіше експресується у інфікованих вірусом гепатиту С пацієнтів із цирозом і гепатоцелюлярної карциномою на пізніх стадіях у порівнянні з пацієнтами з гепатоцелюлярної карциномою на ранніх стадіях, у такий спосіб роблячи виявлення транскриптів MAGEA4 потенційно корисним для передбачення прогнозу (Hussein et al., 2012). Було показано, що MAGEA4 є одним із кількох раково-тестикулярних антигенів, які експресуються при раку легенів і які можуть відігравати роль потенційних кандидатів для полівалентної імунотерапії пацієнтів із раком легенів (Kim et al., 2012b). Описувалося, що активність MAGEA4 є підвищеною у карциномі стравоходу і гепатоцелюлярній карциномі (Zhao et al., 2002; Wu et al., 2011c). Аналог природного пептиду, отриманий із MAGEA4, який назвали p286-1Y2L9L, був охарактеризований як новий епітоп-кандидат, придатний для розробки пептидних вакцин проти раку стравоходу (Wu et al., 2011c). Було визначено, що декілька членів сімейства генів MAGE, включаючи MAGE4, часто є мутованими при меланомі (Caballero et al., 2010).

Експресію MAGEA8 виявили у різних пухлинах, таких як гепатоцелюлярна карцинома, колоректальна карцинома і рак яєчника (Hasegawa et al., 1998; Tahara et al., 1999; Eng et al., 2015). До того ж, надмірна експресія MAGEA8 асоціюється з поганою виживаністю без прогресування у пацієнтів із пухлинами з високим статусом CD3 (Eng et al., 2015).

Було описано, що MAGEC3 експресується тільки у сім'яниках і у пухлинах різного гістологічного походження. Таким чином, MAGEC3 може бути мішенню імунотерапії раку (Lucas et al., 2000).

Флавопіридол викликає інгібування проліферації пухлинних клітин людини і пригнічення експресії MAGEF1 у різних лініях пухлинних клітин людини (Lu et al., 2004). Експресія MAGEF1 значуще надлишково підвищена у тканинах колоректального раку (Chung et al., 2010).

Було показано, що MAGT1 асоціюється зі схильністю до лімфоми (Chaigne-Delalande et al., 2013).

Поліморфізм гена MANBA асоціюється з ризиком виникнення колоректального раку у шведській популяції, але не у китайській популяції. Інші дослідники спостерігали підвищені рівні експресії MANBA при раку стравоходу (Sud et al., 2004; Gao et al., 2008).

Було визначено, що експресія MCM10 підвищена у плоскоклітинній карциномі стравоходу і пухлинах раку шийки матки (Das et al., 2013a; Lu et al., 2014b). Експресія MCM10 асоціюється зі ступенем злості гліоми і раку шийки матки (Das et al., 2013a; Hua et al., 2014). MCM10 асоціюється з ранніми стадіями раку шлунка, раком молочної залози і раком легенів (Wu et al., 2012a; Kang et al., 2013). MCM10 може використовуватися як біомаркер плоскоклітинної карциноми стравоходу (Lu et al., 2014b).

Було показано, що MCM2 є найчутливішим маркером проліферації і прогнозу на ранніх стадіях раку молочної залози, нирково-клітинних карцином, плоскоклітинних карцином стравоходу і гортані і олігодендрогліоми головного мозку (Wharton et al., 2001; Going et al., 2002; Rodins et al., 2002; Gonzalez et al., 2003; Cai et al., 2012; Joshi et al., 2015).

Дослідники спостерігали низькі рівні експресії MDH2 у параангіомах. З іншого боку, інші дослідники повідомляли про надмірну експресію MDH2 при раку шлунка, а також у лініях клітин раку передміхурової залози і у зразках від пацієнтів із раком передміхурової залози (Liu et al., 2013b; Yao et al., 2015; Cascon et al., 2015). При раку шлунка підвищені рівні MDH2 асоціювалися з глибиною інвазії, метастазами у лімфатичні вузли, віддаленими метастазами і стадією за класифікацією TNM (Yao et al., 2015). Було визначено, що MDH2 бере участь у розвитку доксорубіцин-резистентного раку матки, тоді як інші дослідники виявили, що MDH2 викликає резистентність раку передміхурової залози до хіміотерапії доцетакселом через шлях JNK (Liu et al., 2013b; Lo et al., 2015).

MEMO1 асоціюється з плоскоклітинною карциномою слизової оболонки щоби (Shah et al., 2013). MEMO1 асоціюється з міграцією, інвазією і метастазуванням раку молочної залози у легені (MacDonald et al., 2014). Було показано, що активність MEMO1 підвищена у лінії клітин РаСа раку підшлункової залози (Kalinina et al., 2010). MEMO1 є прогностичним фактором розвитку ранніх віддалених метастазів первинного раку молочної залози (MacDonald et al., 2014).

Надмірну експресію MFGE8 знайшли у різних пухлинах, включаючи рак молочної залози, злості меланому, пухлини сечового міхура, рак яєчника і плоскоклітинну карциному (Jinushi et al., 2008; Sugano et al., 2011; Carrascosa et al., 2012; Tibaldi et al., 2013; Yamazaki et al., 2014). Вірогідно, що MFGE8 здатний посилити пухлинність і метастатичний потенціал через Akt-залежний і Twist-залежний шляхи (Jinushi et al., 2008).

Було визначено, що MGA є мутованим при аденокарциномі легенів (2014). Було показано, що MGA є інактивованим при недрібноклітинному раку легенів, дрібноклітинному раку легенів і хронічному лімфоцитарному лейкозі (De et al., 2013; Romero et al., 2014).

MGRN1 асоціюється з остеосаркомою (Man et al., 2004).

Було визначено, що транс-активація MKI67IP забезпечується с-Мус, а пригнічення MKI67IP веде до інгібування проліферації клітин. Отже, MKI67IP може відігравати певну роль при ракових захворюваннях (Pan et al., 2015).

В одному з досліджень показано, що активність MKKS є підвищеною у пухлинах із одночасно виявленою аденомою (Kim et al., 2008a).

Метилування і надмірну експресію MLF1 пов'язували з плоскоклітинною карциномою легенів, мієлоїдним лейкозом і раком шлунка. Дослідження геномного профілю дозволило ідентифікувати ген MLF1 при раку стравоходу людини (Shi et al., 2012; Matsumoto et al., 2000; Sun et al., 2004b; Chen et al., 2008). При раку шлунка метилування гена MLF1 позитивно асоціювалося з кількістю метастазів у лімфатичні вузли. Проте він не має ніякої прогностичної цінності для пацієнтів із раком шлунка (Shi et al., 2012). Повідомлялося, що MLF1 сприяє проліферації клітин раку передміхурової залози, формуванню колоній і значно інгібує апоптоз (Zhang et al., 2015h).

MMP7 часто надмірно експресується у тканинах раку людини, включаючи колоректальний рак, метастатичну карциному легенів і рак шлунка, і асоціюється з прогресуванням раку і метастазуванням (Li et al., 2006; Sun et al., 2015b; Han et al., 2015a; Long et al., 2014). Було показано, що MMP7 відіграє важливу роль у сприянні розвитку пухлин, таких процесах як деградація білків позаклітинного матриксу, активація проліферації пухлинних клітин шляхом підвищення біологічної доступності інсуліноподібного фактору росту і гепарин-зв'язувального епідермального фактору росту, і індукція апоптозу у клітинах, прилеглих до пухлини, шляхом відчеплення зв'язаного з мембраною Fas-ліганду (Li et al., 2006).

Було визначено, що MRPL11 по-іншому експресується у плоскоклітинній карциномі, ніж у нормальній тканині (Sugimoto et al., 2009). Експресія MRPL11 асоціюється з виживаністю без прогресування і метастатичним фенотипом раку шийки матки (Lyng et al., 2006).

У декількох дослідженнях повідомлялося про асоціацію метилування гена MSH2 і різними злостими новоутвореннями, такими як гепатоцелюлярна карцинома, гострий лімфобластний

лейкоз, світлоклітинна нирковоклітинна карцинома і пласкоклітинна карцинома стравоходу. На відміну від цього, гіперметилування промотора гена MSH2 при спорадичному колоректальному раку було рідкісною подією (Vlaykova et al., 2011; Ling et al., 2012; Hinrichsen et al., 2014; Wang et al., 2014a; Yoo et al., 2014). У нещодавно проведеній роботі було показано, що цисплатин може

посилити експресію MSH2 шляхом пригнічення miR-21 для інгібування проліферації клітин A549 (Zhang et al., 2013e).

MSLN при мезотеліомі, як було показано, викликає інвазію пухлинних клітин шляхом підвищення секреції MMP-9 (Servais et al., 2012). У декількох публікаціях була показана надмірна експресія MSLN при різних видах раку, таких як мезотеліома, потрійні негативні карциноми молочної залози, аденокарциноми підшлункової залози, яєчника і легенів (Chang and Pastan, 1996; Argani et al., 2001; Ho et al., 2007; Tozbikian et al., 2014).

Втрата активності MTAP спостерігалася у багатьох пухлинах, таких як рак молочної залози, лейкоз, гліобластома, недрібноклітинний рак легенів і рак сечового міхура. До того ж, вважається, що гіперметилування промотора є переважним інактивуючим механізмом у MTAP-дефіцитних гепатоцелюлярних карциномах (Nobori et al., 1991; Smaaland et al., 1987; Kamatani and Carson, 1980; Stadler et al., 1994; Nobori et al., 1993; Hellerbrand et al., 2006). Повторна експресія MTAP у MTAP-дефіцитних лініях клітин міксофібросаркоми інгібувала міграцію, інвазію, проліферацію клітин, без'якірне формування колоній і інгібувало циклін D1 (Li et al., 2014a).

Було показано, що активність MTBP знижена при гепатоцелюлярній карциномі (Bi et al., 2015). Було визначено, що активність MTBP підвищена при раку молочної залози і лімфомах (Grieb et al., 2014; Odvody et al., 2010). Було показано, що активність MTBP негативно корелює з капсулярною/судинною інвазією і утворенням метастазів у лімфатичних вузлах при гепатоцелюлярній карциномі (Bi et al., 2015). MTBP має зв'язок із виживанням пацієнтів із раком молочної залози і пласкоклітинною карциномою голови та шиї (Iwakuma and Agarwal, 2012; Grieb et al., 2014). MTBP може бути потенційним біомаркером прогресування раку при остеосаркомі (Agarwal et al., 2013).

MTCH1 асоціюється з резистентністю до 5-фторурацилу ліній клітин раку товстої кишки ContinB і ContinD (De Angelis et al., 2006).

Було визначено, що активність MTHFD2 підвищена при лімфомі Буркіта, дифузній великоклітинній лімфомі, раку молочної залози і у лінії клітин раку передміхурової залози saPC-3 (Liu et al., 2014b; Patrikainen et al., 2007; Tedeschi et al., 2015). Експресія MTHFD2 корелює з розміром пухлини, гістологічним ступенем злоякісності, утворенням метастазів у лімфатичних вузлах і утворенням віддалених метастазів при раку молочної залози (Liu et al., 2014b). MTHFD2 має зв'язок із низькою виживаністю при раку молочної залози і більшою схильністю до раку і з виживаністю при раку сечового міхура (Nilsson et al., 2014; Andrew et al., 2009). MTHFD2 є прогностичним фактором при раку молочної залози (Liu et al., 2014b).

Надмірна експресія MTOR, що впливає на його сигнальні шляхи, пов'язана з несприятливим клінічним результатом при багатьох видах раку, таких як карциноми нирки, легенів, молочної залози, пласкоклітинна карцинома гортані, нейроендокринні пухлини, аденокарцинома жовчних протоків, колоректальний рак, рак шийки матки, яєчника, рак стравоходу, злоякісна меланома і пласкоклітинна карцинома голови та шиї (Faried et al., 2006; Hou et al., 2007; Liu et al., 2007; Molinolo et al., 2007; Karbowiczek et al., 2008; Faried et al., 2008; Shao et al., 2014). Дослідники виявили, що нокдаун гена MTOR в результаті дії лентівірус-опосередкованої малої шпилькової РНК, специфічної до MTOR, призводив до значного зниження життєздатності і росту клітин раку передміхурової залози (Du et al., 2014b).

Дослідники знайшли значущу асоціацію поліморфізмів гена MTR із раком молочної залози, множинною мієломою і пласкоклітинною карциномою голови та шиї (Zhang et al., 2005b; Kim et al., 2007; Cui et al., 2012; Lopez-Cortes et al., 2013; Hosseini, 2013; Yang et al., 2014a).

MTX2 асоціюється з розрізненням прогнозу для підгруп пацієнтів із гострим мієлогенним лейкозом (Vey et al., 2004).

Активність MUC1 є підвищеною для кількох пухлин, таких як колоректальний рак, рак молочної залози, рак легенів і аденокарцинома стравоходу (Khodarev et al., 2009; Gronnier et al., 2014; Kesari et al., 2015). При раку підшлункової залози MUC1 впливає на проліферацію, міграцію і інвазію клітин шляхом націлювання на певні сигнальні шляхи, такі як p42-44 MAPK, Akt, Bcl-2 і MMP13. Інші дослідники спостерігали той факт, що підвищені рівні MUC1 у клітинах мишачої меланоми B16 і B16BL6 опосередковують стимуляцію фосфорилування Akt (Trehoux et al., 2015; Wang et al., 2015h). Було визначено, що надмірна експресія MUC1 зменшує транслокацію β -катеніну у ядро, знижує активність T-клітинного фактора і інгібує експресію цикліну D1 і c-Myc (Wang et al., 2013e).

Щодо MUC16, спочатку було показано, що він надмірно експресується при раку яєчника. Його можна виявити у сироватці пацієнтів із раком яєчника, і він є відомим маркером раку цього виду. До того ж, про надмірну експресію MUC16 повідомлялося для раку підшлункової залози і молочної залози. Пацієнти, хворі на рак, які є носіями підвищених рівнів MUC16, виявляють

більшу ймовірність рецидиву пухлини (Haridas et al., 2014).
MUC20 був описаний як прогностичний молекулярний біомаркер, активність якого підвищена у декількох пухлинах епітелію (Wang et al., 2015b). Експресія MUC20 у комбінації з експресією MUC13, як було показано, є потенційним прогностичним маркером для пацієнтів із пласкоклітинною карциномою стравоходу, які отримували передопераційну неоад'ювантну хіміотерапію (Wang et al., 2015b). Було показано, що активність MUC20 підвищена при колоректальному раку і раку ендометрію (Chen et al., 2013a; Xiao et al., 2013). Було визначено, що експресія MUC20 асоціюється з рецидивами і несприятливим клінічним результатом при колоректальному раку. Виживаність без ознак захворювання і загальна виживаність були значно гіршими при підвищеній активності MUC20 (Xiao et al., 2013). Було показано, що MUC20 є прогностичним фактором низької виживаності, яка також асоціюється з ростом, міграцією і інвазією клітин при раку ендометрію (Chen et al., 2013a). MUC20 може відігравати роль у пухлиногенезі карциносарком (Vekony et al., 2009).

Регуляція MUC5AC порушена при різних видах раку, включаючи колоректальний рак, рак шлунка, легенів і підшлункової залози. Виснаження або низький рівень експресії у колоректальних пухлинах і пухлинах шлунка асоціюється з агресивнішою поведінкою і поганим прогнозом. Надекспресія при раку легенів призводить до підвищеної ймовірності рецидивів і утворення метастазів (Yonezawa et al., 1999; Kocer et al., 2002; Kim et al., 2014b; Yu et al., 1996). Експресія MUC5AC регулюється різними шляхами і факторами транскрипції, включаючи Sp1, PKC/ERK/AP-1, PKC/JNK/AP-1, CREB, NF-каппа-B і Іл-1бета/EGFR/Akt/GK-3бета/бета-катенін (Kato et al., 2006; Raja et al., 2012; Chen et al., 2014h).

MUC5B надмірно експресується при багатьох видах ракових пухлин, включаючи колоректальний рак, рак легенів і рак молочної залози, і асоціюється з прогресуванням пухлини (Sonora et al., 2006; Valque et al., 2012; Walsh et al., 2013; Nagashio et al., 2015). Активність MUC5B можливо пригнітити шляхом метилювання і можна підвищити дією ATF-1, с-Мус, NF-каппа-B, Sp1, CREB, TTF-11 і GCR (Perrais et al., 2001; Van, I et al., 2000).

MVP характеризується високим рівнем експресії у декількох пухлинах центральної нервової системи (Yang et al., 2012b). Спостерігається високий рівень експресії MVP при ракових захворюваннях і в декількох лініях клітин хіміорезистентного раку (Szaflarski et al., 2011; Mossink et al., 2003). Рівень експресії MVP підвищується з віком, і це сприяє резистентності до апоптозу (Ryu and Park, 2009).

Алель-специфічна експресія гена MX2 після стимуляції ліпополісахаридами була показана для клітин гепатоцелюлярної карциноми. До того ж, одонуклеотидний поліморфізм гена MX2 значуще асоціювався з первинною множинною мієломою (Park et al., 2014; Gibbs et al., 2015).

Було показано, що активність MYCBP підвищена у клітинах карциноми товстої кишки і лініях клітин раку ротової порожнини Hep-2, SSC-9 і Tu-177 (Rey et al., 1999; Jung and Kim, 2005). MYCBP асоціюється з чутливістю олігодендрогліальних пухлин до хіміотерапії (Shaw et al., 2011). Було визначено, що MYCBP має зв'язок із виживанням ракових клітин в умовах обмеженої доставки глюкози і кисню у лінії клітин раку молочної залози MCF-7 (Sedoris et al., 2010). Було показано, що MYCBP диференційно експресується при хронічному мієлоїдному лейкозі (Pizzatti et al., 2006).

Було визначено, що MYO1G є важливим для виживання клітин і стабільності лізосом у лінії клітин раку молочної залози MCF7 (Groth-Pedersen et al., 2012).

Було показано, що NAF1 взаємодіє з GRIM-1, потенційним ко-супресором пухлин у передміхуровій залозі (Nallar et al., 2011).

Був встановлений зв'язок поліморфізмів гена NAMPT із ризиком розвитку пласкоклітинної карциноми стравоходу, а також раку сечового міхура. Більш того, про підвищені рівні NAMPT повідомлялося при колоректальному раку, раку молочної залози, передміхурової залози, шлунка, щитоподібної залози, яєчника і підшлункової залози (Shackelford et al., 2010; Dalamaga, 2012; Zhang et al., 2014c; Zhang et al., 2015b; Sawicka-Gutaj et al., 2015). До того ж, одонуклеотидні поліморфізми гена NAMPT значуще корелювали з безрецидивною виживаністю пацієнтів із раком сечового міхура (усього органу) і пацієнтів із раком сечового міхура без інвазії у м'язову стінку (Zhang et al., 2014c).

Було показано, що NAPRT1 асоціюється з раком. Було також визначено, що мутації, які знижують рівень експресії NAPRT1, можуть спрогнозувати користь від застосування нікотинової кислоти при лікуванні пухлини за допомогою інгібіторів NAMPT (Duarte-Pereira et al., 2014). Як

було показано, експресія NAPRT1 втрачається при багатьох видах раку завдяки гіперметилуванню промотора, що призводить до інактивації одного з двох шляхів реутилізації НАД. Одночасне введення інгібітору NAMPT, який блокує другий шлях реутилізації НАД, призводить до синтетичної летальності. Отже, NAPRT1 забезпечує новий прогностичний біомаркер для інгібіторів NAMPT (Shames et al., 2013). Як описувалося, NAPRT1 втрачається з великою частотою випадків при гліобlastомах, нейробlastомах і саркомах і може асоціюватися з апоптозом пухлин (Cerna et al., 2012). Було визначено, що NAPRT1 має знижену активність у лімфомі Ходжкіна (Olesen et al., 2011).

Рівень експресії NAT8L є підвищеним приблизно у 40 % випадків аденокарцином і пласкоклітинних карцином. Надмірна експресія веде до підвищених рівнів N-ацетиласпартату у крові пацієнтів із НДРЛ, що робить його потенційним біомаркером раннього виявлення раку легенів (Lou et al., 2016).

Дефіцит NBEAL2 асоціюється з захистом від утворення метастазів раку у мишей (Guerrero et al., 2014). NBEAL2 є компонентом набору біомаркерів для стадіювання раку яєчника (Kashuba et al., 2012).

Надмірна експресія NCAPD2 була виявлена при розвитку раку яєчника разом із його ампліфікацією і мутацією у процесі прогресування пухлини (Emmanuel et al., 2011).

NCAPD3 є потенційним біомаркером підтипу 1 раку передміхурової залози і для постопераційного біохімічного рецидиву раку передміхурової залози (Jung et al., 2014; Lapointe et al., 2008).

Активність NCAPG знижена у пацієнтів із множинною мієломою, гострим мієлоїдним лейкозом і у лейкозних клітинах із крові або мієломних клітинах (Cohen et al., 2014). NCAPG може служити генотипом множинної лікарської резистентності при колоректальному раку (Li et al., 2012a). NCAPG експресується на надзвичайно високому рівні у хромофобному підтипі клітинної карциноми людини, але не у звичайній нирковоклітинній карциномі людини (Kim et al., 2010). Підвищення експресії NCAPG асоціюється з прогресуванням меланоми (Ryu et al., 2007). NCAPG асоціюється з увеальною меланою (Van Ginkel et al., 1998). NCAPG показує варіабельну експресію у клітинах різних пухлин (Jager et al., 2000).

Надмірна експресія NCKAP1L була пов'язана з несприятливим клінічним результатом при хронічному лімфоцитарному лейкозі. З іншого боку, інгібування NCKAP1L у клітинах пацієнтів з хронічним лімфоцитарним лейкозом привело до значного підвищення їх вразливості до опосередкованого флударабіном знищення (Joshi et al., 2007).

Як було визначено, несинонімічний однонуклеотидний поліморфізм NEK10-L513S у локусі 3p24 асоціюється з ризиком виникнення раку молочної залози (Milne et al., 2014). Однонуклеотидні поліморфізми SLC4A7/NEK10 у носіїв гена BRCA2, як було показано, асоціюються з ER-позитивним раком молочної залози (Mulligan et al., 2011). Як описувалося, NEK10 бере участь у відповіді на пошкодження ДНК (Fry et al., 2012). Відзначалося, що NEK10 є посередником у зупинці клітинного циклу під час фази G2/M, яка асоціюється з такими компонентами сигнального шляху MAPK/ERK як ERK1/2, Raf-1 і MEK1 (Moniz and Stambolic, 2011).

Було показано, що NFATC2 експресується при ракових захворюваннях людини, таких як рак молочної залози і рак легенів. До того ж, хромосомна транслокація NFATC2 і злиття з онкогеном EWSR1 зі збереженням рамки зчитування були виявлені у саркомах Юінга. Більш того, ген NFATC2 мав високий рівень ампліфікації при раку підшлункової залози (Holzmann et al., 2004; Yiu and Toker, 2006; Szuhai et al., 2009; Liu et al., 2013a). При раку молочної залози NFATC2 здатний викликати інвазію шляхом індукції COX-2. Інші дослідники повідомляли про те, що NFATC2 підвищує інвазію клітин раку молочної залози за віссю LCN2/TWEAKR/TWEAK (Yiu and Toker, 2006; Gaudineau et al., 2012).

Втрата NFE2L3 підвищує схильність мишей до розвитку лімфоми. Інші дослідники спостерігали високі рівні NFE2L3 у клітинах колоректального раку, тоді як у лімфомі Ходжкіна була виявлена аберантна експресія NFE2L3. До того ж, NFE2L3 показав гіперметилування у ER-позитивних пухлинах (Kuppers et al., 2003; Chevillard et al., 2011; Palma et al., 2012; Rauscher et al., 2015).

Підвищені рівні NHP2L1 були знайдені у пухлинах легенів, які містять нейроендокринні елементи, а також при дрібноклітинному раку легенів (Jensen et al., 1994; Harken et al., 1999).

Було показано, що NLRC3 є пригніченим при колоректальному раку, і інгібування корелювало з прогресуванням раку (Liu et al., 2015d). NLRC3 описували як потенційний негативний регулятор запальної відповіді, який взаємодіє з різними компонентами інфламасоми, такими як каспази 1 і 5 (Gultekin et al., 2015).

Було визначено, що надекспресія NOA1 викликає апоптоз у лінії клітин MCF-7 аденокарциноми молочної залози людини шляхом підвищення рівню нітрування тирозину мітохондріальних білків і вивільнення цитохрому C (Parihar et al., 2008a). Було показано, що NOA1 регулює апоптоз у клітинах нейробластоми людини (Parihar et al., 2008b).

5 NOD2 асоціюється з колоректальним раком, ризиком виникнення раку шлунка, MALT-лімфомою, раком молочної залози, раком гортані і раком передміхурової залози (Kang et al., 2012; Liu et al., 2014c; Castano-Rodriguez et al., 2014; Ahangari et al., 2014). NOD2 асоціюється з метастазами у лімфатичні вузли при уротеліальному раку сечового міхура (Guirado et al., 2012). Поліморфізми гена NOD2 можуть асоціюватися зі зміненим ризиком виникнення раку яєчка, печінки, жовчного міхура, жовчних протоків, підшлункової залози, тонкої кишки, нирки і шкіри, ендокринних пухлин, окрім пухлин щитоподібної залози, лімфоми і лейкозу (Kutikhin, 2011).

10 Було визначено, що NPLOC4 утворює з p97 і Ufd1 комплекс, який опосередковує альтернативний сигнальний шлях NF- κ B, який причетний до виникнення раку (Zhang et al., 2015o).

15 NR4A2 експресується на високому рівні у декількох видах раку, таких як рак сечового міхура, колоректальний рак і рак шлунка. Навпаки, інгібування експресії NR4A2 спостерігалось при раку молочної залози у порівнянні з нормальними тканинами молочної залози (Holla et al., 2006; Inamoto et al., 2008; Llopis et al., 2013; Han et al., 2013). При назофарингеальній карциномі високий рівень цитоплазматичної експресії NR4A2 значуще корелював із розміром пухлини, метастазами у лімфатичні вузли і клінічною стадією хвороби. До того ж, у пацієнтів з вищим рівнем цитоплазматичної експресії NR4A2 спостерігався значно нижчий показник виживаності у порівнянні з пацієнтами з нижчим рівнем цитоплазматичної експресії NR4A2 (Wang et al., 2013f).

20 мІРНК, націлені на MAPK, інгібують ріст лінії клітин раку шийки матки і ведуть до пригнічення NUP188 (Huang et al., 2008; Yuan et al., 2010). Ймовірно, що NUP188 є мішенню гена-супресора пухлин BRCA1 при раку молочної залози (Bennett et al., 2008). NUP188 є необхідним для вирівнювання хромосом під час мітозу шляхом утворення К-волокон і перенесення NUMA до полюсів веретена (Itoh et al., 2013).

NUP205 стабілізується під дією TMEM209. Ця взаємодія є критичним активатором проліферації при раку легенів (Fujitomo et al., 2012).

30 NUP62 асоціюється з резистентністю до дії ліків у культурі клітин карциноми яєчника високого ступеня злоякісності (Kinoshita et al., 2012).

Надмірна експресія OPA1 була виявлена в онкоцитарних пухлинах щитоподібної залози, а також у аденокарциномі легенів (Fang et al., 2012; Ferreira-da-Silva et al., 2015). Інші дослідники повідомили, що клітини гепатоцелюлярної карциноми можна сенсibiliзувати до сорафеніб-індукованого апоптозу шляхом нокдауну мІРНК OPA1. Більш того, пригнічення експресії OPA1 приводить до зниженої резистентності до дії цисплатину, підвищеного вивільнення цитохрому C і активації каспаза-залежного апоптозного шляху (Fang et al., 2012; Zhao et al., 2013b).

Підвищені рівні ORC2 спостерігалися у зразках світлоклітинної нирково-клітинної карциноми (Tan et al., 2008). Дослідники продемонстрували, що клітини раку підшлункової залози, які експресують мутантний ORC2, який не фосфорилується за Plk1, чутливіші до обробки гемцитабіном (Song et al., 2013a).

Було показано, що OSBPL10 є онкогеном, мутованим при раку молочної залози (Pongor et al., 2015). Було показано, що OSBPL10 є мішенню аберантної соматичної гіпермутації, асоційованої з первинною лімфомою центральної нервової системи (Vater et al., 2015).

45 Було визначено, що активність PAK6 підвищена у тканинах і лініях клітин раку товстої кишки і при гепатоцелюлярній карциномі (Chen et al., 2014b; Tian et al., 2015). Як було показано, спостерігається інгібування PAK6 у світлоклітинній нирково-клітинній карциномі (Liu et al., 2014e). Було показано, що PAK6 сприяє хіміорезистентності і прогресуванню раку товстої кишки і рухливості і інвазії клітин раку передміхурової залози у лінії клітин LNCap (Liu et al., 2013c; Chen et al., 2015b). PAK6 асоціюється з раком передміхурової залози (Zapatero et al., 2014). PAK6 асоціюється з низькою загальною виживаністю і безрецидивною виживаністю при світлоклітинній нирково-клітинній карциномі, поганим прогнозом при гепатоцелюлярній карциномі і резистентністю до дії ліків (гефітінібу) у лініях клітин раку голови та шиї (Chen et al., 2014b; Liu et al., 2014e; Hickinson et al., 2009). PAK6 є прогностичним біомаркером ад'ювантної хіміотерапії 5-ФУ при раку товстої кишки на стадіях II і III, загальної виживаності і виживаності без ознак захворювання при раку товстої кишки і загальної виживаності, а також безрецидивної виживаності при світлоклітинній нирково-клітинній карциномі після нефректомії (Liu et al., 2014e; Chen et al., 2015b). PAK6 може виявитися корисним маркером для розрізнення аденокарциноми шийки матки і пласкоклітинної карциноми шийки матки (Lee et al., 2010).

Було показано, що PARD6B є новим кандидатом у гени-мішені гена p53 (Garritano et al., 2013). Було визначено, що активність PARD6B підвищена у лініях клітин раку молочної залози (Cunliffe et al., 2012). Було показано, що PARD6B відіграє роль у морфогенезі лінії Caco-2 епітеліальних колоректальних клітин аденокарциноми людини (Durgan et al., 2011). Було

показано, що PARD6B регулюється коактиватором-3 онкогенного стероїдного рецептора у лінії клітин MCF-7 раку молочної залози (Labhart et al., 2005).

Було визначено, що PARP10 асоціюється з апоптозом, сигнальним шляхом NF- κ B і репарацією пошкоджень ДНК і може здійснювати функції у біології раку (Kaufmann et al., 2015). Було показано, що PARP10 є регулятором сигнального шляху NF- κ B (Verheugd et al., 2013).

PARP14 є одним фактором, що опосередковує проліферацію, хіміорезистентність і виживання клітин метастатичного раку передміхурової залози (Bachmann et al., 2014). PARP14 високо експресований у плазматичних клітинах мієломи і асоціюється з прогресуванням захворювання і гіршим виживанням. PARP14 відіграє вирішальну роль у JNK2-залежному виживанні. Було визначено, що PARP14 сприяє виживанню клітин мієломи шляхом зв'язування і інгібування JNK1 (Barbarulo et al., 2013).

Дослідники виявили підвищені рівні iPHK і білка PARP3 у тканинах первинної гліобластоми. Інша група виявила пригнічення PARP3 при раку молочної залози, а також при недрібноклітинному раку легенів (Frias et al., 2008; Bieche et al., 2013; Quan et al., 2015a). Сайленсинг гена PARP3 приводив до зниження проліферації клітин і інгібування росту пухлини *in vivo* у ксенотрансплантатній моделі гліобластоми у мишей. У лініях клітин раку легенів miR-630 знижував апоптоз шляхом пригнічення декількох модуляторів апоптозу, таких як PARP3 (Cao et al., 2014; Quan et al., 2015a).

Було визначено, що експресія PARPBP підвищена при раку підшлункової залози (O'Connor et al., 2013). Як було показано, можлива асоціація PARPBP із раком шийки матки у лінії клітин HeLa (van et al., 2012).

Було визначено, що PAWR є інгібованим при багатьох видах раку, включаючи рак молочної залози, лімфому і нирковоклітинну карциному (Cook et al., 1999; Boehrer et al., 2001; Nagai et al., 2010). До того ж, знижений рівень експресії PAWR корелює з поганим прогнозом у пацієнтів із раком молочної залози (Nagai et al., 2010; Alvarez et al., 2013). Фосфорилування PAWR шляхом Akt призводить до його зв'язування і ізоляції у цитоплазмі, у такий спосіб відвертаючи апоптоз у клітинах раку передміхурової залози (Goswami et al., 2005).

Було показано, що експресія PBXIP1 підвищена при колоректальному раку, плоскоклітинній карциномі порожнини рота, гліомі високого ступеня злоякісності, епендимомі і раку печінки (Xu et al., 2013b; van Vuurden et al., 2014; Okada et al., 2015; Feng et al., 2015b). PBXIP1 асоціюється з раком молочної залози і гепатоцелюлярною карциномою (Okada et al., 2015; Bugide et al., 2015; Wang et al., 2008). PBXIP1 сприяє міграції і інвазії клітин при колоректальному раку (Feng et al., 2015b). PBXIP1 асоціюється з несприятливим клінічним результатом при колоректальному раку і загальною виживаністю при лейоміосаркомі (Silveira et al., 2013; Feng et al., 2015b).

Було визначено, що PCBP4 має знижену активність при раку легенів (Pio et al., 2004).

PDIA3 може використовуватися як біомаркер і в діагностиці пухлин (Shishkin et al., 2013). PDIA3 диференційно експресується у гліомах (Deighton et al., 2010). PDIA3 задіяний у патологічних станах людини, включаючи рак і хворобу Альцгеймера (Coe and Michalak, 2010). PDIA3 є допоміжним фактором TAP, який навантажує вірусні і аутологічні пептиди на молекули MHC I класу (Coe and Michalak, 2010; Abele and Tampe, 2011).

PHB активує сигнальний шлях Raf/MEK/ERK, який відіграє роль у рості і у злоякісному переродженні клітин (Rajalingam and Rudel, 2005). PHB є потенційним біомаркером при назофарингеальній карциномі, який дозволяє передбачити відповідь на лікування радіотерапією (Chen et al., 2015e). PHB був ідентифікований при протеомному аналізі резистентних до лікарських препаратів ракових клітин, аналізі дії лікарських препаратів і дослідженні клітин у хворому стані (Guo et al., 2013). Експресія PHB підвищена у багатьох видах ракових пухлин (Zhou and Qin, 2013). Капсидний білок вірусу гепатиту С, який є головним фактором ризику виникнення гепатоцелюлярної карциноми, викликає надмірну інтенсивність окислювального стресу, пошкоджуючи прогібітин (Theiss and Sitaraman, 2011; Schrier and Falk, 2011; Koike, 2014). PHB диференційно експресується у гліомах (Deighton et al., 2010).

Було визначено, що PHF20L1 асоціюється з раком молочної залози у лінії клітин ZR-75-30 (Schulte et al., 2012). PHF20L1 асоціюється з раком яєчника (Wrzeszczynski et al., 2011).

PHKG2 часто є метильованим при папілярному раку щитоподібної залози (Kikuchi et al., 2013). Регуляція PHKG2 порушена у карциномах ендометрію, і він може виконувати функцію молекулярного біомаркера (Colas et al., 2011).

PHRF1 асоціюється з гострим промієлоцитарним лейкозом (Prunier et al., 2015). Було визначено, що PHRF1 є видаленим або пригніченим при раку молочної залози (Ettahar et al., 2013).

Підвищені рівні PI4KA спостерігалися при гепатоцелюлярній карциномі у порівнянні з нормальною тканиною печінки. До того ж, ген PI4KA був виявлений у лінії клітин раку підшлункової залози (Ishikawa et al., 2003; Ilboudo et al., 2014). Пацієнти з гепатоцелюлярною карциномою з вищими концентраціями iPHK PI4KA мають більший ризик рецидиву пухлини, а також коротшу пов'язану з захворюванням тривалість життя (Ilboudo et al., 2014). Нещодавно PI4KA ідентифікували як фактор, задіяний у проліферації і резистентності до обробки цисплатиною у лінії клітин медулобластоми. Інші дослідники визначили, що PI4KA відіграє вирішальну роль у інвазії і утворенні метастазів при раку підшлункової залози (Ishikawa et al., 2003; Guerreiro et al., 2011).

Дослідники продемонстрували застосування втрати експресії заякореного на GPI білка, що виникла в результаті мутації PIGA, як нової методики визначення фенотипів генів-мутаторів (Mut) при ракових захворюваннях (Chen et al., 2001). Нещодавно проведені дослідження показали, що PIGA викликає апоптоз у клітинах C6 гліоми щурів. До того ж, у оброблених PIGA клітинах спостерігалися накопичення у цитозолі цитохрому C, активація каспази-3 і фрагментація ДНК. Інші дослідники повідомили, що лейкозні клітини з мутаціями PIGA були менш сприйнятливими, ніж їх контрольні аналоги, до знищення природними кілерними клітинами *in vitro* (Nagakura et al., 2002; Chelli et al., 2005).

Однонуклеотидний поліморфізм гена PIGA був виявлений у пацієнтів, що страждають на колоректальний рак. У іншому звіті повідомлялося про інгібування iPHK PI3K у карциномі сечового міхура, гепатоцелюлярній карциномі і карциномі товстої кишки (Nagpal et al., 2008; Dasgupta et al., 2012).

Було показано, що експресія PJA1 підвищена при раку шлунка (Mishra et al., 2005a).

Надмірну експресію PJA2 визначили у лізатах зразків папілярного раку щитоподібної залози і гліоми у порівнянні з анапластичним раком щитоподібної залози (Cantara et al., 2012; Lignitto et al., 2013). До того ж, було виявлено, що iPHK химерного гена PJA2-FER тирозинкінази асоціюється з поганим прогнозом після хірургічної операції при недрібноклітинному раку легенів (Kawakami et al., 2013). Нещодавно проведене дослідження продемонструвало, що PJA2 є ключовим елементом контролю цАМФ-залежної активності PKA і ендогенного сигнального шляху (Hedrick et al., 2013).

Було показано, що PKHD1L1 експресується у вигляді химерного транскрипту при Т-клітинному лейкозі із великих гранулярних лімфоцитів (Izykowska et al., 2014).

При раку шлунка підвищені рівні PLA2G6 корелюють із розміром пухлини, диференціацією пухлини, стадією за системою TNM і він є незалежним фактором передбачення виживання у пацієнтів із раком шлунка (Wang et al., 2013h). Надмірну експресію PLA2G6 виявили у різних видах раку, включаючи холангіокарциноми, рак шлунка, колоректальний рак, рак легенів, рак підшлункової залози, рак сечового міхура і аденокарциному Баррета (Wu et al., 2002;

Lagorce-Pages et al., 2004; Cai et al., 2013a; Wang et al., 2013h). Бромоеноллатон, інгібітор PLA2G6, викликав посилення апоптозу у клітинах раку яєчника, а також викликав зупинки клітинного циклу під час S-фази і G2/M-фази (Song et al., 2007).

У декількох публікаціях була показана підвищена активність PLAUR у різних видах пухлин, таких як уротеліальна неоплазія сечового міхура, колоректальний рак і рак молочної залози (Bianchi et al., 1994; Illemann et al., 2014; Dohn et al., 2015). Надмірна експресія PLAUR корелює із загальною виживаністю пацієнтів із колоректальним раком і раком шлунка (Yang et al., 2000; Seetoo et al., 2003; Alpizar-Alpizar et al., 2012).

PLCH1 асоціюється з пласкоклітинною карциномою легенів (Zhang et al., 2013d).

Було визначено, що PLEKHA8 асоціюється з колоректальним раком (Eldai et al., 2013). Було визначено, що PLEKHA8 асоціюється зі сприйнятливістю до 5-фторурацилу культури клітин первинного раку молочної залози (Tsao et al., 2010).

У нещодавно проведеній роботі були ідентифіковані соматичні міссенс-мутації PLXNC1 і втрата кількості копій у аденокарциномах протоків підшлункової залози і меланомі. Інша група визначила значну втрату PLXNC1 у метастатичній меланомі у порівнянні з первинною меланомою. Інші автори повідомили про пригнічення PLXNC1 при гострому мієлоїдному лейкозі (Stirewalt et al., 2008; Lazova et al., 2009; Balakrishnan et al., 2009). Ймовірно, що PLXNC1 значно інгібує міграцію і проліферацію при меланомі (Chen et al., 2013c).

POLN показав граничну значущість при раку легенів у аналізі генетичних асоціацій (Kazma et al., 2012). Було показано, що існує асоціація між POLN і підвищеним ризиком розвитку меланоми в сім'ях з меланомою в анамнезі з мутаціями у гені CDKN2A і без них (Liang et al.,

2012b). Було визначено, що POLN відіграє роль у репарації ДНК і асоціюється з гомологічною рекомбінацією і репарацією міжланцюгових поперечних зшивок (Moldovan et al., 2010). Було показано, що POLN є пошкодженим в результаті точок розриву для транслокацій при нейробластомі і тому може відігравати роль у розвитку нейробластоми (Schleiermacher et al., 2005).

Регулювання активності РНК-полімерази I (Pol I) звичайно порушено при ракових захворюваннях людини. POLR1A виконує функцію білка великої каталітичної субодиниці Pol I і тому може являти собою терапевтичну мішень при ракових захворюваннях (Colis et al., 2014). До того ж, викликане лікарськими препаратами руйнування POLR1A, як було визначено, асоціюється зі знищенням ракових клітин серед ліній ракових клітин набору NCI60 (Peltonen et al., 2014). Було визначено, що перешкоди для POLR1A інгібують синтез рРНК і перешкоджають проходженню через клітинний цикл клітин із інактивованим p53. Отже, POLR1A може стати новою селективною мішенню для створення перешкод для проліферації p53-дефіцитних ракових клітин (Donati et al., 2011).

POLR1B, як було показано, регулюється протоонкогеном c-Myc (Poortinga et al., 2011). Було визначено, що POLR1B асоціюється з патогенезом пов'язаного з лікуванням гострого мієлоїдного лейкозу (Cahan and Graubert, 2010).

У нещодавно проведеному дослідженні POM121 був ідентифікований як злитий із PAX5 білок при лейкозі і при дитячому гострому лімфобластному лейкозі (Nebral et al., 2009; Fortschegger et al., 2014).

Низькі рівні PPIP5K1 були виявлені у лініях клітин раку молочної залози MCF7DAP3kd і MDA-MB-231DAP1kd (Wazir et al., 2015a; Wazir et al., 2015b). Як було показано, високі рівні PPIP5K1 сприяють індукції проапоптотичного гена TRAIL, тоді як антиапоптотичні гени подібні до BCL2, BIRC3 і PRKCE були пригнічені. Більш того, PPIP5K1 здатний викликати активацію каспази. У нещодавно проведеному дослідженні виявилось, що PPIP5K1 викликає міграцію і інвазію ракових клітин і утворення метастазів пухлини шляхом інактивації LKB1 (Rao et al., 2015; Kumar et al., 2015).

Мутації гена PPP2R1A виявилися характерними для різних видів раку, таких як рак молочної залози, рак передміхурової залози і серозні карциноми матки. Інші автори спостерігали той факт, що мутації PPP2R1A зустрічаються рідко у карциномі яєчника, при ендометріоїдному раку і відсутні у підтипах світлоклітинних пухлин і карциносарком (Calin et al., 2000; Shih et al., 2011; Cheng et al., 2011; Nagendra et al., 2012; Rahman et al., 2013). Дослідники продемонстрували, що

Експресія PRAME, як виявилось, підвищена у клітинних лініях множинної мієломи, світлоклітинної нирково-клітинної карциноми, раку молочної залози, гострого мієлоїдного лейкозу, меланоми, хронічного мієлоїдного лейкозу, плоскоклітинної карциноми голови та шиї і остеосаркоми (Dannenmann et al., 2013; Yao et al., 2014a; Zou et al., 2012; Szczepanski and Whiteside, 2013; Zhang et al., 2013b; Beard et al., 2013; Abdelmalak et al., 2014; Qin et al., 2014). PRAME асоціюється з міксоїдною і круглоклітинною ліпосаркомою (Hemminger et al., 2014). PRAME асоціюється з коротшою виживаністю без прогресування і з відповіддю на хімотерапію при дифузній В-великоклітинній лімфомі, яку лікують за схемою R-CHOP, із маркерами поганого прогнозу перебігу плоскоклітинної карциноми голови та шиї, з незадовільною відповіддю на хімотерапію при уротеліальній карциномі і поганим прогнозом і метастазами у легені при остеосаркомі (Tan et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Szczepanski et al., 2013; Mitsuhashi et al., 2014). PRAME асоціюється з нижчим рівнем рецидивів, нижчою смертністю в загальною виживаністю при гострому лімфобластному лейкозі (Abdelmalak et al., 2014). PRAME може бути прогностичним маркером для дифузної В-великоклітинної лімфоми, яку лікують за схемою R-CHOP (Mitsuhashi et al., 2014).

У декількох публікаціях було показано, що транслокація, знайдена у папілярній формі нирково-клітинної карциноми, веде до злиття гена PRCC з фактором транскрипції TFE3 (Sidhar et al., 1996; Weterman et al., 1996; Weterman et al., 2001).

Деякі дослідники спостерігали значне підвищення експресії PRKAR1A у недиференційованих карциномах щитоподібної залози у порівнянні з нормальною тканиною щитоподібної залози і диференційованими пухлинами щитоподібної залози. Навпаки, повідомлялося про пригнічення експресії PRKAR1A у підгрупі одонтогенних пухлин. Інша група виявила той факт, що PRKAR1A може брати участь у патогенезі одонтогенних міксом, а також спорадичних аденом надниркових залоз (Bertherat et al., 2003; Perdigao et al., 2005; Ferrero et al., 2015; Sousa et al., 2015).

PRKDC часто є мутованим геном при ендометріоз-асоційованому раку яєчника і раку молочної залози (Er et al., 2016; Wheler et al., 2015). Активність PRKDC підвищена у ракових

тканинах у порівнянні з нормальними тканинами при колоректальній карциномі. Пацієнти з високим рівнем експресії PRKDC демонструють гіршу загальну виживаність (Sun et al., 2016)

Надмірна експресія PRKX спостерігалася у кератокістозній одонтогенній пухлині кісток щелепи (Kong et al., 2015). Повідомлялося про те, що інгібування PRKX сенситивізує клітинні лінії карциноми нирки і меланоми по відношенню до сутинібу. Аналогічно, знижені рівні PRKX були знайдені в усіх трьох видах таксол-резистентних клітин назофарингеальної карциноми, оброблених міРНК FOLR1 (Bender and Ullrich, 2012; Song et al., 2015b).

У дослідженнях виявлена експресія PRKY у тканинах раку передміхурової залози, тоді як у гонадобластомі експресію PRKY виявити не вдалося (Dasari et al., 2001; Lau and Zhang, 2000; Su et al., 2006).

PRPF8 асоціюється з несприятливим прогнозом при гострому мієлоїдному лейкозі і лікарською резистентністю при Mcl1-залежній нейробластомі (Laetsch et al., 2014; Kurtovic-Kozaric et al., 2015).

Було визначено, що PRRC1 злитий із MLL при вторинному гострому лімфобластному лейкозі (Douet-Guilbert et al., 2014).

Повідомлялося, що PSAP ампліфікується і надмірно експресується у ряді андроген-незалежних ліній клітин раку передміхурової залози, ліній клітин раку молочної залози і при пласкоклітинній карциномі стравоходу людини (Koochekpour et al., 2005b; Pawar et al., 2011; Wu et al., 2012f). До того ж, високі рівні іРНК PSAP значуще пов'язані з коротшою виживаністю без прогресування у пацієнтів, що страждають на рак молочної залози з рецидивною хворобою, що отримували терапію першої лінії на основі тамоксифену (Meijer et al., 2009). Нещодавно проведені дослідження показали, що PSAP викликає проліферацію, міграцію і інвазію клітин у лініях клітин раку передміхурової залози (Lee et al., 2004; Koochekpour et al., 2005a).

Однонуклеотидні поліморфізми гена PSMA4 асоціювалися з ризиком виникнення раку легенів у китайській етнічній групі хань. Інші автори повідомляли, що однонуклеотидні поліморфізми у гені PSMA4 не є головною причиною схильності до захворювання недрібноклітинним раком легенів. Більш того, надмірна експресія PSMA4 спостерігалася у пухлинах легенів у порівнянні з нормальними тканинами легенів (Liu et al., 2008a; Liu et al., 2009b; Yongjun Zhang et al., 2013; Wang et al., 2015e).

Про підвищену активність PSMC2 повідомлялося у випадку пухлин у трансгенних мишей, а також гепатоцелюлярної карциноми людини (Cui et al., 2006). Вважається, що PSMC2 може відігравати важливу роль у апоптозі і частковій диференціації клітинної лінії гострого промієлоцитарного лейкозу (Wang et al., 2003).

PSMC3 був ідентифікований як антиген, асоційований із карциномою шлунка людини. До того ж, PSMC3 може реагувати з сироваткою, отриманою у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (Zeng et al., 2007; Uemura et al., 2003).

Рівень PSMC4 у значній мірі і чітко підвищений у клітинах карциноми передміхурової залози у порівнянні з відповідною прилеглою нормальною тканиною передміхурової залози (Hellwinkel et al., 2011).

Підвищені рівні PSMD4 були знайдені при раку товстої кишки, мієломи і гепатоцелюлярній карциномі (Arlt et al., 2009; Midorikawa et al., 2002; Shaughnessy, Jr. et al., 2011).

Підвищена експресія PSMD8 на периферії легенів може служити джерелом інформації відносно того, які критичні популяції клітин причетні до розвитку інвазивних форм раку (Zhou et al., 1996).

Було визначено, що PTPLAD2 є інгібованим при пласкоклітинній карциномі стравоходу, що корелює з несприятливим прогнозом (Zhu et al., 2014b). Було показано, що PTPLAD2 взаємодіє з STAT3 і інгібує проліферацію пухлини при підвищеній активності. Отже, PTPLAD2 є потенційним супресором пухлин і прогностичним фактором, а також можливою мішенню при лікуванні пласкоклітинної карциноми стравоходу (Zhu et al., 2014b). Відзначалося, що PTPLAD2 є новим кандидатом у гени-супресори пухлин, який локалізується у межах гомозиготної делеції локуса при гліобластомі (Nord et al., 2009).

Пригнічення активності білка PTPN2 спостерігалася у підгрупі клітинних ліній раку молочної залози людини. До того ж, PTPN2 виявився видаленим в усіх Т-клітинних гострих лімфобластних лейкозах людини. Крім того, біалельна інактивація гена PTPN2 була ідентифікована у лінії клітин лімфоми Ходжкіна SUP-HD1 (Kleppe et al., 2010; Kleppe et al., 2011a; Kleppe et al., 2011b; Shields et al., 2013). У нещодавно проведеному дослідженні було визначено, що втрата гена PTPN2 і більш низькі рівні іРНК корелюють з несприятливим прогнозом при раку молочної залози (Karlsson et al., 2015). Ймовірно, що PTPN2 діє як класичний супресор пухлин шляхом інгібування сигнальних шляхів JAK/STAT (Kleppe et al., 2011b).

Підвищені рівні експресії PTPRU були визначені у тканинах раку шлунка, а також гліоми. Інші автори повідомляли про пухлино-супресорну дію PTPRU при раку товстої кишки (Yan et al., 2006; Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i). До того ж, нокдаун PTPRU пригнічував ріст і рухливість при раку шлунка, тоді як у гліомі він пригнічує проліферацію, виживання, інвазію, міграцію і адгезію. При раку молочної залози PTPRU попереджає ріст пухлини і утворення метастазів (Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i; Liu et al., 2015f).

Було визначено, що експресія PWP1 підвищена при раку підшлункової залози (Honore et al., 2002).

Надекспресія PYGL спостерігалася у лінії ракових клітин з множинною лікарською резистентністю. Крім того, поліморфізми гена PYGL корелювали з вищим ризиком рецидиву при дитячому гострому лімфобластному лейкозі (Heim and Lage, 2005; Yang et al., 2012c).

RAD54L2 асоціюється з коротшою загальною виживаністю при пухлинах стравоходу шлунково-кишкового тракту (Schoppmann et al., 2013).

Було показано, що виснаження RALGAPB викликає порушення розходження хромосом і зниження концентрацій мітотичного цикліну B1, тоді як надмірна експресія перешкоджає поділу клітин. Порушення регуляції RALGAPB може викликати геномну нестабільність, яка веде до канцерогенезу (Personnic et al., 2014). Пригнічення білка, що активує ГТФази Ral, як було показано, викликає mTORC1-залежну інвазію клітин пухлин підшлункової залози, що свідчить про перехресні перешкоди, які чинять одна одній сигнальні мережі Ral і mTOR. Сигнальний шлях MTOR асоціюється з раковими захворюваннями (Martin et al., 2014).

У декількох публікаціях повідомлялося про знижену експресію RARRES3 у базальноклітинних карциномах і пласкоклітинних карциномах на пізніх стадіях (DiSepio et al., 1998; Duvic et al., 2000; Duvic et al., 2003). Крім того, було визначено, що RARRES3 інгібує сигнальні шляхи RAS у клітинах раку шийки матки (Tsai et al., 2006). Було показано, що при раку шкіри RARRES3 викликає скупчення органел біля центросом, яке у свою чергу знижує рівні цикліну D1, цикліну E і цикліну A і підвищує рівень p21. Крім того, у клітинах раку яєчка RARRES3 значно інгібував міграцію і інвазію клітин (Scharadin et al., 2011; Wu et al., 2012b).

RASAL2 є RAS-ГТФаза-активуючим білком, що виконує функції супресора пухлин при естроген-рецептор-позитивному раку молочної залози, раку яєчників і раку легенів (Huang et al., 2014d; Li and Li, 2014). Навпаки, RASAL2 є онкогеном потрійного негативного раку молочної залози і викликає мезенхімальну інвазію і метастазування (Feng et al., 2014b).

Як описувалося, RASGEF1B є промотором Ras-активації, яка регулюється асоційованим з клітинним циклом транскрипційним фактором E2F1 (Korotayev et al., 2008).

RBM47 асоціюється з прогресуванням і утворенням метастазів раку молочної залози (Vanharanta et al., 2014).

У нещодавно проведений роботі виявилось інгібування RCC1 у лініях слабодиференційованих клітин шлунка і тканинах карциноми шлунка. Інші автори повідомили про підвищення рівнів RCC1 у відповідь на експресію у лінії клітин PTEN-null T-клітинного лейкозу (Huang et al., 2005b; Lin et al., 2015c). При раку шлунка втрата експресії RCC1 асоціювалася з диференціацією пухлини і глибиною інвазії (Lin et al., 2015c).

REC8 кодує REC8, білок мейотичної рекомбінації, члена сімейства клейзинів, білків-партнерів структурної підтримки хромосом (RefSeq, 2002). Нещодавно проведене дослідження показало гетерогенну експресію гена REC8 у пацієнтів із T-клітинною лімфомою шкіри, а також у лініях клітин, отриманих у пацієнта. Інші автори визначили, що REC8 є гіперметильованим при меланомі. До того ж, REC8 експресуються конститутивно у ендополіплоїдних клітинах пухлин (Litvinov et al., 2014a; Furuta et al., 2006; Erenpreisa et al., 2009). Гіперметильовання REC8 корелювало з несприятливими, виходячи з клініко-патологічних параметрів, клінічними результатами у пацієнтів, що страждають на рак щитоподібної залози, включаючи поширене ураження пухлиною, зі стадіями захворювання і смертністю пацієнтів (Liu et al., 2015a).

Перебудова геному або надмірна експресія RFX3 була виявлена у папілярних пухлинах пінеальної ділянки головного мозку і дифузній B-великоклітинній лімфомі з первинною локалізацією у яєчку. Інші дослідники спостерігали низькі рівні експресії RFX3 у клітинах раку шлунка (Twa et al., 2015; Fevre-Montange et al., 2006; Seidl et al., 2010).

Мутації гена RFX5 були знайдені в ураженнях колоректального раку з мікросателітною нестабільністю. Ці факти наводять на думку, що мутації гена RFX5 являють собою новий механізм втрати експресії антигенів HLA II класу у пухлинних клітинах. Нещодавні дослідження продемонстрували зв'язок RFX5 і раку органів шлунково-кишкового тракту (Satoh et al., 2004; Michel et al., 2010; Surmann et al., 2015).

Було визначено, що RHPN2 асоціюється з колоректальним раком (He et al., 2015). Поліморфізм гена RHPN2 може виявитися прогностичним біомаркером у пацієнтів після

хірургічної резекції колоректального раку (He et al., 2015). Було визначено, що RHPN2 асоціюється з кінцевим результатом щодо виживання, гіршим прогнозом відносно виживаності без ознак захворювання і загальної виживаності при колоректальному раку і зниженою виживаністю пацієнтів із гліобластою (Danussi et al., 2013; Kang et al., 2015a). Було показано, що RHPN2 відіграє роль у утворення функційно-неактивної аденоми гіпофіза (Zhan and Desiderio, 2006).

RINT1 описується як онкоген, що сприяє розвитку мультиформної гліобластоми, і як ген схильності до раку, з помірною пенетрантністю, що спостерігається при раку молочної залози, а також при видах раку, пов'язаних із синдромом Лінча (Ngeow and Eng, 2014; Quayle et al., 2012).

Було визначено, що активність RIPK3 знижена при колоректальному раку, раку молочної залози і серозному раку яєчника (McCabe et al., 2014; Koo et al., 2015a; Feng et al., 2015a). Експресія RIPK3 асоціюється з клінічним результатом імунотерапевтичних стратегій на базі PolyIC при раку шийки матки і з кращим виживанням клітин лінії остеосаркоми U2OS після фотодинамічної терапії з використанням 5-амінолевулінової кислоти (Coupienne et al., 2011; Schmidt et al., 2015). RIPK3 асоціюється з неходжкінською лімфою і раком легенів (Yang et al., 2005; Fukasawa et al., 2006; Cerhan et al., 2007). RIPK3 є незалежним прогностичним фактором для загальної виживаності і виживаності без ознак захворювання при колоректальному раку (Feng et al., 2015a). RIPK3 є потенційним маркером передбачення чутливості до цисплатину при апоптоз-резистентному і поширеному раку стравоходу (Xu et al., 2014b).

Було показано, що експресія RIPK4 знижена у пласкоклітинній карциномі шкіри (Poligone et al., 2015). RIPK4 асоціюється з міграцією і інвазією лінії клітин Tca-8113 пласкоклітинної карциноми язика, виживаністю при дифузній В-великоклітинній лімфомі, і з загальною виживаністю, так само як і з виживаністю без ознак захворювання, прогресуванням і поганим прогнозом при пласкоклітинній карциномі шийки матки (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b; Kim et al., 2008e). RIPK4 асоціюється з сімейним раком підшлункової залози (Lucito et al., 2007). RIPK4 може бути потенційним діагностичним і незалежним прогностичним біомаркером пласкоклітинної карциноми шийки матки і біомаркером прогнозу і результатів лікування раку язика (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b).

У зразках пухлин людини були ідентифіковані точкові мутації у домені RING гена RNF167, які повністю інгібують активність і функціональну здатність убіквітин-лігази (van Dijk et al., 2014). RNF167 виконує свої функції у взаємодії з UbcH6 як убіквітинлігаза для передбачуваного супресора пухлин TSSC5, гена, який, як було визначено, є мутованим у певних пухлинах. Разом із UbcH6 RNF167 може визначати новий убіквітин-протеасомний шлях, націлений на TSSC5 (Yamada and Gorbsky, 2006).

Було визначено, що RNF20 має знижений рівень при семіномі яєчка і метастатичному раку передміхурової залози (Jaaskelainen et al., 2012; Chernikova et al., 2012).

RNF213 асоціюється з хронічним мієлоїдним лейкозом (Zhou et al., 2013b). RNF213 асоціюється з несприятливим прогнозом при (кіназа анапластичної лімфоми)-позитивній анапластичній великоклітинній лімфомі (Moritake et al., 2011).

Було визначено, що експресія RNF31 підвищена при раку молочної залози і у метастазах у легені клітинної лінії остеосаркоми LM8 (Tomonaga et al., 2012; Zhu et al., 2015). RNF31 асоціюється з підтипом дифузної В-великоклітинної лімфоми з активованими клітинами, подібними до В-клітин (Yang et al., 2014f; Grumati and Dikic, 2014). RNF31 асоціюється з резистентністю раку яєчника до цисплатину (Mackay et al., 2014).

Зниження експресії RNF40 у порівнянні з нормальними яєчками спостерігалось у семіномах із герміногенних клітин яєчка. Інші дослідники спостерігали низькі рівні RNF40 при колоректальному раку (Chernikova et al., 2012; Tarcic et al., 2016). Більш того, втрата RNF40 чітко затримувала ріст клітин раку передміхурової залози (Jaaskelainen et al., 2012).

Нещодавно у меланомі була ідентифікована мутація гена RQCD1. До того ж, надмірна експресія RQCD1 була визначена у зразках раку молочної залози, а також у лініях клітин раку молочної залози (Ajiro et al., 2009; Wong et al., 2015). Було встановлено, що білок RQCD1 у лініях клітин раку молочної залози взаємодіє з білками GIGYF1 і GIGYF2, які беруть участь у регуляції активації Akt. Крім того, нокдаун RQCD1 приводив до зниження рівню фосфорилування Akt, яке було спричинено стимуляцією епідермального фактора росту (Ajiro et al., 2009; Ajiro et al., 2010).

У нещодавно проведеному дослідженні було продемонстровано, що надмірна експресія RTN2 викликає резистентність до дії естрогенів у лініях раку молочної залози людини (Near et al., 2007; Makkinje et al., 2009).

Надмірна експресія RTN3 була виявлена у слині пацієнтів, що страждають на пласкоклітинний рак ротової порожнини. Аналогічно, підвищені рівні RTN3 спостерігалися у

сироватці пацієнтів із карциномою епітелію яєчника на всіх стадіях захворювання, але зокрема він був найвищим на стадії III. Інші дослідники спостерігали високі рівні RTN3 при лейкозі і раку органів сечостатевого тракту (Mitchell et al., 1988; Dunzendorfer et al., 1980; Chen et al., 2009c; Jessie et al., 2013). До того ж, було встановлено, що RTN3 у системі кровообігу значуще асоціюється зі стадією розвитку пухлини і виживаністю пацієнтів із карциномою епітелію яєчника (Zhao et al., 2007).

Було визначено, що експресія SAMD9 пригнічена при раку молочної залози, раку товстої кишки, недрібноклітинному раку легенів і фіброматозі (Ma et al., 2014; Li et al., 2007). SAMD9 асоціюється з інвазією, міграцією і проліферацією у лінії клітин H1299 недрібноклітинного раку легенів, інвазією у лімфатичні вузли і метастазуванням при пласкоклітинній карциномі стравоходу і мієлоїдних лейкозах (Nagamachi et al., 2013; Tang et al., 2014b; Ma et al., 2014).

Було показано, що експресія SAMS1 є підвищеною у мультиформній гліобластомі (Yan et al., 2013c). Було визначено, що експресія SAMS1 є зниженою при гепатоцелюлярній карциномі, множинній мієломі і у лінії клітин великоклітинної карциноми легенів Calu-6 (Noll et al., 2014; Sueoka et al., 2015; Yamada et al., 2008). SAMS1 асоціюється з раком, асоційованим із виразковим колітом, і гострими мієлоїдними лейкозами (Watanabe et al., 2011; Claudio et al., 2001). SAMS1 асоціюється з коротшою загальною виживаністю і безрецидивною виживаністю при гепатоцелюлярній карциномі і з низькою загальною виживаністю при мультиформній гліобластомі (Yan et al., 2013c; Sueoka et al., 2015). SAMS1 є незалежним прогностичним фактором прогресування гепатоцелюлярної карциноми і потенційним прогностичним маркером множинної мієломи (Ni et al., 2012; Sueoka et al., 2015).

Було показано, що експресія SCARA3 підвищена при карциномі яєчника і первинній карциномі очеревини (Bock et al., 2012). SCARA3 є прогностичним фактором прогресування і терапевтичної відповіді множинної мієломи (Brown et al., 2013).

Метилування SCNN1A було виявлено у лініях клітин раку молочної залози, а також при нейробластомі. Результати нещодавно проведеного дослідження свідчать про те, що SCNN1A може бути причетним до етіології герміногенних пухлин яєчка, оскільки ретиноева кислота пригнічує пухлиногенність клітин ембріональної карциноми (Giuliano et al., 2005; Roll et al., 2008; Caren et al., 2011). Дослідники використали модель пропорційних ризиків Кокса і показали, що SCNN1A може бути корисним для передбачення прогнозу у пацієнтів із аденокарциномою (Endoh et al., 2004).

SEC61A1 асоціюється з раком передміхурової залози (Bull et al., 2001).

Було визначено, що експресія SEC61G підвищена при раку шлунка (Tsukamoto et al., 2008). SEC61G асоціюється з гліомами (Neidert et al., 2013).

Як описувалося, SESN3 є унікальним клітинним інгібітором комплексу 1 mTOR (Vakana et al., 2013). Повідомлялося, що SEC61G індукується за допомогою супресора пухлин FOXO3 у контексті детоксикації активних форм кисню (Hagenbuchner and Ausserlechner, 2013). Було визначено, що пригнічення SESN3 здійснюється через онкогенний Ras у контексті регуляції активних форм кисню після проліферації клітин (Zamkova et al., 2013). Як було показано, SESN3 регулюється супресором пухлин p53 при диференціації лінії клітин PC12, опосередкованої фактором росту нервів (Brynczka et al., 2007). Було визначено, що метилування CpG-острівців SESN3 5' є новим маркером, специфічним щодо раку ендометрію (Zigheboim et al., 2007).

Дослідники ідентифікували SETDB1 як новий онкоген на моделі меланоми у риби-зебри, а також для ракових захворювань легенів у людини. До того ж, надмірну експресію SETDB1 виявили при недрібноклітинному раку легенів, раку передміхурової залози і гліомі (Ceol et al., 2011; Rodriguez-Paredes et al., 2014; Spyropoulou et al., 2014; Sun et al., 2014d; Sun et al., 2015f). Вірогідно, що SETDB1 здатний позитивно стимулювати активність сигнального шляху WNT/бета-катенінового сигнального шляху (Sun et al., 2015f). Крім того, нокдаун SETDB1 під дією мiPHK інгібував ріст, інвазію, міграцію клітин раку передміхурової залози, знижував формування колоній і викликав зупинку клітинного циклу (Sun et al., 2014d).

Було визначено, що активність SGPP2 знижена при гліобlastомах, збагачених сфінгозин-1-фосфатом (Abuhusain et al., 2013). Було показано, що SGPP2 є NF-κB-залежним геном, який у зв'язку з цим може бути новим потенційним елементом прозапального сигнального каскаду (Mechtcheriakova et al., 2007).

Було визначено, що експресія SH3GLB2 підвищена при метастазуванні раку передміхурової залози (Fasso et al., 2008).

SHISA5 асоціюється з пласкоклітинною карциномою голови та шиї (Ghosh et al., 2008).

Підвищений рівень експресії SIGLEC1 спостерігався при лімфомі маргінальної зони селезінки, а також у ВІЛ-асоційованій саркомі Капоші. Інші автори виявили, що мутації гена SIGLEC1 пов'язані з розвитком аденокарциноми протоків підшлункової залози (Zhou et al.,

2012a; Cornelissen et al., 2003; Marmey et al., 2006). Підвищені рівні експресії SIGLEC1 корелювали з кращим прогнозом у пацієнтів із колоректальною карциною і злоякісною меланою (Ohnishi et al., 2013; Saito et al., 2015).

5 Було показано, що SIN3A асоціюється з інвазією у лінії клітин A549 аденокарциноми легенів (Das et al., 2013b). SIN3A асоціюється з раком молочної залози (Ellison-Zelski and Alarid, 2010). Було показано, що активність SIN3A знижена при недрібноклітинному раку легенів (Suzuki et al., 2008).

Надекспресія SKIL спостерігалася у лініях клітин раку молочної залози, лініях клітин аденокарциноми легенів, меланоми і остеосаркоми людини. Інші дослідники повідомили, що SKIL ампліфікований у первинних пласкоклітинних карциномах стравоходу (Imoto et al., 2001; Zhang et al., 2003; Zhu et al., 2007). При раку молочної залози знижена експресія SKIL асоціювалася з довшою виживаністю без віддаленого метастазування у естроген-рецептор-позитивних пацієнтів (Zhang et al., 2003).

15 У одному дослідженні виявилось, що найвищі рівні iPHK SLC15A2 спостерігаються у лінії ракових клітин передміхурової залози LNCaP у порівнянні з клітинами PC-3 і DU145. Інші автори повідомили, що геномні варіанти гена SLC15A2 можуть асоціюватися з відповіддю на сорафеніб у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Tai et al., 2013; Lee et al., 2015)

20 SLC15A3 асоціюється з колоректальним раком (Zhou et al., 2013a). Було визначено, що SLC15A3 асоціюється з раком передміхурової залози у лініях клітин раку передміхурової залози LNCaP, DU-145, PC-3 і MDA2b (Ibragimova et al., 2010).

Про пригнічення експресії SLC16A2 повідомлялося для медулярних карцином щитоподібної залози у порівнянні з непухлинною тканиною щитоподібної залози (Hudson et al., 2013).

25 У звіті показано, що експресія SLC25A14 значуще і негативно асоціюється з постменопаузальними пухлинами молочної залози людини з низьким співвідношенням ERальфа/ERбета. Інші дослідники спостерігали підвищені рівні SLC25A14 у лініях клітин раку молочної залози з низьким співвідношенням ERальфа/ERбета. До того ж, високі рівні SLC25A14 спостерігалися у клітинах раку товстої кишки, і вони корелювали з мітохондріальною дисфункцією (Santandreu et al., 2009; Nadal-Serrano et al., 2012; Sastre-Serra et al., 2013).

30 Було визначено, що активність SLC28A3 знижена при аденокарциномі протоків підшлункової залози (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a). SLC28A3 асоціюється з кінцевим клінічним результатом при лікуванні метастатичного раку молочної залози хіміотерапією паклітакселом і гемцитабіном, загальною виживаністю при лікуванні недрібноклітинного раку легенів гемцитабіном і загальною виживаністю при лікуванні аденокарциноми підшлункової залози хіміопроменевою терапією на базі гемцитабіну (Li et al., 2012c; Lee et al., 2014b; Marechal et al., 35 2009). SLC28A3 асоціюється з резистентністю хронічного лімфоцитарного лейкозу до дії флударабіну і з лікарською резистентністю Т-клітинного лейкозу (Karim et al., 2011; Fernandez-Calotti et al., 2012).

40 SLC29A3 асоціюється із загальною виживаністю пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів при їх лікуванні хіміотерапією на базі гемцитабіну і загальною виживаністю пацієнтів із раком підшлункової залози при їх лікуванні аналогами нуклеозидів (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a; Chen et al., 2014f). SLC29A3 є потенційним прогностичним біомаркером для пацієнтів з поширеним недрібноклітинним раком легенів, які отримують гемцитабін (Chen et al., 2014f).

45 Експресія SLC34A2 значуще розрізнялася між хірургічними зразками недрібноклітинного раку легенів і нормальними тканинами. До того ж, низькі рівні експресії SLC34A2 були визначені у лініях клітин аденокарциноми легенів. Інші дослідники продемонстрували, що SLC34A2 може бути мішенню для MX35 – антитіла, розробленого для лікування раку яєчника (Yin et al., 2008; Yang et al., 2014c; Wang et al., 2015k). Більш того, підвищена експресія SLC34A2 у лініях клітин аденокарциноми легенів виявилася здатною значно інгібувати життєздатність і інвазію клітин *in vitro* (Wang et al., 2015k). З іншого боку, знижена експресія SLC34A2 сенсibiliзувала стовбурові 50 клітини раку молочної залози до дії доксорубіцину через сигнальний шлях SLC34A2-Bmi1-ABCC5 (Ge et al., 2015).

SLC35B3 асоціюється з колоректальною карциною (Kamiyama et al., 2011). Було показано, що SLC35B3 асоціюється з резистентністю до хіміотерапії при раку яєчника (Cheng et al., 2010).

55 Було визначено, що SLC35E1 асоціюється з відповіддю карциноми прямої кишки на радіохіміотерапію неoad'ювантами (Rimkus et al., 2008).

Повідомлялося про пригнічення SLC35E2 у нейробластомі (Thorell et al., 2009).

Транскрипти SLC35E2B показали значуще нижчу експресію у несприятливих пухлинах нейробластом (Thorell et al., 2009).

60 Надмірна експресія SLC4A2 спостерігалася при раку товстої кишки і гепатоцелюлярній карциномі. З іншого боку, експресія SLC4A2 була пригніченою при раку шлунка (Wu et al., 2006;

Yang et al., 2008b; Song et al., 2012). При раку товстої кишки підвищені рівні SLC4A2 корелювали з несприятливим прогнозом (Song et al., 2012). Більш того, інгібування експресії SLC4A2 знижувало життєздатність клітин, зупиняло клітинний цикл у фазі sub-G1 і викликало апоптоз у слабодиференційованих клітин гепатоцелюлярної карциноми (Hwang et al., 2009).

SLC7A8 асоціюється з лейоміомою (Xia et al., 2010; Luo et al., 2009). Було визначено, що SLC7A8 асоціюється з резистентністю до лікарських препаратів варіантів клітинних ліній раку яєчника W1 (Januchowski et al., 2013). Було показано, що експресія SLC7A8 підвищена у лінії клітин T-47D естроген-рецептор-альфа-позитивного раку молочної залози (Thakkar et al., 2010).

У декількох публікаціях повідомлялося про підвищену експресію iPHK і білка SMARCC1 при раку передміхурової залози, колоректальному раку і інтраепітеліальній неоплазії шийки матки. Навпаки, експресію білка SMARCC1 не виявили у лініях клітин раку яєчника (Shadeo et al., 2008; Heeboll et al., 2008; Andersen et al., 2009; DelBove et al., 2011). До того ж, надмірна експресія SMARCC1 асоціювалася з несприятливим прогнозом і рецидивами колоректального раку (Andersen et al., 2009). Дослідники показали, що метилювання SMARCC1 в аргініновому залишку R1064 впливає на здатність клітин MCF7 раку молочної залози утворювати колонії. Більш того, складається враження, що ця модифікація повністю залежить від CARM1 (Wang et al., 2014e).

SMCHD1 асоціюється з раком кровотворної системи (Leong et al., 2013).

Було визначено, що експресія SMG1 підвищена при раку підшлункової залози (Wang et al., 2015d). Було визначено, що активність SMG1 знижена при гепатоцелюлярній карциномі (Han et al., 2014). Було показано, що SMG1 асоціюється з чутливістю до таких хіміотерапевтичних препаратів як гемцитабін і цисплатин ліній клітин раку підшлункової залози і лінії клітин H1299 раку легенів і з резистентністю до сорафенібу ліній клітин гепатоцелюлярної карциноми (Xia et al., 2011; Nam et al., 2014; Wang et al., 2015d). SMG1 асоціюється з гострим мієлоїдним лейкозом (Du et al., 2014a). SMG1 асоціюється з низькою загальною виживаністю при гепатоцелюлярній карциномі (Han et al., 2014).

Було визначено, що SMPD4 асоціюється з відповіддю на клітинний стрес, пошкодженням ДНК і активацією p53, і регуляція його експресії, як було показано, порушена у декількох видах первинних пухлин (Corcoran et al., 2008).

Було визначено, що експресія SND1 підвищена при недрібноклітинному раку легенів, раку молочної залози, раку товстої кишки, гепатоцелюлярній карциномі, гліомі і раку передміхурової залози (Carpellari et al., 2014; Emdad et al., 2015; Yu et al., 2015a; Zagryazhskaya et al., 2015). SND1 асоціюється з хіміорезистентністю недрібноклітинного раку легенів (Zagryazhskaya et al., 2015). SND1 асоціюється з раком передміхурової залози, первинною злоякісною меланомою шкіри і метастазами злоякісної меланоми шкіри (Sowalsky et al., 2015; Sand et al., 2012). SND1 асоціюється з міграцією і інвазією при гепатоцелюлярній карциномі (Santhekadur et al., 2014). SND1 асоціюється з коротшою загальною виживаністю і поганим прогнозом при раку товстої кишки (Wang et al., 2012b). SND1 є багатообіцяючим біомаркером раку передміхурової залози (Kuruma et al., 2009).

SNRPE надмірно експресується при гепатоцелюлярній карциномі, а також при раку передміхурової залози високого ступеня злоякісності (Jia et al., 2011; Anchi et al., 2012; Xu et al., 2015c). До того ж, підвищені рівні SNRPE корелювали з гіршим прогнозом у пацієнтів із раком легенів (Valles et al., 2012). Опосередковане міPHK виснаження SNRPE приводило до зниження життєздатності клітин у лініях клітин раку молочної залози, легенів і меланоми (Quidville et al., 2013).

У дослідженнях були виявлені високі рівні сироваткового SORL1 у пацієнтів із фолікулярною лімфою, дифузною В-великоклітинною лімфою і периферичною Т-клітинною лімфою у порівнянні зі здоровими добровольцями контрольної групи. У іншому звіті також повідомлялося про підвищені рівні SORL1 у пацієнтів із гострим лейкозом, тоді як у пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом і гострим лімфобластним лейкозом у стадії ремісії спостерігалися значно знижені рівні SORL1. Крім того, інгібування SORL1 також спостерігалось при астроцитоммах високого ступеня злоякісності (MacDonald et al., 2007; Sakai et al., 2012; Bujo, 2012; Fujimura et al., 2014).

Надмірна експресія SOS1 була виявлена у єгипетських пацієнтів, що страждають на рак сечового міхура, а також у епітеліальних клітинах раку передміхурової залози. У іншому звіті були ідентифіковані міссенс-мутації гена SOS1 у одній пухлині підшлункової залози, одній аденокарциномі легенів і у лінії клітин Т-клітинного гострого лімфобластного лейкозу (Zekri et al., 2015; Swanson et al., 2008; Timofeeva et al., 2009). У клітинах раку передміхурової залози виснаження SOS1 приводило до зниженої проліферації, міграції і інвазії клітин (Timofeeva et al., 2009).

Було визначено інгібування SOX17 при раку молочної залози, карциномі статевого члена, гепатоцелюлярній карциномі, гострому мієлоїдному лейкозі і плоскоклітинній карциномі стравоходу (Kuo et al., 2014; Tang et al., 2014a; Yang et al., 2014b; Kuasne et al., 2015; Fu et al., 2015). SOX17 асоціюється з раком яєчника, олігодендрогліомою, меланомою, папілярною карциномою щитоподібної залози і раком шлунка (Oishi et al., 2012; Li et al., 2012b; Lu et al., 2014a; Li et al., 2014b; Du et al., 2015b). SOX17 асоціюється з низкою виживаністю без ознак захворювання і загальною виживаністю при раку молочної залози, прогресуванням і несприятливою виживаністю у пацієнтів із меланомою, коротшою загальною виживаністю при гострому мієлоїдному лейкозі і загальною виживаністю при раку шлунка (Balgkouranidou et al., 2013; Tang et al., 2014a; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015). SOX17 є корисним прогностичним біомаркером при раку молочної залози, меланомі, герміногенному раку і плоскоклітинній карциномі стравоходу (Kuo et al., 2014; van der Zwan et al., 2015; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015).

Було показано, що активність SP140 підвищена при плоскоклітинній карциномі гортані (Zhou et al., 2007). Показаний зв'язок SP140 із хронічним лімфоцитарним лейкозом, множинною мієломою і гострим промієлоцитарним лейкозом (Bloch et al., 1996; Lan et al., 2010; Kortum et al., 2015).

Спостерігалось інгібування SPG11 у лінії клітин раку шлунка HSC45-M2 у відповідь на лікування антитілами, кон'югованими з (213)Ві, який є альфа-випромінювачем, і він може бути новою потенційною мішенню для вибіркової елімінації пухлинних клітин (Seidl et al., 2010).

Підвищений рівень і активність SPLTC1 були виявлені у злоскісних тканинах і у тканині раку ендометрію (Carton et al., 2003; Knapp et al., 2010). Крім того, SPLTC1 може використовуватися як потенційна терапевтична мішень для послаблення резистентності до іматинібу BCR-ABL-позитивних клітин лейкозу (Taouji et al., 2013).

SPTLC3 асоціюється з інвазивною мікропапілярною карциномою молочної залози (Gruel et al., 2014).

Було визначено, що SRGAP1 асоціюється з мультиформною гліобластомою у лініях клітин U87-IM3 і U251-IM3, сімейними формами немедулярних карцином щитоподібної залози, папілярною карциномою щитоподібної залози і раком епітелію яєчника (He et al., 2013; Chen et al., 2014c; Pereira et al., 2015; Koo et al., 2015b).

Було визначено, що експресія STARD10 підвищена при раку молочної залози (Olayioye et al., 2005). STARD10 асоціюється з несприятливим прогнозом раку молочної залози (Murphy et al., 2010).

Дослідники визначили, що одонуклеотидні поліморфізми, а також мутації гена STAT6 відіграють роль у розвитку раку шийки матки і фолікулярної лімфоми. До того ж, надмірна експресія STAT6 була виявлена у одиночній пухлині фіброзної тканини, при раку передміхурової залози і товстої кишки (Ni et al., 2002; Li et al., 2008a; Yoshida et al., 2014; Zhang et al., 2014g; Yildiz et al., 2015). Інші автори доповідали про те, що нокдаун STAT6 викликає інгібування проліферації клітин, зупинку клітинного циклу на G1/S-фазі і апоптоз клітин раку товстої кишки HT-29. Навпаки, нефосфорильований STAT6 підвищує експресію COX-2, таким чином захищаючи недрібноклітинний рак легенів від апоптозу (Zhang et al., 2006; Cui et al., 2007).

Порушення регуляції експресії STK17A асоціюється з різними видами раку. Знижена експресія при раку шийки матки і колоректальному раку пов'язана з проапоптотичним характером STK17A, зв'язаним з прогресуванням пухлин. STK17A у гліобластомі і при раку голови та шиї експресується надмірно, залежно від ступеня злоскісності, що, ймовірно, пояснюється впливом на інші пухлиноасоційовані шляхи, такі як TGF-бета (Mao et al., 2013a; Thomas et al., 2013; Park et al., 2015; Bandres et al., 2004). STK17A є безпосередньою мішенню для гена-супресора пухлин p53 і модулятором високоактивних форм кисню (ВФК) (Kerley-Hamilton et al., 2005; Mao et al., 2011).

Гіперметилування STK3 було виявлено у саркомі м'яких тканин, тоді як у плоскоклітинних карциномах голови та шиї воно зустрічається рідше. Інші дослідники повідомляли про те, що втрата STK3 призводить до розвитку гепатоцелюлярної карциноми (Seidel et al., 2007; Zhou et al., 2009; Steinmann et al., 2009).

Було показано, що STK35 регулює CDKN2A і інгібує перехід ендотеліальних клітин від фази G1 до S-фази, отже, відіграючи роль у сполученні клітинного циклу і міграції клітин ендотелію (Goyal et al., 2011).

STK38 асоціюється з В-клітинною лімфомою (Bisikirska et al., 2013). Було показано, що STK38 асоціюється з чутливістю до опромінення лінії клітин раку шийки матки HeLa (Enomoto et al., 2013). Було визначено, що експресія STK38 пригнічена при раку шлунка (Cui et al., 2005).

Було визначено, що експресія STK38L пригнічена при пухлинах шкіри людини (Hummerich et al., 2006). STK38L асоціюється з гліомою (Deng et al., 2005).

STRADA є регуляторним партнером супресора пухлини LKB1 (Sun et al., 2015a). Було визначено, що STRADA відіграє роль у проліферації і життєздатності клітин лінії раку передміхурової залози LNCaP і, таким чином, може бути новою мішенню препаратів для лікування раку передміхурової залози (Dahlman et al., 2012). Було показано, що STRADA бере участь у проліферації клітин і резистентності до цисплатину ліній клітин медулобластоми (Guerreiro et al., 2011). Було визначено, що експресія STRADA є підвищеною у медулобластомі (Guerreiro et al., 2011). Було визначено, що STRADA є антигеном раку молочної залози (Scanlan et al., 2001).

Надмірна експресія STX1A була виявлена при раку молочної залози, а також при дрібноклітинній карциномі легенів. У нещодавно проведеній роботі STX1A був ідентифікований як мішень для лікування метастатичної остеосаркоми (Graff et al., 2001; Diao et al., 2014; Fernandez-Nogueira et al., 2016). У дослідженнях було визначено, що експресія STX1A значуще асоційована з коротшою загальною виживаністю і виживаністю без віддалених метастазів при різних підтипах раку молочної залози (Fernandez-Nogueira et al., 2016). Інгібування STX1A знижує проліферацію і здатність до міграції клітин гліобластоми (Ulloa et al., 2015).

STYXL1 асоціюється з сімейством пухлин сарком Юінга (Siligan et al., 2005).

Активність SVIL значуще знижена у тканинах раку передміхурової залози, головним чином завдяки метилюванню промотора (Vanaaja et al., 2006). SVIL регулює виживання клітин шляхом контролю рівнів p53. Експресія SVIL є необхідною для перехресної взаємодії сигнальних систем виживання і рухомості клітин (Fang and Luna, 2013).

Дослідники спостерігали ампліфікації, збільшення кількості копій і надмірну експресію iPHK TAF2 при серозному раку яєчника високого ступеня злоякісності (Ribeiro et al., 2014).

Про ампліфікації, збільшення кількості копій або підвищену експресію iPHK TAF4B повідомлялося при серозному раку яєчника високого ступеня злоякісності (Ribeiro et al., 2014). До того ж, TAF4B здатний разом із AP-1 регулювати ген-мішень інтегрин альфа-6, який бере участь у епітеліально-мезенхімальному переході, у такий спосіб змінюючи пов'язані з раковим захворюванням міграційні властивості (Kalogeropoulou et al., 2010).

Було визначено, що експресія TANC2 підвищена при раку молочної залози (Mahmood et al., 2014).

Однонуклеотидні поліморфізми, а також втрата гена TAP1, ймовірно, причетні до певних видів раку, таких як меланома, карцинома шийки матки, колоректальний рак і пласкоклітинна карцинома голови та шиї. З іншого боку, при раку легенів і серозній карциномі яєчника спостерігається підвищена активність TAP1 (Yang et al., 2003; Meissner et al., 2005; Vermeulen et al., 2007; Yamauchi et al., 2014; Zhang et al., 2015g; Nymoen et al., 2015). До того ж, експресія TAP1 значуще асоціюється зі ступенем злоякісності пухлини, стадією хвороби, загальною виживаністю і виживаністю без прогресування пацієнтів, що страждають на рак передміхурової залози (Tahara et al., 2015). При раку легенів втрата TAP1 інгібувала проліферацію клітин і викликала зупинку клітинного циклу незалежно від сигнального шляху p53 (Zhang et al., 2015g).

У деяких дослідженнях не було встановлено асоціації між поліморфізмом гена TAP2 і нирково-клітинною карциномою і раком шийки матки. Навпаки, інші дослідники спостерігали кореляцію між поліморфізмом гена TAP2 і схильністю до хронічного лімфоїдного лейкозу. До того ж, рівень експресії TAP2 був зниженим при карциномі молочної залози, раку шлунка, дрібноклітинній карциномі легенів і пласкоклітинній карциномі голови та шиї (Restifo et al., 1993; Vitale et al., 1998; Kang et al., 2000; Hodson et al., 2003; Kordi Tamandani et al., 2009; Bando et al., 2010; Ozbaz-Gerceker et al., 2013).

Було визначено, що TCERG1 виконує функцію корегулятора транскрипції DACH1, фактора транскрипції, який, як було показано, асоціюється з різними видами раку (Zhou et al., 2010).

Регуляція TELO2 порушена у багатьох видах раку, включаючи лейкози, рак молочної залози і назофарингеальну карциному (He et al., 2007; Sang et al., 2015; Kawagoe et al., 2004). Надекспресія TELO2 зменшує тривалість клітинного циклу, веде до гіперчутливості клітин до апоптозу і підвищує довжину теломерів. Інгібування експресії TELO2 веде до оборотної зупинки клітинного циклу (Jiang et al., 2003). Активованій TELO2 є суттєвим фактором стабільності білків сімейства PIKK, таких як mTOR, ATM, ATR і SMG-1. TELO2 відіграє важливу роль у регуляції трансляції, росту клітин і у сигнальних шляхах пошкодження ДНК (Kaizuka et al., 2010; Horejsi et al., 2010).

Було показано, що TET3 пригнічений при гепатоцелюлярній карциномі, колоректальному раку і раку шлунка (Rawluszko-Wieczorek et al., 2015; Sajadian et al., 2015; Du et al., 2015a). Було

визначено, що експресія TET3 підвищена у дифузній гліомі стовбура головного мозку (Ahsan et al., 2014). Було визначено, що TET3 асоціюється з гіпоксією, злоякісністю пухлини і поганим прогнозом при раку молочної залози (Wu et al., 2015). Було показано, що TET3 асоціюється з сигнальним шляхом TNFальфа-р38-MAPK (Wu et al., 2015). Як було описано, TET3 є регулятором 5-гідроксиметилування, епігенетичної модифікації, асоційованої зі злоякісними пухлинами. У лейоміомі епігенетичний дисбаланс у рівні 5-гідроксиметилування був пояснений як результат підвищеної експресії TET3, що може привести до відкриття нових терапевтичних мішеней при лейоміомі (Navarro et al., 2014). У TET3, як було визначено, виникають повторні мутації при раку товстої кишки, і він потенційно може забезпечити можливість терапевтичного втручання (Seshagiri et al., 2012). TET3, як описувалося, є потенційним регулятором модифікації гістонів і сигнальних шляхів WNT при мієлодиспластичному синдромі і гострому мієлоїдному лейкозі (Gelsi-Boyer et al., 2009).

Надмірна експресія TFAP2C була виявлена при карциномах молочної залози, а також у герміногенних пухлинах (Turner et al., 1998; Hoei-Hansen et al., 2004). Повідомлялося, що TFAP2C викликає експресію p21, зупиняє клітинний цикл і пригнічує ріст пухлинних клітин карциноми молочної залози (Li et al., 2006).

Інгібування TFDP2 спостерігалось у тканинах папілярної карциноми людини, у той час як інші автори повідомили про надмірну експресію TFDP2 у гепатоцелюлярній карциномі у порівнянні з нормальними тканинами печінки. До того ж, був виявлений зв'язок варіантів TFDP2 з раком яєчника (Liu et al., 2003; Lapouge et al., 2005; Cunningham et al., 2009).

TN1L може відігравати важливу роль у регуляції проліферації і інвазії раку молочної залози людини і може бути потенційною мішенню при лікуванні раку молочної залози людини (Zou et al., 2010).

Деякі дослідники повідомляли про надмірну експресію білка і iPHK TIMELESS у гепатоцелюлярній карциномі, а також при колоректальному раку, раку шийки матки, раку легенів і раку передміхурової залози. З іншого боку, у іншому дослідженні повідомляли про інгібування TIMELESS у гепатоцелюлярних карциномах. До того ж, одноструктурний поліморфізм гена TIMELESS не асоціювався з ризиком виникнення раку передміхурової залози, але корелював з ризиком виникнення раку молочної залози (Lin et al., 2008b; Fu et al., 2012; Mazzocchi et al., 2011; Yoshida et al., 2013; Mao et al., 2013b; Markt et al., 2015; Elgohary et al., 2015). При раку легенів підвищені рівні TIMELESS корелювали з низькою загальною виживаністю (Yoshida et al., 2013).

Надмірна експресія і епігенетична інактивація TLE1 були виявлені у різних видах раку, включаючи пухлини легенів, сировіальну саркому, злоякісну мезотеліому, лейкоз і лімфому (Allen et al., 2006; Fraga et al., 2008; Matsuyama et al., 2010; Seo et al., 2011; Rekhi et al., 2012). Крім того, TLE1 пригнічує апоптоз, викликаний доксорубіцином у клітин сировіальної саркоми. У ліній клітин раку легенів TLE1 виявився здатним потенціювати епітеліально-мезенхімальний перехід шляхом пригнічення гена-супресора пухлин E-кадгерину (Seo et al., 2011; Yao et al., 2014b). До того ж, спостерігалось значне інгібування пухлинного генезу у легенях трансгенних за TLE1 мишей трихостатином A (Liu et al., 2015c).

Надмірна експресія TLE3 спостерігалась у деяких злоякісних менінгіомах у порівнянні з доброякісними і атиповими менінгіомами. Інші дослідники повідомляли про підвищені рівні сплайсованої ізоформи TLE3 у пухлинах передміхурової залози, а також у ліній клітин пухлин передміхурової залози (Cuevas et al., 2005; Nakaya et al., 2007). Дослідження виявили, що рівні iPHK TLE3 є прогностичним фактором виживаності без прогресування пацієнтів, що страждають на рак молочної залози, які отримували тамоксифен. Навпаки, інші автори повідомляли, що експресія TLE3 не являє собою життєздатний біомаркер користі від застосування таксанів при раку молочної залози. В іншому звіті показано, що експресія TLE3 є ознакою сприятливої відповіді на режими хіміотерапії з таксанами при карциномі яєчника (van et al., 2009; Samimi et al., 2012; Bartlett et al., 2015).

Нещодавно проведені дослідження ідентифікували міссенс-мутацію в гені TLE4 при гострому мієлоїдному лейкозі. У інших дослідженнях визначена надмірна експресія TLE4 при колоректальному раку, а також в аденомах (Greif et al., 2011; Ruebel et al., 2006; Wang et al., 2016a). При колоректальному раку підвищені рівні TLE4 корелювали з поширеною стадією за Дюком, метастазами у лімфатичні вузли і поганим прогнозом при колоректальному раку (Wang et al., 2016a). Ймовірно, що надмірна експресія miR-93 негативно регулює експресію iPHK і білка TLE4 (Yu et al., 2011).

У попередніх дослідженнях виявлена надмірна експресія TLN1 у декількох видах пухлин, включаючи рак передміхурової залози, пласкоклетинну карциному порожнини рота, серозну карциному яєчника і нозофарингеальну карциному (Sakamoto et al., 2010; Lai et al., 2011; Tang et

al., 2013; Xu et al., 2015d). Надмірна експресія TLN1 асоціювалася зі зниженою загальною виживаністю пацієнтів із пласкоклітинною карциномою порожнини рота (Lai et al., 2011). Вірогідно, що фосфорилування S425 TLN1 відіграє вирішальну роль у активації бета1-інтегрину, у адгезії, міграції, інвазії і метастазуванні клітин раку передміхурової залози. До того ж, підвищені рівні TLN1 корелюють зі зниженою інвазією, міграцією, а також зниженою злоякісністю ліній клітин гепатоцелюлярної карциноми (Fang et al., 2014; Jin et al., 2015).

Було визначено, що активність TLR7 підвищена при раку підшлункової залози, пласкоклітинній карциномі порожнини рота і при гепатоцелюлярній карциномі (Mohamed et al., 2015; Ni et al., 2015; Grimmig et al., 2015). TLR7 асоціюється з проліферацією пухлинних клітин і хіміорезистентністю при раку підшлункової залози (Grimmig et al., 2015). Надмірна експресія TLR7 асоціюється з несприятливим клінічним результатом і резистентністю до хіміотерапевтичних препаратів при раку легенів і з поганим прогнозом при пласкоклітинній карциномі порожнини рота (Ni et al., 2015; Dajon et al., 2015). TLR7 асоціюється з раком сечового міхура (Cheng et al., 2014).

TMEM14C асоціюється з виживаністю при раку молочної залози (Burleigh et al., 2015). TMEM14C асоціюється з резистентністю до тамоксифену у лінії клітин раку молочної залози ZR-75-1 (Zarubin et al., 2005).

Було визначено, що ізоформа 2 (Uev1B) TMEM189-UBE2V1 асоціюється з убіквітином і Hrs і з надмірною експресією білка, що повністю інгібує здатність Hrs до сумісної локалізації з раково-асоційованим білком EGFR (Duex et al., 2010).

TMPRSS13 кодує члена сімейства трансмембранних серин-протеаз типу II, який, як відомо, бере участь у розвитку, гомеостазі, інфекції і онкогенезі (RefSeq, 2002). Було визначено, що TMPRSS13 виконує функції протеази, яка пов'язана з трансформацією фактора росту гепатоцитів (HGF), перетворюючи про-HGF у біологічно активний HGF. Було показано, що HGF взаємодіє з онкогеном c-Met і асоціюється з цілим рядом ракових захворювань (Hashimoto et al., 2010).

TNFAIP2 кодує TNF-альфа-індукований білок 2, щодо якого було висловлене припущення, що він є геном-мішенню ретиноєвої кислоти при гострому промієлоцитарному лейкозі (RefSeq, 2002). Поліморфізм TNFAIP2 rs8126 значуще асоціювався зі схильністю до пласкоклітинної карциноми голови та шиї, раку шлунка і пласкоклітинної карциноми стравоходу. Крім того, виявилось, що рівні iPHK і білка TNFAIP2 підвищені у пухлинних клітинах назофарингеальної карциноми у порівнянні з прилеглими нормальними тканинами. Інші автори спостерігали надмірну експресію TNFAIP2 у зразках гліоми (Chen et al., 2011; Liu et al., 2011; Xu et al., 2013c; Zhang et al., 2014b; Cheng et al., 2015b). До того ж, надмірна експресія TNFAIP2 корелювала з коротшою виживаністю без віддалених метастазів у пацієнтів із назофарингеальною карциномою (Chen et al., 2011).

Підвищену активність TNXB спостерігали при раку яєчника і злоякісній мезотеліомі, тоді як TNXB був значуще інгібований у пухлинах оболонки периферичних нервів. Нещодавно проведене дослідження ідентифікувало TNXB у клітинних лініях мультиформної гліобластоми (Levy et al., 2007; Yuan et al., 2009; Polisetty et al., 2011; Kramer et al., 2015). У дослідженнях було визначено, що дефіцит TNXB веде до інвазії пухлини і утворення метастазів в результаті активації генів MMP2 і MMP9 (Matsumoto et al., 2001).

Низькі рівні TOB1 спостерігалися при ракових захворюваннях шлунка, легенів і молочної залози. Інші автори показали, що миші з дефіцитом TOB1 виявляють схильність до спонтанного утворення пухлин у різних тканинах (Yoshida et al., 2003; Iwanaga et al., 2003; O'Malley et al., 2009; Zhang et al., 2015k). При раку шлунка рівні цитоплазматичної експресії TOB1 корелювали з глибиною інвазії, ступенем диференціації пухлини і стадією за системою TNM (Zhang et al., 2015k). Інгібування TOB1 підвищує метастазування, інвазію і проліферацію клітин раку шлунка (Li et al., 2015a).

У деяких звітах визначено інтенсивне забарвлення TOMM20 при папілярному раку щитоподібної залози у порівнянні з нераковою тканиною щитоподібної залози. Інші дослідники спостерігали той факт, що клітини раку епітелію виявляють високі рівні маркера мітохондріальних мембран TOMM20. Навпаки, жодної значущої відмінності у рівнях експресії iPHK гена TOMM20 не виявилось у тканині раку передміхурової залози (Whitaker-Menezes et al., 2011; Asmarinah et al., 2014; Curry et al., 2015). При раку шлунка надмірна експресія TOMM20 корелювала зі зниженою загальною виживаністю і виживаністю без ознак захворювання (Zhao et al., 2014c).

Надмірну експресію TP53I3 спостерігали при папілярній карциномі щитоподібної залози, гемцитабін-резистентному недрібноклітинному раку легенів, тоді як він був інгібованим у пласкоклітинній карциномі стравоходу і дифузній В-великоклітинній лімфомі. До того ж, варіанти

генотипів повторів (TGYCC)_n у промоторі TP53I3 корелювали з ризиком розвитку пласкоклітинної карциноми голови та шиї. Інші дослідники повідомили про асоціацію варіабельної кількості тандемних повторів (VNTR) промотора TP53I3 з формуванням інвазивного раку сечового міхура (Dadkhah et al., 2013; Ito et al., 2006; Guan et al., 2013; Zhu et al., 2013a; Zhang et al., 2013a; Xu et al., 2015b). Дослідники спостерігали, що сайленсинг TP53I3 у лініях клітин папілярної карциноми щитоподібної залози призводить до зниження активності шляху PI3K/AKT/PTEN (Xu et al., 2015b).

Перебудова TPR-MET була виявлена у декількох лініях клітин, отриманих із пухлин людини негематопоетичного походження, а також із карциноми шлунка. У одному з досліджень спостерігали химерний ген TPR-NTRK1 при колоректальному раку, тоді як химерний ген TPR-ALK спостерігався при аденокарциномі легенів. До того ж, про втрату або делецію у гені TPR повідомлялося для раку шлунка (Soman et al., 1991; Soman et al., 1990; Cunningham et al., 1997; Yu et al., 2000; Choi et al., 2014; Creancier et al., 2015). У нещодавній роботі показано, що виснаження TPR веде до зупинки клітинного циклу на G0/G1-фазі, що у свою чергу викликає асоційований зі старінням фенотип ліній пухлинних клітин (David-Watine, 2011).

Було визначено, що активність TPX2 підвищена при гепатоцелюлярній карциномі, раку підшлункової залози, раку шийки матки, медулярному раку щитоподібної залози, раку товстої кишки і раку передміхурової залози (Vainio et al., 2012; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Jiang et al., 2014b; Miwa et al., 2015; Liang et al., 2015b). TPX2 асоціюється з поганим прогнозом при гепатоцелюлярній карциномі, з низькою загальною виживаністю і більш низькою виживаністю без ознак захворювання при серозному раку епітелію яєчника високого ступеня злоякісності, з клінічним результатом у пацієнтів і несприятливим прогнозом при пласкоклітинній карциномі стравоходу, з розвитком і прогресуванням карциноми сечового міхура і низькою 5-річною виживаністю при аденокарциномі легенів (Li et al., 2013c; Yan et al., 2013a; Hsu et al., 2014; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015b). TPX2 асоціюється з колоректальним раком, недрібноклітинним раком легенів, пласкоклітинною карциномою голови та шиї, метастазами при ER-позитивному раку молочної залози, метастазами гепатоцелюлярної карциноми, метастазами і стадією захворювання при медулярному раку щитоподібної залози і метастазами раку товстої кишки (Martens-de Kemp et al., 2013; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Huang et al., 2014c; Geiger et al., 2014; Takahashi et al., 2015). TPX2 є потенційним біомаркером раннього діагнозу і прогнозу при гепатоцелюлярній карциномі і прогнозу при серозному раку епітелію яєчника високого ступеня злоякісності і при раку товстої кишки (Wei et al., 2013; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015a).

Було показано, що TRIM6 регулює транскрипційну активність протоонкогена Мус (Sato et al., 2012b).

Було визначено, що TRIP13 сприяє локалізації Mad2 до неприєднаних кінетохорів у відповіді у контрольній точці формування веретена (Nelson et al., 2015). Про надмірну експресію TRIP13 повідомляли як про ознаку ракових клітин, що демонструють хромосомну нестабільність (Wang et al., 2014d). Було зроблено припущення, що передчасний сайленсинг у мітотичній контрольній точці, ініційований надмірною експресією TRIP13, сприяє розвитку раку (Wang et al., 2014d). Було показано, що TRIP13 відіграє роль у модуляції рухливості пухлинних клітин при раку молочної залози (Maurizio et al., 2016). Було визначено, що високий рівень експресії TRIP13 у пласкоклітинній карциномі голови та шиї веде до агресивних, резистентних до дії ліків пухлин і підвищує репарацію пошкоджень у ДНК і сприяє підвладному помилкам негомологічному з'єднанню кінців (Banerjee et al., 2014). Як описувалося, TRIP13 є передбачуваним маркером прогресування раку передміхурової залози, який може використовуватися для передбачення рецидиву раку передміхурової залози, якщо його використовувати у комбінації з рівнем ПСА до операції і балом за шкалою Глісона (Larkin et al., 2012). Як описувалося, TRIP13 є одним із декількох генів, які свідчать про значні зміни у кількості копій гена при недрібноклітинному раку легенів на ранніх стадіях (Kang et al., 2008a).

Нещодавні дослідження показали причетність TRPS1 до декількох видів раку людини, таких як рак молочної залози, рак товстої кишки, остеосаркома, лейкоз, рак ендометрію і рак передміхурової залози (Chang et al., 2004; Asou et al., 2007; Chen et al., 2010; Liang et al., 2012a; Hong et al., 2013; Li et al., 2015f). До того ж, експресія TRPS1 значуще корелювала з покращеною виживаністю пацієнтів з раком молочної залози (Chen et al., 2010). Крім того, надмірна експресія TRPS1 викликає ангиогенез шляхом впливу на експресію ендотеліального фактора росту судин при раку молочної залози (Hu et al., 2014).

Мутації гена TRRAP були виявлені при колоректальному раку і меланомі, тоді як при раку щитоподібної залози і яєчника мутації гена TRRAP були відсутні (Wei et al., 2011; Murugan et al., 2013; Mouradov et al., 2014; Zou et al., 2015). До того ж, нокдаун TRRAP приводить до зниженого

самооновлення культури клітин, ініціюючих утворення пухлин у головному мозку, і сенсibiliзує клітини до темозоломід-індукованого апоптозу (Wurdak et al., 2010).

Однонуклеотидний поліморфізм гена TSC2 значуще асоціювався з раком товстої кишки. Крім того, інгібування TSC2 спостерігалось у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою і гострим мієлоїдним лейкозом. У одному випадку мутація гена TSC2, вірогідно, була відповідальною за утворення нейроендокринних пухлин підшлункової залози. Інші автори відзначили підвищені рівні фосфорильованого TSC2 при недрібноклітинній карциномі легенів (Xu et al., 2009; Yoshizawa et al., 2010; Slattey et al., 2010; Bombardieri et al., 2013; Huynh et al., 2015). У нещодавній роботі показано, що експресія TSC2 у клітинах ERC-18 підвищує схильність до апоптозу, спричиненого OKA і інгібітором LY294002 фосфатиділінозитол-3'-кінази (Kolb et al., 2005).

TSEN15 є мішенню мiPHK-449a, яка здійснює функції супресора пухлин при нейробластомі. TSEN15 відіграє важливу роль у опосередкуванні функції індукції диференціації мiPHK-449a (Zhao et al., 2015c). TSEN15 асоціюється з потенціалом для диференціації клітин у клітинах, отриманих із стегна ембріона людини (Mirmalek-Sani et al., 2009).

Було показано, що експресія TSGA13 пригнічена у тканинах більшості карцином людини у порівнянні з прилеглими нормальними тканинами, за винятком гліобластоми і раку легенів. Таким чином, асоціація між TSGA13 і злоякісністю пухлини є ймовірною (Zhao et al., 2015a).

Порушення регуляції експресії TUBA1A та деяких інших генів, викликані хромосомними перебудовами у трансформованих під дією випромінювання і онкогенних ліній клітин молочної залози, можуть бути віддзеркаленням ранніх молекулярних подій у канцерогенезі молочної залози (Unger et al., 2010). За допомогою порівняльного протеомного аналізу поширеної карциноми серозного епітелію яєчника TUBA1A був ідентифікований як один із потенційних факторів передбачення хіміорезистентності (Kim et al., 2011c).

Різна експресія TUBA1B у комбінації з експресією деяких інших генів асоціювалася з прогнозом при лімфомі з клітин мантийної зони, передбаченням рецидиву у пацієнтів зі стадією II колоректального раку і розрізненням увеальної меланоми з метастазами та без них (Blenk et al., 2008; Agesen et al., 2012; Linge et al., 2012). Експресія TUBA1B підвищувалась у тканинах гепатоцелюлярного раку і проліферуючих клітинах гепатоцелюлярного раку. Підвищена експресія TUBA1B була пов'язана з низької загальною виживаністю і резистентністю до паклітакселу у пацієнтів з гепатоцелюлярним раком (Lu et al., 2013). У клітинах раку яєчника знижена експресія TUBA1B асоціювалася з резистентністю до оксаліплатину (Tummala et al., 2009).

Було показано, що експресія TUBA1C підвищена при остеосаркомі і гепатоцелюлярному раку, пов'язаному з інфікуванням вірусом гепатиту С, і що вона може бути потенційним біомаркером пухлиногенезу при остеосаркомі або високодиференційованому гепатоцелюлярному раку, пов'язаному з інфікуванням вірусом гепатиту С (Li et al., 2010; Kuramitsu et al., 2011).

За допомогою порівняльного протеомного аналізу пласкоклітинної карциноми стравоходу (ПККС) була показана підвищена експресія TUBA4A (Qi et al., 2005).

Після лікування фенобарбіталом, негенотоксичним канцерогеном, у печінці мишей індукувалася експресія TUBA8. Було показано, що у клітинних лініях гепатоцелюлярної карциноми надмірна експресія TUBA8 впливає на ріст, проліферацію і міграцію клітин (Kamino et al., 2011).

У декількох публікаціях описана надмірна експресія TUK2 у лініях клітин раку молочної залози людини, а також при раку передміхурової залози і пласкоклітинних карциномах шийки матки. На відміну від цього, був встановлений зв'язок між дефіцитом TUK2 у мишей і розвитком В-клітинного гострого лімфобластного лейкозу, індукованого вірусом Абельсона, та лімфоми. До того ж, однонуклеотидний поліморфізм гена TUK2 асоціювався з раком товстої кишки (Stoiber et al., 2004; Ide et al., 2008; Song et al., 2008; Zhu et al., 2009; Slattey et al., 2013). У лініях клітин раку передміхурової залози пригнічення Tuk2 під дією мiPHK інгібує здатність цих клітин до міграції (Ide et al., 2008).

У нещодавно проведеному дослідженні було виявлено збільшення кількості копій гена UBE2H при гепатоцелюлярній карциномі. Інші дослідники спостерігали підвищення рівнів UBE2H при раку молочної залози, тоді як цього не відбувалося при раку товстої кишки (Chen and Madura, 2005; Keng et al., 2009).

Інгібування UBE2L6 спостерігалось при назофарингеальній карциномі, тоді як при пласкоклітинній карциномі стравоходу UBE2L6 експресувався надмірно (Dadkhah et al., 2013; Zhou et al., 2015a). До того ж, спостерігався зв'язок низьких рівнів UBE2L6 і поганого клінічного результату у пацієнтів із назофарингеальною карциномою (Zhou et al., 2015a). Крім того, було

показано, що UBE2L6 порушує структуру F-актину і формування фокальних адгезій у лініях клітин раку молочної залози, а також сприяє міграції клітин. Крім того, відновлення експресії UBE2L6 пригнічує проліферацію і формування колоній клітин назофарингеальної карциноми, у той же час викликаючи апоптоз (Desai et al., 2012; Zhou et al., 2015a). Дослідники дійшли до висновку, що UBE2L6 може використовуватися як біомаркер відповіді на лікування бортезомібом пацієнтів із гострим промієлоцитарним лейкозом (Takenokuchi et al., 2015).

Підвищені рівні експресії UBE2V1 були визначені у зразках раку молочної залози, а також у культурах ліній пухлинних клітин. Більш того, ген UBE2V1, як було визначено, асоціюється з розвитком раку передміхурової залози (Stubbs et al., 1999; Xiao et al., 1998; Tanner et al., 1995). Дослідники показали, що UBE2V1 викликає міграцію і інвазію клітин при раку молочної залози. Аналогічно, високі рівні UBE2V1 сприяли росту пухлин і утворенню метастазів у мишачій ксенотрансплантатній моделі. NSC697923, інгібітор UBE2V1, виявився здатним інгібувати проліферацію і виживання клітин дифузної В-великоклітинної лімфоми (Pulvino et al., 2012; Wu et al., 2014b).

Деякі дослідники спостерігали надмірну експресію UBE3C у тканинах світлоклітинної нирково-клітинної карциноми у порівнянні з прилеглими нормальними тканинами. Інші автори виявили підвищені рівні UBE3C також у гепатоцелюлярній карциномі. До того ж, про підвищену активність гена UBE3C повідомлялося для мієломних клітин побічної популяції (Jiang et al., 2014a; Tagawa, 2014; Wen et al., 2015). Крім того, надмірна експресія UBE3C у тканинах гепатоцелюлярної карциноми асоціювалася зі зниженою виживаністю і раннім рецидивом пухлини у постопераційних пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Jiang et al., 2014a).

Дослідники ідентифікували мутацію гена UBE4B у пацієнта з нейробластою. Дослідження асоціації в усьому геномі виявило, що ген UBE4B може відігравати роль у гепатоцелюлярній карциномі, зв'язаний із вірусом гепатиту В. Інші автори повідомили про надмірну експресію UBE4B при раку молочної залози і пухлинах головного мозку (Krona et al., 2003; Zhang et al., 2010b; Wu et al., 2011b; Zhang et al., 2014f). Більш того, пригнічення експресії UBE4B корелювало з несприятливим клінічним результатом для пацієнтів із нейробластою (Zage et al., 2013).

Було показано, що UBR4 асоціюється з інвазивною мікропапілярною карциномою молочної залози (Gruel et al., 2014).

Було визначено, що активність UNC45A підвищена при раку молочної залози і карциномі яєчника (Guo et al., 2011; Bazzaro et al., 2007). UNC45A асоціюється з утворенням метастазів раку молочної залози (Guo et al., 2011). UNC45A асоціюється з резистентністю до дії ліків при нейробластомі (Erping et al., 2009).

Нові варіації послідовності зародкової лінії UNG були виявлені у пацієнтів, що страждають на колоректальний рак із сімейним анамнезом, що підкреслює той факт, що ці варіанти можуть відігравати роль у схильності до цього захворювання. До того ж, ймовірно, що активність UNG у колоректальних тканинах є вищою у тканині пухлини, ніж у нормальному кишечнику (Dusseau et al., 2001; Broderick et al., 2006; Marian et al., 2011; Yin et al., 2014). Крім цього, нокдаун UNG викликав апоптоз у лініях клітин раку передміхурової залози, знижував проліферацію клітин і підвищував чутливість клітин до генотоксичного стресу. Інші дослідники спостерігали той факт, що клітини раку товстої кишки з дефіцитом UNG є надчутливими до викликаного пеметрекседом накопичення урацилу, яке веде до зупинки клітинного циклу, утворення дволанцюгових розривів ДНК і апоптозу (Pulukuri et al., 2009; Weeks et al., 2013).

UQCR11 асоціюється з нирковоклітинною карциномою (Sarto et al., 1997).

USP11 відіграє головну роль у промієлоцитарному лейкозі і раку підшлункової залози (Burkhart et al., 2013; Wu et al., 2014a).

Було визначено, що активність USP28 підвищена при раку кишечника, раку сечового міхура, карциномі товстої кишки і при карциномі молочної залози (Guo et al., 2014; Diefenbacher et al., 2014; Porov et al., 2007). USP28 асоціюється з колоректальним раком і раком молочної залози (Wu et al., 2013b; Diefenbacher et al., 2014). Надмірна експресія USP28 асоціюється з низькою виживаністю і поганим прогнозом для пацієнтів із недрібноклітинним раком легенів (Zhang et al., 2015j). USP28 є потенційним прогностичним маркером раку сечового міхура (Guo et al., 2014).

У декількох публікаціях описана асоціація USP9X з різними видами раку, включаючи рак молочної залози, рак легенів, рак товстої кишки, недрібноклітинний рак легенів і серозні пухлини яєчника низького ступеня злоякісності (Deng et al., 2007; Peddaboina et al., 2012; Peng et al., 2015b; Hunter et al., 2015). До того ж, підвищені рівні USP9X корелювали з метастатичним ураженням лімфовузлів, стадією розвитку захворювання і зниженою загальною виживаністю пацієнтів, які страждають на недрібноклітинний рак легенів (Wang et al., 2015j). Пригнічення

експресії USP9X, викликане міРНК, призводить до апоптозу клітин, інгібує ріст клітин і міграцію клітин у клітинних лініях гепатоцелюлярної карциноми (Hu et al., 2015).

Надмірна експресія USP9Y спостерігалася при раку молочної залози і раку передміхурової залози. Нещодавно у китайській популяції пацієнтів, що страждають на рак передміхурової залози, було ідентифіковано злиття USP9Y-TTTY15. Проте інші дослідники продемонстрували, що злиття USP9Y-TTTY15 не є специфічним для раку передміхурової залози, але також спостерігається у незлоякісних тканинах передміхурової залози а також у незлоякісній тканині інших органів (Deng et al., 2007; Dasari et al., 2001; Ren et al., 2012; Ren et al., 2014).

Було визначено, що VCP1P1 асоціюється з раком молочної залози (Kuznetsova et al., 2007). Експресія VCP1P1 знижена у хворих на рак молочної залози (Kuznetsova et al., 2007). VCP1P1 є одним із ферментів деубіквітинувача, він є членом сімейства білків, що визначають спадкову схильність до пухлинних захворювань яєчників (OTU) (Enesa and Evans, 2014).

У пацієнтів з аденокарциномою легенів наявність VPRBP корелювала з несприятливим прогнозом (Wang et al., 2013a). Інші автори виявили, що інгібування опосередкованого VPRBP фосфорилування гістону 2A (H2AT120p) перешкоджає проліферації ракових клітин і прогресуванню пухлинних ксенотрансплантатів (Kim et al., 2013b).

Було визначено, що VPS13D є фосфопептидом, який має відношення до онкогенного фосфатидилінозитол-3-кіназного (PI3K) шляху, який може регулюватися лікарськими препаратами, що інгібують сигнальний шлях PI3K (Andersen et al., 2010).

Було показано, що активність VTCN1 підвищена при раку легенів, колоректальному раку, гепатоцелюлярній карциномі, остеосаркомі, раку молочної залози, раку шийки матки, карциномі уротеліальних клітин, раку шлунка, раку ендометрію, раку щитоподібної залози і карциномі гортані (Klatka et al., 2013; Zhu et al., 2013b; Vanderstraeten et al., 2014; Shi et al., 2014b; Fan et al., 2014; Wang et al., 2014g; Leong et al., 2015; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a; Peng et al., 2015a; Xu et al., 2015a). VTCN1 асоціюється з низькою загальною виживаністю і вищою ймовірністю рецидиву гепатоцелюлярної карциноми і низькою загальною виживаністю при остеосаркомі, карциномі уротеліальних клітин, раку підшлункової залози, раку шлунка, раку шийки матки, меланомі і раку щитоподібної залози (Zhu et al., 2013b; Seliger, 2014; Liu et al., 2014f; Chen et al., 2014i; Fan et al., 2014; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a). VTCN1 асоціюється зі світлоклітинною нирковоклітинною карциномою (Xu et al., 2014c). Було визначено, що рівні експресії VTCN1 зворотно корелюють із виживаністю пацієнтів при раку яєчника (Smith et al., 2014). VTCN1 може бути потенційним прогностичним індикатором карциноми уротеліальних клітин і раку шлунка (Shi et al., 2014b; Fan et al., 2014).

VWA1 асоціюється зі світлоклітинним раком яєчника (Cicek et al., 2013).

Було визначено, що VWA2 асоціюється з колоректальним раком (Hoff et al., 2015). Було показано, що VWA2 індукується на високому рівні при стадіях II, III і IV ракових захворювань товстої кишки, аденомах товстої кишки в у лініях клітин раку товстої кишки. Отже, VWA2 є новим кандидатом при розробці діагностичних сироваткових маркерів раку товстої кишки ранніх стадій (Xin et al., 2005).

Було показано, що VWA3A асоціюється з виживаністю при раку яєчника (Madden et al., 2014).

VWDE є мутованим і виявляє онкогенний характер у пацієнтів із раком молочної залози (Pongor et al., 2015).

Було визначено, що експресія WDFY3 пригнічена при колоректальному раку (Piepoli et al., 2012).

У нещодавно проведених дослідженнях спостерігалися підвищені рівні білка WHSC1 у декількох видах раку людини, таких як карциноми шлунково-кишкового тракту (стравоходу, шлунка, товстої кишки, анального каналу), дрібноклітинна карцинома легенів, рак передміхурової залози і пухлини сечового міхура, геніталій жінок і шкіри. Інші автори повідомили, що надмірна експресія WHSC1, викликана хромосомною транслокацією, має значний вплив на пухлиногенність клітин множинної мієломи у ксенотрансплантатній моделі (Lauring et al., 2008; Hudlebusch et al., 2011; Yang et al., 2012d). Нокдаун WHSC1 у лініях клітин раку передміхурової залози призводив до зниження проліферації клітин, формування колоній у м'якому агарі, а також до зниження міграції і інвазії клітин. Аналогічно, у випадку пласкоклітинної карциноми голови та шиї нокдаун WHSC1 приводив до значного пригнічення росту, індукції апоптозу і затримки проходження клітин через клітинний цикл. До того ж, як було визначено, експресія WHSC1 індукує клітинну адгезію, клоногенний ріст клітин і пухлиногенність при множинній мієломі (Kassambara et al., 2009; Ezponda et al., 2013; Saloura et al., 2015).

Однонуклеотидні поліморфізми гена WRN асоціювалися з ризиком розвитку раку молочної залози як у німецькій, так і у австралійській популяції. Інші автори виявили кореляцію між

однонуклеотидними поліморфізмами гена WRN і схильністю до колоректального раку, раку передміхурової залози і раку стравоходу. До того ж, аберантне метилювання WRN спостерігалось у зразках раку шийки матки (Wirtenberger et al., 2006; Wang et al., 2011; Li et al., 2012d; Masuda et al., 2012; Sun et al., 2015d; Zins et al., 2015). До того ж, опосередкований міРНК сайленсинг гена WRN пригнічував ріст клітин карциноми *in vitro* (Arai et al., 2011).

Накопичений масив доказів свідчить про те, що ген WT1 експресується на високому рівні у різних видах пухлин, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфоїдний лейкоз, гепатоцелюлярну карциному і пласкоклітинну карциному голови та шиї (Miwa et al., 1992; Perugorria et al., 2009; Li et al., 2015d). Крім того, надмірна експресія WT1 є значущим позитивним прогностичним фактором первинної серозної карциноми яєчника високого ступеня злоякісності щодо загальної виживаності і виживаності без прогресування. Аналогічно, загальна виживаність і виживаність без ознак захворювання були значно нижчими у пацієнтів із гострим мієлобластним лейкозом із мутацією гена WT1. Інші автори також повідомили про кореляцію між варіантом WT1, rs2234593, і рецидивом, а також із загальною виживаністю при гострому мієлоїдному лейкозі (Niavarani et al., 2015; Taube et al., 2016; Toogeh et al., 2016).

Декілька дослідників спостерігали низький рівень експресії XDH при гепатоцелюлярній карциномі, серозному раку яєчника і раку молочної залози. Однак інші автори повідомляли про значне підвищення активності XDH при раку сечового міхура, викликаному шистомозом, і при раку сечового міхура, не пов'язаному з шистомозом, при пухлинах головного мозку і при дрібноклітинному і недрібноклітинному раку легенів (Kokoglu et al., 1990; Stirpe et al., 2002; Linder et al., 2005; Kaynar et al., 2005; Metwally et al., 2011; Linder et al., 2012). Більш того, повідомлялося, що інгібування XDH асоціюється з гіршим прогнозом у пацієнтів із серозним раком яєчника і раком молочної залози (Linder et al., 2005; Linder et al., 2012).

Експресія XPO4 пригнічується метилюванням промотора при гепатоцелюлярному раку і асоціюється з розміром пухлини, гістопатологічним типом і значно гіршим прогнозом виживання пацієнтів (Liang et al., 2011; Zhang et al., 2014a). Мутація у каталітичній субодиниці гена PI3K веде до високого рівня активації шляху Akt/mTOR і пригнічення генів-супресорів пухлин Pten, Xpo4 і Dlc1 (Kudo et al., 2011).

Було визначено, що активність YBX1 підвищена при різних видах раку, включаючи колоректальний рак, рак шлунка, множинну мієлому і рак молочної залози (Bargou et al., 1997; Chatterjee et al., 2008; Wu et al., 2012g; Yan et al., 2014b). При раку молочної залози надмірна експресія YBX1 не асоціювалася ні з станом лімфатичних вузлів, ні з високим гістологічним ступенем, але з ER-негативністю, HER2-позитивністю, і вона має негативний вплив на загальну 5-річну виживаність (Wang et al., 2015g). Дослідники показали, що YBX1 може сприяти проліферації, резистентності до апоптозу, інвазії і міграції клітин колоректального раку шляхом регулювання епітеліально-мезенхімального переходу (Yan et al., 2014c).

Ген ZCCHC6, продуктом якого є фермент TUTase (термінальна уридилтрансфераза), як було визначено, задіяний пов'язаним із пухлиногенезом РНК-зв'язувальним білком Lin28 у блокуванні біогенезу let-7. Відновлення експресії let-7 при раку шляхом дії інгібіторів TUTase може використовуватися у майбутній розробці лікарських препаратів (Lin and Gregory, 2015).

ZNF583 був описаний як потенційний біомаркер колоректального раку (Mori et al., 2011).

Було визначено, що ZNF700 є захоплюваним антигеном для виявлення аутоантитіл при колоректальному раку. У панелі з іншими білками, що містять домен "zinc finger", виявлення специфічного до ZNF аутоантитіла дозволяє виявляти колоректальний рак (O'Reilly et al., 2015).

ZNFX1 може виконувати функції нового антигену раку передміхурової залози (Dunphy and McNeel, 2005).

Було визначено, що ZRANB2 надмірно експресується у папілярній серозній карциномі яєчника III ступеня злоякісності (Schaner et al., 2003; Mangs and Morris, 2008).

Як показано, ZWINT асоціюється з зупинкою клітинного циклу у клітин раку передміхурової залози шляхом інгібування COX-2 (Bieniek et al., 2014). Було визначено, що експресія ZWINT у клітинах хронічного лімфоцитарного лейкозу у лімфатичних вузлах корелює з клінічним результатом (Gilling et al., 2012). ZWINT був описаний як ген-мішень андрогенного рецептора, активність якого, як показано, підвищена при кастрат-резистентному раку передміхурової залози (Urbanucci et al., 2012). Як було описано, ZWINT є геном особливої прогностичної цінності у моделі аденокарциноми легенів (Endoh et al., 2004).

ZYG11A служить онкогеном при недрібноклітинному раку легенів і впливає на експресію CCNE1 (Wang et al., 2016b).

Як описувалося, ZZE1 є потенційно зв'язаним з раковим захворюванням і локалізується на ділянці хромосоми, асоційованій із медулобластомами (Cvekl, Jr. et al., 2004).

ПОВНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Стимуляція імунної відповіді залежить від присутності антигенів, що сприймаються імунною системою хазяїна як чужорідні. Відкриття пухлино-асоційованих антигенів зробило можливим використання імунної системи хазяїна для втручання в ріст пухлини. Зараз вивчається можливість використання для імунотерапії раку різних механізмів задіяння як гуморальної, так і клітинної ланки імунної системи.

Специфічні елементи клітинної імунної відповіді здатні специфічно розпізнавати та знищувати пухлинні клітини. Виділення Т-клітин із популяції пухлино-інфільтруючих клітин або з периферичної крові говорить про те, що такі клітини відіграють важливу роль у природному імунному захисті проти раку. Важливу роль у цій відповіді відіграють, зокрема, CD8-позитивні Т-клітини, які розпізнають пептиди, зв'язані з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу (МНС). Ці пептиди зазвичай складаються з 8–10 амінокислотних залишків, що отримані з білків або дефектних рибосомальних продуктів (DRIP), які містяться у цитозолі. Молекули МНС людини також визначаються як лейкоцитарні антигени людини (HLA).

Якщо не зазначено інше, під нижче наведеними термінами, що використовуються у цьому описі, розуміються наступні поняття.

Термін "Т-клітинна відповідь" означає специфічну проліферацію та активацію ефекторних функцій, індукованих пептидом *in vitro* чи *in vivo*. Для цитотоксичних Т-клітин, обмежених МНС I класу, ефекторними функціями можуть бути лізис клітин-мішеней, оброблених пептидом чи пептидним прекурсором чи клітин-мішеней, природно презентуючих пептид, секреція цитокінів, переважно гамма-інтерферону, TNF-альфа або ІЛ-2, індукована пептидом, секреція ефекторних молекул, переважно гранзимів чи перфоринів, індукована пептидом, або дегрануляція.

Термін "пептид" використовується в цьому описі для позначення серії амінокислотних залишків, що з'єднані один з одним зазвичай пептидним зв'язком між альфа-аміно та карбонільними групами сусідніх амінокислот. Бажано, щоб пептиди були довжиною у 9 амінокислот, але можуть бути такими короткими, як довжиною у 8 амінокислот, і такими довгими, як довжиною у 10, 11, 12, 13 або 14 амінокислот або більшими по довжині, а у випадку пептидів, що зв'язані з молекулами МНС II класу (подовжені варіанти пептидів за цим винаходом), вони можуть досягати такої довжини, як 15, 16, 17, 18, 19 або 20 амінокислот.

Термін "пептид" використовується також для позначення солей серії амінокислотних залишків, що з'єднані один з одним зазвичай пептидним зв'язком між альфа-аміно та карбонільними групами сусідніх амінокислот. Переважно, щоб ці солі були фармацевтично прийнятними солями пептидів, наприклад, такими як хлорид або ацетат (трифторацетат). Треба зазначити, що солі пептидів за цим винаходом суттєво відрізняються від пептидів у їхньому стані *in vivo*, оскільки пептиди не є солями *in vivo*.

Термін "пептид" повинен також включати "олігопептид". Термін "олігопептид" використовується в цьому описі для позначення серії амінокислотних залишків, що з'єднані один з одним зазвичай пептидними зв'язками між альфа-аміно та карбонільними групами сусідніх амінокислот. Довжина олігопептиду не є критичною для цього винаходу за умови, що він містить правильний епітоп чи епітопи. Олігопептиди зазвичай коротші, ніж довжиною близько 30 амінокислотних залишків, і довші, ніж довжиною близько 15 амінокислотних залишків.

Термін "поліпептид" використовується для позначення серії амінокислотних залишків, що з'єднані один з одним зазвичай пептидними зв'язками між альфа-аміно та карбонільними групами сусідніх амінокислот. Довжина поліпептиду не є критичною для цього винаходу за умови, що він містить правильні епітопи. На відміну до термінів "пептид" і "олігопептид", під терміном "поліпептид" маються на увазі молекули, що містять більш ніж 30 амінокислотних залишків.

Пептид, олігопептид, білок або поліпептид, що кодує таку молекулу, має назву "імуногенного" (і, отже, є "імуногеном" в межах цього винаходу), якщо він здатний індукувати імунну відповідь. У межах цього винаходу імуногенність точніше визначається як здатність викликати відповідь Т-клітин. Отже, "імуногеном" може бути молекула, яка здатна індукувати імунну відповідь, і що стосується цього винаходу, молекула, що здатна індукувати відповідь Т-клітин. В іншому аспекті імуноген може бути пептидом, комплексом пептиду з МНС, олігопептидом і/або білком, який використовується для продукції специфічних антитіл або ТКР проти нього.

"Епітоп" I класу Т-клітини потребує короткого пептиду, який зв'язаний із рецептором молекули МНС I класу, утворюючи потрійний комплекс (альфа-ланцюг молекули МНС I класу, бета-2-мікроглобулін і пептид), який може розпізнаватися Т-клітиною, що несе відповідний Т-клітинний рецептор, який зв'язується із комплексом МНС/пептид із належної афінності. Пептиди, які зв'язані з молекулами МНС I класу, зазвичай мають довжину в 8-14 амінокислот, і, найбільш типово, довжину в 9 амінокислот.

У людини є три різні генетичні локуси, які кодують молекули МНС I класу (молекули МНС людини мають також визначаються як лейкоцитарні антигени людини (HLA)): HLA-A, HLA-B і HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02 і HLA-B*07 є прикладами різних алелів МНС I класу, які можуть експресуватися з цих локусів.

- 5 Таблиця 5. Частоти експресії F для HLA*A02 і HLA-A*24 і найбільш поширених серотипів HLA-DR. Частоти, отримані з частот виявлення гаплотипів Gf серед населення США, адаптовано з публікації Mori і співавт. (Mori et al., 1997), з використанням формули Харді-Вайнберга: $F=1 - (1-Gf)^2$. Комбінація A*02 або A*24 з певними алелями HLA-DR внаслідок невірноваженого зчеплення може бути збагаченою або збідненою у порівнянні з передбачуваною на основі індивідуальних частот виявлення. Докладну інформацію див. у
- 10 Chanock і співавт. (Chanock et al., 2004).

Таблиця 5

Алель	Популяція	Фенотип, розрахований із частоти алелів
A*02	Європеоїдна раса (Північна Америка)	49,1 %
A*02	Афроамериканці (Північна Америка)	34,1 %
A*02	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	43,2 %
A*02	Латиноамериканці (Північна Америка)	48,3 %
DR1	Європеоїдна раса (Північна Америка)	19,4 %
DR2	Європеоїдна раса (Північна Америка)	28,2 %
DR3	Європеоїдна раса (Північна Америка)	20,6 %
DR4	Європеоїдна раса (Північна Америка)	30,7 %
DR5	Європеоїдна раса (Північна Америка)	23,3 %
DR6	Європеоїдна раса (Північна Америка)	26,7 %
DR7	Європеоїдна раса (Північна Америка)	24,8 %
DR8	Європеоїдна раса (Північна Америка)	5,7 %
DR9	Європеоїдна раса (Північна Америка)	2,1 %
DR1	Афроамериканці (Північна Америка)	13,20 %
DR2	Афроамериканці (Північна Америка)	29,80 %
DR3	Афроамериканці (Північна Америка)	24,80 %
DR4	Афроамериканці (Північна Америка)	11,10 %
DR5	Афроамериканці (Північна Америка)	31,10 %
DR6	Афроамериканці (Північна Америка)	33,70 %
DR7	Афроамериканці (Північна Америка)	19,20 %
DR8	Афроамериканці (Північна Америка)	12,10 %
DR9	Афроамериканці (Північна Америка)	5,80 %
DR1	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	6,80 %
DR2	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	33,80 %
DR3	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	9,20 %
DR4	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	28,60 %
DR5	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	30,00 %
DR6	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	25,10 %
DR7	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	13,40 %
DR8	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	12,70 %
DR9	Американці монголоїдної раси (Північна Америка)	18,60 %
DR1	Латиноамериканці (Північна Америка)	15,30 %
DR2	Латиноамериканці (Північна Америка)	21,20 %
DR3	Латиноамериканці (Північна Америка)	15,20 %
DR4	Латиноамериканці (Північна Америка)	36,80 %
DR5	Латиноамериканці (Північна Америка)	20,00 %
DR6	Латиноамериканці (Північна Америка)	31,10 %
DR7	Латиноамериканці (Північна Америка)	20,20 %
DR8	Латиноамериканці (Північна Америка)	18,60 %
DR9	Латиноамериканці (Північна Америка)	2,10 %
A*24	Філіппіни	65 %
A*24	Ненці Росії	61 %

Таблиця 5

Алель	Популяція	Фенотип, розрахований із частоти алелів
A*24:02	Японія	59 %
A*24	Малайзія	58 %
A*24:02	Філіппіни	54 %
A*24	Індія	47 %
A*24	Південна Корея	40 %
A*24	Шрі-Ланка	37 %
A*24	Китай	32 %
A*24:02	Індія	29 %
A*24	Західна Австралія	22 %
A*24	США	22 %
A*24	Росія, Самара	20 %
A*24	Південна Америка	20 %
A*24	Європа	18 %

Пептиди за винаходом, переважно якщо введені до складу вакцини за винаходом, як описано в цьому документі, зв'язуються з A*02. Вакцина може також містити пептиди, що універсально зв'язуються з молекулами МНС II класу. Таким чином, вакцина за винаходом може застосовуватися для лікування раку у пацієнтів, що є A*02-позитивними, у той час як немає необхідності вибору алотипів МНС II класу завдяки здатності цих пептидів до універсальності зв'язування.

Якщо пептиди, що зв'язуються з HLA-A*02, поєднати з пептидами, які зв'язуються з іншим алелем, наприклад, A*24, лікуванню можна піддати більший відсоток будь-якої популяції пацієнтів, у порівнянні з охопленням пацієнтів, у яких кожний алель МНС I класу наявний окремо. У той час як у більшості популяцій менше ніж 50 % пацієнтів може бути охоплено кожним алелем окремо, вакцина, що містить пептиди, які є епітопами HLA-A*24 і HLA-A*02, дозволяє вакцинувати принаймні 60 % пацієнтів у кожній відповідній популяції. Конкретно, наступні відсоткові долі пацієнтів будуть позитивними принаймні до одного з цих алелів у різних регіонах: США – 61 %, Західна Європа – 62 %, Китай – 75 %, Південна Корея – 77 %, Японія – 86 % (розраховано з даних www.allele frequencies.net).

У переважному втіленні термін "нуклеотидна послідовність" стосується гетерополімеру дезоксирибонуклеотида.

Нуклеотидна послідовність, що кодує конкретний пептид, олігопептид або поліпептид, може зустрічатися в природі або може бути сконструйована синтетично. Загалом, сегменти ДНК, які кодують пептиди, поліпептиди та білки за цим винаходом, зібрані з фрагментів кДНК і коротких олігонуклеотидних лінкерів або з серії олігонуклеотидів з утворенням синтетичного гена, що здатний експресуватися в рекомбінантній транскрипційній одиниці, що містить регуляторні елементи, які отримані з оперона мікроорганізму або вірусу.

Термін "нуклеотидне кодування пептиду" в контексті цього винаходу означає нуклеотидну послідовність, що кодує пептид, включаючи штучні (створені руками людини) старт- і стоп-кодони, сумісні з біологічною системою, якою ця послідовність буде експресуватися, наприклад, з дендритними клітинами або іншою системою клітин, застосованих для отримання ТКР.

Для цілей цього винаходу посилення на послідовність нуклеїнової кислоти означає як одноланцюгову, так і дволанцюгову нуклеїнову кислоту. Отже, наприклад, для ДНК, конкретна послідовність, якщо контекст на вказує на інше, відноситься до одноланцюгової ДНК такої послідовності, дуплекса такої послідовності з її комплементом (дволанцюгова ДНК) і комплементу такої послідовності.

Термін "кодуюча ділянка" відноситься до тієї частини гена, яка або природно, або нормально кодує продукт експресії цього гена в його природному геномному оточенні, тобто до ділянки, що кодує *in vivo* природний продукт експресії гена.

Кодуюча ділянка може бути ділянкою немутованого ("нормального"), мутованого або зміненого гена, або навіть ділянкою послідовності ДНК або гена, повністю синтезованого в лабораторії з використанням методів, добре відомих фахівцям у галузі синтезу ДНК.

Термін "продукт експресії" означає поліпептид або білок, котрий є природним трансляційним продуктом гена та будь-якої нуклеїново-кислотної послідовності, що кодує еквіваленти, які є результатом виродження генетичного коду, і, таким чином, кодує ту ж амінокислоту (ті ж амінокислоти).

Термін "фрагмент", стосовно кодуючої послідовності, означає частину ДНК, яка містить менш ніж повну кодуючу ділянку, і продукт експресії якої зберігає по суті ту ж біологічну функцію чи активність, що й продукт експресії повної кодуючої ділянки.

Термін "сегмент ДНК" відноситься до полімеру ДНК у формі окремого фрагмента чи як компонент більшої конструкції ДНК, що одержаний з ДНК, виділеної принаймні один раз по суті в чистій формі, тобто без забруднюючих ендogenous матеріалів та в кількості чи концентрації, яка дає змогу ідентифікувати, виконувати маніпуляції та відновлювати сегмент і його складові нуклеотидні послідовності за допомогою стандартних біохімічних методів, наприклад, з використанням вектора клонування. Такі сегменти надаються у формі відкритої рамки зчитування, без порушень внутрішніми нетрансльованими послідовностями, чи інтронів, які зазвичай присутні в еукаріотичних генах. Послідовності нетрансльованих ДНК можуть бути присутні за відкритою рамкою зчитування, де вони не заважають маніпуляціям або експресії кодуючих ділянок.

Термін "праймер" означає коротку нуклеїново-кислотну послідовність, котра може бути спарена з одним ланцюгом ДНК та надає вільний 3'ОН-кінець, на якому ДНК-полімераза починає синтез дезоксирибонуклеотидного ланцюга.

Термін "промотор" означає ділянку ДНК, яка бере участь у зв'язуванні РНК-полімерази для ініціації транскрипції.

Термін "виділений" означає, що матеріал видаляється зі свого первісного середовища (наприклад, природного середовища, якщо він має природне походження). Наприклад, існуючий у природі полінуклеотид чи поліпептид, присутній у живих тваринах, не є виділеним, але той самий полінуклеотид чи поліпептид, відокремлений від якихось чи всіх співіснуючих матеріалів в природній системі, є виділеним. Такі полінуклеотиди можуть бути часткою вектора, і (або) такі полінуклеотиди чи поліпептиди можуть становити частину композиції і все ж таки бути виділеними, якщо такий вектор чи композиція не є частиною свого природного середовища.

Ці полінуклеотиди та рекомбінантні чи імуногенні поліпептиди, розкриті відповідно до цього винаходу, також можуть бути в "очищеній" формі. Термін "очищений" не вимагає абсолютної чистоти; скоріше він має відносне значення та може включати препарати високого ступеню очищення або препарати, які тільки частково очищені, в тому сенсі, як спеціалісти в цій галузі розуміють такі терміни. Наприклад, окремі клони, виділені з бібліотеки кДНК, були стандартним чином очищені до електрофоретичної однорідності. Очищення вихідного матеріалу чи природного матеріалу принаймні на порядок величини, переважно на два-три порядки, та більш переважно, на чотири-п'ять порядків величини, чітко передбачається в цьому винаході. Крім того, заявлений поліпептид, котрий має чистоту переважно в 99,999, або принаймні в 99,99 % чи 99,9 %; і навіть бажано 99 % за масою чи більше, також чітко пропонується у винаході.

Нуклеїнові кислоти та поліпептиди як продукти експресії, що розкриваються відповідно до цього винаходу, а також вектори експресії, які містять такі нуклеїнові кислоти і (або) такі поліпептиди, можуть бути в "збагаченій формі". Термін "збагачений" в тому виді, в якому він використовується тут, означає, що концентрація матеріалу принаймні приблизно в 2, 5, 10, 100 або 1000 разів перевищує його природну концентрацію (наприклад), бажано 0,01 %, за масою, принаймні краще приблизно 0,1 % за масою. Також мають на увазі збагачені препарати приблизно в 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 % та 20 % за масою. Послідовності, конструкції, вектори, клони та інші матеріали, які складають цей винахід, можуть, що більш сприятливо, бути у збагаченій чи виділеній формі. Термін "активний фрагмент" означає фрагмент, зазвичай пептиду, поліпептиду або нуклеїново-кислотної послідовності, що генерує імунну реакцію (тобто має імуногенну активність) при введенні індивідуально чи, необов'язково, з прийнятим ад'ювантом або у векторі, тварині, наприклад, ссавцю, такому як кролик чи миша, і також включаючи людину, до того ж така імунна реакція має вид стимуляції Т-клітинної відповіді у тварини-реципієнта, такої як людина. Альтернативно, "активний фрагмент" також може використовуватись для індукції Т-клітинної відповіді *in vitro*.

В цьому винаході терміни "частка", "сегмент" і "фрагмент", якщо вони використовуються по відношенню до поліпептидів, означають безперервну послідовність залишків, таких як амінокислотні залишки, причому ця послідовність утворює підгрупу більшої послідовності. Наприклад, якщо поліпептид був підданий обробці будь-якою з типових ендopeптидаз, таких як трипсин або хімотрипсин, олігопептиди, одержані в результаті такої обробки, будуть представляти частки, сегменти чи фрагменти початкового поліпептиду. Якщо такі терміни використовуються стосовно полінуклеотидів, вони означають продукти, одержані після обробки згаданих полінуклеотидів будь-якою з типових ендонуклеаз.

Відповідно до цього винаходу, термін "відсоткова ідентичність" або "відсоток ідентичності" відносно послідовності означає, що послідовність порівнюється із заявленою або описаною

послідовністю після вирівнювання послідовності, яка порівнюється ("Послідовність, що порівнюється"), з описаною або заявленою послідовністю ("Контрольна послідовність"). Відсоткова ідентичність визначається відповідно до наведеної нижче формули:

$$\text{Відсоткова ідентичність} = 100 [1 - (C/R)]$$

де С - кількість відмінностей між Контрольною послідовністю та Послідовністю, що порівнюється, на довжині вирівнювання між Контрольною послідовністю та Послідовністю, що порівнюється, де

(i) кожна основа чи амінокислота в Контрольній послідовності, котра не має відповідної вирівняної основи чи амінокислоти у Послідовності, що порівнюється, і

(ii) кожний розрив у Контрольній послідовності та

(i) кожна вирівняна основа чи амінокислота в Контрольній послідовності, котра не має відповідної вирівняної основи чи амінокислоти у Послідовності, що порівнюється, становить відмінність, і

(iii) вирівнювання повинне починатися з позиції 1 вирівняних послідовностей;

і R є числом основ або амінокислот у Контрольній послідовності по довжині вирівнювання з Послідовністю, що порівнюється, причому будь-який розрив, створений у Контрольній послідовності, також вважається основою або амінокислотою.

Якщо існує вирівнювання між Послідовністю, що порівнюється, та Контрольною послідовністю, для якої відсоткова ідентичність, що розрахована вище, є приблизно рівною чи більшою, ніж зазначена мінімальна Відсоткова ідентичність, то Послідовність, що порівнюється, має зазначену мінімальну відсоткову ідентичність до Контрольної послідовності, хоча можуть існувати вирівнювання, в яких розрахована, як описано вище, Відсоткова ідентичність є меншою, ніж зазначена Відсоткова ідентичність.

Як згадано вище, цей винахід також стосується пептиду, що містить послідовність, вибрану з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або їхній варіант, який на 88 % є гомологічним послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або їхнього варіанту, який викликає перехресну реакцію Т-клітин із зазначеним пептидом. Пептиди за винаходом здатні зв'язуватися з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I класу, або подовжені версії згаданих пептидів – з молекулою II класу.

У цьому винаході термін "гомологічний" означає ступінь ідентичності (див. "Відсоткова ідентичність" вище) послідовностей двох амінокислотних послідовностей, тобто пептидних або поліпептидних послідовностей. Згадана вище "гомологія" визначається порівнянням двох послідовностей, що були вирівняні в оптимальних умовах щодо послідовностей, які порівнюються. Таку гомологічність послідовностей можна розрахувати, створивши вирівнювання за допомогою, наприклад, алгоритму ClustalW. Загальнодоступне програмне забезпечення для аналізу послідовностей, більш конкретно, Vector NTI, GENETYX або інші інструменти можна знайти у базах даних у вільному доступі.

Фахівець у цій галузі в змозі оцінити, чи будуть Т-клітини, індуковані варіантом конкретного пептиду, вступати в перехресну реакцію із самим пептидом (Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997).

Під терміном "варіант" даної амінокислотної послідовності автори винаходу мають на увазі, що бокові ланцюги, наприклад, одного чи двох амінокислотних залишків змінюються (зокрема, шляхом заміни їх боковим ланцюгом залишку іншої природно існуючої амінокислоти чи якимось іншим боковим ланцюгом) таким чином, що пептид все ще здатний зв'язуватися з молекулою HLA, по суті, у такий же спосіб, як і пептид, що складається з даної амінокислотної послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640. Наприклад, пептид може бути модифікований так, що він буде принаймні зберігати, чи навіть поліпшувати, здатність взаємодіяти та зв'язуватися зі зв'язувальною щільною прийнятною молекулою МНС, такої як HLA-A*02 або -DR, і у такий спосіб принаймні зберігати чи навіть поліпшувати здатність зв'язуватися з ТКР активованих Т-клітин.

Ці Т-клітини можуть згодом вступати в перехресну реакцію із клітинами і знищувати клітини, які експресують поліпептид, що містить природну амінокислотну послідовність спорідненого пептиду як визначено в аспектах цього винаходу. Як можна дізнатися з наукових публікацій і баз даних (Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997), окремі позиції пептидів, що зв'язують HLA, є типово якірними залишками, які формують ключову послідовність, що відповідає зв'язувальному мотиву рецептора HLA, який визначається полярністю, електрофізичними, гідрофобними властивостями і просторовою структурою поліпептидних ланцюгів, що утворюють зв'язувальну щільну. Отже, фахівець у цій галузі зможе модифікувати амінокислотну послідовність від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO 640, зберігаючи відомі якірні залишки, і буде здатний визначити, чи зберігають такі варіанти здатність зв'язувати молекули МНС I або II класу. Варіанти за цим винаходом зберігають здатність зв'язуватися з ТКР активованої Т-

клітини, який потім може вступати в перехресну реакцію з- і знищувати клітини, які експресують поліпептид, що містить природну амінокислотну послідовність спорідненого пептиду як визначено в аспектах винаходу.

Первісні (немодифіковані) пептиди, що розкриваються в цьому винаході, можуть модифікуватися заміщенням одного чи кількох залишків на різних, можливо, селективних, ділянках пептидного ланцюга, якщо не зазначено інакше. Переважно, щоб ці заміщення знаходилися на кінці амінокислотного ланцюга. Такі заміщення можуть бути консервативного характеру, наприклад, коли одна амінокислота замінюється амінокислотою подібної структури та характеристик, наприклад, коли гідрофобна амінокислота замінюється іншою гідрофобною амінокислотою. Навіть більш консервативною буде заміна амінокислот такого ж чи подібного розміру та хімічного характеру, наприклад, коли лейцин замінюється на ізолейцин. В дослідженнях варіацій послідовностей в сімействах природних гомологічних білків певні амінокислотні заміщення допускаються частіше, ніж інші, і вони часто демонструють кореляцію зі схожістю за розміром, зарядом, полярністю та гідрофобністю між первісною амінокислотою та її заміною, і це є основою для визначення "консервативних заміщень".

Консервативні заміщення визначаються в цьому документі як обмін в межах однієї з наведених нижче п'яти груп: група 1 – малі аліфатичні, неполярні чи слабо полярні залишки (Ala, Ser, Thr, Pro, Gly); група 2 – полярні, негативно заряджені залишки та їх аміді (Asp, Asn, Glu, Gln); група 3 – полярні, позитивно заряджені залишки (His, Arg, Lys); група 4 – великі аліфатичні неполярні залишки (Met, Leu, Ile, Val, Cys); та група 5 – великі ароматичні залишки (Phe, Tyr, Trp).

Менш консервативні заміщення можуть включати заміну однієї амінокислоти іншою, котра має подібні характеристики, але дещо відрізняється за розміром, наприклад, заміна аланіну залишком ізолейцину. Високо-неконсервативні заміни можуть включати заміщення кислоти амінокислоти полярною, або навіть такою, що є основною за своїм характером. Такі "радикальні" заміщення не можуть, однак, відхилятися як потенційно неефективні, оскільки їх хімічні наслідки не є повністю прогнозованими, та радикальні заміщення також можуть несподівано призвести до сприятливих ефектів, які неможливо передбачити за простими хімічними принципами.

Звичайно, такі заміщення можуть включати структури, що відрізняються від звичайних L-амінокислот. Отже, D-амінокислоти можуть заміщуватися L-амінокислотами, котрі зазвичай виявляються в антигенних пептидах цього винаходу та все ж охоплюються розкриттям в ньому. Крім того, нестандартні амінокислоти (тобто інші, ніж стандартні амінокислоти природних білків), також можуть використовуватися для заміщення з метою отримання імуногенів та імуногенних поліпептидів відповідно до цього винаходу.

Якщо виявляється, що заміщення в більш ніж одній позиції приводять до утворення пептиду по суті з еквівалентною чи більшою антигенною активністю, як визначено нижче, тоді комбінації цих заміщень будуть досліджуватися з метою визначення, чи мають комбіновані заміщення додатковий чи синергічний вплив на антигенність пептиду. Як правило, в пептиді замінюються одночасно не більш ніж 4 позиції.

Пептид, що по суті складається з амінокислотної послідовності як зазначено у цьому документі, може мати одну або дві неякірні амінокислоти (див. нижче пояснення щодо якірного мотиву), що були замінені без того, щоб здатність пептиду зв'язуватися з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу суттєво змінилася або піддалася негативному впливу у порівнянні з немодифікованим пептидом. У іншому пептиді, що складається або по суті складається з цієї амінокислотної послідовності як зазначено у цьому документі, одна або дві амінокислоти можуть бути замінені партнерами по консервативній заміні (також див. нижче у цьому документі) без того, щоб здатність пептиду зв'язуватися з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу суттєво змінилася або піддалася негативному впливу у порівнянні з немодифікованим пептидом.

Ті амінокислотні залишки, що не є суттєвими для взаємодії з Т-клітинним рецептором, можуть бути модифіковані шляхом заміни іншою амінокислотою, введення якої не має суттєвого впливу на реактивність Т-клітин та не виключає зв'язування із відповідним МНС. Отже, за винятком зазначеної умови, пептид за винаходом може бути будь-яким пептидом (до цього терміну автори винаходу відносять олігопептид чи поліпептид), котрий включає амінокислотні послідовності або їхню частину чи її варіант, як він є.

Таблиця 6

Варіанти і мотив пептидів відповідно до SEQ ID NO: 20, 40 і 217

Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 20	R	M	I	E	Y	F	I	D	V
Варіанти									I
									L
									A
		L							I
		L							L
		L							
		L							A
		A							I
		A							L
		A							
		A							A
		V							I
		V							L
		V							
		V							A
		T							I
		T							L
		T							
		T							A
		Q							I
		Q							L
		Q							
		Q							A
Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 40	T	L	L	V	K	V	F	S	V
Варіанти		I							L
		I							I
		I							
		I							A
		M							L
		M							I
		M							
		M							A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		V							L
		V							I
		V							
		V							A
		T							L
		T							I
		T							
		T							A
		Q							L
		Q							I
		Q							
		Q							A
Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 217	A	L	I	H	P	V	S	T	V

Таблиця 6

Варіанти і мотив пептидів відповідно до SEQ ID NO: 20, 40 і 217

Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Варіанти									L
									I
									A
		M							L
		M							I
		M							
		M							A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		V							L
		V							I
		V							
		V							A
		T							L
		T							I
		T							
		T							A
		Q							L
		Q							I
		Q							
		Q							A

Більш довгі (подовжені) пептиди також можуть бути придатними. Можливо, щоб епітопи комплексу МНС І класу, хоча вони мають зазвичай довжину 8–11 амінокислот, утворювались шляхом процесингу з більш довгих пептидів чи білків, які включають фактичний епітоп. Бажано, 5 щоби бокові залишки фактичного епітопу не завдавали значного впливу на протеолітичне розщеплення, необхідне для презентації фактичного епітопу під час процесингу.

Пептиди за цим винаходом можуть бути подовжені аж до чотирьох амінокислот, тобто 1, 2, 3 або 4 амінокислоти можуть біти додані до будь-якого кінця у будь-якій комбінації між 4:0 і 0:4. Комбінації подовжень за цим винаходом можуть бути проілюстровані у Таблиці 7.

Таблиця 7

Комбінації подовжень у пептидах за цим
винаходом

С-кінець	N-кінець
4	0
3	0 або 1
2	0, або 1, або 2
1	0, або 1, або 2, або 3
0	0, або 1, або 2, або 3, або 4
N-кінець	С-кінець
4	0
3	0 або 1
2	0, або 1, або 2
1	0, або 1, або 2, або 3
0	0, або 1, або 2, або 3, або 4

Амінокислотами для подовжень/елонгацій можуть бути пептиди вихідної послідовності білка або будь-яка інша амінокислота. Подовження може використовуватися для підвищення стабільності або розчинності пептидів.

Отже, епітопи відповідно цього винаходу можуть бути ідентичними природним пухлино-асоційованим та пухлино-специфічним епітопам або можуть включати епітопи, які відрізняються не більше ніж на чотири залишки від контрольного пептиду, за умови, що вони мають по суті ідентичну антигенну активність.

У альтернативному втіленні пептид є подовженим з будь-якого або з обох боків на більш ніж 4 амінокислоти, переважно до загальної довжини аж до 30 амінокислот. Це може привести до утворення пептидів, що зв'язуються з молекулами МНС II класу. Зв'язування з молекулами МНС II класу може бути перевірено методами, відомими в цій галузі.

Відповідно, за цим винаходом також пропонуються пептидні епітопи і епітопи пептидних варіантів, що зв'язуються з молекулами МНС I класу, де згаданий пептид або його варіант має загальну довжину від 8 до 100, переважно від 8 до 30, та найбільш переважно від 8 до 14, а саме 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 амінокислот, а у випадку подовжених пептидів, що зв'язуються з молекулами HLA II класу, вони можуть також досягати довжини 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22 амінокислоти.

Зрозуміло, що пептид або його варіант за цим винаходом здатний зв'язуватися з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу. Зв'язування пептиду або його варіанту з комплексом МНС може бути досліджено методами, відомими в цій галузі.

Переважно, коли Т-клітини, специфічні по відношенню до пептиду за цим винаходом, досліджують у порівнянні із заміщеними пептидами, причому концентрація пептиду, за якої заміщені пептиди досягають половини максимального росту лізису відносно фонових значень, є не більше ніж 1 мМ, переважно не більше ніж 1 мкМ, ще більш переважно не більше ніж приблизно 1 нМ, і ще більш переважно не більше ніж приблизно 100 пМ, і найбільш переважно не більше ніж приблизно 10 пМ. Переважно також, щоб заміщений пептид розпізнавався Т-клітинами, отриманими від більш ніж однієї особи, принаймні двох, і більш переважно трьох осіб.

У особливо переважному втіленні цього винаходу пептид складається або по суті складається з амінокислотної послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640.

"По суті складається з" означає, що пептид за винаходом, на додаток до послідовності відповідно до будь-якої послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO 640, чи його варіант, містить додаткові N- і (або) С-термінальні фрагменти послідовності амінокислот, які не обов'язково формують частину пептиду, що функціонує як епітоп для молекул МНС.

Проте ці фрагменти можуть бути важливими для забезпечення ефективного введення пептиду відповідно до цього винаходу в клітини. В одному з втілень цього винаходу пептид є частиною гібридного білка, який містить, наприклад, 80 N-термінальних амінокислот HLA-DR-антиген-асоційованого інваріантного ланцюга (р33, надалі "I"), одержаного з NCBI, інвентарний номер в генному банку (GenBank) X00497. У інших злиттях пептиди за цим винаходом можуть бути злиті з антитілом, як описано в цьому документі, або з його функціональною частиною, зокрема з послідовністю антитіла, щоби бути специфічно націленими згаданими антитілами, або, наприклад, злиті з антитілом або з послідовністю антитіла, що є специфічним до дендритних клітин, як описано в цьому документі.

Крім того, пептид чи його варіант може бути додатково модифікований для поліпшення його стабільності і (або) зв'язку з молекулами МНС, щоб викликати сильнішу імунну відповідь. Методи такої оптимізації пептидної послідовності добре відомі в цій галузі та включають, наприклад, введення реверсованих пептидних зв'язків чи непептидних зв'язків.

В реверсованому пептидному зв'язку амінокислотні залишки не з'єднуються пептидними зв'язками (-CO-NH-), а пептидний зв'язок реверсується. Такі ретро-інверсивні пептидні міметики можуть бути отримані методами, відомими в даній галузі, наприклад, описаними в роботі Meziere і співавт. (1997) (Meziere et al., 1997), яка включена в цей документ шляхом посилання. Такий підхід включає формування псевдо-пептидів, які містять зміни із залученням остова, а не орієнтації бокових ланцюгів. Meziere і співавт. (Meziere et al., 1997) показують, що для відповіді МНС і Т-клітин-хелперів зазначені псевдо-пептиди є прийнятними. Ретро-інверсивні пептиди, які містять зв'язки NH-CO замість пептидних зв'язків CO-NH, набагато більш стійкі до протеолізу.

Непептидний зв'язок – це, наприклад, -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- та -CH₂SO-. У патенті США 4 897 445 пропонується метод твердофазного синтезу непептидних зв'язків (-CH₂-NH) в поліпептидних ланцюгах, що включає поліпептиди, синтезовані за допомогою стандартних методик, та непептидний зв'язок, синтезований шляхом реакції аміноальдегіду та амінокислоти в присутності NaCNBH₃.

Пептиди, що включають послідовності, описані вище, можуть бути синтезовані з додатковими хімічними групами, присутніми на їхніх аміно- і (або) карбоксильних кінцях, для посилення стабільності, біологічної доступності і (або) афінності пептидів. Наприклад,

гідрофобні групи, такі як карбобензоксильні, данзильні чи трет-бутилоксикарбонільні, можуть додаватися до аміно-кінців пептидів. Подібним чином, на аміно-кінцях пептидів може розміщуватись ацетильна група чи 9-флуоренілметоксикарбонільна група. До карбоксильних кінців пептидів може бути додана також гідрофобна група, трет-бутилоксикарбонільна чи амідогрупа.

Крім того, пептиди за винаходом можуть бути синтезовані для зміни їхньої просторової конфігурації. Наприклад, може використовуватися D-ізомер одного чи кількох амінокислотних залишків пептиду, а не звичайний L-ізомер. До того ж, принаймні один з амінокислотних залишків пептидів за винаходом може замінюватись одним з добре відомих амінокислотних залишків неприродного походження. Такі заміни можуть служити для підвищення стабільності, біологічної доступності і (або) здатності до зв'язування пептидів за винаходом.

Подібним чином, пептид чи його варіант за винаходом може модифікуватися хімічно, шляхом реакції окремих амінокислот до чи після синтезу пептиду. Приклади таких модифікацій добре відомі в цій галузі та узагальнені, зокрема, в роботі R. Lundblad, *Chemical Reagents for Protein Modification*, 3rd ed. CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004), яка включена в цей документ шляхом посилання. Хімічна модифікація амінокислот включає, але не обмежується ними, модифікацію шляхом ацилювання, амідинування, піридоксильовання лізину, відновлювального алкілювання, тринітробензилювання аміногруп 2,4,6-тринітробензолсульфоною кислотою (TNBS), амідну модифікацію карбоксильних груп та сульфгідрильну модифікацію шляхом окиснення пермурашиною кислотою цистеїну в цистеїнову кислоту, формування похідних ртуті, утворення змішаних дисульфідів з іншими тиольними сполуками, реакцію з імідом малеїнової кислоти, карбоксиметилування йодоцтовою кислотою чи йодацетамідом та карбамоїлування ціанатом при лужному pH, хоча способи модифікації не обмежуються наведеними тут. В цьому відношенні досвідчений фахівець може звернутися до Глави 15 публікації *Current Protocols In Protein Science*, Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et al., 1995), де докладно описано методику відносно хімічної модифікації білків.

Стисло, модифікація, наприклад, аргінільних залишків часто базується на реакції віцинальних дикарбонільних сполук, таких як фенілглюксаль, 2,3-бутандіон і 1,2-циклогександіон, з утворенням адукту. Іншим прикладом є реакція метилглюксалу з аргініновими залишками. Цистеїн може бути модифікований без супутньої модифікації інших нуклеофільних сайтів, таких як лізин та гістидин. В результаті велика кількість реагентів є доступною для модифікації цистеїну. Веб-сайти таких компаній, як Sigma-Aldrich (<http://www.sigma-aldrich.com>), надають інформацію щодо конкретних реагентів.

Селективне відновлення дисульфідних зв'язків також є поширеним. Дисульфідні зв'язки можуть утворюватися і окислюватися під час теплової обробки біофармацевтичних препаратів. К-реагент Вудворда може використовуватися для модифікації деяких залишків глутамінової кислоти. N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмід може використовуватися для утворення внутрішньомолекулярних зшивок між залишками лізину і глутамінової кислоти. Наприклад, діетилпірокарбонат є реагентом для модифікації гістидильних залишків у білках. Для модифікації гістидину може також використовуватися 4-гідрокси-2-ноненаль. Реакція залишків лізину та інших альфа-аміногруп є, наприклад, прийнятною для зв'язування пептидів до поверхонь або поперечного зшивання білків/пептидів. Лізин є сайтом для прикріплення поліетиленгліколю і головним сайтом модифікації при глікозилюванні білків. Метіонінові залишки у білках можна модифікувати, наприклад, йодацетамідом, брометиламіном і хлораміном T.

Тетранітрометан і N-ацетилімідазол можуть використовуватися для модифікації тирозильних залишків. Поперечне зшивання шляхом утворення дитирозину може здійснюватися пероксидом водню/іонами міді.

У недавніх дослідженнях модифікації триптофану використовувалися N-бромсукцинімід, 2-гідрокси-5-нітробензилбромід або 3-бром-3-метил-2-(2-нітрофенілмеркапто)-3H-індол (BNPS-скатол).

Успішна модифікація ПЕГ (поліетиленгліколем) терапевтичних білків та пептидів, що часто асоціюється з подовженням напівперіоду циркуляції при перехресному зшиванні білків із глутаральдегідом, поліетиленглікольдіакрилатом та формальдегідом, використовується для приготування гідрогелів. Хімічна модифікація алергенів для використання в імунотерапії часто досягається шляхом карбамоїлування ціанатом калію.

Пептид чи його варіант, де пептид є модифікованим або включає непептидні зв'язки, є переважним втіленням цього винаходу. Загалом, пептиди і їх варіанти (принаймні такі, що містять пептидні зв'язки між амінокислотними залишками) можуть бути синтезовані Fmoc-поліамідним методом твердофазного синтезу пептидів, як це розкрито у роботі Lukas і співавт.

(Lukas et al., 1981) і в посиланнях, що є в ній. Тимчасовий захист N-аміногрупи забезпечується 9-флуоренілметилоксикарбонільною (Fmoc) групою. Повторювальне розщеплення цієї дуже нестійкої до дії луг захисної групи виконується за допомогою 20 % піперидину у N, N-диметилформаміді. Можна захистити функціональні групи бокових ланцюгів, такі як бутилові етери (у випадку серину, треоніну та тирозину), бутилові естери (у випадку глютамінової кислоти і аспарагінової кислоти), бутилоксикарбонільне похідне (у випадку лізину і гістидину), тритильне похідне (у випадку цистеїну) і 4-метокси-2,3,6-триметилбензосульфонільне похідне (у випадку аргініну). У сполуках, в яких C-термінальними залишками є глютамін або аспарагін, для захисту амідогруп бокових ланцюгів використовують 4,4'-диметоксибензгдрильну групу. Основою твердофазного носія є полідиметилакриламідний полімер, що складається з трьох мономерів: диметилакриламід (каркасний мономер), біс-акрилоїлетилендіаміну (компонент для перехресного зв'язування) і акрилоїлсаркозинметилового естеру (функціоналізуючий агент). Як агент, що утворює зв'язок пептиду і смоли, який піддається розщепленню, використовується нестійке до дії кислот похідне 4-гідроксиметилфеноксидової кислоти. Всі амінокислотні похідні додають у вигляді заздалегідь синтезованих симетричних ангідридних похідних за винятком аспарагіну і глютаміну, які додають з використанням зворотної N, N-дициклогексилкарбодіімід/1-гідроксибесотриазол-опосередкованої реакції сполучення. Усі реакції сполучення і зняття захисту відслідковували за допомогою методів контролю з використанням нінгдрину, тринітробензолсульфонові кислоти і ізотину. Після завершення синтезу пептиди відщеплюють від смоли-носія з супутнім видаленням захисних груп бокових ланцюгів шляхом обробки 95 % трифтороцтовою кислотою, що містить 50 % суміші поглиначів. Зазвичай використовувані поглиначі включають етандитіол, фенол, анізол і воду, конкретний вибір залежить від амінокислотних складових пептиду, що синтезується. Для синтезу пептидів можливе також використання комбінації твердофазних і рідкофазних методик (див., наприклад, (Bruckdorfer et al., 2004) і посилання, наведені в цій роботі).

Трифтороцтову кислоту видаляють випаровуванням у вакуумі з подальшим подрібнюванням із діетиловим етером, що забезпечує отримання сирого пептиду. Будь-які поглиначі, які присутні в матеріалі, видаляються простою процедурою екстракції, яка після ліофілізації водної фази дозволяє отримати сирий пептид, вільний від поглиначів. Реагенти для синтезу пептидів, як правило, можна придбати, наприклад, у компанії Calbiochem-Novabiochem (Нотінгем, Велика Британія).

Очищення може виконуватися за допомогою одного будь-якого методу або їх комбінації, таких як перекристалізація, ексклюзійна хроматографія, іонообмінна хроматографія, хроматографія гідрофобної взаємодії та (зазвичай) зворотно-фазна вискоєфективна рідинна хроматографія із градієнтним розділенням, наприклад, з використанням системи ацетонітрил/вода.

Аналіз пептидів може виконуватися за допомогою тонкошарової хроматографії, електрофорезу, зокрема, капілярного електрофорезу, твердофазної екстракції (ТФЕ), зворотно-фазної вискоєфективної рідинної хроматографії, амінокислотного аналізу після кислотного гідролізу та мас-спектрометрії із бомбардуванням прискореними атомами (FAB), а також мас-спектрометричного аналізу MALDI та ESI-Q-TOF.

Щоб вибрати надмірно презентовані пептиди, розраховується профіль презентації, який дозволяє оцінити медіану презентації у зразку, а також варіацію повторних вимірювань. Профіль зіставляє зразки пухлини, що вивчається, з фоновим рівнем зразків нормальних тканин. Кожний із цих профілів можна потім консолідувати у показник надмірної презентації, підрахувавши р-значення за допомогою лінійної моделі змішаних ефектів (Pinheiro et al., 2015), з поправкою на багаторазове тестування за методом аналізу долі хибно-позитивних ідентифікацій (Benjamini and Hochberg, 1995).

З метою ідентифікації і відносного кількісного визначення HLA-лігандів методом мас-спектрометрії молекули HLA зразків тканин після шоквої заморозки були очищені, і були виділені пептиди, що зв'язуються з молекулами HLA. Виділені пептиди були розділені, а їх послідовності були ідентифіковані методом рідинної хроматографії і мас-спектрометрії (PX-MS) у режимі реального часу з іонізацією у наноелектроспреї. Отримані пептидні послідовності були перевірені порівнянням шаблону фрагментації природних пухлино-асоційованих пептидів (TUMAP), записаного для зразків раку яєчника (N=20 A*02-позитивних зразків), із шаблонами фрагментації відповідних синтетичних контрольних пептидів із ідентичними послідовностями. Оскільки було безпосередньо виявлено, що пептиди є лігандами молекул HLA на клітинах первинних пухлин, ці результати надали прямі докази природного процесингу і презентації ідентифікованих пептидів на тканинах первинних ракових пухлин, отриманих від 20 пацієнтів, хворих на рак яєчника.

Патентовані інформаційні канали з наукової розробки XPRESIDENT® v2.1 (див., наприклад, заявку США 2013-0096016, яка таким чином включена в цей документ шляхом посилання в усій повноті) дозволяють ідентифікувати і виділяти відповідні кандидати у вакцини на базі надмірно презентованих пептидів, застосовуючи метод прямого відносного кількісного визначення рівнів HLA-рестрикованих пептидів на ракових тканинах у порівнянні з декількома різними

нераковими тканинами і органами. Цього вдалося досягти за рахунок розробки методу диференційного кількісного визначення на основі даних PX-MC без використання ізотопної мітки, що були оброблені патентованими інформаційними каналами аналізу даних, в яких об'єднані алгоритми для ідентифікації послідовностей, спектральної кластеризації, підрахунку іонів, вирівнювання часу утримання, деконволюції за зарядовими станами і нормалізації.

Були встановлені рівні презентації, включаючи оцінку похибок для кожного пептиду і зразка. Були ідентифіковані пептиди, що презентуються виключно на пухлинних тканинах, і пептиди, надмірно презентовані на пухлинних тканинах у порівнянні з нераковими тканинами і органами.

Комплекси HLA-пептид, отримані із зразків тканин раку яєчника, були очищені, і пептиди, зв'язані з молекулами HLA, були виділені і проаналізовані методом PX-MC (див. приклади). Усі досліджувані TUMAP були за допомогою цього підходу ідентифіковані на зразках пухлин первинного раку яєчника, що підтвердило факт їх презентації на клітинах первинного раку яєчника.

Ідентифіковані на тканинах багатьох пухлин раку яєчника і на нормальних тканинах TUMAP були кількісно визначені методом PX-MC без застосування ізотопних міток з реєстрацією спектрів у режимі підрахунку іонів. Цей метод базується на припущенні, що площі піків PX-MC пептиду корелюють з його кількістю у зразку. Усі сигнали, які залежать від кількості пептиду, у різних експериментах за методом PX-MC, були нормалізовані на основі середніх значень, усереднені по зразках і злиті у гістограму, що має назву профілю презентації. Профіль презентації об'єднує дані різних методів аналізу, таких як пошук по базах даних для білків, спектральної кластеризації, деконволюції за зарядовими станами (розрядження) і вирівнювання часу утримання і нормалізації.

Крім того, патентовані інформаційні канали з наукової розробки XPRESIDENT® v2.x дозволяють провести пряме визначення абсолютних значень рівнів MHC-, переважно HLA-рестрикованих пептидів на ракових та інших інфікованих тканинах. Стисло, загальне число клітин було розраховано з сумарного вмісту ДНК у зразку тканини, яку аналізують. Загальну кількість пептиду для TUMAP у зразку тканини вимірювали методом наноPX-MC/MC як співвідношення природного TUMAP і відомої кількості версії TUMAP із міченням ізотопом, так званим внутрішнім стандартом. Ефективність виділення TUMAP була визначена методом введення стандартних добавок комплексів пептид-MHC всіх вибраних TUMAP до тканинного лізату у найранішній можливій точці процедури виділення TUMAP і визначенням методом наноPX-MC/MC, після чого відбувалося закінчення процедури виділення пептидів. Загальне число клітин і загальна кількість пептиду були розраховані з результатів трьох паралельних вимірювань на кожний зразок тканини. Ефективності виділення конкретних пептидів розраховували як середнє 10 дослідів введення стандартних добавок, кожен у трьох паралельних вимірюваннях (див. Приклад 6 і Таблицю 11).

На додаток до надмірної презентації пептиду, була також проаналізована експресія iPNK вихідного гена. Дані для iPNK були отримані за методикою секвенування РНК (RNASeq) із нормальних тканин і ракових тканин (див. Приклад 2). Додатковим джерелом даних для нормальних тканин служила база даних експресії РНК, що є у вільному доступу, яка охоплює близько 3000 зразків нормальних тканин (Lonsdale, 2013). Пептиди, отримані з білків, які виявляють високі рівні експресії iPNK у раковій тканині, але дуже низькі або нульові рівні експресії у життєздатних здорових (нормальних) тканинах, були включені як переважні у предмет цього винаходу.

Предметом цього винаходу є пептиди для лікування раку та інших пухлин, переважно раку яєчника, які надмірно чи виключно презентують пептиди за цим винаходом. Ці пептиди, за даними мас-спектрометрії, презентуються природно молекулами HLA на зразках тканин первинного раку яєчника людини.

Багато вихідних генів/білків (які також визначаються як "повнорозмірний білок" або "базовий білок"), із яких отримані пептиди, як було показано, відзначаються високою надекспресією у клітинах раку у порівнянні з нормальними тканинами – "нормальні тканини" у контексті даного винаходу означає або клітини здорових яєчників, або клітини інших здорових тканин, що свідчить про високий ступінь зв'язку пухлин із вихідними генами (див. Приклад 2). Більш того, самі пептиди дуже надмірно презентуються на тканинах пухлини – "пухлинні тканини" у

контексті даного винаходу означає зразок від пацієнта, що страждає на рак яєчника, але не на нормальних тканинах (див. Приклад 1).

Зв'язані з HLA пептиди можуть розпізнаватися імунною системою, а саме Т-лімфоцитами. Т-клітини можуть руйнувати клітини, що презентують розпізнаний комплекс HLA/пептид, наприклад, клітини раку яєчника, що презентують отримані пептиди.

Було показано, що пептиди за цим винаходом здатні стимулювати відповідь Т-клітин і (або) надмірно презентуються, і, таким чином, можуть використовуватися для отримання антитіл і (або) ТКР, таких як розчинні ТКР, за цим винаходом (див. Приклад 3, Приклад 4). Більш того, пептиди, якщо вони утворюють комплекси з відповідними молекулами МНС, також можуть використовуватися для продукції антитіл і (або) ТКР, особливо рТКР за цим винаходом. Відповідні способи добре відомі фахівцю у цій галузі, і їх описи можна знайти також у відповідній літературі. Отже, пептиди за цим винаходом можуть використовуватись для генерації імунної відповіді організму пацієнта, завдяки чому клітини пухлини можуть бути зруйновані. Імунна відповідь організму пацієнта може індукуватися прямим введенням пацієнту описаних пептидів або відповідних прекурсорних речовин (наприклад, подовжених пептидів, білків або нуклеїнових кислот, які кодують ці пептиди), ідеально в комбінації з агентом, що підвищує імунну реакцію (тобто ад'ювантом). Можна очікувати, що імунна відповідь, що виникає в результаті такої терапевтичної вакцинації, є високо специфічною по відношенню до клітин пухлини, оскільки цільові пептиди за цим винаходом не є присутніми на нормальних тканинах у достатній кількості копій, що попереджає ризик небажаних аутоімунних реакцій проти нормальних клітин в організмі пацієнта.

Цей винахід також стосується Т-клітинних рецепторів (ТКР), що містять альфа-ланцюг і бета-ланцюг ("альфа/бета ТКР"). Предметом цього винаходу також є пептиди HAVCR1-001, здатні зв'язуватися з ТКР і антитілами, якщо вони презентуються молекулою МНС. Цей опис стосується також нуклеїнових кислот, векторів і клітин-хазяїв для експресії ТКР і пептидів за цим описом і способів їх використання.

Термін "Т-клітинний рецептор" (скорочено ТКР) означає гетеродимерну молекулу, що містить альфа-поліпептидний ланцюг (альфа-ланцюг) і бета-поліпептидний ланцюг (бета-ланцюг), де гетеродимерний рецептор здатний зв'язуватися з пептидним антигеном, що презентується молекулою HLA. Цей термін також охоплює так звані гамма/дельта ТКР.

В одному з втілень пропонується спосіб отримання ТКР, як описано у цьому документі, де згаданий спосіб включає культивування клітини-хазяїна, здатної експресувати ТКР за умов, прийнятних для сприяння експресії цих ТКР.

Цей винахід в іншому аспекті стосується способів за цим описом, де антиген навантажують на молекули МНС I або II класу, що експресуються на поверхні відповідної антиген-презентуючої клітини або штучної антиген-презентуючої клітини шляхом контакту достатньої кількості антигену з антиген-презентуючою клітиною або антиген навантажують на тетрамери МНС I або II класу шляхом тетрамеризації мономерних комплексів антиген/МНС I або II класу.

Альфа- і бета-ланцюги альфа/бета ТКР і гамма- і дельта-ланцюги гамма/дельта ТКР взагалі вважаються як такі, кожний із яких має два "домени", а саме варіабельні і константні домени. Варіабельний домен складається з послідовно розташованих варіабельного сегменту (V) і з'єднувального сегменту (J). Варіабельний домен може також включати лідерний сегмент (L). Бета- і дельта-ланцюги можуть також включати D-сегмент. Альфа- і бета- константні домени можуть також містити С-кінцеві трансмембранні (ТМ) домени, які заякорюють альфа- і бета-ланцюги на клітинній мембрані.

Що стосується гамма/дельта ТКР, термін "гамма-варіабельний домен ТКР" у тому вигляді, в якому він використовується тут, означає зчеплення сегменту гамма V ТКР (TRGV) без лідерного сегменту (L) і сегменту ТКР гамма J (TRGJ), а термін "константний домен ТКР гамма" означає позаклітинний сегмент TRGC або С-кінцеву усічену послідовність TRGC. Подібним чином, термін "дельта-варіабельний домен ТКР" означає зчеплення сегменту ТКР дельта V (TRGV) без лідерного сегменту (L) і сегменту ТКР дельта D/J (TRDD/TRDJ), а термін "константний домен ТКР дельта" означає позаклітинний сегмент TRDC або С-кінцеву усічену послідовність TRDC.

ТКР за цим описом переважно з'єднуються з комплексом пептид HAVCR1-001-молекула HLA зі спорідненістю (KD) приблизно 100 мкМ або менше, приблизно 50 мкМ або менше, приблизно 25 мкМ або менше, або приблизно 10 мкМ або менше. Більш переважними є високоафінні ТКР, які мають спорідненості приблизно 1 мкМ або менше, приблизно 100 нМ або менше, приблизно 50 нМ або менше, приблизно 25 нМ або менше. Приклади, що не мають обмежувального характеру, переважних діапазонів спорідненості для ТКР за цим винаходом включають від приблизно 1 нМ до приблизно 10 нМ, від приблизно 10 нМ до приблизно 20 нМ, від приблизно 20 нМ до приблизно 30 нМ, від приблизно 30 нМ до приблизно 40 нМ, від

приблизно 40 нМ до приблизно 50 нМ, від приблизно 50 нМ до приблизно 60 нМ, від приблизно 60 нМ до приблизно 70 нМ, від приблизно 70 нМ до приблизно 80 нМ, від приблизно 80 нМ до приблизно 90 нМ, від приблизно 90 нМ до приблизно 100 нМ.

В тому виді, в якому він використовується тут, у зв'язку з ТКР за цим винаходом, "специфічне зв'язування" та його граматичні варіанти використовуються для позначення ТКР, що має спорідненість (KD) для комплексу пептид HAVCR1-001-молекула HLA 100 мкМ або менше.

Альфа/бета гетеродимерні ТКР за цим винаходом можуть мати введені дисульфідні зв'язки між їх константними доменами. Переважними ТКР цього типу включають такі, що мають послідовність константних доменів TRAC і послідовність константних доменів TRBC1 або TRBC2, за винятком того, що Thr 48 послідовності TRAC і Ser 57 послідовності TRBC1 або TRBC2 заміщені залишками цистеїну, причому згадані цистеїни утворюють дисульфідний зв'язок між послідовністю константних доменів TRAC і послідовністю константних доменів TRBC1 або TRBC2 Т-клітинного рецептору.

З введенням згаданим вище міжланцюговим зв'язком або без нього, альфа/бета гетеродимерні ТКР за цим винаходом можуть мати послідовність константних доменів TRAC і послідовність константних доменів TRBC1 або TRBC2, а послідовність константних доменів TRAC і послідовність константних доменів TRBC1 або TRBC2 Т-клітинного рецептору можуть бути з'єднані природним дисульфідним зв'язком між Cys4 екзону 2 у TRAC і Cys2 екзону 2 у TRBC1 або TRBC2.

ТКР за цим описом можуть включати детектовану мітку, вибрану з групи, що складається з радіонукліду, флуорофору і біотину. ТКР за цим описом можуть бути кон'юговані з терапевтично активною речовиною, такою як радіонуклід, хіміотерапевтичний препарат або токсин.

У одному втіленні ТКР за цим винаходом, що має принаймні одну мутацію в альфа-ланцюгу і (або) має принаймні одну мутацію у бета-ланцюгу, має модифіковане глікозилювання у порівнянні з немутованим ТКР.

У одному втіленні ТКР, що містить принаймні одну мутацію в альфа-ланцюгу і (або) у бета-ланцюгу ТКР має спорідненість до і (або) напівперіод зв'язування з комплексом пептид HAVCR1-001-молекула HLA, які принаймні вдвічі вище таких для ТКР, що містить немутований альфа-ланцюг ТКР і (або) немутований бета-ланцюг ТКР. Підсилення афінності пухлинно-специфічних ТКР та її застосування ґрунтується на існуванні "вікна" для оптимальної афінності ТКР. Існування такого вікна базується на спостереженнях, що ТКР, специфічні до патогенів, рестрикованих за молекулами HLA-A2, мають значення KD, які, як правило, приблизно у 10 разів нижчі, якщо їх порівняти з ТКР, специфічних до "своїх" власних антигенів (аутоантигенів), рестрикованих за молекулами HLA-A2. Зараз відомо, що хоча пухлинні антигени мають потенціал ставати імуногенними, оскільки пухлини виникають із власних клітин індивідуума, тільки мutowані білки або білки зі зміненою трансляційною модифікацією будуть сприйматися імунною системою як чужорідні. Антигени, які мають підвищену активність або надмірно експресуються (так звані аутоантигени), зовсім необов'язково викликають функціональну імунну відповідь на пухлину. Т-клітини, що експресують ТКР, які є високореактивними по відношенню до цих антигенів, будуть піддаватися негативному відбору у тимусі у процесі, відомому як центральна толерантність, що означає, що залишаться лише Т-клітини з низькоафінними ТКР до аутоантигенів. Таким чином, афінність ТКР або їх варіантів за цим описом до HAVCR1-001 можна підвищити методами, добре відомими фахівцям у цій галузі.

Цей винахід також стосується способу ідентифікації і виділення ТКР відповідно до цього опису, причому згаданий спосіб включає інкубування МКПК, отриманих у HLA-A*02-негативних здорових донорів, із A2/HAVER1-001 мономерами, інкубування МКПК з тетрамер-фікоеритрином (ФЕ) і виділення високоавідних Т-клітин методом флуоресцентного сортування клітин на аналізаторі FACS Calibur.

Цей винахід також стосується способу ідентифікації і виділення ТКР відповідно до цього опису, де згаданий спосіб включає отримання трансгенної миші з цілими локусами генів людини ТКР $\alpha\beta$ (1,1 і 0,7 п. н.), Т-клітини якої експресують широкий спектр ТКР людини, які компенсують дефіцит ТКР у миші, імунізацію миші HAVCR1-001, інкубування МКПК, отриманих від трансгенної миші, з тетрамер-фікоеритрином (ФЕ) і виділення високоавідних Т-клітин методом флуоресцентного сортування клітин на аналізаторі FACS Calibur.

Згідно з одним аспектом винаходу, для отримання Т-клітин, що експресують ТКР за цим винаходом, нуклеїнові кислоти, які кодують ТКР-альфа і (або) ТКР-бета ланцюги за цим винаходом, клонують у вектори експресії, такі як гамма-ретровірус або лентівірус. Рекombінантні віруси отримують, а потім перевіряють на функціональність, таку як специфічність до антигену і функціональну авідність. Аліквоту кінцевого продукту після цього використовують для

трансдукції цільової популяції Т-клітин (як правило очищених від МКПК пацієнта), яку культивують перед введенням пацієнту.

У іншому аспекті, з метою отримання Т-клітин, які експресують ТКР за цим описом, синтезують РНК ТКР за методиками, відомими фахівцям у цій галузі, наприклад, використанням систем транскрипції *in vitro*. Синтезовані *in vitro* РНК ТКР потім вводять у первинні CD8⁺ Т-клітини, отримані від здорових донорів електропорацією для повторної експресії альфа- і (або) бета-ланцюгів ТКР, специфічних для пухлини.

З метою підвищення рівня експресії нуклеїнові кислоти, що кодують ТКР за цим описом, можна функційно зв'язати із сильними промоторами, такими як довгі кінцеві повтори ретровірусу (LTR), цитомегаловірусу (CMV), вірусу стовбурових клітин мишей (MSCV) U3, фосфогліцераткіназа (PGK), бета-актин, убіквітин і композиційний промотор мавпячого вірусу 40 (SV40)/CD43, фактор елонгації (EF)-1a і промотор вірусу некрозу селезінки (SFFV). У переважному втіленні промотор є гетерологічним по відношенню до нуклеїнової кислоти, що експресується.

На додаток до сильних промоторів, касети експресії ТКР за цим описом можуть містити додаткові елементи, які можуть посилити трансгенну експресію, включаючи центральний поліпуриновий тракт (сPPT), який сприяє ядерній транслокації лентівірусних конструкцій (Follenzi і співавт., 2000), посттранскрипційний регуляторний елемент вірусу гепатиту Вучук американських байбаків (wPRE), який підвищує рівень трансгенної експресії шляхом підвищення стабільності РНК (Zufferey і співавт., 1999).

Альфа- і бета-ланцюги ТКР за цим винаходом можуть кодуватися нуклеїновими кислотами, розташованими у різних векторах, або кодуватися полінуклеотидами, розташованими у одному і тому ж векторі.

Щоб досягти високого рівня поверхневої експресії ТКР, необхідно, щоб як альфа-, так і бета-ланцюги ТКР введеного ТКР транскрибувалися на високому рівні. Щоб досягти цього, альфа- і бета-ланцюги ТКР за цим описом можуть бути клоновані у біцистронні конструкції в одному векторі, які, як було показано, здатні подолати цю перешкоду. Використання ділянки внутрішньої посадки рибосоми вірусу (IRES) між альфа- і бета-ланцюгами ТКР приводить до координованої експресії обох ланцюгів, оскільки альфа- і бета-ланцюги ТКР утворюються з одного транскрипту, який розділяється на два білки в ході трансляції, забезпечуючи утворення рівних молярних співвідношень альфа- і бета-ланцюгів ТКР (Schmitt і співавт. 2009).

Нуклеїнові кислоти, що кодують ТКР за цим описом, можуть бути кодон-оптимізовані для підвищення рівня експресії клітиною-хазяїном. Надмірність генетичного коду дозволяє деяким кислотам кодуватися більш ніж одним кодоном, але певні кодони є менш "оптимальними" ніж інші внаслідок відносної наявності відповідних РНК, а також інших факторів (Gustafsson і співавт., 2004). Як було показано, модифікація послідовностей генів альфа- і бета-ланцюгів ТКР таким чином, щоб кожна амінокислота кодувалася оптимальним кодоном для експресії генів у ссавців, а також видалення мотивів нестабільності іРНК або прихованих сайтів сплайсингу, значно підвищує експресію генів альфа- і бета-ланцюгів ТКР (Scholten і співавт., 2006).

Крім того, порушення парування між введеними і ендегенними ланцюгами ТКР може привести до набуття таких видів специфічності, які становлять значний ризик для аутоімунності. Наприклад, утворення суміші димерів ТКР може знизити кількість молекул CD3, що доступні для утворення належним чином спарених комплексів ТКР, і у такий спосіб може значно зменшити функціональну авідність клітин, які експресують введені ТКР (Kuball і співавт., 2007).

Для зменшення порушень парування, С-кінцевий домен ланцюгів введеного ТКР за цим описом можна модифікувати, щоб підвищити взаємодію між ланцюгами, у той же час зменшити здатність введених ланцюгів утворювати пари з ендегенним ТКР. Ці підходи можуть включати заміну С-кінцевих доменів альфа- і бета-ланцюгів ТКР їх мишачими двійниками (наближений до мишачого С-кінцевий домен), утворюючи другий міжланцюговий дисульфідний зв'язок у С-кінцевому домені шляхом введення другого залишку цистеїну як у альфа-ланцюги ТКР, так і у бета-ланцюги ТКР введеного ТКР (цистеїнова модифікація); перестановка взаємодіючих залишків С-кінцевих доменів альфа- і бета-ланцюгів ТКР ("виступ-у-западину"); і злиття варіабельних доменів альфа- і бета-ланцюгів ТКР безпосередньо з CD3 ζ (злиття CD3 ζ). (Schmitt і співавт. 2009).

У одному втіленні клітина-хазяїн отримана методами генної інженерії з метою експресувати ТКР за цим описом. У переважних втіленнях клітина-хазяїн є Т-клітиною людини або попередником Т-клітини людини. У деяких втіленнях Т-клітина або попередник Т-клітини отримані від хворого на рак пацієнта. У інших втіленнях Т-клітина або попередник Т-клітини отримані від здорового донора. Клітини-хазяї за цим описом можуть бути алогенними або

аутологічними по відношенню до пацієнта, якого належить лікувати. У одному втіленні клітиною-хазяїном є гамма/дельта Т-клітина, трансформована для експресії альфа/бета ТКР.

"Фармацевтична композиція" є переважно композицією, прийнятною для введення людині у медичній установі. Переважно, фармацевтична композиція є стерильною і виробляється відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP).

Фармацевтичні композиції включають пептиди або у вільній формі, або у формі фармацевтично прийнятної солі (див. також вище). Термін "фармацевтично прийнятна сіль" в контексті цього винаходу означає похідну сполуку розкритих пептидів, в якій пептид модифікується шляхом створення кислоти чи основної солі речовини. Наприклад, кислі солі готуються з вільної основи (як правило, де нейтральна форма лікарського засобу має нейтральну $-NH_2$ -групу), за участю реакції з прийнятною кислотою. Прийнятні кислоти для приготування кислих солей включають органічні кислоти, такі, наприклад, як оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфокислота, етансульфокислота, п-толуолсульфокислота, саліцилова кислота і т. ін., а також неорганічні кислоти, наприклад, соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. ін. І навпаки, приготування основних солей кислотних компонентів, які можуть бути присутніми на пептиді, здійснюється з використанням фармацевтично прийнятної основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид амонію, гідроксид кальцію, триметиламін і тому подібні.

В особливо переважному втіленні фармацевтичні композиції містять пептиди у вигляді солей оцтової кислоти (ацетати), трифторацетатів або солей соляної кислоти (хлориди).

Переважно, лікарський засіб за цим винаходом є імунотерапевтичним засобом, таким як вакцина. Вона може вводитися безпосередньо пацієнту, в уражений орган або системно в/ш, в/м, п/ш, в/ч і в/в, або вноситися *ex vivo* у клітини, отримані від пацієнта, чи у клітинну лінію людини, котрі згодом вводяться пацієнту, або використовуватись *in vitro* для селекції субпопуляції з імунних клітин, які отримані від пацієнта і які потім знов вводяться йому. Якщо нуклеїнова кислота вводиться у клітини *in vitro*, тоді може бути корисним, щоби клітини були трансфектованими, щоби спільно експресувати імуностимулюючі цитокіни, наприклад, інтерлейкін-2. Пептид може бути, по суті, чистим, або поєднаним з імуностимулюючим ад'ювантом (див. нижче), чи використовуватись в комбінації з імуностимулюючими цитокінами, або вводиться з належною системою доставки, наприклад, ліпосомами. Пептиди також можуть бути кон'юговані з належним носієм, таким як гемоціанін фісурели (KLH) або маннан (див. патентну заявку WO 95/18145 та роботу (Longenecker et al., 1993)). Пептид також може бути міченим або бути злитим білком чи гібридною молекулою. Очікується, що пептиди, послідовності яких наведені у цьому винаході, стимулюють CD4 або CD8 Т-клітини. Проте стимуляція CD8Т-клітин є більш ефективною за умови сприяння з боку CD4 Т-хелперних клітин. Таким чином, для епітопів МНС І класу, які стимулюють CD8 Т-клітини, партнер по злиттю або сегменти гібридної молекули принагідно постачають епітопи, які стимулюють CD4-позитивні Т-клітини. CD4- і CD8-стимулюючі епітопи добре відомі фахівцям в цій галузі і включають епітопи, ідентифіковані в цьому винаході.

Згідно з одним аспектом винаходу, вакцина містить принаймні один пептид, який має амінокислотну послідовність від SEQ ID NO:1 до SEQ ID NO:640, і принаймні один додатковий пептид, переважно, від двох до 50, більш переважно, від двох до 25, ще більш переважно, від двох до 20, і найбільш переважно, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять, десять, одинадцять, дванадцять, тринадцять, чотирнадцять, п'ятнадцять, шістнадцять, сімнадцять або вісімнадцять пептидів. Пептид(и) може (можуть) бути виділений (виділені) з одного або більшої кількості специфічних ТАА і може (можуть) зв'язатися з молекулами МНС І класу.

Згідно з ще одним аспектом винаходу пропонується нуклеїнова кислота (наприклад, полінуклеотид), що кодує пептид чи його варіант за винаходом. Полінуклеотид може бути, наприклад, ДНК, кДНК, ПНК, СНК, РНК чи їх комбінацією, як одноланцюговою, так і (або) дволанцюговою, або природними чи стабілізованими формами полінуклеотидів, такими як, наприклад, полінуклеотиди з фосфоротіоатним скелетом; він може містити або не містити інтрони, за умови, що він кодує пептид. Звичайно, що тільки пептиди, що містять природно існуючі амінокислотні залишки, з'єднані природно існуючими пептидними зв'язками, можуть бути кодовані полінуклеотидом. Згідно з ще одним аспектом цього винаходу, пропонується вектор експресії, здатний експресувати поліпептид відповідно до винаходу.

Було розроблено багато способів зв'язування полінуклеотидів, особливо ДНК, з векторами, наприклад, за допомогою комплементарних липких кінців. Наприклад, можуть бути додані

комплементарні гомополімерні хвости до сегменту ДНК, щоб бути вставленими у вектор ДНК. Цей вектор і сегмент ДНК потім з'єднують водневим зв'язком між комплементарними гомополімерними хвостами з утворенням молекул рекомбінантної ДНК.

5 Синтетичні лінкери, що містять один або більше сайтів рестрикції, забезпечують альтернативний спосіб об'єднання фрагментів ДНК у вектори. Синтетичні лінкери, що містять різноманітні сайти впізнавання рестрикційних ендонуклеаз, комерційно доступні у декількох джерелах, включаючи компанію International Biotechnologies Inc., Нью Хейвен, Коннектикут, США.

10 У бажаному методі модифікації ДНК, що кодує поліпептид за винаходом, використовується полімеразна ланцюгова реакція, як це розкрито у роботі Saiki RK і співавт. (Saiki et al., 1988). Цей метод може використовуватися для введення цієї ДНК у відповідний вектор, наприклад, шляхом створення відповідних сайтів рестрикції, або його можна застосовувати для модифікації ДНК у інший прийнятний спосіб, відомий фахівцям у цій галузі. Якщо використовуються вірусні вектори, переважними є вектори на основі поксвірусу або аденовірусу.

15 Ця ДНК (або, у випадку ретровірусного вектора, РНК) може потім експресуватися у відповідному організмі-хазяїні, утворюючи поліпептид, що містить пептид або чи його варіант за винаходом. Таким чином, ДНК, яка кодує пептид чи його варіант за винаходом, може використовуватися відповідно до відомих методик, належним чином модифікованих виходячи з ідей, розкритих у цьому описі, для конструювання вектора експресії, який після цього використовується для трансформації відповідних клітин-хазяїв таким чином, щоб вони набули здатності експресувати і виробляти пептиди за винаходом. Ці методики включають такі, що розкриті, наприклад, у патентах США 4 440 859, 4 530 901, 4 582 800, 4 677 063, 4 678 751, 4 704 362, 4 710 463, 4 757 006, 4 766 075 і 4 810 648.

20 Ця ДНК (або, у випадку ретровірусного вектора, РНК), яка кодує поліпептид, що є предметом цього винаходу, може бути з'єднана з широким спектром інших послідовностей ДНК для введення у відповідну клітину-хазяїна. Ця супутня ДНК буде залежати від природи хазяїна, способу представлення ДНК хазяїну, і від того, необхідне утримання в епісомальній чи інтегрованій формі.

Зазвичай ДНК вставляється у вектор експресії, такий як плазміда, у належній орієнтації і коректній рамці зчитування для експресії. Якщо необхідно, ДНК може бути зв'язаною з 30 відповідними нуклеотидними послідовностями, що забезпечують координацію транскрипції і трансляції, що розпізнаються бажаним хазяїном, хоча такі контрольні елементи зазвичай містяться у векторі експресії. Вектор згодом вводиться хазяїну із використанням стандартних методик. Загалом, не всі хазяї трансформуються вектором. Отже, необхідно виділити трансформовані клітини-хазяї. Одна з методик виділення включає введення до складу вектора експресії такої послідовності ДНК із будь-якими необхідними контрольними елементами, яка кодує вибрану ознаку у трансформованій клітині, таку як резистентність до антибіотиків.

35 Як альтернатива, ген для такої вибраної ознаки може бути вбудованим в інший вектор, який використовується для спільної трансформації бажаної клітини-хазяїна.

40 Клітини-хазяї, які були трансформовані рекомбінантною РНК за винаходом, потім культивують протягом достатнього періоду часу у відповідних умовах, які відомі фахівцям в цій галузі з точки зору ідей, розкритих тут, з метою дати можливість експресувати поліпептид, який потім може бути виділений.

45 Фахівцям відомі багато експресійних систем, включаючи бактерії (наприклад, *E. coli* і *Bacillus subtilis*), дріжджі (наприклад, *Saccharomyces cerevisiae*), міцеліальні гриби (наприклад, *Aspergillus* spec.), клітини рослин, тварин і комах. Переважно, система може бути клітинами ссавців, таких як клітини CHO, які комерційно доступні від Американської колекції типових культур ATCC.

Типова векторна плазміда клітин ссавців для конститутивної експресії включає вірус CMV або промотор SV40 з відповідним поліаденільним хвостом poly(A)-tail і маркером 50 резистентності, таким є неоміцин. Одним із прикладів є pSVL, доступний від компанії Pharmacia, Піскатеуей, Нью-Джерсі, США. Прикладом вектора індукційної експресії у ссавців є pMSG, також доступний від компанії Pharmacia. Корисними є плазмідні вектори дріжджів pRS403-406 і pRS413-416, які доступні від компанії Stratagene Cloning Systems, Ла Джола, Каліфорнія 92037, США. Плазмідні pRS403, pRS404, pRS405 і pRS406 є дріжджовими інтегруючими плазмідами (YIp) і включають дріжджові селективні маркери HIS3, TRP1, LEU2 і URA3. Плазмідні pRS413- 55 416 є дріжджовими плазмідами з центромерами (Ycp). Вектори на базі промотору CMV (наприклад, від компанії Sigma-Aldrich) забезпечують тимчасову або стабільну експресію, цитоплазматичну експресію або секрецію і N-термінальне або C-термінальне мічення для різних комбінацій FLAG, 3xFLAG, c-тус або MAT. Ці злиті білки можна використовувати для

виявлення, очищення і аналізу рекомбінантного білка. Злиття з використанням двох міток забезпечує гнучкість під час виявлення.

Сильна регуляторна область промотора цитомегаловірусу (CMV) людини підвищує рівні конститутивної експресії білка у клітинах лінії COS до таких високих значень, як 1 мг/л. У разі не таких активних ліній клітин рівні білка зазвичай становлять ~0,1 мг/л. Присутність ділянки початку реплікації у фрагменті SV40 приводить до високих рівнів реплікації ДНК у пермісивних клітинах COS. Вектори CMV, наприклад, можуть містити рMB1 (похідне рBR322) ділянку початку реплікації у клітинах бактерій, ген бета-лактамази для вибору резистентності бактерій до ампіциліну, poly(A) гормону росту людини і ділянку початку реплікації f1. Вектори, що містять лідерну послідовність препротрипсину (PPT), можуть направляти секрецію злитих білків FLAG в культуральному середовищі на очищення антитіл проти FLAG, смол і планшетів. Інші вектори і експресійні системи також добре відомі у цій галузі для використанні у багатьох клітинах-хазяїнах.

В іншому втіленні два або більше пептидів або варіантів пептидів за винаходом кодуються і, отже, експресуються послідовно (подібно до конструкцій "вузли на мотузці"). При цьому пептиди або варіанти пептидів можуть бути зв'язані або злиті одне з одним фрагментами лінкерних амінокислотних послідовностей, такими, наприклад, як LLLLLL, або можуть зв'язатися без будь-яких додаткових пептидів між ними. Ці конструкції можуть також застосовуватися для терапії раку і можуть індукувати імунну відповідь за участі як молекул МНС I класу, так і МНС II класу

Цей винахід також стосується клітини-хазяїна, трансформованої полінуклеотидною векторною конструкцією за винаходом. Клітина-хазяїн може бути або прокаріотичною, або еукаріотичною. Бактеріальні клітини можуть бути переважно прокаріотичними клітинами-хазяїнами у деяких обставинах, а зазвичай це штам *E. coli*, такий як, наприклад, штам DH5 *E. coli*, доступний від компанії Bethesda Research Laboratories Inc., Бетесда, Меріленд, США, і RR1, доступний від Американської колекції типових культур ATCC, Роквіл, Меріленд, США (Номер ATCC 31343). Переважні еукаріотичні клітини-хазяї включають клітини дріжджів, комах і ссавців, переважно клітини хребетних, такі як лінії фібробластних клітин і клітин товстої кишки від мишей, пацюків, мавп або людини. Дріжджові клітини-хазяї включають YPH499, YPH500 і YPH501, які зазвичай доступні від компанії Stratagene Cloning Systems, Ла Джола, 92037, Каліфорнія, США. Переважні клітини-хазяї ссавців включають клітини яєчника китайського хом'яка (CHO), доступні як штам ATCC CCL61, клітини ембріонів швейцарської миші штаму NIH/3T3, доступні з колекції ATCC CRL 1658, клітини COS-1 з нирок мавп, доступні з колекції ATCC CRL 1650 і клітини 293 нирок ембріонів людини. Переважними клітинами комах є клітини Sf9, що можуть бути трансфектовані векторами експресії бациловірусу. Огляд публікацій щодо вибору відповідних клітин-хазяїв для експресії можна знайти, наприклад, у підручнику: Paulina Balbás and Argelia Lorence "Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols, " Part One, Second Edition, ISBN 978-1-58829-262-9, і інших літературних джерелах, відомих фахівцю у цій галузі.

Трансформація відповідних клітин-хазяїв за допомогою ДНК-конструкції за цим винаходом здійснюється добре відомими методами, вибір яких, як правило, залежить від типу вектора, що використовується. Щодо трансформації прокаріотичних клітин-хазяїв див., наприклад, Cohen і співавт. (Cohen et al., 1972) і (Green and Sambrook, 2012). Трансформація дріжджових клітин описана в роботі Sherman і співавт. (Sherman et al., 1986). Метод Beggs (Beggs, 1978) також є корисним. Щодо клітин хребетних, реагенти, придатні для трансфекції таких клітин, наприклад, фосфат кальцію і ДЕАЕ-декстран або ліпосомні препарати, доступні від компанії Stratagene Cloning Systems, або Life Technologies Inc., Гейтерсберг, Меріленд 20877, США. Електропорація також придатна для трансформації і (або) трансфекції клітин і відома в цій галузі як метод трансформації клітин дріжджів, клітин бактерій, клітин комах і клітин хребетних.

Успішно трансформовані клітини, наприклад, клітини, що містять ДНК-конструкцію за цим винаходом, можуть бути ідентифіковані добре відомими методами, такими як ПЛР. Альтернативно, присутність білка у супернатанті можна виявити за допомогою антитіл.

Зрозуміло, що певні клітини-хазяї за винаходом здатні синтезувати пептиди за винаходом, наприклад, клітини бактерій, дріжджів і комах. Проте в певних терапевтичних методах можуть використовуватися інші клітини-хазяї. Наприклад, антиген-презентуючі клітини, такі як дендритні клітини, можуть принагідно використовуватися, щоби експресувати пептиди за винаходом, які можуть бути навантажені на відповідні молекули МНС. Отже, цей винахід також стосується клітини-хазяїна, що містить нуклеїнову кислоту або вектор експресії за цим винаходом.

У переважному втіленні клітина-хазяїн є антиген-презентуючою клітиною, зокрема дендритною клітиною або антиген-презентуючою клітиною. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) США 29 квітня 2010 року схвалило

застосування АПК, навантажених рекомбінантним злитим білком, що містить простатичну кислоту фосфатазу (PAP), для лікування метастатичного HRPC (гормон-рефрактерного раку передміхурової залози), що протікає безсимптомно або з мінімально вираженими симптомами (сіпулейцел-Т) (Rini et al., 2006; Small et al., 2006).

5 Згідно з ще одним аспектом винаходу пропонується спосіб отримання пептиду або його варіанту, причому спосіб включає культивування клітини-хазяїна і виділення пептиду з клітини-хазяїна або її культурального середовища.

В іншому втіленні пептид, нуклеїнова кислота або вектор експресії за винаходом застосовуються у медицині. Наприклад, пептид або його варіант може бути приготований для
10 внутрішньовенного (в/в) введення, підшкірного (п/ш) введення, внутрішньошкірного (в/ш) введення, внутрішньочеревного (в/ч) введення, внутрішньом'язового (в/м) введення. Переважні способи введення пептиду – це п/ш, в/ш, в/ч, в/м і в/в. Переважними способами введення ДНК є в/ш, в/м, п/ш, в /ч і в/в. Можуть вводиться дози від 50 мкг до 1,5 мг, переважно від 125 мкг до 500 мкг пептиду або ДНК залежно від відповідного пептиду чи ДНК. Дози в цьому діапазоні
15 успішно використовувались в попередніх дослідженнях (Walter et al., 2012).

Полінуклеотид, що застосовується для активної вакцинації, може бути по суті чистим або включеним в належний вектор чи в систему доставки. Нуклеїнова кислота може бути, наприклад, ДНК, кДНК, ПНК, РНК чи їхньою комбінацією. Методи конструювання і введення такої нуклеїнової кислоти добре відомі фахівцям в цій галузі. Їх огляд наведений, наприклад, у
20 роботі Teufel і співавт. (Teufel et al., 2005). Полінуклеотидні вакцини легко приготувати, але механізм дії цих векторів у виникненні імунної відповіді повністю не з'ясований. Прийнятні векторні системи і системи доставки включають вірусну ДНК і (або) РНК, такі як системи на базі аденовірусу, вірусу коров'ячої віспи, ретровірусу, вірусу герпесу, аденоасоційованого вірусу або гібридів, що містять елементи більш ніж одного вірусу. Невірусні системи доставки включають
25 катіонні ліпіди та катіонні полімери, добре відомі в галузі засобів доставки ДНК. Також може використовуватись фізична доставка, наприклад, за допомогою "генної гармати". Пептид або пептиди, що кодуються нуклеїновою кислотою, може (можуть) бути злитим білком, наприклад, з епітопом, що стимулює Т-клітини щодо відповідних протилежних CDR, як відзначається вище.

Лікарський засіб за винаходом може також включати один або більше ад'ювантів. Ад'юванти є речовинами, які у неспецифічний спосіб підвищують або підсилюють імунну відповідь
30 (наприклад, імунну відповідь на антиген, яку опосередковують CD8-позитивні Т-клітини і Т-хелпери (ТН), і, отже, можуть вважатися корисними для використання у лікарському засобі за винаходом. Відповідні ад'юванти включають, але не обмежуються ними, 1018 ISS, солі алюмінію, AMPLIVAX®, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, флагелін чи ліганди
35 TLR5, які походять з флагеліну, ліганд FLT3, GM-CSF, IC30, IC31, іміквімод (ALDARA®), резиквімод, ImuFact IMP321, інтерлейкіни, такі як ІЛ-2, ІЛ-13, ІЛ-21, інтерферон-альфа чи -бета, або їхні пегільовані похідні, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, імуностимулюючі комплекси ISCOM, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, монофосфориловий ліпід А, монтанід IMS 1312, монтанід
40 ISA 206, монтанід ISA 50V, монтанід ISA-51, емульсії "вода у маслі" та "масло у воді", OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, векторну систему PepTel®, мікрочастинки на основі полілактиду когліколіду [PLG] та декстрану, талактоферин, SRL172, віросоми та інші вірусоподібні частинки, YF-17D, VEGF trap, R848, бета-глюкан, Pam3Cys, стимулон QS21 Aquila, який виділяється з сапоніну, мікобактеріальні екстракти та синтетичні імітатори стінок
45 бактеріальних клітин, а також інші патентовані ад'юванти, наприклад, Detox компанії Ribi, Quil чи Superfos. Переважними є такі ад'юванти, як ад'ювант Фрейнда або ГМ-КСФ. Декілька імунологічних ад'ювантів (наприклад, MF59), специфічних до дендритних клітин, та способи їх приготування були описані раніше (Allison and Krummel, 1995). Також можуть застосовуватися цитокіни. Окремі цитокіни були прямо співвіднесені з впливом на міграцію дендритних клітин до
50 лімфоїдних тканин (наприклад, TNF-), прискорюючи дозрівання дендритних клітин до ефективних антиген-презентуючих клітин для Т-лімфоцитів (наприклад, ГМ-КСФ, ІЛ-1 та ІЛ-4) (Патент США 5 849 589, конкретно включений в цей документ шляхом посилання в усій повноті) та діючи як імуноад'юванти (наприклад, ІЛ-12, ІЛ-15, ІЛ-23, ІЛ-7, ІФН-альфа, ІФН-бета) (Gabrilovich et al., 1996).

Також доповідалося про те, що імуностимулюючі CpG-олігонуклеотиди посилюють ефект
55 ад'ювантів у складі вакцин. Якщо не вдаватися у подробиці теорії, CpG-олігонуклеотиди діють шляхом активації природної (не здобутої) імунної системи за допомогою Toll-подібних рецепторів (TLR), переважно TLR9. Активация TLR9, ініційована CpG, посилює антиген-специфічні гуморальні та клітинні реакції на широкий спектр антигенів, включаючи пептидні чи білкові антигени, живі або знищені віруси, вакцини на основі дендритних клітин, аутологічні
60 клітинні вакцини та полісахаридні кон'югати як в профілактичних, так і в терапевтичних

вакцинах. Важливішим є те, що посилюється визрівання та диференціація дендритних клітин, що в результаті збільшує активацію TH1-клітин та інтенсивну генерацію цитотоксичних Т-лімфоцитів (ЦТЛ) навіть за відсутності підтримки з боку CD4 Т-клітин. Активація TH1, індукована стимуляцією TLR9, зберігається навіть у присутності вакцинних ад'ювантів, таких як галун чи неповний ад'ювант Фрейнда (IFA), котрі зазвичай сприяють активації TH2. CpG-олігонуклеотиди демонструють навіть більшу ад'ювантну активність, коли переводяться в лікарську форму або вводяться разом з іншими ад'ювантами чи в таких формах, як мікрочастинки, наночастинки, ліпідні емульсії або подібні композиції, особливо необхідні для індукування сильної відповіді, коли антиген відносно слабкий. Вони також прискорюють імунну відповідь та дозволяють зменшити дози антигену приблизно на два порядки в порівнянні з відповідями антитіл на вакцину в повній дозі без CpG, як спостерігалось в деяких експериментах (Krieg, 2006). У патенті США 6 406 705 B1 описується комбіноване застосування CpG-олігонуклеотидів, ад'ювантів, що не містять нуклеїнові кислоти, та антигену для індукування антиген-специфічної імунної відповіді. CpG TLR9-антагоністом є dSLIM (імуномодулятор із структурою типу дволанцюжкове стебло-петля) компанії Mologen (Берлін, Німеччина), котрий є переважним компонентом фармацевтичної композиції за цим винаходом. Також можуть використовуватись інші TLR-зв'язувальні молекули, наприклад, TLR 7, TLR 8 і (або) TLR 9, що зв'язуються з РНК.

Інші приклади прийнятих ад'ювантів включають, без обмежень, хімічно модифіковані CpG (наприклад, CpR, Idera), аналоги дЛПНК, такі як полі(I:C) та їхні похідні (наприклад, AmpliGen®, Hiltonol®, полі-(ICLC), полі(IC-R), полі(I:C12U), бактеріальні ДНК або РНК, відмінні від CpG, а також невеликі імунологічно активні молекули та антитіла, такі як циклофосфамід, сунітиніб, бевацизумаб, целебрекс, NCX-4016, сілденафіл, тадалафіл, варденафіл, сорафеніб, темозоломід, темзиролімум, XL-999, CP-547632, пазопаніб, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, анти-CTLA4, інші антитіла, націлені на ключові структури імунної системи (наприклад, анти-CD40-, анти-TGFβ-а, анти-TNFα-рецептори) та SC58175, які можуть діяти терапевтично і (або) як ад'юванти. Кількості та концентрації ад'ювантів та добавок, прийнятих в контексті цього винаходу, можуть бути легко визначені досвідченим фахівцем без зайвого експериментування.

Переважними ад'ювантами є анти-CD40-антитіла, іміквімод, резиквімод, GM-CSF, циклофосфамід, сунітиніб, бевацизумаб, інтерферон-альфа, CpG олігонуклеотиди та їх похідні, полі-(I:C) та її похідні, РНК, сілденафіл і композиції з твердих мікрочастинок з PLG або віросоми.

В переважному втіленні фармацевтичної композиції за винаходом ад'ювант вибирається з групи, що складається з колонієстимулюючих факторів, таких як Фактор стимулювання утворення колоній гранулоцитів-макрофагів (ГМ-КСФ, сарграмостим), циклофосфамід, іміквімод, резиквімод та інтерферон-альфа.

В переважному втіленні фармацевтичної композиції за винаходом ад'ювант вибирається з групи, що складається з колонієстимулюючих факторів, таких як Фактор стимулювання утворення колоній гранулоцитів-макрофагів (ГМ-КСФ, сарграмостим), циклофосфамід, іміквімод і резиквімод. У переважному втіленні фармацевтичної композиції за винаходом ад'ювантом є циклофосфамід, іміквімод чи резиквімод. Навіть більш переважними ад'ювантами є монтанід IMS 1312, монтанід ISA 206, монтанід ISA 50V, монтанід ISA-51, полі-ICLC (Hiltonol®) і моноклональні анти-CD40-антитіла або їх комбінація.

Ця композиція може застосовуватися для парентерального введення, наприклад, підшкірного, внутрішньошкірного, внутрішньом'язового або для перорального застосування. Для цього пептиди і необов'язково інші молекули розчиняють або суспендують у фармацевтично прийнятному, переважно водному носії. Крім того, композиція може містити допоміжні речовини, такі як буфери, зв'язувальні речовини, розпушувачі, розріджувачі, ароматизатори, антифрикційні речовини тощо. Пептиди можна також ввести разом із імуностимуляторами, такими як цитокіни. Великий перелік допоміжних речовин, які можна використовувати у такій композиції, можна знайти, наприклад, у посібнику A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe, 2000). Ця композиція може застосовуватися для попередження, профілактики і (або) лікування аденоматозних або ракових захворювань. Приклади фармацевтичних композицій наведені, наприклад, у EP2113253.

Важливо розуміти, що імунна відповідь, ініційована вакциною за винаходом, спрямована проти ракових клітин на різних стадіях клітинного циклу і на різних стадіях розвитку пухлини. Більш того, атака здійснюється на різні асоційовані з раковими пухлинами сигнальні шляхи. Це є перевагою над вакцинами, які направлені тільки на одну чи малу кількість мішеней, що може привести до легкої адаптації пухлини до атаки (уникання пухлиною). Більш того, не усі індивідуальні пухлини експресують одну й ту саму картину антигенів. Таким чином, комбінація декількох пухлино-асоційованих пептидів гарантує, що кожна окрема пухлина несе принаймні деякі з мішеней. Композиція була створена виходячи з того, що, як очікується, кожна пухлина

експресує декілька антигенів і охоплює декілька незалежних сигнальних шляхів, необхідних для росту і розвитку пухлини. Таки чином, вакцину може легко використовувати у "готовому для застосування" вигляді для більшої популяції пацієнтів. Це означає, що попередній відбір пацієнтів, що потребують лікування цією вакциною, можна обмежити типуванням за HLA, не потребує будь-якого додаткового дослідження біомаркерів експресії антигенів, але все ж забезпечується одночасна атака декількох мішеней у вигляді індукованої імунної відповіді, що є важливим для ефективності (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012).

Термін "каркас" в контексті цього винаходу означає молекулу, яка специфічно зв'язується з (наприклад, антигенною) детермінантою. В одному з втілень каркас здатний направляти об'єкт, до якого він приєднаний (наприклад, (другий) антиген-зв'язувальний елемент) до сайту-мішені, наприклад, до клітини конкретного виду пухлини або до стромы пухлини, що несе антигенну детермінанту (наприклад, комплекс пептид-МНС відповідно до цього підходу). В іншому втіленні каркас здатний активувати сигнальний шлях через його антиген-мішень, наприклад, антиген комплексу Т-клітинного рецептора. Каркаси включають, але не обмежуються ними, антитіла і їх фрагменти, антиген-зв'язувальні доменні антитіл, що містять варіабельну ділянку важкого ланцюга антитіла і варіабельну ділянку легкого ланцюга антитіла, зв'язувальні білки, що містять принаймні один модуль анкіринового повтору і однодоменні антиген-зв'язувальні (SDAB) молекули, аптамери, (розчинні) ТКР і (модифіковані) клітини, такі як алогенні або аутологічні Т-клітини. Щоб оцінити, чи буде молекула каркасом, що зв'язується з мішенню, можна провести аналіз зв'язування.

"Специфічне" зв'язування означає, що каркас зв'язує досліджуваний комплекс пептид-МНС краще ніж інші природно існуючі комплекси пептид-МНС до такої міри, що каркас, споряджений активною молекулою, яка здатна знищувати клітину, що несе конкретну мішень, не здатний знищувати іншу клітину без конкретної мішені, але таку, що презентує інший(-і) комплекс(-и) пептид-МНС. Зв'язування з іншими комплексами пептид-МНС не має значення, якщо пептид, що бере участь у перехресній реакції, не зустрічається в природі, тобто не отриманий із пептидому HLA. Тести для оцінки знищення клітин-мішеней добре відомі фахівцям в цій галузі. Їх потрібно виконувати з використанням клітин-мішеней (первинних клітинних культур або клітинних ліній) із незміненою презентацією пептидів молекулами МНС, або клітин, навантажених пептидами, у такий спосіб, щоб були досягнуті природні рівні комплексів пептид-МНС.

Кожний каркас містить мітку, яка забезпечує можливість виявлення зв'язаного каркаса шляхом визначення присутності або відсутності сигналу, який генерує мітка. Наприклад, каркас може бути міченим флуоресцентним барвником або іншою застосовною маркерною молекулою клітини. Такі маркерні молекули добре відомі в цій галузі. Наприклад, флуоресцентне мічення, наприклад, флуоресцентним барвником, може забезпечити візуалізацію зв'язаного аптамеру за допомогою флуоресценції або лазерної сканувальної мікроскопії або проточної цитометрії.

Кожний каркас може бути кон'югованим із другою активною молекулою, такою як, наприклад, ІЛ-21, антитіло проти CD3, антитіло проти CD28.

Додаткову інформацію про поліпептидні каркаси див., наприклад, у розділі "Передумова створення винаходу" у заявці WO 2014/071978A1 і у посиланнях, наведених в ній.

Цей винахід також стосується аптамерів. Аптамери (див., наприклад, WO 2014/191359 і посилання, наведені в цій роботі) є молекулами коротких одноланцюгових нуклеїнових кислот, які можуть складатися у певні тримірні структури і розпізнавати специфічні структури-мішені. Вони, очевидно, є прийнятними альтернативами для розробки таргетної терапії. Було показано, що аптамери селективно зв'язуються з багатьма складними мішенями з високою афінністю і специфічністю.

Аптамери, що розпізнають розташовані на поверхні молекули, були ідентифіковані у минулому десятиріччі і забезпечують засоби для розробки діагностичних і терапевтичних підходів. Оскільки було показано, що аптамери майже не проявляють жодної токсичності і імуногенності, вони є перспективними кандидатами у речовини для біомедичних застосувань. Справді, аптамери, наприклад, такі, що розпізнають простат-специфічні мембранні антигени, були успішно застосовані для таргетної терапії, і було показано, що вони виявляють ці функції в трансплантатних моделях *in vivo*. Більш того, були ідентифіковані аптамери, які розпізнають конкретні лінії пухлинних клітин.

Можуть бути вибрані аптамери ДНК, що проявляють розпізнавальні властивості широкого спектру по відношенню до різних ракових клітин, особливо до таких, що отримані з солідних пухлин, у той час як непухлинногенні і первинні здорові клітини ними не розпізнаються. Якщо ідентифіковані аптамери розпізнають не тільки підтип конкретної пухлини, але скоріше

взаємодіють з рядом пухлин, це надає аптамерам властивість бути застосовними в якості так званих діагностичних і терапевтичних засобів широкого спектру.

Далі, дослідження зв'язувальних властивостей по відношенню до клітин методом проточної цитометрії показало, що аптамери виявляють дуже добру позірну афінність, яка знаходиться у наномольному діапазоні.

Аптамери можуть використовуватися для діагностичних і терапевтичних цілей. Далі, можна показати, що деякі аптамери поглинаються пухлинними клітинами і таким чином можуть використовуватися як молекулярні носії для цілеспрямованої доставки протиракових препаратів, таких як міРНК, у пухлинні клітини.

Аптамери можуть бути вибрані проти складних мішеней, таких як клітини і тканини і комплекси пептидів, що включають, переважно що складаються з послідовності відповідно до будь якої послідовності від SEQ ID NO 1 до SEQ ID NO 640 за цим винаходом із молекулою МНС з використанням методики SELEX (Систематична еволюція лігандів шляхом експоненційного збагачення).

Пептиди за цим винаходом можуть використовуватися для продукції і розробки антитіл, специфічних до комплексів МНС/пептид. Вони можуть застосовуватися для лікування, націлюючи токсини або радіоактивні речовини на хворі тканини. Іншим використанням цих антитіл може бути націлювання радіонуклідів на хворі тканини з метою формування зображень, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ). Таке використання може виявляти невеликі метастази або визначати розмір і точну локалізацію хворих тканин.

Таким чином, в ще одному аспекті цей винахід стосується способу отримання рекомбінантного антитіла, яке специфічно зв'язується з головним комплексом гістосумісності (МНС) людини I або II класу, який входить до складу комплексу з антигенами, обмеженими за HLA, причому спосіб включає: імунізацію клітинами ссавців нелюдського походження, отриманих методами генної інженерії, що експресують згаданий головний комплекс гістосумісності (МНС) людини I або II класу із розчинною формою молекули МНС I або II класу, яка входить до складу комплексу зі згаданими антигенами, обмеженими за HLA; виділення молекул іРНК із клітин згаданих ссавців нелюдського походження, що продукують антитіла; отримання бібліотеки фагового дисплея, що містить фаги, які експонують молекули білка, який кодується згаданими молекулами іРНК; і виділення принаймні одного фага із згаданої бібліотеки фагового дисплея, причому згаданий принаймні один фаг експонує згадане антитіло, що специфічно зв'язується із згаданим головним комплексом гістосумісності (МНС) людини I або II класу, який входить до складу комплексу із згаданим антигеном, обмеженим за HLA.

У ще одному аспекті цей винахід стосується антитіла, яке специфічно зв'язується з головним комплексом гістосумісності (МНС) людини I або II класу, який входить до складу комплексу з антигенами, рестрикованими за HLA, в якому антитіло переважно є поліклональним антитілом, моноклональним антитілом, біспецифічним антитілом і (або) хімерним антитілом.

Відповідні способи отримання таких антитіл і одноланцюгових головних комплексів гістосумісності (МНС) I класу, а також інших інструментів отримання цих антитіл розкриті в заявках WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752 і статтях (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkbeg et al., 2003), які для цілей цього винаходу всі у прямій формі включені в цей документ шляхом посилання в усій повноті.

Переважно, антитіло зв'язується з спорідненістю на рівні нижче 20 наномолів, переважно нижче 10 наномолів, у комплекс, який також вважається "специфічним" у контексті цього винаходу.

Цей винахід також стосується пептиду, що містить послідовність, вибрану з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або їхній варіант, який принаймні на 88 % є гомологічним (переважно ідентичним) послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або їхнього варіанту, що викликає перехресну реакцію Т-клітин із зазначеним пептидом, де зазначений пептид не є базовим повнорозмірним поліпептидом.

Цей винахід також стосується пептиду, що містить послідовність, вибрану з групи послідовностей від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або їхній варіант, який принаймні на 88 % є гомологічним (переважно ідентичним) послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640, де зазначений пептид або його варіант має загальну довжину між 8 і 100, переважно між 8 і 30 і найбільш переважно між 8 і 14 амінокислот.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, які здатні зв'язуватись з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згадані пептиди складаються або по суті складаються з амінокислотної послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згаданий пептид є (хімічно) модифікованим і (або) включає непептидні зв'язки.

Цей винахід також стосується пептидів за цим винаходом, де згаданий пептид є частиною злитого білка, зокрема злитим із N-термінальними амінокислотами HLA-DR антиген-асоційованого інваріантного ланцюга (Ii), або де пептид є злитим із антитілом (або вбудованим в антитіло), наприклад, із антитілом, що є специфічним до дендритних клітин.

Цей винахід також стосується нуклеїнової кислоти, що кодує пептиди за цим винаходом за умови, що пептид не є повністю (цілковито) людським білком.

Цей винахід також стосується нуклеїнової кислоти за цим винаходом, яка являє собою ДНК, кДНК, ПНК, РНК чи їх комбінацію.

Цей винахід також стосується вектора експресії, що здатний експресувати нуклеїнову кислоту за цим винаходом.

Цей винахід також стосується пептиду за цим винаходом, нуклеїнової кислоти за цим винаходом або вектора експресії за цим винаходом для застосування в медицині, зокрема в лікуванні раку яєчника.

Цей винахід також стосується клітини-хазяїна, що містить нуклеїнову кислоту за цим винаходом або вектор експресії за цим винаходом.

Цей винахід також стосується клітини-хазяїна за цим винаходом, яка є антиген-презентуючою клітиною, і переважно дендритною клітиною.

Цей винахід також стосується способу отримання пептиду за цим винаходом, причому спосіб включає культивування клітини-хазяїна за цим винаходом і виділення пептиду зі згаданого клітини-хазяїна або її культурального середовища.

Цей винахід також стосується способу за цим винаходом, де антиген навантажують на молекули МНС I або II класу, що експресуються на поверхні відповідної антиген-презентуючої клітини шляхом контакту достатньої кількості антигену з антиген-презентуючою клітиною.

Цей винахід також стосується способу за цим винаходом, де антиген-презентуюча клітина містить вектор експресії, здатний експресувати згаданий пептид, що містить послідовність від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або згаданий варіант амінокислотної послідовності.

Цей винахід також стосується активованих Т-клітин, отриманих згідно способу за цим винаходом, де згадані Т-клітини селективно розпізнають клітину, яка експресує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за цим винаходом.

Цей винахід також стосується способу знищення клітин-мішеней в організмі пацієнта, клітини-мішені якого аберадно експресують поліпептид, що містить будь-яку амінокислотну послідовність за цим винаходом, причому спосіб включає введення в організм пацієнта ефективної кількості Т-клітин за цим винаходом.

Цей винахід також стосується застосування будь-якого пептиду, що описаний тут, нуклеїнової кислоти за цим винаходом, вектора експресії за цим винаходом, клітини за цим винаходом, або активованого цитотоксичного Т-лімфоцита за цим винаходом, як лікарського засобу або в процесі виробництва лікарського засобу. Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де лікарський засіб виявляє протиракову активність.

Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де лікарський засіб являє собою вакцину. Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де лікарський засіб виявляє протиракову активність.

Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де згадані ракові клітини є клітинами раку яєчника або клітинами інших солідних або гематологічних пухлин, таких як недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, рак нирки, рак головного мозку, рак товстої або прямої кишки, рак шлунка, рак печінки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, лейкоз, рак молочної залози, карцинома з клітин Меркеля, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків...

Цей винахід також стосується конкретних маркерних білків і біомаркерів на основі пептидів за цим винаходом, які у цьому документі іменуватимуться як "мішені", які можуть використовуватися в діагностиці і (або) визначенні прогнозу перебігу раку яєчника. Цей винахід також стосується застосування цих нових мішеней для лікування раку.

Термін "антитіло" або "антитіла" використовується в тут у широкому сенсі і включає як поліклональні, так і моноклональні антитіла. На додаток до інтактних або "повнорозмірних" молекул імуноглобуліну, до терміну "антитіла" також входять фрагменти (наприклад, фрагменти CDR, Fv, Fab і Fc) або полімери цих молекул імуноглобуліну і гуманізовані версії молекул імуноглобуліну, за умови, що вони виявляють будь-які з бажаних властивостей (наприклад, специфічне зв'язування (полі)пептидного маркера раку яєчника, доставка токсину до клітини

раку яєчника, що експресує ген-маркер раку легенів на підвищеному рівні, і (або) інгібування активності поліпептидного маркера раку яєчника) відповідно до цього винаходу.

За найменшої можливості антитіла за винаходом слід закуповувати у комерційних підприємств. Антитіла за винаходом можуть бути отримані з використанням добре відомих методів. Кваліфікований фахівець зрозуміє, що для отримання антитіл за винаходом можуть бути використані як повнорозмірні поліпептидні маркери раку яєчника, так і їх фрагменти. Поліпептид, який буде використовуватися для отримання антитіл за винаходом, може бути повністю чи частково очищеним компонентом природного джерела або може бути отриманий за допомогою технології рекомбінантних ДНК.

Наприклад, кДНК, що кодує пептид за цим винаходом, такий як пептид з послідовністю від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640 або його варіант чи фрагмент, може експресуватися в прокаріотичних клітинах (наприклад, бактерій) або еукаріотичних клітинах (наприклад, клітинах дріжджів, комах або ссавців), після чого рекомбінантний білок можна очистити і використати для отримання препарату моноклональних або поліклональних антитіл, які специфічно зв'язують поліпептидний маркер раку яєчника, що був використаний для отримання антитіл за цим винаходом.

Фахівцю в цій галузі відомо, що отримання двох або більше різних комплектів моноклональних або поліклональних антитіл максимально збільшує ймовірність отримання антитіла, що буде мати специфічність та афінність, необхідні для використання за призначенням (наприклад, для ELISA, імуногістохімічних методів, візуалізації *in vivo*, лікування імунотоксинами). Антитіла досліджують на бажану активність добре відомими методами, відповідно до цілей, у яких мають використовуватися антитіла (наприклад, ELISA, імуногістохімічні методи, імунотерапія тощо; додаткові відомості щодо отримання і перевірки антитіл див., наприклад, Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014)). Наприклад, антитіла можуть бути досліджені методами ELISA, Вестерн-блотингу, імуногістохімічним забарвлюванням фіксованих формаліном зрізів ракової тканини або заморожених зрізів тканини. Після попередніх досліджень *in vitro* антитіла, які мають використовуватися для терапевтичних цілей або для діагностики *in vivo*, досліджують з використанням відомих методів клінічного дослідження.

Термін "моноклональне антитіло" в тому виді, в якому він використовується тут, означає антитіло, отримане із по суті гомогенної популяції антитіл, тобто індивідуальні антитіла, що складають популяцію, є ідентичними, за винятком мутантних форм, що спостерігаються в природі, які можуть бути присутніми в незначній кількості. Моноклональні антитіла за цим патентом конкретно включають "химерні" антитіла, у яких частина важкого і (або) легкого ланцюга ідентична або гомологічна відповідним послідовностям в антитілах, отриманих із окремого виду, або які належать до окремого класу чи підкласу антитіл, в той час як решта ланцюга (ланцюгів) ідентична або гомологічна відповідним послідовностям в антитілах, отриманих із іншого виду або які належать до іншого класу чи підкласу антитіл, а також фрагментів таких антитіл, за умови, що вони виявляють бажану антагоністичну активність (Пат. США 4 816 567, включений в цей документ шляхом посилання в усій повноті).

Моноклональні антитіла за винаходом можуть бути отримані гібридомними технологіями. У гібридомних технологіях мишу або іншу прийнятну тварину-хазяїна, як правило, імунізують імунізуючим агентом для створення лімфоцитів, які продукують або здатні продукувати антитіла, які специфічно зв'язуються з імунізуючим агентом. Альтернативно, лімфоцити можуть бути імунізовані *in vitro*.

Моноклональні антитіла можуть також бути створені технологіями рекомбінантних ДНК, такими як описані в патенті США 4 816 567. ДНК, що кодує моноклональні антитіла за винаходом, можна легко виділити і секвенувати з використанням традиційних методик (наприклад, використовуючи олігонуклеотидні зонди, здатні специфічно зв'язуватися з генами, що кодують важкі та легкі ланцюги антитіл миші).

Методи *In vitro* також придатні для створення одновалентних антитіл. Розщеплення антитіл з метою отримання їх фрагментів, зокрема, Fab-фрагментів, можна провести з використанням стандартних методик, відомих у галузі. Наприклад, розщеплення можна виконати за допомогою папаїну. Приклади розщеплення за допомогою папаїну описані у заявці WO 94/29348 і в патенті США 4 342 566. При розщепленні антитіл за допомогою папаїну, як правило, утворюються два ідентичних антиген-зв'язувальних фрагменти, які зветься Fab-фрагментами, кожний з одним антиген-зв'язувальним сайтом, і залишковим Fc фрагментом. Обробка пепсином дає фрагмент F(ab')₂ і фрагмент pFc'.

Фрагменти антитіл, чи то з'єднані з іншими послідовностями, чи ні, можуть також включати вставки, делеції, заміни або інші вибрані модифікації окремих частин або амінокислотних

залишків за умови, що активність фрагмента не є значно зміненою або пошкодженою у порівнянні з немодифікованим антитілом або фрагментом антитіла. Ці модифікації можуть надати деякі додаткові властивості, такі як видалити/додати амінокислоти, що здатні до дисульфідного зв'язування, підвищити біологічну довговічність, змінити секреторні властивості тощо. У будь-якому випадку, фрагмент антитіла має виявляти біологічну активність, таку як зв'язувальна активність, регулювання зв'язування у зв'язувальному домені тощо. Функціональні або активні центри антитіла можуть бути ідентифіковані шляхом мутагенезу конкретної ділянки білка, який супроводжується експресією і перевіркою експресованого поліпептиду. Такі методи є цілком очевидними для фахівця у цій галузі і можуть включати сайт-специфічний мутагенез нуклеїнової кислоти, що кодує фрагмент антитіла.

Антитіла за винаходом можуть додатково включати гуманізовані антитіла або людські антитіла. Гуманізованими формами антитіл нелюдського походження (наприклад, мишачі) є химерні імуноглобуліни, ланцюги імуноглобулінів або їх фрагменти (такі як Fv, Fab, Fab' та інші антиген-зв'язувальні послідовності антитіл), які містять мінімальну послідовність, отриману з імуноглобуліну нелюдського походження. Гуманізовані антитіла включають імуноглобуліни людини (антитіло-реципієнт), в яких залишки від комплементарної детермінантної групи (CDR) реципієнта заміщені залишками від CDR нелюдського походження (антитіло-донор), такого як від миші, пацюка або кроля, що має бажану специфічність, афінність і зв'язувальну здатність. У деяких випадках Fv каркасні (FR) залишки імуноглобуліну людини є заміщеними відповідними залишками нелюдського походження. Гуманізовані антитіла можуть включати залишки, які не були виявлені ні в антитілі-реципієнті, ні в імпортованих CDR або послідовностях каркаса. Як правило, гуманізоване антитіло буде містити по суті всі з принаймні одного, а зазвичай двох варіабельних доменів, в яких всі або по суті всі із ділянок CDR відповідають ділянкам імуноглобуліну нелюдського походження і всі або по суті всі із ділянок FR є ділянками консенсусної послідовності імуноглобуліну людини. Оптимально, якщо гуманізоване антитіло містить також принаймні частину константної ділянки імуноглобуліну (Fc), зазвичай ділянку імуноглобуліну людини.

Методи гуманізації нелюдських антитіл добре відомі фахівцю у цій галузі. Загалом, гуманізоване антитіло має один або більше амінокислотних залишків, введених в нього з джерела, яке є нелюдського походження. Ці амінокислотні залишки нелюдського походження часто називають "імпортними" залишками, які зазвичай беруть із "імпортного" варіабельного домену. Гуманізацію можна по суті провести шляхом заміщення CDR або послідовностей CDR гризунів відповідними послідовностями людського антитіла. Відповідно, такі "гуманізовані" антитіла є химерними антитілами (патент США 4 816 567), в яких суттєво менша частина ніж інтактний варіабельний домен людини була заміщена відповідною послідовністю біологічних видів, відмінних від людини. На практиці гуманізовані антитіла є зазвичай людськими антитілами, в яких деякі залишки CDR і, можливо, залишки FR є заміщеними залишками з аналогічних сайтів антитіл гризунів.

Можуть використовуватися трансгенні тварини (наприклад, миші), які після імунізації набувають здатність продукувати повний спектр людських антитіл в умовах відсутності виробки ендогенного імуноглобуліну. Наприклад, було описано, що гомозиготна делеція гена, що кодує ділянку з'єднання важких ланцюгів антитіла, у химерних клітин і лінії клітин зародків мутантних мишей приводить до повного інгібування виробки ендогенних антитіл. Перенесення генної матриці імуноглобуліну клітин зародків людини у лінію клітин зародків мутантних мишей приводить до виробки людських антитіл після антигенної стимуляції. Людські антитіла можуть також бути виділені методом фагового дисплея з комбінаторної бібліотеки.

Антитіла за винаходом переважно вводять суб'єкту у фармацевтично прийнятному носіїві. Як правило, для надання фармацевтичній композиції ізотонічності використовують відповідну кількість фармацевтично прийнятної солі. Приклади фармацевтично прийнятного носія включають фізіологічний розчин, розчин Рінгера і розчин глюкози. рН розчину переважно має становити приблизно від 5 до 8, і більш переважно приблизно від 7 до 7,5. Додатково пропонуються носії, що включають препарати з тривалим вивільненням, такі як напівпроникні матриці твердих гідрофобних полімерів, які містять антитіла, причому ці матриці мають вигляд сформованих предметів, наприклад, плівок, ліпосом або мікрочастинок. Фахівцю в цій галузі зрозуміло, що певні носії можуть бути більш переважними, залежно від, наприклад, способу введення і концентрації антитіла, що вводиться.

Антитіла можна вводити суб'єкту, пацієнту або в клітину шляхом ін'єкції (наприклад, внутрішньовенної, внутрішньочеревної, підшкірної, внутрішньом'язової) або іншими методами, такими як інфузія, яка гарантує їх доставку у кровотік у ефективній формі. Антитіла можуть також бути введені внутрішньопухлинним або перитуморальним шляхом з метою отримати

місцевий, а також системний терапевтичний ефект. Кращими є місцеве або внутрішньовенне введення.

Ефективні дози і режими дозування для введення антитіл можна визначити емпіричним шляхом, такі визначення знайомі фахівцю в цій галузі. Фахівцю в цій галузі зрозуміло, що дози антитіл, які необхідно вводити, залежать, наприклад, від суб'єкта, який отримує антитіла, шляху введення, конкретного типу використовуваних антитіл та інших лікарських препаратів, які вводяться. Типова щоденна доза при застосуванні антитіл як монотерапії може становити від приблизно 1 мкг/кг до 100 мг/кг маси тіла або більше на добу, залежно від вищезгаданих факторів. Після введення антитіл, переважно з метою лікування раку яєчника, ефективність терапевтичної дії антитіл можна оцінити різними способами, відомими фахівцю в цій галузі. Наприклад, розмір, кількість і (або) розповсюдження раку в організмі суб'єкта, що отримує лікування, можна контролювати за допомогою стандартних методик візуалізації пухлин. Введене з терапевтичними цілями антитіло, яке затримує ріст пухлини, приводить до скорочення пухлини і (або) запобігає розвитку нових пухлин у порівнянні з перебігом захворювання, який би спостерігався за відсутності введення антитіла, є ефективним антитілом для лікування гліобластоми.

У ще одному аспекті цей винахід стосується способу отримання розчинного Т-клітинного рецептора (pTKR), що розпізнає конкретний комплекс пептиду і МНС. Такі розчинні Т-клітинні рецептори можуть бути отримані зі специфічних клонів Т-клітин, і їх спорідненість можна підвищити мутагенезом, націленим на комплементарні детермінантні групи. З метою вибору Т-клітинних рецепторів може використовуватися метод фагового дисплея (Заявка США 20100113300, (Liddy et al., 2012)). З метою стабілізації Т-клітинних рецепторів у процесі фагового дисплея і у разі застосування як лікарського препарату альфа- і бета-ланцюги можуть буди зв'язані, наприклад ненативними дисульфідними зв'язками або іншими ковалентними зв'язками (одноланцюговий Т-клітинний рецептор) або доменами димеризації (Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999). Т-клітинний рецептор може бути зв'язаний з токсинами, лікарськими препаратами, цитокінами (див., наприклад, заявку США 2013/0115191), доменами, що залучають ефекторні клітини, такі як домени антитіл проти CD3 тощо, щоб виконувати конкретні функції на клітинах-мішенях. Більш того, він може експресуватися у Т-клітинах, що використовуються для адоптивного переносу. Додаткову інформацію можна знайти у заявках WO 2004/033685A1 і WO 2004/074322A1. Комбінація pTKR описана у заявці WO 2012/056407A1. Інші способи отримання розкриті у заявці WO 2013/057586A1.

Крім того, пептиди і (або) TKR, або антитіла, або інші зв'язувальні молекули за цим винаходом можуть використовуватися для підтвердження діагнозу "рак", поставленому патоморфологом на основі дослідження біоптату.

Ці антитіла або TKR можуть використовуватися також для діагностики *in vivo*. Зазвичай антитіла мітять радіонуклідами (такими як ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^3H , ^{32}P або ^{35}S), щоб пухлину можна було локалізувати, використовуючи імуноскінтіграфію. В одному з втілень антитіла або їх фрагменти зв'язуються з зовнішньоклітинними доменами двох або більше таких мішеней білка, вибраного з групи, що складається з вищезгаданих білків, із константою зв'язування (K_d) меншою ніж 1×10 мкМ.

Антитіла для діагностичного застосування можна мітити зондами, що підходять для виявлення різними методами візуалізації. Методи виявлення зондів включають, але не обмежуються ними, флуоресценцію, світлову, конфокальну і електронну мікроскопію, магнітно-резонансну візуалізацію і спектроскопію, флуороскопію, комп'ютерну томографію та позитронну емісійну томографію. Відповідні зонди включають, але не обмежуються ними, флуоресцеїн, родамін, еозин та інші флуорофори, радіоізотопи, золото, гадоліній та інші лантаноїди, парамагнітне залізо, фтор-18 та інші радіонукліди, що випромінюють позитрони. Крім цього, зонди можуть бути бі- або багатофункціональними і виявлятися більш ніж одним із зазначених методів. Ці антитіла можуть бути безпосередньо або опосередковано мічені вищезгаданими зондами. Прикріплення зондів до антитіл включає ковалентне зв'язування зонда, включення зонда в антитіло і ковалентне прикріплення хелатуючої сполуки для зв'язування зонда, серед інших методів, добре відомих фахівцю у цій галузі. У разі імуногістохімічних методів зразок хворої тканини може бути свіжим чи замороженим або може бути залитим у парафін і фіксованим за допомогою консерванту, такого як формалін. Фіксовані або залиті зразки зрізів тканин приводять у контакт із міченим первинним антитілом і вторинним антитілом, де антитіло використовується для виявлення експресії цих білків *in situ*.

Згідно з іншим аспектом цього винаходу пропонується спосіб отримання активованих Т-клітин *in vitro*, причому спосіб включає контактування *in vitro* Т-клітин із навантаженими антигеном молекулами МНС, що експресуються на поверхні відповідної антиген-презентуючої

клітини протягом періоду часу, достатнього для активації Т-клітини шляхом набуття нею специфічності до антигену, де згаданий антиген є пептидом за винаходом. Переважно з антиген-презентуючою клітиною використовують достатню кількість антигену.

5 Переважно клітина ссавців не має пептидного транспортера ТАР чи має його знижений рівень або знижену функціональну активність. Відповідні клітини з дефіцитом пептидного транспортера ТАР включають клітини Т2, RMA-S і клітини дріждіофіли. ТАР є транспортером, асоційованим із процесингом антигену.

Лінія людських клітин з недостатністю Т2, на які завантажуються пептиди, доступна для придбання у Американській колекції типових культур ATCC за адресою 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, США, номер за каталогом CRL 1992; лінія клітин дріждіофіли Schneider 10 2 доступна для придбання в ATCC, номер за каталогом CRL 19863; клітинна лінія миші RMA-S описана у Ljunggren і співавт. (Ljunggren and Karre, 1985).

Переважно, клітина-хазяїн до трансфекції не експресує суттєвої кількості молекул МНС І класу. Також переважно клітина-стимулятор експресує молекулу, яка є важливою для 15 забезпечення додаткового стимулюючого сигналу для Т-клітин, таку як будь-яка з молекул В7.1, В7.2, ICAM-1 і LFA 3. Послідовності нуклеїнових кислот багатьох молекул МНС І класу і коstimуляторних молекул є у вільному доступі в базах даних GenBank і EMBL.

У випадку, коли роль антигенів відіграють епітопи комплексу МНС І класу, Т-клітини є CD8-позитивними Т-клітинами.

20 Якщо антиген-презентуюча клітина трансфекують для експресії такого епітопу, клітина переважно містить вектор експресії, здатний експресувати пептид, що містить послідовності від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 640, або варіант його амінокислотної послідовності.

Ряд інших способів може використовуватися для отримання Т-клітин *in vitro*. Наприклад, для отримання ЦТЛ можуть використовуватися аутологічні лімфоцити, які інфільтрують пухлину. 25 Plebanski і співавт. (Plebanski et al., 1995) використовували аутологічні лімфоцити периферійної крові (PLB) для отримання Т-клітин. Більш того, можливе створення аутологічних Т-клітин шляхом обробки дендритних клітин пептидом або поліпептидом або інфікуванням рекомбінантним вірусом. Для отримання аутологічних Т-клітин можуть також використовуватися В-клітини. Крім того, для отримання аутологічних Т-клітин можуть використовуватися макрофаги, оброблені пептидом або поліпептидом або інфіковані рекомбінантним вірусом. S. 30 Walter і співавт. (Walter et al., 2003) описують примування Т-клітин *in vitro* за допомогою штучних антиген-презентуючих клітин (штучні АПК), що також є прийнятним способом отримання Т-клітин проти вибраного пептиду. В цьому винаході штучні АПК отримували шляхом прикріплення заздалегідь сформованих комплексів МНС-пептид до поверхні полістирольних частинок (мікрогранул) за допомогою системи біотин-стрептавідин. Ця система забезпечує 35 точний контроль щільності МНС на штучних АПК, що дозволяє селективно викликати високо- або низькоавідні специфічні до антигену відповіді Т-клітин з високою ефективністю для зразків крові. Окрім комплексів МНС-пептид, штучні АПК мають нести інші білки з коstimулявальною активністю, такі як антитіла проти CD28, прикріплені до їхньої поверхні. До того ж такі системи на базі штучних АПК часто вимагають додавання відповідних розчинних елементів, наприклад, цитокінів, таких як інтерлейкін-12.

Алогенні клітини також можуть використовуватися для отримання Т-клітин, і відповідний спосіб докладно описаний у заявці WO 97/26328, яка включена в цей документ шляхом посилання. Наприклад, окрім клітин дріждіофіли і клітин Т2, інші клітини можуть 45 використовуватися для презентації антигенів, такі як клітини СНО, інфіковані бациловірусом клітини комах, бактеріальні, дріжджові клітини та клітини-мішені, інфіковані коров'ячою віспою. Крім того, можуть використовуватись віруси рослин (див., наприклад, роботу Porta і співавт. (Porta et al., 1994), в якій описується розробка мозаїчного вірусу вігні як високопродуктивної системи для презентації чужорідних пептидів.

50 Активовані Т-лімфоцити, які спрямовані проти пептидів за винаходом, є корисними в терапії. Отже, згідно з ще одним аспектом винаходу пропонуються активовані Т-клітини, які можна отримати за допомогою вищезгаданих способів за винаходом.

Активовані Т-клітини, які отримані вищезгаданим способом, селективно розпізнають клітину, яка аберантно експресує поліпептид, який містить амінокислотну послідовність від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO 640. 55

Переважно, Т-клітина розпізнає цю клітину шляхом взаємодії свого Т-клітинного рецептора з комплексом HLA/пептид (наприклад, зв'язуванням). Т-клітини є корисними у способі знищення клітин-мішеней в організмі пацієнта, клітини-мішені якого аберантно експресують поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за винаходом, за яким пацієнту вводиться ефективна 60 кількість активованих Т-клітин. Ці Т-клітини, що вводяться пацієнту, можуть бути виділені з

організму пацієнта і активовані як описано вище (тобто вони є аутологічними Т-клітинами). Як альтернатива, ці Т-клітини одержуються не з організму пацієнта, а від іншої людини. Зрозуміло, що переважно ця людина є здоровою людиною. Під терміном "здорова людина" автори винаходу мають на увазі, що людина має хороший загальний стан здоров'я, переважно має адекватну імунну систему та, ще більш переважно, не страждає від якогось захворювання, на яке її можна легко перевірити і виявити.

In vivo, клітини-мішені для CD8-позитивних Т клітин за цим винаходом можуть бути клітинами пухлини (які іноді експресують МНС II класу) і (або) клітинами стромы, що оточують пухлину (пухлинні клітини) (які іноді також експресують МНС II класу; (Dengjel et al., 2006)).

Т-клітини за цим винаходом можуть використовуватися як активні інгредієнти терапевтичної композиції. Отже, предметом цього винаходу також є спосіб знищення клітин-мішеней в організмі пацієнта, клітини-мішені якого аберантно експресують поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за винаходом, причому спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості Т-клітин згідно визначеному вище.

Під терміном "аберантно експресовані" автори винаходу мають на увазі, що поліпептид є надмірно експресованим у порівнянні з нормальними рівнями експресії або що ген є "мовчазним" у нормальних (здорових) тканинах. Під терміном "надмірно експресований" автори винаходу мають на увазі, що поліпептид присутній на рівні, що принаймні у 1,2 рази вищий за рівень у нормальній тканині, переважно принаймні у 2 рази, та більш переважно принаймні у 5 або 10 разів вищий за рівень у нормальній тканині.

Т-клітини можуть бути отримані способами, що відомі в галузі, наприклад, тими, що описані вище.

Протоколи для цього так званого адаптивного перенесення Т-клітин добре відомі в цій галузі. Огляди можна знайти, наприклад, у роботах Gattioni і співавт. і Morgan і співавт. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006).

У ще одному аспекті цей винахід стосується застосування пептидів, які входять до складу комплексу з МНС, для отримання Т-клітинного рецептора, нуклеїнова кислота якого клонована і введена у клітину-хазяїн, переважно Т-клітину. Ця отримана методами генної інженерії Т-клітина може потім бути перенесена в організм пацієнта для лікування раку.

Будь-яка молекула за винаходом, тобто пептид, нуклеїнова кислота, антитіло, вектор експресії, клітина, активована Т-клітина, Т-клітинний рецептор або нуклеїнова кислота, яка її кодує, є прийнятною для лікування захворювань, для яких є характерним те, що клітини уникають імунної відповіді. Таким чином, будь-яка молекула за цим винаходом може застосовуватися як лікарський засіб або в процесі виробництва лікарського засобу. Згадана молекула може використовуватися сама по собі або у комбінації з іншою молекулою (іншими молекулами) за винаходом або відомою молекулою (відомими молекулами).

Предметом цього винаходу є лікарський засіб, який може застосовуватися при лікуванні раку, зокрема, раку яєчника та інших злоякісних захворювань.

За цим винаходом також пропонується комплект, що включає:

(а) контейнер, який містить фармацевтичну композицію як зазначено вище, у розчині або у ліофілізованій формі;

(b) необов'язково, другий контейнер, що містить розріджувач або розчин для відновлення ліофілізованої композиції, і

(c) необов'язково, інструкції із (i) застосування розчину або (ii) відновлення і (або) застосування ліофілізованої композиції.

Комплект може додатково включати один або більше (iii) буферів, (iv) розріджувачів, (v) фільтрів, (vi) голок або (v) шприців. Контейнер є переважно пляшкою, флаконом, шприцом або пробіркою; і він може бути контейнером багаторазового застосування. Фармацевтична композиція є переважно ліофілізованою.

Комплекти за винаходом, переважно, включають ліофілізовану композицію за цим винаходом в належному контейнері та інструкції з її відновлення і (або) застосування. Належні контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони (наприклад, двокамерні флакони), шприци (такі як двокамерні шприци) і пробірки. Контейнер може бути виготовленим із багатьох видів матеріалів, таких як скло або пластмаса. Переважно, комплект і (або) контейнер містить(ять) інструкції із застосування контейнера або пов'язані з контейнером, які містять вказівки щодо відновлення і (або) застосування. Наприклад, на етикетці може вказуватися, що ліофілізована лікарська форма має бути відновлена до таких концентрацій пептидів як зазначено вище. На етикетці, крім того, може бути зазначено, що лікарська форма є прийнятною для або призначена для підшкірного введення.

Контейнер із лікарською формою може бути флаконом багаторазового застосування, котрий дозволяє робити повторні введення (наприклад, від 2 до 6 введень) відновленої лікарської форми. Комплект додатково може включати другий контейнер, що містить прийнятний розріджувач (наприклад, розчин бікарбонату натрію).

Після змішування розріджувача та ліофілізованої форми остаточна концентрація пептиду у відновленій формі переважно становить принаймні 0,15 мг/мл/пептиду (=75 мкг) та переважно не більше 3 мг/мл/пептиду (=1500 мкг). Комплект додатково може включати інші матеріали, бажані з комерційної точки зору та з точки зору користувача, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки, шприци та вкладиші в упаковку з інструкціями із застосування.

Комплекти за цим винаходом можуть включати один контейнер, який містить лікарську форму фармацевтичних композицій відповідно до цього винаходу з іншими компонентами чи без них (наприклад, інші сполуки або фармацевтичні композиції цих інших сполук) чи включати окремі контейнери для кожного компоненту.

Переважно, комплекти за винаходом включають композицію за винаходом, упаковану для використання, в комбінації з одночасним введенням другої сполуки, такої, як ад'юванти (наприклад, ГМ-КСФ), хіміотерапевтичний агент, природний продукт, гормон чи антагоніст, анти-ангіогенезний агент чи інгібітор, апоптоз-індукуючий агент або хелатор) чи їхню фармацевтичну композицію. Компоненти комплекту до введення пацієнту можуть бути завчасно змішані, чи кожний компонент може бути в окремому контейнері. Компоненти комплекту можуть бути надані в одному чи кількох рідких розчинах, переважно, водному розчині, більш переважно, стерильному водному розчині. Компоненти комплекту також можуть надаватись як речовини у твердому стані, які можуть бути переведені на рідини шляхом додання прийнятних розчинників, котрі переважно містяться в іншому окремому контейнері.

Контейнер терапевтичного комплекту може являти собою флакон, пробірку, колбу, пляшку, шприц або будь-який інший засіб для вміщення твердої речовини чи рідини. Зазвичай, коли є більш ніж один компонент, комплект включає другий флакон чи другий контейнер, який дозволяє окреме дозування. Комплект може також включати інший контейнер для фармацевтично прийнятної рідини. Переважно, терапевтичний комплект буде включати апарат (наприклад, одну чи кілька голок, шприци, очні піпетки, піпетку та ін.), який робить можливим введення речовин відповідно винаходу, що є компонентами цього комплекту.

Ця лікарська форма є формою, прийнятною для введення пептидів будь-яким зручним способом, наприклад, пероральним (ентеральним), назальним, очним, підшкірним, внутрішньошкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньовенним або трансдермальним. Переважно, введення може здійснюватися підшкірно, та найбільш переважно, внутрішньошкірно інфузійним насосом.

Оскільки пептиди за винаходом були виділені з тканин раку яєчника, лікарський засіб за винаходом переважно застосовується для лікування раку яєчника.

Цей винахід також стосується способу отримання персоналізованого фармацевтичного засобу для застосування для конкретного пацієнта, який включає виготовлення фармацевтичної композиції, яка містить принаймні один пептид, вибраний із "сховища" заздалегідь "просіяних" TUMAP, в якому щонайменше один пептид, використаний у фармацевтичній композиції, вибраний таким чином, щоб підходити конкретному пацієнту. В одному з втілень фармацевтична композиція є вакциною. Спосіб може також бути пристосованим для отримання клонів Т-клітин для подальшого використання, такого як виділення ТКР, або розчинних антитіл та інших варіантів лікування.

"Персоналізований фармацевтичний засіб" означає засоби лікування, спеціально адаптовані для конкретного пацієнта, які будуть застосовані для лікування лише цього конкретного пацієнта, включаючи активно персоналізовані протиракові вакцини і засоби адаптивної клітинної терапії з використанням аутологічних тканин, отриманих від пацієнта.

Термін "сховище" в контексті цього винаходу означає групу пептидів, яка заздалегідь пройшла "просіяння" (скринінг) на імуногенність і (або) надмірну презентацію у конкретному виді пухлин. Термін "сховище" не означає, що конкретні пептиди, що входять до складу вакцини, були заздалегідь виготовлені і зберігалися у фізичному об'єкті, хоча така можливість мається на увазі. Прямо передбачається, що пептиди можуть бути виготовлені de novo для кожної отриманої персоналізованої вакцини або вони можуть бути виготовлені заздалегідь і зберігатися. "Сховище" (наприклад, у формі бази даних) складається з пухлино-асоційованих пептидів, що були високо експресовані тканинами пухлин хворих на рак яєчника пацієнтів із різними алелями HLA-A, HLA-B і HLA-C. Воно може містити пептиди, що зв'язані з молекулами МНС I класу і з молекулами МНС II класу або подовжені пептиди, що зв'язані з молекулами МНС I класу. На додаток до пухлино-асоційованих пептидів, отриманих із декількох тканин раку

яєчника, сховище може містити маркерні пептиди, що зв'язані з HLA-A*02 і HLA-A*24. Ці пептиди дозволяють кількісно порівняти інтенсивність Т-клітинної відповіді, індукованої TUMAP, і таким чином дозволяє зробити важливий висновок відносно здатності вакцини викликати протипухлинну відповідь. По-друге, вони виконують функцію важливих пептидів позитивного контролю, отриманих з "не-свого" антигену, у випадку, якщо у пацієнта не спостерігаються жодні вакцино-індуковані Т-клітинні відповіді на TUMAP, отримані зі "своїх" власних антигенів пацієнта. І по-третє, воно дозволяє зробити висновки щодо стану імуноткомпетентності пацієнта.

TUMAP для "сховища" ідентифікуються за допомогою підходу інтегрованої функціональної геноміки, що поєднує аналіз генної експресії, мас-спектрометрію і Т-клітинну імунологію (XPresident®). Цей підхід гарантує, що тільки TUMAP, насправді присутні у великому відсотку пухлин, але не взагалі неекспресовані або лише мінімально експресовані на нормальних тканинах, будуть вибрані для подальшого аналізу. Для первинного вибору пептидів зразки раку яєчника пацієнтів і зразки крові від здорових донорів аналізували з використанням поетапного підходу:

1. HLA-ліганди зі злоякісного матеріалу ідентифікували методом мас-спектрометрії

2. Аналіз експресії інформаційної рибонуклеїнової кислоти (іРНК) в усьому геномі використовували для ідентифікації генів, що надмірно експресовані у злоякісній тканині (раку яєчника) у порівнянні з рядом нормальних органів і тканин

3. Ідентифіковані HLA-ліганди порівнювали з даними генної експресії Пептиди, надмірно або селективно презентовані на пухлинній тканині, переважно такі, що кодуються селективно експресованими або надмірно-експресованими генами, як було визначено на етапі 2, вважали прийнятними TUMAP-кандидатами для включення до складу мультипептидної вакцини.

4. Пошук літератури був проведений для ідентифікації додаткових свідочств, що підтверджують доречність використання ідентифікованих пептидів як TUMAP

5. Доречність надмірної експресії на рівні іРНК була підтверджена повторним виявленням вибраних TUMAP етапу 3 на пухлинній тканині і їх відсутністю (або рідким виявленням) на здорових тканинах.

6. Для оцінки того, чи є здійсненою індукція вибраними пептидами Т-клітинної відповіді *in vivo*, був проведений аналіз імуногенності *in vitro* з використанням Т-клітин людини, отриманих від здорових донорів, а також від пацієнтів, хворих на рак яєчника.

В одному з аспектів пептиди проходять попередній скринінг на імуногенність перед тим, як їх включають до "сховища". Як приклад, що не має обмежувального значення, імуногенність пептидів, доданих до "сховища", визначають методом, що включає примування Т-клітин *in vitro* шляхом повторних стимуляцій CD8+Т-клітин від здорових донорів клітинами, що презентують штучний антиген, навантаженими комплексами пептид/МНС і антитілами проти CD28.

Цей метод є переважним для видів раку, що рідко спостерігаються, і для пацієнтів з рідкісними профілями експресії. На відміну від мультипептидних коктейлів зі сталим складом, які у даний час вже розроблені, "сховище" дозволяє забезпечити значно кращий збіг з вакциною реальної експресії антигенів у пухлині. Вибрані "готові для застосування" індивідуальні пептиди або комбінації декількох пептидів будуть використані для кожного пацієнта у багатоцільовому підході. Теоретично, підхід, який базується на виборі, наприклад, 5 різних антигенних пептидів із бібліотеки з 50 пептидів, вже мав би привести приблизно до 17 мільйонів можливих складів лікарських препаратів.

В одному варіанті винаходу пептиди вибираються для включення до складу вакцини на основі їхньої прийнятності для конкретного пацієнта на основі способу за цим винаходом як вже описано в цьому документі або як викладено нижче.

З матеріалу пухлини і зразків крові пацієнта будуть зібрані дані щодо фенотипу HLA, транскриптомного і пептидомного аналізу з метою ідентифікувати найбільш прийнятні для кожного пацієнта пептиди "сховища" і унікальні для пацієнта (тобто мутовані) TUMAP. Будуть вибрані ті пептиди, які селективно або надмірно експресуються в пухлинах пацієнтів і, де можливо, демонструють сильну імуногенність *in vitro*, якщо вони були досліджені на зразках МКПК індивідуальних пацієнтів.

Переважно, пептиди, що входять до складу вакцини, ідентифіковані методом, що включає: (а) ідентифікацію пухлино-асоційованих пептидів (TUMAP), які презентуються зразком пухлини від конкретного пацієнта; (б) порівняння пептидів, ідентифікованих в (а), зі сховищем (базою даних) пептидів як зазначено вище; і (в) вибір принаймні одного пептиду зі сховища (бази даних), який корелює з пухлино-асоційованим пептидом, ідентифікованим у пацієнта. Наприклад, TUMAP, які презентуються зразком пухлини, ідентифікуються за допомогою: (а1) порівняння даних експресії зі зразка пухлини з даними експресії зі зразка нормальної тканини, що відповідає типу тканини зразка пухлини, для ідентифікації білків, які надмірно експресуються

або аберантно експресуються у зразку пухлини; і (а2) проведення кореляції даних експресії з послідовностями лігандів МНС, зв'язаних із молекулою МНС I класу і (або) II класу, в зразку пухлини для ідентифікації лігандів МНС, отриманих із білків, що надмірно експресуються або аберантно експресуються пухлиною. Переважно, послідовності лігандів МНС ідентифікуються елююванням зв'язаних пептидів із їхніх комплексів із молекулами МНС, виділених із зразка пухлини, і секвенуванням елюйованих лігандів. Переважно, зразок пухлини і нормальна тканина отримані від того самого пацієнта.

На додаток до (або як альтернатива йому) вибору пептидів з використанням моделі "сховища", TUMAP можуть бути ідентифіковані у пацієнта *de novo* і потім введені до складу вакцини. Як один приклад, TUMAP-кандидати можуть бути ідентифіковані у пацієнта шляхом (а1) порівняння даних експресії зі зразка пухлини з даними експресії зі зразка нормальної тканини, що відповідає типу тканини зразка пухлини, для ідентифікації білків, які надмірно експресуються або аберантно експресуються у зразку пухлини; і (а2) проведення кореляції даних експресії з послідовностями лігандів МНС, зв'язаних із молекулою МНС I класу і (або) II класу, в зразку пухлини для ідентифікації лігандів МНС, отриманих із білків, що надмірно експресуються або аберантно експресуються пухлиною. Як інший приклад, білки можуть бути ідентифіковані як такі, що містять мутації, які є унікальними для зразка пухлини, по відношенню до відповідної нормальної тканини конкретного пацієнта, а TUMAP можуть бути ідентифіковані як такі, що специфічно націлені на цю мутацію. Наприклад, геном пухлинної клітини і геном клітин відповідної нормальної тканини можливо секвенувати методом повногеномного секвенування: для викриття несинонімічних мутацій у білок-кодуючій ділянці генів геномні ДНК і РНК екстрагують із пухлинних тканин, а нормальну немутовану геномну ДНК лінії зародкових клітин екстрагували з моноклеарних клітин периферичної крові (МКПК). Використаний метод секвенування нового покоління (NGS) зводиться до повторного секвенування білок-кодуючих ділянок (ресеквенування екзому). З цією метою екзонну ДНК із зразків людини уловлюють за допомогою комплексів збагачення цільовими фрагментами, придбаних у постачальника, з наступним секвенуванням, наприклад, за допомогою HiSeq2000 (Illumina). Крім цього, іРНК пухлинних клітин секвенують для прямого кількісного визначення генної експресії і підтвердження того, що мутовані гени експресуються у пухлинах пацієнтів. Отримані мутації послідовностей зчитування обробляють з використанням програмно-реалізованих алгоритмів. Таблиця результатів містить мутації і показники генної експресії. Пухлиноспецифічні соматичні мутації визначають шляхом порівняння з варіаціями зародкових ліній, що походять від МКПК, і розміщують у відповідності до пріоритету. Ідентифіковані *de novo* пептиди можуть згодом бути досліджені на імуногенність як викладено вище для "сховища", а і TUMAP-кандидати, що мають прийнятну імуногенність, вибирають для включення до складу вакцини.

В одному з прикладів втілень пептиди, що входять до складу вакцини, ідентифікуються таким чином: (а) ідентифікацією пухлино-асоційованих пептидів (TUMAP), які презентуються зразком пухлини від конкретного пацієнта описаними вище методами; (б) порівнянням пептидів, ідентифікованих в а), зі сховищем пептидів, які пройшли попередній скринінг на імуногенність і на надмірну експресію у пухлинах у порівнянні з відповідною нормальною тканиною; (в) вибором принаймні одного пептиду зі сховища, який корелює з пухлино-асоційованим пептидом, ідентифікованим у пацієнта, і г) необов'язково, вибором принаймні одного пептиду, ідентифікованого *de novo* в (а) і підтвердженням його імуногенності.

В одному з прикладів втілень пептиди, що входять до складу вакцини, ідентифікуються таким чином: (а) ідентифікацією пухлино-асоційованих пептидів (TUMAP), які презентуються зразком пухлини від конкретного пацієнта; і (б) вибором принаймні одного пептиду, ідентифікованого *de novo* в (а) і підтвердженням його імуногенності.

Після вибору пептидів для персоналізованої вакцини на основі пептиді виготовляється вакцина. Ця вакцина переважно є рідкою лікарською формою, що складається з окремих пептидів, розчинених у ДМСО концентрацією від 20 до 40 %, переважно приблизно від 30 до 35 %, такий як приблизно 33 % ДМСО.

Кожен пептид, який належить включити до композиції, розчиняють у ДМСО. Концентрацію розчинів окремих пептидів необхідно вибирати залежно від кількості пептидів, які належить включити до складу продукту. Розчини окремих пептидів у ДМСО змішують у рівних частинах, щоб отримати розчин, який містить усі пептиди, які належить включити до складу продукту, з концентрацією ~2,5 мг/мл для кожного пептиду. Змішаний розчин потім розводять у співвідношенні 1:3 водою для ін'єкцій з метою досягти концентрацію 0,826 мг/мл для кожного пептиду у 33 % ДМСО. Розведений розчин фільтрують через стерильний фільтр із розміром пор 0,22 мкм. Отримують нерозфасований кінцевий розчин.

Нерозфасований кінцевий розчин розливають по флаконах і зберігають при температурі - 20 °С аж до використання. Один флакон вміщує 700 мкл розчину, що містить 0,578 мг кожного пептиду. 500 мкл цього розчину (приблизно 400 мкг кожного пептиду) будуть використані для внутрішньошкірної ін'єкції.

На додаток до можливості використання для лікування раку, пептиди за цим винаходом можуть також використовуватися як діагностичні реактиви. Оскільки пептиди генерувалися зі зразків раку яєчника і оскільки було визначено, що ці пептиди не є присутніми у нормальних тканинах або присутні у низькій кількості, ці пептиди можуть використовуватися для діагностики наявності раку.

Присутність пептидів за цим винаходом на біоптатах тканин у зразках крові може допомогти патоморфологу в діагностуванні раку. Виявлення певних пептидів за допомогою антитіл, мас-спектрометрії або інших методів, відомих фахівцям у цій галузі, може надати патоморфологу інформацію, чи є тканина злоякісною або запаленою або взагалі ураженою хворобою, або може використовуватися як біомаркер раку яєчника. Наявність груп пептидів може дозволити віднести хворі тканини до певного класу чи підкласу.

Виявлення пептидів на зразках хворої тканини дає можливість прийняти рішення відносно користі від методів лікування за участю імунної системи, особливо якщо відомо або передбачається, що Т-лімфоцити причетні до механізму дії. Втрата експресії МНС є добре відомим механізмом, за яким інфіковані або злоякісні клітини уникають імунного контролю. Отже, наявність пептидів свідчить про те, що цей механізм не використовується клітинами, що аналізуються.

Пептиди за цим винаходом можливо використовувати для аналізу відповіді лімфоцитів на дію таких пептидів, такої як реакція Т-клітин або відповідь антитіл на пептид або комплекс пептиду і молекул МНС. Ці відповіді лімфоцитів можливо використовувати як прогностичні маркери для прийняття рішень щодо наступних терапевтичних дій. Ці відповіді можна також використовувати як сурогатні маркери в імунотерапевтичних підходах, що мають на меті викликати відповіді лімфоцитів у різний спосіб, наприклад, вакцинацією білками, нуклеїновими кислотами, аутологічними матеріалами, адоптивним перенесенням лімфоцитів. В закладах, де застосовують генну терапію, для оцінки побічних ефектів рекомендується проаналізувати реакції лімфоцитів на пептиди. Моніторинг реакцій лімфоцитів може також бути цінним інструментом під час обстеження при подальшому спостереженні після трансплантації, наприклад, для виявлення реакцій "трансплантат проти хазяїна" та "хазяїн проти трансплантата".

Цей винахід буде проілюстрований наведеними нижче прикладами, які описують його переважні втілення, з посиланнями на супроводжувальні фігури, але не обмежуються наведеними тут. Для цілей цього винаходу всі цитовані джерела включені в цей документ шляхом посилання в усій повноті.

ФІГУРИ

На Фігурах 1А –АЕ показана надмірна презентація різних пептидів у нормальних тканинах (білі стовпчики) і тканинах раку яєчника (чорні стовпчики). Фігура 1А) Символ гена: CLSR2, пептид: VLVSDGVHSV (SEQ ID NO.: 6), тканини зліва направо: 1 жирова тканина, 3 надниркові залози, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочні залози, 1 центральний нерв, 13 товстих кишок, 1 дванадцятипала кишка, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 2 лімфатичні вузли, 21 печінка, 46 легенів, 1 метастаз у лімфатичний вузол, 4 зразки лейкоцитів, 7 підшлункових залоз, 4 периферичних нерви, 1 очерешина, 3 гіпофізи, 2 плаценти, 3 плеври, 3 передміхурові залози, 6 прямих кишок, 7 слинних залоз, 3 скелетні м'язи, 5 зразків шкіри, 2 тонкі кишки, 4 селезінки, 7 шлунків, 4 сім'яники, 3 тимуси, 4 щитоподібні залози, 7 трахей, 3 сечоводи, 6 сечових міхурів, 2 матки, 2 вени, 3 яєчники, 20 РЯ. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 6 зразків раку молочної залози, 1 із 2 – карциноми з клітин Меркеля, 3 із 17 – раку стравоходу 3 із 91 – раку легенів, 10 із 29 – раку головного мозку, 1 із 22 – раку нирки і 1 із 15 – дрібноклітинного раку легенів (не показані). Фігура 1В) Символ гена: CCNA1, пептид: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO.: 1), тканини зліва направо: 1 жирова тканина, 3 надниркові залози, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочні залози, 1 центральний нерв, 13 товстих кишок, 1 дванадцятипала кишка, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 2 лімфатичні вузли, 21 печінка, 46 легенів, 1 метастаз у лімфатичний вузол, 4 зразки лейкоцитів, 7 підшлункових залоз, 4 периферичних нерви, 1 очерешина, 3 гіпофізи, 2 плаценти, 3 плеври, 3 передміхурові залози, 6 прямих кишок, 7 слинних залоз, 3 скелетні м'язи, 5 зразків шкіри, 2 тонкі кишки, 4 селезінки, 7 шлунків, 4 сім'яники, 3 тимуси, 4 щитоподібні залози, 7 трахей, 3 сечоводи, 6 сечових міхурів, 2 матки, 2 вени, 3 яєчники, 20 РЯ. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 2 зразків ГМЛ, 1 із 28 – колоректального раку, 2 із 17 – раку

стравоходу, 7 із 91 – раку легенів, 1 із 29 – раку головного мозку, 1 із 22 – раку нирки і 2 із 15 – дрібноклітинного раку легенів (не показані). Фігура 1C) Символ гена: VTCN1, пептид: ALLPLSPYL (SEQ ID NO.: 427), тканини зліва направо: 1 жирова тканина, 3 надниркові залози, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочні залози, 1 центральний нерв, 13 товстих кишок, 1 дванадцятипала кишка, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 2 лімфатичні вузли, 21 печінка, 46 легенів, 1 метастаз у лімфатичний вузол, 4 зразки лейкоцитів, 7 підшлункових залоз, 4 периферичних нерви, 1 очеревина, 3 гіпофізи, 2 плаценти, 3 плеври, 3 передміхурові залози, 6 прямих кишок, 7 слинних залоз, 3 скелетні м'язи, 5 зразків шкіри, 2 тонкі кишки, 4 селезінки, 7 шлунків, 4 сім'яники, 3 тимуси, 4 щитоподібні залози, 7 трахей, 3 сечоводи, 6 сечових міхурів, 2 матки, 2 вени, 3 яєчники, 20 РЯ. Цей пептид був додатково виявлений у 4 із 43 зразків тканин раку передміхурової залози, 3 із 6 – раку молочної залози, 4 із 16 – раку печінки, 1 із 17 – раку стравоходу, 4 із 19 – раку підшлункової залози, 19 із 91 – раку легенів, 1 із 15 – дрібноклітинного раку легенів, 1 із 4 – раку сечового міхура, 3 із 4 – раку матки (не показані). Фігура 1D) Символ гена: AP1B1, пептид: FLDTLKDLI SEQ ID NO.: 514), тканини зліва направо: 6 ліній клітин (1 лімфоцитарна, 1 нирки, 1 підшлункової залози, 2 МКПК, K562-A2), 4 нормальні тканини (2 кісткових мозки, 2 селезінки), 49 ракових тканин (1 рак молочної залози, 3 раки товстої кишки, 2 раки стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 2 лейкози, 3 раки печінки, 21 рак легенів, 7 раків яєчника, 23 раки прямої кишки, 1 рак шкіри, 4 раки шлунка, 1 рак яєчка, 1 рак сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин і ліній ракових клітин і ксенотрансплантатів були такими самими, як на Фігурах 1A–C, і складалась із 1 жирової тканини, 3 надниркових залоз, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочних залоз, 1 центрального нерву, 13 товстих кишок, 1 дванадцятипалої кишки, 8 стравоходів, 2 жовчних міхурів, 5 сердець, 16 нирок, 2 лімфатичних вузлів, 21 печінки, 46 легенів, 1 метастазу у лімфатичний вузол, 4 зразків лейкоцитів, 7 підшлункових залоз, 4 периферичних нервів, 1 очередини, 3 гіпофізів, 2 плацент, 3 плевр, 3 передміхурових залоз, 6 прямих кишок, 7 слинних залоз, 3 скелетних м'язів, 5 зразків шкіри, 2 тонких кишок, 4 селезінок, 7 шлунків, 4 сім'яників, 3 тимусів, 4 щитоподібних залоз, 7 трахей, 3 сечоводів, 6 сечових міхурів, 2 маток, 2 вен, 3 яєчників, 20 РЯ. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 12 зразків тканин хронічного лімфоцитарного лейкозу, 5 із 28 – колоректального раку, 2 із 16 – раку печінки, 1 із 2 – меланоми, 2 із 17 – раку стравоходу, 17 із 91 раку легенів, 4 із 46 – раку шлунка, 4 із 15 – дрібноклітинного раку легенів, 1 із 4 – раку сечового міхура. Розбіжність між списками видів пухлин на Фігурі 1D і у таблиці 4 можна пояснити суворішими критеріями вибору, застосованими щодо таблиці 4 (докладну інформацію див. у таблиці 4). На Фігурі 1D показані усі зразки з виявлюваною презентацією пептиду Y, незалежно від показників надмірної презентації і технічної перевірки якості зразків. Фігура 1E) Символ гена (символи генів): CELSR2, пептид: VLSDGVHSV (SEQ ID NO.: 6). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парашитоподібних залоз, 1 очередини, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 15 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 3 із 18 – раку молочної залози, 3 із 18 – раку стравоходу, 4 із 12 – раку голови та шиї, 1 із 23 – раку нирки, 6 із 107 – раку легенів, 5 із 18 – раку шкіри, 5 із 15 – раку сечового міхура, 3 із 16 – раку матки. Фігура 1F) Символ гена (символи генів): SUCO, пептид: LLLDITPEI (SEQ ID NO.: 143). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парашитоподібних залоз, 1 очередини, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 4 із 18 – раку молочної залози, 2 із 18 – раку стравоходу, 1 із 12 – раку голови та шиї, 2 із 21 – раку печінки, 6 із 107 – раку легенів, 2 із 18 – раку шкіри, 1 із 45 – раку шлунка, 2 із 15 – раку сечового міхура. Фігура 1G) Символ гена (символи генів): PLAUR, пептид: RLWEEGEELEL (SEQ ID NO.: 150). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49

легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парацинтоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 4 із 17 зразків тканин раку жовчного міхура або жовчних протоків, 1 із 18 – раку молочної залози, 1 із 29 – раку товстої кишки, 2 із 18 – раку стравоходу, 1 із 12 – раку голови та шиї, 10 із 107 – раку легенів, 2 із 18 – раку шкіри, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1H) Символ гена (символи генів): HEATR2, пептид: SLNDEVPEV (SEQ ID NO.: 157). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парацинтоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 17 зразків тканин раку жовчних протоків, 5 із 34 – раку головного мозку, 1 із 18 – раку молочної залози, 1 із 29 – раку товстої кишки, 2 із 18 – раку стравоходу, 1 із 12 – раку голови та шиї, 2 із 23 – раку нирки, 1 із 21 – раку печінки, 4 із 107 – раку легенів, 2 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 18 – раку шкіри, 1 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1I) Символ гена (символи генів): VTCN1, пептид: ALLPLSPYL (SEQ ID NO.: 427). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парацинтоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 7 із 17 зразків тканин раку жовчного міхура або жовчних протоків, 9 із 18 – раку молочної залози, 2 із 18 – раку стравоходу, 1 із 12 – раку голови та шиї, 7 із 21 – раку печінки, 22 із 107 – раку легенів, 4 із 19 – раку підшлункової залози, 4 із 87 – раку передміхурової залози, 2 із 15 – раку сечового міхура, 11 із 16 – раку матки. Фігура 1J) Символ гена (символи генів): DDX11, DDX12P, LOC642846, пептид: GLLRDEALAEV (SEQ ID NO.: 444). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парацинтоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 18 зразків тканин раку молочної залози, 3 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 1 із 18 – раку стравоходу, 1 із 12 – раку голови та шиї, 1 із 23 – раку нирки, 2 із 17 – раку лейкоцитів, 9 із 107 – раку легенів, 6 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 18 – раку мієлоїдних клітин, 2 із 18 – раку шкіри, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1K) Символ гена (символи генів): KDM1B, пептид: KLAEGLDIQL (SEQ ID NO.: 449). Тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 13 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 25 товстих кишок, 24 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 3 яєчника, 13 підшлункових залоз, 6 парацинтоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 4 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 9 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 9 тонких кишок, 12 селезінок, 8 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 5 щитоподібних залоз, 16 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 20 зразків раку яєчника... Цей пептид був додатково виявлений у 3 із 29 зразків тканин раку товстої або прямої кишки, 6 із 107 – раку легенів, 1 із 20 – раку лімфатичних вузлів. Фігура 1L) Символ гена (символи генів): CCNA1, пептид: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO.: 1). Тканини зліва направо: 1 лінія ракових клітин, 1 нормальна тканина (1 лімфатичний вузол), 45 ракових тканин (3 раки кісткового мозку, 1 рак головного мозку, 1 рак молочної залози, 2 раки стравоходу, 1 рак голови та шиї, 1 рак нирки, 3 раки лейкоцитів, 12 раків легенів, 1 рак мієлоїдних клітин, 11 раків яєчника, 2 раки сечового міхура, 7 раків матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–K. Фігура 1M) Символ гена (символи генів): CT45A5, LOC101060208, CT45A3, CT45A1, LOC101060211, CT45A6, CT45A4, LOC101060210, CT45A2,

пептид: KIFEMLEGV (SEQ ID NO.: 11). Тканини зліва направо: 3 нормальні тканини (1 головний мозок, 1 легеня, 1 сечовід), 21 ракова тканина (1 рак жовчних протоків, 1 рак стравоходу, 1 рак печінки, 10 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1N) Символ гена (символи генів): FGFR1OP, пептид: KLDDLTQDLTV (SEQ ID NO.: 32). Тканини зліва направо: 1 лінія клітин, 1 нормальна тканина (1 печінка), 29 ракових тканин (2 раки жовчних протоків, 1 рак стравоходу, 2 раки голови та шиї, 4 раки печінки, 4 раки легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 8 раків яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1O) Символ гена (символи генів): TSEN15, пептид: FLLEDDIHVS (SEQ ID NO.: 38). Тканини зліва направо: 1 первинна культура, 1 нормальна тканина (1 трахея), 28 ракових тканин (2 раки молочної залози, 1 рак голови та шиї, 4 раки лейкоцитів, 5 раків легенів, 6 раків лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 2 раки яєчника, 1 рак прямої кишки, 3 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1P) Символ гена (символи генів): ZNF527, ZNF829, ZNF383, ZNF850, ZNF583, пептид: SLLEQGKEPWMV (SEQ ID NO.: 54). Тканини зліва направо: 1 лінія клітин, 18 ракових тканин (2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак жовчного міхура, 1 рак лейкоцитів, 2 раки печінки, 7 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 1 рак сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1Q) Символ гена (символи генів): CAMSAP1, пептид: TLAELQPPVQL (SEQ ID NO.: 57). Тканини зліва направо: 4 лінії клітин і первинні культури, 32 ракові тканини (1 рак жовчних протоків, 1 рак головного мозку, 2 раки стравоходу, 3 раки голови та шиї, 2 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 9 раків легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1R) Символ гена (символи генів): STK38L, пептид: ILVEADGAWVV (SEQ ID NO.: 77). Тканини зліва направо: 4 лінії клітин, 19 ракових тканин (1 рак головного мозку, 2 раки молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 4 раки легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1S) Символ гена (символи генів): PIGA, пептид: ALNPEIVSV (SEQ ID NO.: 148). Тканини зліва направо: 3 лінії клітин, 20 ракових тканин (1 рак стравоходу, 2 раки голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 5 раків легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 2 раки шкіри, 4 раки сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1T) Символ гена (символи генів): NPLOC4, пептид: YLNHLEPPV (SEQ ID NO.: 166). Тканини зліва направо: 2 лінії клітин, 20 ракових тканин (3 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак стравоходу, 3 раки лейкоцитів, 2 раки печінки, 4 раки легенів, 2 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 3 раки яєчника). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1U) Символ гена (символи генів): RNF213, пептид: YLMADINGKMWL (SEQ ID NO.: 184). Тканини зліва направо: 1 лінія клітин, 19 ракових тканин (1 рак молочної залози, 1 рак жовчного міхура, 1 рак лейкоцитів, 6 раків легенів, 2 раки лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки шкіри, 1 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1V) Символ гена (символи генів): SKIL, пептид: KTINKVPTV (SEQ ID NO.: 198). Тканини зліва направо: 2 лінії клітин і первинні культури, 1 нормальна тканина (1 легеня), 36 ракових тканин (3 раки головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки товстої кишки, 1 рак голови та шиї, 1 рак печінки, 14 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 8 раків яєчника, 1 рак прямої кишки, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1W) Символ гена (символи генів): SEC24C, пептид: FLFPNQYVDV (SEQ ID NO.: 248). Тканини зліва направо: 3 лінії клітин і первинні культури, 1 нормальна тканина (1 селезінка), 24 ракові тканини (1 рак жовчних протоків, 2 раки молочної залози, 2 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 9 раків легенів, 2 раки лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 2 раки шкіри, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1X) Символ гена (символи генів): PDIK1L, STK35, пептид: ALLENPKMEL (SEQ ID NO.: 441). Тканини зліва направо: 5 клітинних ліній і первинних культур, 1 нормальна тканина (1 надниркова залоза), 26 ракових тканин (1 рак молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак голови та шиї, 2 раки печінки, 10 раків легенів, 5 раків яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1Y) Символ гена (символи генів): EMC10, пептид: SLVESHLSQDLTL (SEQ ID NO.: 463). Тканини зліва направо: 1 первинна культура, 32 ракові тканини (1 рак жовчних протоків, 2 раки головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки голови

та шиї, 3 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1Z) Символ гена (символи генів): ZYG11A, пептид: VLIANLEKL (SEQ ID NO.: 466). Тканини зліва направо: 5 клітинних ліній, 17 ракових тканин (3 раки молочної залози, 2 раки стравоходу, 1 рак печінки, 2 раки легенів, 5 раків лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1AA) Символ гена (символи генів): CEP192, пептид: SLFGNSGILENV (SEQ ID NO.: 479). Тканини зліва направо: 7 клітинних ліній, 1 нормальна тканина (1 селезінка), 33 ракові тканини (1 рак молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 3 раки печінки, 10 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 7 раків яєчника, 2 раки шкіри, 3 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1AB) Символ гена (символи генів): CCNA1, пептид: SLSEIVPCL (SEQ ID NO.: 512). Тканини зліва направо: 9 ракових тканин (1 рак голови та шиї, 2 раки легенів, 1 рак мієлоїдних клітин, 3 раки яєчника, 2 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1AC) Символ гена (символи генів): GNB1, пептид: ALWDIETGQQTTT (SEQ ID NO.: 560) – тканини зліва направо: 5 клітинних ліній і первинних культур, 26 ракових тканин (1 рак головного мозку, 1 рак стравоходу, 1 рак стравоходу і шлунка, 1 рак жовчного міхура, 2 раки голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 1 рак печінки, 5 раків легенів, 6 раків лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1AD) Символ гена (символи генів): KLHL14, пептид: VMNDRLYAI (SEQ ID NO.: 587) – тканини зліва направо: 5 нормальних тканин (1 підшлункова залоза, 3 селезінки, 1 щитоподібна залоза), 38 ракових тканин (14 раків лейкоцитів, 10 раків лімфатичних вузлів, 9 раків яєчника, 1 рак передміхурової залози, 4 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К. Фігура 1AE) Символ гена (символи генів): URB1, пептид: KLLNKIYEA (SEQ ID NO.: 620) – тканини зліва направо: 3 клітинні лінії і первинні культури, 2 нормальні тканини (1 легень, 1 матка), 27 ракових тканин (5 раків головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки стравоходу, 5 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 5 раків яєчника, 3 раки передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1Е–К.

На Фігурах 2A – D показані типові профілі експресії вихідних генів за цим винаходом, які дуже надмірно або виключно експресуються у пухлинах раку яєчника, у панелі нормальних тканин (білі стовпчики) і у 20 зразках раку яєчника (чорні стовпчики). Тканини зліва направо: 7 артерій, 1 головний мозок, 1 серце, 2 печінки, 2 легені, 2 вени, 1 жирова тканина, 1 надниркова залоза, 4 кісткові мозки, 1 товста кишка, 2 стравоходи, 2 жовчних міхури, 1 нирка, 6 лімфатичних вузлів, 1 підшлункова залоза, 1 гіпофіз, 1 пряма кишка, 1 скелетний м'яз, 1 шкіра, 1 тонка кишка, 1 селезінка, 1 шлунок, 1 тимус, 1 щитоподібна залоза, 5 трахей, 1 сечовий міхур, 1 молочна залоза, 3 яєчники, 3 плаценти, 1 передміхурова залоза, 1 сім'яник, 1 матка. Фігура 2A) CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1, Фігура 2B) CLDN16; Фігура 2C) ESR1; Фігура 2D) IDO1.

На Фігурах 3A – F показані типові дані дослідження імуногенності: результати проточної цитометрії після пептид-специфічного мультимерного забарвлювання. CD8-позитивні Т-клітини були примовані з використанням штучних АПК, стимульованих моноклональними антитілами проти CD28 і HLA-A*02 у комплексі з пептидом з послідовністю Seq ID No 662 (A, ліва панель), Seq ID No 663 (B, ліва панель), SeqID No 11 (C, ліва панель), SeqID No 198 (D, ліва панель), SeqID No 587 (E, ліва панель) і SeqID No 427 (F, ліва панель), відповідно. Після трьох циклів стимуляції були проведені визначення клітин, що реагують із пептидом, за допомогою забарвлювання димерів з A*02/SeqID No 662 (A), A*02/SeqID No 663 (B), A*02/SeqID No 11 (C), A*02/SeqID No 198 (D), A*02/SeqID No 587 (E) або A*02/SeqID No 427 (F). На правих панелях ((A, B, C, D, E і F) показане контрольне забарвлення клітин, стимульованих невідповідними комплексами A*02/пептид. Проводили "гейтування" життєздатних поодиноких клітин на належність до CD8+ лімфоцитів. Булеві гейтування допомогли виключити хибнопозитивні відповіді, виявлені за допомогою мультимерів, специфічних до різних пептидів. Наведені частоти виявлення специфічних мультимер-позитивних клітин серед CD8+ лімфоцитів.

ПРИКЛАДИ

ПРИКЛАД 1

Ідентифікація і кількісне визначення рівнів пухлино-асоційованих пептидів, презентованих на поверхні клітин

Зразки тканин

Зразки тканин пухлин пацієнтів були отримані з Asterand (Детройт, Мічиган, США і Ройстон, Хартфордшир, Велика Британія), Університетської клініки Валь де Брона (Барселона), ProteoGenex Inc., (Калвер Сіті, Каліфорнія, США), Стенфордського онкологічного центру (Стенфорд, Каліфорнія, США), Університетської клініки Тюбінгена. Нормальні (здорові) тканини
 5 були отримані з Asterand, Детройт, США, і Royston, Хартфордшир, Велика Британія; Bio-Options Inc., Каліфорнія, США; BioServe, Белтсвілл, Меріленд, США; Capital BioScience Inc., Роквілл, Меріленд, США; Geneticist Inc., Глендейл, Каліфорнія, США; Університетської клініки Женев; Університетської клініки Гейдельберга; Університетської клініки Мюнхена; ProteoGenex Inc., Калвер Сіті, Каліфорнія, США; Університетської клініки Тюбінгена, Медичного університету префектури Кіото (KPUH). До хірургічного видалення тканин або аутопсії була одержана
 10 письмова інформована згода від усіх пацієнтів. Тканини були заморожені шоковим способом безпосередньо після вирізування та зберігались до виділення TUMAP при температурі -70 °C або нижче.

Виділення пептидів HLA із зразків тканин

15 Пули пептидів HLA із заморожених шоковим способом зразків тканин були одержані імунним осадженням із твердих тканин відповідно до незначно зміненого протоколу (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) з використанням HLA-A*02-специфічного антитіла BB7.2, використанням HLA-A, -B, C-специфічного антитіла W6/32, використанням CNBr-активованої сефарози, кислотної обробки та ультрафільтрації.

20 Аналіз методом мас-спектрометрії

Одержані пули пептидів HLA розділялися відповідно до їхньої гідрофобності із використанням зворотно-фазної хроматографії (nanoAcquity UPLC system, Waters), та елюйовані пептиди були проаналізовані на гібридному мас-спектрометрі LTQ-velos (ThermoElectron) з джерелом іонів типу електроспрей (ESI). Пептидні пули були завантажені
 25 безпосередньо на аналітичну мікрокапілярну колонку з плавненого кварцу (75 мкм в. д. x 250 мм), заповнену зворотно-фазним сорбентом C18 розміром 1,7 мкм (Waters), із застосуванням швидкості потоку 400 нл на хвилину. Згодом пептиди були розділені з використанням двоетапного 180-хвилинного бінарного градієнту з 10 % до 33 % розчинника В при швидкості потоку 300 нл на хвилину. Градієнт був забезпечений розчинником А (0,1 % мурашиної кислоти у воді) та розчинником В (0,1 % мурашиної кислоти в ацетонітрилі). Був використаний скляний капіляр із золотим покриттям (PicoTip, New Objective) для введення в джерело іонів нано-ESI. Мас-спектрометри LTQ-Orbitrap працювали в інформаційно-залежному режимі з використанням стратегії TOP5. Стисло, цикл сканування був ініційований з повним скануванням при високій
 30 точності маси на Orbitrap (R=30 000) з наступними сканами MS/MS також на Orbitrap (R=7500) на 5 найбільш поширених прекурсорних іонах з динамічним виключенням раніше вибраних іонів. ТанDEMні мас-спектри були інтерпретовані програмою SEQUEST з додатковим контролем в ручному режимі. Ідентифікована пептидна послідовність була підтверджена порівнянням генерованої моделі фрагментації природного пептиду з моделлю фрагментації синтетичного контрольного пептиду з ідентичною послідовністю.

40 Відносне кількісне визначення на основі даних PX-MS без використання ізотопної мітки здійснювалось підрахунком іонів, тобто екстракцією і аналізом компонентів PX-MS (Mueller et al., 2007). Цей метод базується на припущенні, що площі піків PX-MS сигналів пептиду корелюють з його кількістю у зразку. Екстраговані компоненти були потім піддані обробці методами деконволюції за зарядовими станами і вирівнювання часу утримання (Mueller et al., 2008; Sturm et al., 2008). Нарешті, компоненти PX-MS були піддані обробці методом перехресних посилок з результатами ідентифікації послідовностей з метою об'єднати кількісні дані різних зразків і
 45 тканин у профілі презентації пептидів. Кількісні дані пройшли двоярусну нормалізацію відповідно до основної тенденції, з урахуванням варіабельності технічних і біологічних повторних вимірів. Отже, кожний ідентифікований пептид можна зв'язати з кількісними даними, що дозволяє провести відносний кількісний аналіз між зразками і тканинами. Крім того, усі кількісні дані, отримані для пептидів-кандидатів, були перевірені вручну для забезпечення погодженості даних і перевірки точності автоматичного аналізу. Профілі презентації були розраховані для кожного пептиду, які дозволяють оцінити середній рівень презентації у зразку, а також варіацію повторних вимірювань. На профілях зіставляються зразки раку яєчника з
 50 фоновим рівнем зразків нормальних тканин. Профілі презентації типових надмірно презентованих пептидів показані на Фігурі 1. Показники презентації типових пептидів наведені у Таблиці 8.

У таблиці наведений перелік пептидів, які надзвичайно надмірно презентуються на пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (+++), в значній мірі надмірно презентуються на
 60 пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (++) або надмірно презентуються на

- 5 пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (+). У склад панелі нормальних тканин входили: жирова тканина, надниркова залоза, артерія, вена, кістковий мозок, головний мозок, центральний і периферичний нерв, товста кишка, пряма кишка, тонка кишка, включаючи дванадцятипалу кишку, стравохід, жовчний міхур, серце, нирка, печінка, легеня, лімфатичний вузол, моноклеарні лейкоцити, підшлункова залоза, очеревина, гіпофіз, плевра, слинна залоза, скелетний м'яз, шкіра, селезінка, шлунок, тимус, щитоподібна залоза, трахея, сечовід, сечовий міхур.

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
1	SLMEPPAVLLL	+++
2	SLLEADPFL	+++
3	SLASKLTTL	+++
4	GIMEHITKI	+++
5	HLTEVYPEL	+++
6	VLVSDGVHSV	+++
7	SLVGLLLYL	+++
8	FTLGNVVGMYL	+++
9	GAAKDLPGV	++
10	FLATFPLAAV	+++
11	KIFEMLEGV	+++
12	SLWPDPMEV	+++
13	YLMDESLNL	+++
14	AAYGGLNEKSFV	+++
15	VLLTFKIFL	+++
16	VLFGGQASL	++
17	GLLPGDRLVSV	+++
18	YLVAKLVEV	+++
20	RMIEYFIDV	+++
21	VLDELDMEL	+++
23	VLLDDIFAQL	+++
24	SLSDGLEEV	++
25	FLPDEPYIKV	+++
26	ALLELAEEEL	+++
27	ILADIVISA	+
28	QLLDETSAIL	+++
29	KMLGIPISNIMV	++
30	LILDWVPYI	++
31	YLAPELFVNV	+++
32	KLDDLTQDLTV	+++
33	VLLSLLEKV	++
34	ILVEADSLWVV	+++
35	KINDTIYEV	+++
36	YVLEDLEVT	+++
37	LLWDVVTGQSV	+++
38	FLLEDDIHVS	+++
39	SVAPNLPAV	+++
40	TLLVKVFSV	+++
41	SLMPHIPGL	+++
42	VLLQKIVSA	+++
43	VLSSLEINI	+
44	ILDPISSGFL	+++
45	SLWQDIPDV	+++
46	ILTEENIHL	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
47	ILLSVPLLVV	+++
48	ALAELYEDEV	+++
50	SLSELEALM	+++
51	LLPDLEFYV	+++
52	FLLAHGLGFL	+++
53	KMIETDILQKV	+++
54	SLLEQGKEPWMV	+++
55	SLLDLETLSL	+++
56	KLYEGIPVLL	+++
57	TLAELQPPVQL	+++
58	FLDTLKDLI	++
59	IMEDIILT	+++
60	SLTIDGIYYV	+++
61	FLQGYQLHL	+++
62	VLLDVSAGQLLM	+++
63	YLLPSGGSVTL	+++
64	YAAPGGLIGV	+
65	LKVNQGLESL	+++
67	TLLAEALVT	+++
68	SLMELPRGLFL	+++
69	FQLDPSSGVLVT	+++
70	GLLDYPVGV	+++
71	GILARIASV	+++
72	SLLDLDGINL	+++
73	NIFDLQIYV	+++
74	ALLDPEVLSIFV	+++
75	GLLEVMMVNL	+++
76	ILIDSIYKV	+++
77	ILVEADGAWVV	+++
78	SLFSSLEPQIQPV	+++
79	SLFIGEKAVLL	++
81	FLFSQLQYL	+++
82	FLSSVTYNL	+++
83	ILAPTVMMI	+++
84	VTFGEKLLGV	+++
86	NLIGKIENV	+
87	ALPEAPAPLLPHIT	+++
88	FLLVGDLMAV	+++
89	YILPTETIYV	+++
90	TLLQIIETV	+++
91	IMQDFPAEFL	+++
92	YLIPFTGIVGL	+++
93	LLQAIKLYL	+++
94	YLIDIKTIAI	+++
96	YIFTDNPAAV	+++
97	SLINGSFLV	+++
98	LIIDQADIYL	+++
99	ALVSKGLATV	+++
100	YLLSTNAQL	+++
101	ILVGGGALATV	+++
102	YLFESGLVL	+++
103	TLAEEVVAL	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
105	LLLEHSFEI	++
106	LLYDAVHIVSV	+++
107	FLQPVDDTQHL	+++
108	ALFPGVALLLA	+++
109	IILSILEQA	+++
110	FLSQVDFEL	+++
111	YVWGFYPAEV	+++
112	FLITSNNQL	+++
113	GLLPTPLFGV	+++
114	SLVGEPILQNV	+++
116	YHIDEEVGF	+++
117	ILPDGEDFLAV	+++
118	KLIDNNINV	+++
119	FLYIGDIVSL	++
120	ALLGIPLTLV	+++
122	FLLAEDDIYL	+++
123	NLWDLTDASVV	+++
124	ALYETELADA	+++
125	VQIHQVAQV	+++
126	VLAYFLPEA	+
127	KIGDEPPKV	++
129	GLLDGGVDILL	++
130	FLWNGEDSALL	+++
131	FVPPVTVFPSL	+++
132	LLVEQPPLAGV	+++
134	YLQELIFSV	+++
135	ALSEVDFQL	+++
136	YLADPSNLFVV	+++
137	TLVLTLPV	+++
138	YQYPRAILSV	+++
139	SVMEVNSGIYRV	+++
141	YLDFSNNRL	+++
142	FLFATPVFI	+++
143	LLLDITPEI	+++
144	YIMEPSIFNTL	++
145	FLATSGTLAGI	+++
146	SLATAGDGLIEL	+++
147	SLLEAVSFL	+
148	ALNPEIVSV	+++
149	NLLELFVQL	+++
150	RLWEEGEELEL	+++
151	KILQQLVTL	+++
152	ILFEDIFDV	+++
153	FLIANVLYL	+++
155	RVANLHFPSV	+
156	AISQGITLPSL	+++
157	SLNDEVPEV	+++
158	KLFDVDEEDGYI	+++
159	GLVGNPLPSV	+++
160	FLFDEEIEQI	++
161	ALLEGVNTV	+++
162	YQQAQVPSV	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
163	ALDEMGDLLQL	+++
164	ALLPQPKNLTV	+++
165	SLLDEIRAV	+++
166	YLNHLEPPV	+++
167	KVLEVTEEEFV	++
168	KILDADIQL	+++
169	NLPEYLPFV	+++
170	RLQETLSAA	+++
171	LLLPLQILL	+++
172	VLYSYTIITV	+++
173	LLDSASAGLYL	+++
174	ALAQYLITA	++
175	YLFENISQL	+++
176	YLMEGSYNKVFL	+++
177	YLLPEEYTSSTL	+++
178	ALTEIAFVV	+
179	KVLNELYTV	+++
180	FQIDPHSGLVTV	+++
181	LLWAGTAFQV	+++
182	MLLEAPGIFL	+++
183	FGLDLVTEL	++
184	YLMADINGKMWL	+++
185	FLIDDKGYTL	+++
186	TLFFQQNAL	+
187	RQISIRGIVGV	+++
188	GLFPVTPEAV	+
189	ALQRKLPYV	+++
190	FLSSLTETI	+++
191	LLQEGQALEYV	+++
192	KMLDGASFTL	+++
193	QLLDADGFLNV	+++
194	ALPLFVITV	+++
196	YLYSVEIKL	+++
197	ALGPEGGRV	++
198	KTINKVPTV	+++
199	ALQDVPLSSV	+++
200	LLFGSVQEV	+++
201	RLVDYLEGI	+++
202	ALLDQQGSRWTL	+++
203	VLLEDAHSHTL	+++
204	KIAENVEEV	+++
205	SLYPGTETMGL	+++
206	VLQEGKLQKLAQL	+++
208	KISPVTFVS	+++
209	KLIESKHEV	+++
210	LLLNAVLTV	++
211	LLWPGAALL	+++
212	ALWDQDNLSV	+++
213	VTAAAYMDTVSL	++
215	QLINHLHAV	+++
216	NLWEDPYYL	+++
217	ALIHVPSTV	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
218	SALEELVNV	+++
219	KLSDIGITV	+++
220	LLQKFVPEI	+++
221	ALYEEGLLL	+++
222	NLIENVQRL	++
223	ALLENIALYL	+++
224	TLIDAQWVL	+++
225	SLLKVLPAL	+++
226	MLYVVPIYL	+++
227	ALMNTLLYL	+++
228	AMQEYIAVV	+
229	RLPGPLGTV	++
230	ILVDWLVEV	+++
231	FLSPQQPPLLL	+++
232	ALLEAQDVELYL	+++
233	VLSETLYEL	++
234	ALMEDTGRQML	+++
235	YLNDLHEVLL	+++
236	GLLEAKVSL	+++
237	ALLEASGTLLL	+++
238	YLISFQTHI	+++
239	AAFAGKLLSV	+++
240	ILLEQAFYL	+++
241	SLVEVNPAYSV	+++
242	AIAYILQGV	+++
243	LLLNELPSV	++
244	SLFGGTEITI	+++
245	SMIDDLEGV	+++
246	LLWEVVSQV	+++
247	VLLPNDLLEKV	+++
248	FLFPNQYVDV	+
249	LLDGFLVNV	+++
251	ALYTGFSILV	+++
252	LLIGTDVSL	+++
253	GLDAATATV	+++
254	TLLAFIMEL	+++
255	VLASYNLTV	+++
256	FLPPEHTIVYI	+++
257	SIFSAFLSV	+++
259	TLMRQLQQV	++
261	YVLEFLEEI	+
263	LLVSNLDFGV	+++
267	ALQDFLLSV	+++
271	LVYPLELYPA	++
274	SLLFSLFEA	+
275	YLVYILNEL	+
277	LLPPLESLATV	+
278	QLLDVVLTI	+
279	ALWGGTQPLL	++
280	VLPDPEVLEAV	+
281	ILRESTEEL	+
282	LLADVPTT	+

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
285	QLLHVGVTV	+
288	NLINEINGV	+++
289	VLLEIEDLQV	+
292	LLWEAGSEA	+
296	FMEGAIIV	++
298	VMITKLVEV	++
303	AILPQLFMV	+
307	ALPVSLPQI	+
308	SQYSGQLHEV	+
311	RLYTGMHTV	+
315	YLQDVVEQA	++
318	GLINTGVLSV	+
319	SLEPQIQPV	+
320	KMFEFVEPLL	+
321	GLFEDVTQPGILL	++
322	TLMTSLPAL	++
323	IQIGEETVITV	+
325	FIMPATVADATAV	+++
327	GLAPFTEGISFV	++
328	ALNDQVFEI	+
331	KVDTVWVNV	+
332	YLISELEAA	+
333	FLPDANSSV	++
334	TLTKVLVAL	+
338	SVLEDPVHAV	+
341	SQIALNEKLVNL	+
342	HIYDKVMTV	+
343	SLLEVNEESTV	+
345	VIWKALHL	++
346	LLDSKVPSV	++
348	ILLDVKTRL	+++
351	SLIPNLRNV	+++
352	SLLELLHIYV	+
356	KLLGKLPEL	++
357	SMHDLVLQV	++
358	ALDEYTSEL	+
359	YLLPESVDL	+
360	ALDJGASLLHL	+
363	KVLDVSDLESV	++
368	ILLEEVSPEL	+
370	SLLQDLVSV	+
372	TMLLNIPLV	+++
373	SLLEDKGLAEV	+
375	SLTETIEGV	+++
379	IMEGTLTRV	+
382	ALQNYIKEA	+
384	ILFANPNIFV	+
385	SLLEQGLVEA	+
386	ILFRYPLTI	++
390	ALFMKQIYL	++
394	LLAVIGGLVYL	+
395	ALALGGIAVV	++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
396	ALLPDLPAL	++
397	YLFGERLLEC	+
398	KLLEEDGTIITL	+
399	YLFEPYHV	+++
401	ILLDDTGLAYI	+
403	KLYDRILRV	++
404	AIDIJGRDPAV	+
406	SVQGEDLYLV	++
410	VLSDVIPJI	++
411	LLAHLSPYL	+
413	TLLEKVEGC	++
414	YVDDIFLRV	+
415	LLDKVYSSV	+
418	ALAELENIEV	+
419	GQYEGKVSSV	+
420	FMYDTPQEV	++
421	RLPETLPSL	++
423	GLDGPPPTV	+++
424	TLLDALYEI	+
425	FLYEKSSQV	+
427	ALLPLSPYL	+++
428	KLGHDTILVGV	++
429	GLVNDLARV	+
430	HLYSIEHLTT	+
431	SLVNVVPKL	+
432	TLIEESAKV	+++
433	AMLNEPWAV	+++
434	KVSNSGITRV	+++
435	WLMPVIPAL	+++
436	HLAEVSAEV	+++
437	SMAPGLVIQAV	+++
438	KLLPLAGLYL	+++
439	YLLQEIYGI	+++
440	ALADGVMTQV	+++
441	ALLENPKMEL	+++
442	GLLGGGGVLGV	+++
443	GLWEIENNPTV	++
444	GLLRDEALAEV	+++
446	QLIPALAKV	+++
447	QLVPALAKV	+++
448	NLLETKLQL	++
450	FMIDASVHPTL	+++
451	LLLLDTVTMQV	+++
454	KLPPPPQA	+++
455	SLLKEPQKVQL	+
456	LLIGHLERV	++
457	SLLPGNLVEKV	+++
458	SLIDKLYNI	+++
459	ALITEVVRL	+++
460	AMLEKNYKL	+++
461	VMFRTPLASV	+++
462	KLAKQPETV	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
463	SLVESHLSQDLTL	+++
464	ALNDCIYSV	+++
465	QLCDLNAEL	+++
466	VLIANLEKL	+++
468	YLRSVGDGETV	+
470	MLQDSIHVV	+++
471	YLYNNMIAKI	+++
472	KLLEVSDDPQV	++
473	AMATESILHFA	+++
474	YLDPALELGPRNV	+
475	LLNNEEALAQI	+++
476	ALMERTGYSMV	+++
477	ALLPASGQIAL	+++
478	YLLHEKLN	+++
479	SLFGNSGILENV	+
480	ALLEDSCHYL	+
481	GLIEDYEALL	+++
482	SLAPAGIADA	+++
483	ALTDIVSQV	+
486	AVMESIQGV	++
487	LLINSVFHV	+
488	FLAEDPKVTL	+
489	KMWEELPEVV	+++
490	FLLQHVQEL	+++
491	GLNDRSDAV	+++
492	SLFDGFADGLGV	+++
494	ALQPEPIKV	+++
495	FIFSEKPVFV	+
496	FLVEKQPPQV	+++
497	GLLEKLTAI	+
498	KLWTGGLDNTV	+
499	KIFDIDEAEEGV	+++
500	SLMEDQVLQL	+
501	LLDPNVKSIFV	++
502	RLLAQVPGL	+++
503	SLNHFTHSV	+
504	GLSDGNPSL	+++
505	SLAPGDVVRQV	+++
506	KLLGKVETA	+++
507	KLIDDQDISISL	+
508	ILAQEQLVVG	+++
509	FLFDTKPLIV	+++
510	KLYSVVSQL	+++
511	FLDPYCSASV	+++
512	SLSEIVPCL	+++
513	SLWPSPEQL	+++
514	ILVDWLQV	+++
515	LLQELVFL	+++
516	AVGPASILKEV	+++
517	LLMPIEGLTL	+
518	KLNAEVACV	+++
519	GLLHLTLL	+++

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
520	LAVHPSGVAL	++
521	MLLTKLPTI	++
522	TLWYRSPEV	+++
523	YQIPRTFTL	+
525	VLLEAGEGLVTI	+
526	RLAEVGQYEQV	+
527	FLLEPGNLEV	+++
528	SVAEGRALMSV	+
529	LLADELITV	++
530	VMYADIGGMDI	+
531	YTLPIASSIRL	+
538	LLLAHIAL	++
539	ALFDAQAQV	++
540	ALIPETTTTLTV	++
541	SMLEPVPEL	+
543	GLLPTPITQQASL	+
545	LLADLLHNV	+
546	VMIAGKVAVV	+
550	FLYDEIEAEVNL	+
551	KLYESLLPFA	++
554	LLMPSSDLLL	++
557	KLYDDMIRL	+
558	GLLENIPRV	++
560	ALWDIETGQQTTT	+
561	YLQLTQSEL	+++
563	WLLPYNGVTV	+
564	TVTNAVVTV	++
565	ALQETPTSV	++
566	VIADGGIQNV	++
568	TLYDIAHTPGV	++
570	ALANQIPTV	+
574	YLLQEPPRTV	+
575	YLISQVEGHQV	+
576	ILLNNSGQIKL	++
579	NLMEMVAQL	++
586	KLKPGDLVGV	+
588	SLLPLSHLV	+
589	KLYPQLPAEI	+
590	SLIEKLWQT	+
591	SMAELDIKL	++
593	GLPRFGIEMV	+
595	VLLSIYPRV	+
597	KLLEGQVIQL	+
599	YLLNDASLISV	++
601	SAFPFPVTV	+
603	FLIEPEHVNTV	+
606	ALWETEVYI	++
610	LLAPTPYIIGV	+
613	RLLPPGAVVAV	++
618	VLFDSESIGIYV	+
619	ALQDRVPLA	+
625	VVLEGASLETV	+

Таблиця 8

Показники презентації

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
626	LLMATILHL	++
627	KLLETELLQEI	+
629	HLLNESPML	++
630	LLSHVIVAL	+
631	FLDVFLPRV	+
632	YLIPDIDLKL	++
634	VVAEFVPLI	+
637	SIYGGFLLGV	++
638	KLIQESPTV	+
639	SLFQNCFEL	+
640	YLFSEALNAA	+

ПРИКЛАД 2

Профілі експресії генів, що кодують пептиди за винаходом

- Надмірна презентація або специфічна презентація пептиду пухлинних клітинах у порівнянні з нормальними клітинами є достатньою для можливості його використання в імунотерапії, а деякі пептиди є пухлино-специфічними незважаючи на те, що їхній вихідний білок зустрічається також у нормальних тканинах. Все ж, отримання профілю експресії іРНК додає додатковий рівень безпеки у виборі пептидних мішеней для імунотерапії. Це особливо важливо для варіантів терапії з високим ризиком для безпеки, таких як ТКР із дозрілою афінністю, де ідеальний пептид буде отриманий з білка, унікального для пухлини і який не виявлений у нормальних тканинах.

Джерела та приготування РНК

- Зразки тканин, видалені хірургічним шляхом, були придбані у зазначених вище джерел (див. Приклад 1) після одержання письмової інформованої згоди від кожного пацієнта. Зразки пухлинної тканини були миттєво заморожені в рідкому азоті безпосередньо після хірургічної операції та пізніше гомогенізовані з використанням ступки та товчача під рідким азотом. Тотальна РНК була приготована з цих зразків з використанням реактиву TRI (Ambion, Дармштадт, Німеччина), з наступним очищенням за допомогою RNeasy (QIAGEN, Хільден, Німеччина); обидві методики виконувались за протоколом виробника.

- Тотальну РНК із здорових тканин людини для експериментів із секвенування РНК отримували із таких джерел: Asterand, Детройт, США і Royston, Хартфордшир, Велика Британія; ProteoGenex Inc. Калвер Сіті, Каліфорнія, США, Geneticist Inc., Глендейл, Каліфорнія, США, Відділення молекулярної біології і вірусної онкології Національного онкологічного інституту "Pascale" (IRCCS), Неаполь, Італія, Університетська клініка Гейдельберга, Німеччина, BioCat GmbH, Гейдельберг, Німеччина.

Якість та кількість усіх зразків РНК були оцінені на біоаналізаторі Agilent 2100 (Agilent, Вальдброн, Німеччина), з використанням комплекту RNA 6000 Pico LabChip Kit (Agilent).

Експерименти з секвенування РНК

- Аналіз генної експресії зразків РНК пухлинних і нормальних тканин був виконаний за методикою секвенування "наступного покоління" (RNAseq) компанією CeGaT (Тюбінген, Німеччина). Стисло, бібліотеки секвенування готують з використанням набору реагентів Illumina HiSeq v4 відповідно до протоколу виробника (Illumina Inc., Сан-Дієго, Каліфорнія, США), який включає РНК-фрагментацію, конверсію у кДНК і додавання адаптерів секвенування. Бібліотеки, отримані із багатьох зразків, змішували у еквімолярних співвідношеннях і секвенували на секвенаторі Illumina HiSeq 2500 відповідно до інструкцій виробника, виконуючи зчитування 50 п. н. з одного кінця. Оброблені зчитування картували на геном людини (GRCh38) з використанням програми STAR. Дані з експресії отримані на рівні транскриптів у вигляді RPKM (кількість зчитувань на кілобазу, у перерахунку на мільйон зчитувань, отримана за допомогою програми Cufflinks) і на рівні екзонів (загальна кількість зчитувань, отримана за допомогою програми Bedtools), на основі ідентифікації за базою даних ensembl щодо послідовностей (Ensembl77). Зчитування за ексонами нормалізують за довжиною екзону і розміром вирівнювання для отримання значень RPKM.

Типові профілі експресії вихідних генів цього винаходу, які в значній мірі надмірно або виключно експресуються при раку яєчника показані на На Фігурах 2А – D. Показники презентації додаткових типових генів наведені у Таблиці 9.

- 5 У таблиці наведений перелік пептидів, які отримані з генів, що надзвичайно надмірно презентуються на пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (+++), в значній мірі надмірно презентуються на пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (++) або надмірно презентуються на пухлинах у порівнянні з панеллю нормальних тканин (+). Базовий рівень для цього показника розраховували, виходячи з результатів вимірювань для наступних нормальних тканин: жирова тканина, надниркова залоза, артерія, кістковий мозок, головний
- 10 мозок, товста кишка, стравохід, жовчні міхури, серце, нирка, печінка, легеня, лімфатичний вузол, підшлункова залоза, гіпофіз, пряма кишка, скелетний м'яз, шкіра, тонка кишка, селезінка, шлунок, тимус, щитоподібна залоза, трахея, сечовий міхур, вена.

Таблиця 9

Показники презентації

SEQ ID No.	Назва гена	Послідовність	Експресія гена
1	CCNA1	SLMEPPAVLLL	+++
2	CCNA1	SLLEADPFL	+++
3	MUC16	SLASKLTTL	+++
4	MUC16	GIMEHITKI	+++
5	MUC16	HLTEVYPEL	+++
11	CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, 342L5.1	KIFEMLEGV	+++
15	GPR64	VLLTFKIFL	+++
21	IFI30	VLDELDMEL	+
25	CLDN16	FLPDEPYIKV	+++
41	TDRD9	SLMPHIPGL	+
42	TDRD9	VLLQKIVSA	+
45	ARHGEF19	SLWQDIPDV	++
67	MUC20	TLLAEALVTV	+
69	FAT2	FQLDPSSGVLTV	+++
72	VWDE	SLLELDGINL	+++
81	NUP205	FLFSQLQYL	+
101	GPD2	ILVGGGALATV	+
102	GAS2L3	YLFSEGLVL	++
113	BPIFB3	GLLPTPLFGV	+++
114	BPIFB3	SLVGEPILQNV	+++
115	AQP5	AIAGAGILYGV	++
116	IDO1	YHIDEEVGF	+++
118	ITGB8	KLIDNNINV	++
126	MCM2	VLAYFLPEA	+
171	KLK7	LLLPLQILL	+++
173	KIF15	LLDSASAGLYL	+++
181	KIAA1324	LLWAGTAFQV	+
183	RNF213	FGLDLVTEL	++
184	RNF213	YLMADINGKMWL	++
193	CLSPN	QLLDADGFLNV	+++
194	SLC28A3	ALPLFVITV	++
195	MROH6	GLFADLLPRL	+
197	SOX17	ALGPEGGRV	++
210	UNG	LLLNAVLTV	+
215	BHLHE41	QLINHLHAV	++
230	CCNA2, CCNA1, CCNB3	ILVDWLVEV	+++
233	TIMELESS	VLSETLYEL	++
235	CCNE1	YLNDLHEVLL	++

Показники презентації

SEQ ID No.	Назва гена	Послідовність	Експресія гена
239	RSAD2	AAFAGKLLSV	+
244	PKHD1L1	SLFGGTEITI	+++
258	NCAPD2	ELAERVPAI	++
259	C20orf96	TLMRQLQQV	+
266	ESR1	KITDTLIHL	+++
310	GGT6	FLVDTPLARA	+
311	SGPP2	RLYTGMHTV	+
317	FAT2	SLAALVVHV	++
327	APOL2	GLAPFTEGISFV	++
335	IGHG1, IGHG4, IGHG3, IGHG2	YSLSSVVTV	+++
339	HDGF	GLWEIENNPTVKA	+
342	VWA2	HIYDKVMTV	++
350	LAMA5	ALLDVTHSELTV	++
371	RNF213	FLQAHLHTA	++
372	RNF213	TMLLNIPLV	++
387	ALMS1	ALFQATAEV	+
393	EPPK1	GLLDTQT SQVLTA	++
395	ARID5B	ALALGGIAVV	+
408	KLHL14	VLDDSIYLV	+++
409	KLHL14	LLDAMNYHL	+++
421	SCNN1A	RLPETLPSL	+++
423	TNFAIP2	GLDGPPTV	++
426	NCAPD2	RLADKSVLV	+
427	VTCN1	ALLPLSPYL	+++
432	ABCC4	TLIEESAKV	+
442	BPIFB4	GLLGGGGV LGV	++
443	HDGF, HDGFL1	GLWEIENNPTV	+
446	EYA4, EYA1, EYA2	QLIPALAKV	+++
456	NUP205	LLIGHLERV	+
465	KIFC1	QLCDLNAEL	++
466	ZYG11A	VLIANLEKL	++
467	MX2	FLAKDFNFL	++
484	KIF15	SLIEKVTQL	+++
494	SORL1	ALQPEPIKV	++
495	SORL1	FIFSEKPVFV	+
509	CANX	FLFDTKPLIV	+
512	CCNA1	SLSEIVPCL	+++
519	NFE2L3	GLLHLTLLL	+++
523	GAB2	YQIPRTFTL	+++
551	NCAPD3	KLYESLLPFA	+
579	CHD7	NLMEMVAQL	++
580	ASUN	LLMENAERV	+
587	KLHL14	VMNDRLYAI	+++
588	RNF213	SLLPLSHLV	+
595	TAP1	VLLSIYPRV	++
602	ERMP1	YLLEQIKLIEV	++
609	HELZ2	ALWKQLLEL	+
614	UBE2L6	LLLPDQPPYHL	++
616	TRIP13	VLIDEVESL	++
629	NUP205	HLLNESPML	+
631	PRKDC	FLDVFLPRV	+
632	SMARCC1	YLIPDIDLKL	+

ПРИКЛАД 3

Імуногенність *in vitro* презентованих МНС I класу пептидів

Щоб отримати інформацію стосовно імуногенності TUMAP за цим винаходом, автори винаходу провели дослідження з використанням примування Т-клітин *in vitro* на основі повторної стимуляції CD8+Т-клітин штучними антиген-презентуючими клітинами (штучними АПК), навантаженими комплексами пептид/МНС і антитілами проти CD28. У такий спосіб була показана імуногенність на цей час 22 TUMAP за цим винаходом, рестрикованих за HLA-A*0201, що продемонструвало, що ці пептиди є епітопами Т-клітин, проти яких в організмі людини існують попередники CD8+Т-клітин (Таблиця 10).

Примування CD8+Т-клітин *in vitro*

Для проведення стимуляції *in vitro* штучними антиген-презентуючими клітинами, завантаженими комплексом пептид-МНС (рМНС) та антитілами проти CD28, спочатку були виділені CD8+Т-клітини зі свіжих продуктів лейкофезу HLA-A*02 шляхом позитивного відбору з використанням анти-CD8 мікрогранул (Miltenyi Biotec, Бергш-Гладбах, Німеччина) здорових донорів, отриманих із Клініки Університету міста Мангейм, Німеччина, після одержання інформованої згоди.

МКПК і виділені CD8+лімфоцити інкубували аж до використання в Т-клітинному середовищі (TCM), що складається з RPMI-Glutamax (Invitrogen, Карлсруе, Німеччина) з додаванням 10 % термічно інактивованої АВ-сироватки людини (PAN-Biotech, Ейденбах, Німеччина), 100 Од/мл пеніциліну/100 мкг/мл стрептоміцину (Cambrex, Кельн, Німеччина), 1 мМ пірувату натрію (CC Pro, Обердорла, Німеччина), 20 мкг/мл гентаміцину (Cambrex). Цитокини у концентраціях 2,5 нг/мл ІЛ-7 (PromoCell, Гейдельберг, Німеччина) та 10 Од/мл ІЛ-2 (Novartis Pharma, Нюрнберг, Німеччина) також додавалися до TCM на цьому етапі культивування.

Приготування міросфер, покритих рМНС і антитілами проти CD28, Т-клітинні стимуляції та зчитування виконувалися у добре вивченій системі *in vitro* з використанням чотирьох різних молекул рМНС для кожної стимуляції і 8 різних молекул рМНС для кожної умови зчитування.

Очищені костимулювальні антитіла мишачого IgG2a проти CD28 людини Ab 9.3 (Jung et al., 1987) були хімічно біотинільовані за допомогою сульфо-N-гідроксисукцинімідобіотину, як рекомендовано виробником (Perbio, Бонн, Німеччина). Використовували полістирольні гранули діаметром 5,6 мкм, покриті стрептавідином (Bangs Laboratories, Іллінойс, США).

рМНС, використаними як позитивний і негативний контроль, були A*0201/MLA-001 (пептид ELAGIGILTV (SEQ ID NO. 664) з модифікованого Melan-A/MART-1) та A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVNI з DDX5 (SEQ ID NO. 665), відповідно).

В 96-лункові планшети вносили 800 000 мікрогранул/200 мкл у присутності $4 \times 12,5$ нг різних біотинільованих комплексів рМНС, промивали та додавали 600 нг біотинільованих антитіл проти CD28 в об'ємі 200 мкл. Стимуляція була проведена в планшетах на 96 лунок шляхом спільного інкубування 1×10^6 CD8+Т-клітин із 2×10^5 промитих мікрогранул з покриттям у 200 мкл TCM з доданням 5 нг/мл ІЛ-12 (PromoCell) протягом 3 днів за температури 37 °С. Половина середовища була потім замінена свіжим TCM з доданням 80 Од/мл ІЛ-2, та інкубування продовжували 4 дні за 37 °С. Цей цикл стимуляції був виконаний загалом три рази. Для зчитування з рМНС-мультимерів з використанням 8 різних молекул рМНС для кожної умови зчитування застосовувалося двомірне структурне кодування як описано раніше (Andersen et al., 2012) з невеликими модифікаціями, які стосуються зв'язування з п'ятьма різними флуорохромами. Нарешті, був проведений аналіз мультимерів за допомогою забарвлювання клітин барвником для визначення їхньої життєздатності Live/dead у ближньому ІК-діапазоні (Invitrogen, Карлсруе, Німеччина), клону антитіл CD8-FITC SK1 (BD, Гейдельберг, Німеччина) і флуоресцентних рМНС-мультимерів. Для аналізу використовували цитометр BD LSRII SORP, обладнаний відповідними лазерами і фільтрами. Пептидо-специфічні клітини були розраховані як відсоток від загальної кількості CD8-позитивних клітин. Оцінка результатів мультимерного аналізу була виконана за допомогою комп'ютерної програми FlowJo (Tree Star, Орегон, США). Примування *in vitro* специфічних мультимер-позитивних CD8+ лімфоцитів було визначене порівнянням зі стимуляціями негативних контролів. Імуногенність для даного антигену визначалася, якщо було виявлено, що принаймні одна оцінювана *in vitro* стимульована лунка одного здорового донора містить специфічні CD8+Т-клітини після стимуляції *in vitro* (тобто коли ця лунка містила хоча б 1 % специфічних мультимер-позитивних серед CD8+Т-клітин та відсоток специфічних мультимер-позитивних клітин був принаймні в 10 разів більше медіанного значення стимуляції відповідних негативних контролів).

Імуногенність *in vitro* для пептидів раку підшлункової залози

Для перевірених пептидів HLA I класу імуногенність in vitro можна продемонструвати генерацією пептидо-специфічних Т-клітинних ліній. Типові результати цитометрії після TUMAP-специфічного мультимерного забарвлення для двох пептидів за винаходом показані на Фігурі 3, разом із відповідними негативними контролюями. Результати для шести пептидів за винаходом зведені у Таблиці 10 А і Б.

Таблиця 10А

Імуногенність in vitro пептидів HLA I класу за винаходом Типові результати експериментів по визначенню імуногенності in vitro, проведених подавцем заявки, для пептидів за винаходом.

<20 % = +; 20 % – 49 % = ++; 50 % – 69 % = +++; >= 70 % = ++++

SEQ ID NO:	Послідовність	лунки	донори
283	ALYIGDGYVIHLA	+	+++
648	LLWGNAIFL	++	+++
652	TLWYRAPEV	+++	++++
659	ILFPDIIARA	+	+++
662	KIQEILTQV	+	+++
663	KIQEMQHFL	+	+++

Таблиця 10Б

Імуногенність in vitro додаткових пептидів HLA класу I за винаходом Типові результати експериментів по визначенню імуногенності in vitro, проведених подавцем заявки, для пептидів за винаходом, обмежених за HLA-A*02. Наведені результати експериментів по визначенню імуногенності in vitro. Відсоткові долі позитивних лунок і донорів (серед оцінюваних) зведені як зазначено <20 % = +; 20 % – 49 % = ++; 50 % – 69 % = +++; >= 70 % = ++++

SEQ ID NO:	Послідовність	Позитивні лунки [%]
2	SLLEADPFL	"+"
3	SLASKLTTL	"+"
5	HLTEVYPEL	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++"
8	FTLGNVVGMYL	"+"
11	KIFEMLEGV	"+"
17	GLLP GDRLVSV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++"
36	YVLEDLEVT	"+"
38	FLLEDDIHVS	"+"
40	TLLVKVFSV	"++"
48	ALAELYEDEV	"+"
49	YLPVAFEEV	"++"
56	KLYEGIPVLL	"+"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++"
79	SLFIGEKAVLL	"+"
108	ALFPGVALLLA	"++"
113	GLLPTPLFGV	"+"
118	KLIDNNINV	"+"
141	YLDIFSNNRL	"+"
143	LLLDITPEI	"+"
150	RLWEEGEELEL	"+"
152	ILFEDIFDV	"++"
157	SLNDEVPEV	"+++"
166	YLNHLEPPV	"++++"
191	LLQEGQALEYV	"+++"
198	KTINKVPTV	"++"
199	ALQDVPLSSV	"+"
215	QLINHLHAV	"++"

Таблиця 10Б

Імуногенність *in vitro* додаткових пептидів HLA класу I за винаходом Типові результати експериментів по визначенню імуногенності *in vitro*, проведених подавцем заявки, для пептидів за винаходом, обмежених за HLA-A*02. Наведені результати експериментів по визначенню імуногенності *in vitro*. Відсоткові долі позитивних лунок і донорів (серед оцінюваних) зведені як зазначено <20 % = +; 20 % – 49 % = ++; 50 % – 69 % = +++; >= 70 % = ++++

SEQ ID NO:	Послідовність	Позитивні лунок [%]
242	AIAYILQGV	"+++"
247	VLLPNDLLEKV	"+"
319	SLEPQIQPV	"+"
384	ILFANPNIFV	"+"
395	ALALGGIAVV	"+++"
443	GLWEIENNPVT	"+"
446	QLIPALAKV	"++"
454	KLPPPPQA	"++"
460	AMLEKNYKL	"+"
463	SLVESHLSQDLTL	"++"
489	KMWEELPEVV	"+"
499	KIFDIDEAEEGV	"+"
511	FLDPYCSASV	"+"
518	KLNAEVACV	"++"
603	FLIEPEHVNTV	"+"

ПРИКЛАД 4

Синтез пептидів

Усі пептиди були синтезовані стандартним і широко використовуваним методом твердофазного синтезу пептидів за стратегією Fmoc. Ідентичність і чистоту кожного окремого пептиду визначали методами мас-спектрометрії і аналітичної ЗФ-ВЕРХ. Пептиди одержували у вигляді білих або брудно-білих ліофілізатів (солей фторацетатів) чистотою >50 %. Усі TUMAP переважно вводять у вигляді трифторацетатних солей або ацетатних солей, використання інших солей також можливе.

ПРИКЛАД 5

Аналіз зв'язування з МНС

Пептиди-кандидати для Т-клітинної терапії за цим винаходом були додатково перевірені на здатність зв'язуватися з МНС (афінність). Окремі комплекси пептид-МНС були отримані УФ-індукованим обміном лігандів, за якого УФ-чутливі пептиди розщеплюються під дією УФ-випромінювання, і аналізується продукт обміну з пептидом, що вивчається. Тільки пептиди-кандидати, які здатні ефективно зв'язуватися з пептид-сприйнятливими молекулами МНС і стабілізувати їх, попереджають дисоціацію комплексів із МНС. Для визначення виходу реакції обміну проводили аналіз методом ELISA на основі виявлення легких ланцюгів ($\beta 2m$) стабілізованих комплексів із МНС. Аналіз проводили згідно з загальним описом у роботі Rodenko і співавт. (Rodenko et al., 2006).

96-лунокві планшети MAXISorp (NUNC) були покриті протягом ночі розчином 2 мкг/мл стрептавідину у PBS при кімнатній температурі, 4 рази промиті і блоковані протягом 1 год. при 37 °C у 2 % розчині БСА, що містить блокувальний буфер. Ренатуровані мономери HLA-A*02:01/MLA-001 використовувались як стандарти, охоплюючи діапазон 15–500 нг/мл. Мономерні комплекси пептид-МНС, продукти реакції обміну, що протікає під дією УФ-випромінювання, розводили у 100 разів у блокувальному буфері. Зразки інкубували протягом 1 год. за температури 37 °C, промивали чотири рази, інкубували з 2 мкг/мл кон'югованих із пероксидазою хрину антитіл проти $\beta 2m$ протягом 1 год. за температури 37 °C, знову промивали і визначали з розчином ТМБ, реакцію зупиняли за допомогою NH_2SO_4 . Поглинання вимірювали при 450 нм. Пептиди-кандидати, що демонстрували високий вихід реакції обміну (переважно вище 50 %, найбільш переважно вище 75 %) є зазвичай переважними для синтезу і продукції антитіл або їх фрагментів і (або) рецепторів Т-клітин або їх фрагментів, оскільки вони показують достатню авідність до молекул МНС і попереджають дисоціацію комплексів МНС.

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
1	SLMEPPAVLLL	"+++"
2	SLLEADPFL	"+++"
3	SLASKLTTL	"++++"
4	GIMEHITKI	"++++"
5	HLTEVYPEL	"+++"
6	VLVSDGVHSV	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++++"
8	FTLGNNVVMYL	"++++"
9	GAAKDLPGV	"++"
10	FLATFPLAAV	"++++"
11	KIFEMLEGV	"+++"
12	SLWPDPMEV	"+++"
13	YLMDESLNL	"+++"
14	AAYGGLNEKSFV	"+++"
15	VLLTFKIFL	"++"
16	VLFQQQASL	"+++"
17	GLLPGDRLVSV	"+++"
18	YLVAKLVEV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++++"
20	RMIEYFIDV	"+++"
21	VLDELDMEL	"++"
22	IMEENPGIFAV	"+++"
23	VLLDDIFAQL	"+++"
24	SLSDGLEEV	"++"
25	FLPDEPYIKV	"+++"
26	ALLELAEEL	"+++"
27	ILADIVISA	"+++"
28	QLLDETSAIL	"+++"
29	KMLGIPISNILMV	"+++"
30	LILDWVPYI	"+++"
31	YLAPELFVNV	"++"
32	KLDDLTQDLTV	"++"
33	VLLSLLEKV	"++"
34	ILVEADSLWVV	"+++"
35	KINDTIYEV	"+++"
36	YVLEDLETV	"++"
38	FLLEDDIHVS	"+++"
39	SVAPNLPAV	"+++"
40	TLLVKVFSV	"+++"
41	SLMPHIPGL	"+++"
42	VLLQKIVSA	"+++"
43	VLSSLEINI	"++"
44	ILDPISSGFL	"++"
45	SLWQDIPDV	"+++"
46	ILTEENIHL	"+++"
47	ILLSVPLLVV	"++"
48	ALAELYEDEV	"+++"
49	YLPVFFEEV	"+++"
50	SLSELEALM	"+++"
51	LLPDLEFYV	"++++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
52	FLLAHGLGFL	"++++"
53	KMIETDILQKV	"++++"
54	SLLEQGKEPWMV	"+++"
55	SLLDLETLSL	"++++"
56	KLYEGIPVLL	"++++"
57	TLAELQPPVQL	"+++"
58	FLDTLKDIL	"+++"
59	IMEDIILT	"+++"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++++"
62	VLLDVSAGQLLM	"++++"
63	YLLPSGGSVTL	"++"
64	YAAPGGIGV	"++"
66	FLDENIGGVAV	"++++"
67	TLLAEALVT	"++++"
68	SLMELPRGLFL	"++++"
69	FQLDPSSGVLVTV	"++++"
70	GLLDYPVGV	"++++"
71	GILARIASV	"++++"
72	SLLDLDGINL	"++++"
73	NIFDLQIYV	"++++"
74	ALLDPEVLSIFV	"++++"
75	GLLEVMMNL	"++++"
76	ILIDSIYKV	"++++"
77	ILVEADGAWVV	"++++"
78	SLFSSLEPQIQPV	"++++"
79	SLFIGEKAVLL	"++++"
80	FLYDNLVESL	"++"
81	FLFSQLQYL	"++"
82	FLSSVTYNL	"++++"
83	ILAPTVMML	"++++"
84	VTFGEKLLGV	"++"
85	KMSELRVTL	"++++"
86	NLIGKIENV	"++++"
87	ALPEAPAPLLPHIT	"++"
88	FLLVGDLMAV	"++++"
89	YLPTETIYV	"++++"
90	TLLQIETV	"++++"
91	IMQDFPAEFL	"++++"
92	YLIPFTGIVGL	"++"
93	LLQAIKLYL	"++"
94	YLIDIKTIAI	"++"
95	SVIPQIQKV	"++++"
96	YIFTDNPAAV	"++++"
97	SLINGSFLV	"++++"
98	LIIDQADIYL	"++++"
99	ALVSKGLATV	"++"
100	YLLSTNAQL	"++++"
101	ILVGGGALATV	"++++"
102	YLFSEGLVL	"++++"
103	TLAEVVVAL	"++++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
104	STMEQNFL	"++++"
106	LLYDAVHIVSV	"+++"
107	FLQPVDDTQHL	"+++"
108	ALFPGVALLLA	"++++"
109	IILSILEQA	"++++"
110	FLSQVDFEL	"+++"
111	YVWGFYPAEV	"+++"
113	GLLPTPLFGV	"+++"
114	SLVGEPILQNV	"++"
115	AIAGAGILYGV	"++"
116	YHIDEEVGF	"+"
117	ILPDGEDFLAV	"+++"
118	KLIDNNINV	"+++"
119	FLYIGDIVSL	"++++"
120	ALLGIPLTLV	"++++"
121	GVVDPRAISVL	"++"
122	FLLAEDDIYL	"++++"
123	NLWDLTDASVV	"+++"
124	ALYETELADA	"++"
125	VQIHQVAQV	"++++"
126	VLAYFLPEA	"++++"
127	KIGDEPPKV	"++"
128	YLFDDPLSAV	"++"
129	GLLDGGVDILL	"+++"
130	FLWNGEDSALL	"+++"
131	FVPPVTVFPSL	"++"
132	LLVEQPPLAGV	"+++"
133	KVLSNIHTV	"++"
134	YLQELIFSV	"+++"
135	ALSEVDFQL	"+++"
136	YLADPSNLFVV	"+++"
137	TLVLTLPV	"++++"
138	YQYPRAILSV	"+++"
139	SVMEVNSGIYRV	"+++"
140	YMDAPKAAL	"++"
141	YLDFSNNRL	"++"
142	FLFATPVFI	"+++"
143	LLLDITPEI	"++++"
144	YIMEPSIFNTL	"+++"
145	FLATSGTLGI	"++"
146	SLATAGDGLIEL	"++"
147	SLLEAVSFL	"+++"
148	ALNPEIVSV	"++"
149	NLLELFVQL	"+++"
150	RLWEEGEELEL	"+++"
151	KILQQLVTL	"+++"
152	ILFEDIFDV	"+++"
153	FLIANVLYL	"+"
154	ALDDGTPAL	"++"
155	RVANLHFPSV	"+++"
157	SLNDEVPEV	"++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
158	KLFDVDEDGYI	"+++"
159	GLVGNPLPSV	"++++"
160	FLFDEEIEQI	"+++"
161	ALLEGVNTV	"+++"
162	YQQAQVPSV	"+++"
163	ALDEMGDLLQL	"+++"
164	ALLPQPKNLTV	"+++"
165	SLLDEIRAV	"+++"
166	YLNHLEPPV	"+++"
167	KVLEVTEEFV	"+++"
168	KILDADIQL	"++++"
169	NLPEYLPFV	"+++"
170	RLQETLSAA	"+++"
171	LLLPLQILL	"+++"
172	VLYSYTIITV	"++"
173	LLDSASAGLYL	"+++"
174	ALAQYLITA	"+++"
175	YLFENISQL	"+++"
176	YLMEGSYNKVFL	"++"
177	YLLPEEYTSSTL	"++++"
178	ALTEIAFVV	"++++"
179	KVLNELYTV	"+++"
180	FQIDPHSGLVTV	"++"
181	LLWAGTAFQV	"+++"
182	MLLEAPGIFL	"+++"
183	FGLDLVTEL	"+++"
184	YLMDINGKMWL	"+++"
185	FLIDDKGYTL	"++"
186	TLFFQQNAL	"++"
187	RQISIRGIVGV	"+++"
188	GLFPVTPEAV	"+++"
189	ALQRKLPYV	"+++"
190	FLSSLTETI	"+++"
191	LLQEGQALEYV	"++"
192	KMLDGASFTL	"+++"
193	QLLDADGFLNV	"+++"
194	ALPLFVITV	"+++"
195	GLFADLLPRL	"+++"
196	YLYSVEIKL	"++++"
197	ALGPEGGRV	"++"
198	KTINKVPTV	"+++"
199	ALQDVPLSSV	"+++"
200	LLFGSVQEV	"+++"
201	RLVDYLEGI	"+++"
202	ALLDQQGSRWTL	"+++"
204	KIAENVEEV	"++"
205	SLYPGTETMGL	"+++"
206	VLQEGKLQKLAQL	"+++"
207	GLTSTNAEV	"++"
208	KISPVTFSV	"+++"
209	KLIESKHEV	"++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
210	LLNAVLTV	"++"
211	LLWPGAALL	"++"
212	ALWDQDNLSV	"++"
214	FLLDLDPLLL	"++++"
215	QLINHLHAV	"++++"
216	NLWEDPYYL	"++++"
217	ALIHPVSTV	"++"
218	SALEELVNV	"++"
219	KLSDIGITV	"++++"
220	LLQKFVPEI	"++"
221	ALYEEGLLL	"++"
222	NLIENVQRL	"++"
223	ALLENIALYL	"++++"
224	TLIDAQWVL	"++++"
225	SLLKVLPAL	"++++"
226	MLYVVPIYL	"++"
227	ALMNTLLYL	"++"
228	AMQEYIAVV	"++"
229	RLPGPLGTV	"++"
230	ILVDWLVEV	"+"
231	FLSPQQPPLLL	"++"
232	ALLEAQDVELYL	"++"
233	VLSETLYEL	"++"
234	ALMEDTGRQML	"++"
235	YLNDLHEVLL	"++++"
236	GLLEAKVSL	"++++"
237	ALLEASGTLLL	"++++"
238	YLISFQTHI	"++++"
239	AAFAGKLLSV	"++++"
240	ILLEQAFYL	"++++"
241	SLVEVNPAYSV	"++++"
242	AIAYILQGV	"++"
243	LLNELPSV	"++++"
244	SLFGGTEITI	"++++"
245	SMIDDLEGV	"++++"
246	LLWEVVSQV	"++++"
247	VLLPNDLLEKV	"++++"
248	FLFPNQYVDV	"++++"
249	LLDGFLVNV	"++++"
250	ALSEEGLLVYL	"++++"
251	ALYTGFSILV	"++"
252	LLIGTDVSL	"++++"
253	GLDAATATV	"++"
254	TLLAFIMEL	"++++"
255	VLASYNLTV	"++++"
256	FLPPEHTIVYI	"++++"
257	SIFSAFLSV	"++++"
258	ELAERVPAI	"++"
261	YVLEFLEEI	"++"
262	LLWGDLIWL	"++++"
263	LLVSNLDFGV	"++++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
264	SLQEQLHSV	"+++"
265	LLFGGKTV	"++"
266	KITDTLIHL	"+++"
267	ALQDFLLSV	"+++"
269	RVLEVGAQAV	"++"
270	LLLDEEGTFSL	"++"
271	LVYPLELYPA	"+++"
272	ALGNTVPAV	"+++"
273	NLFQSVREV	"++"
274	SLLFSLFEA	"++"
275	YLVYILNEL	"++"
276	ALFTFSPLTV	"+++"
277	LLPPLESLATV	"++"
278	QLLDVVLTI	"++"
279	ALWGGTQPLL	"++"
280	VLPDPEVLEAV	"+++"
281	ILRESTEEL	"+++"
282	LLADVPTT	"+++"
283	ALYIGDGYVIHLA	"+++"
284	ILLSQTTGV	"+++"
285	QLLHVGVTV	"+++"
286	YLFPGIPEL	"+++"
287	FLNEFFLNV	"+++"
288	NLINEINGV	"+++"
289	VLEIEDLQV	"++++"
295	VLDRESPNV	"+++"
296	FMEGAIIV	"+++"
297	VLADIELAQA	"+++"
298	VMITKLVEV	"+++"
299	YLLETSGNL	"+++"
300	ALLGQTFSL	"+++"
301	FLVEDLVDSL	"+++"
302	ALLQEGEVYSA	"+++"
303	AILPQLFMV	"++++"
304	MTLGQIYYL	"+++"
305	SIANFSEFYV	"++++"
306	ALVNVQIPL	"+++"
307	ALPVSLPQI	"+++"
308	SQYSGQLHEV	"+++"
309	GLFDGVPTTA	"+++"
310	FLVDTPLARA	"++++"
311	RLYTGMHTV	"+++"
312	IISDLTIAL	"+++"
313	VLFDDELLMV	"+++"
314	ALIAEGIALV	"+++"
315	YLQDVVEQA	"+++"
316	ILLERLWYV	"+++"
317	SLAALVVHV	"+++"
318	GLINTGVLSV	"++"
319	SLEPQIQPV	"++"
320	KMFEFVEPLL	"++++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
321	GLFEDVTQPGILL	"++++"
322	TLMTSLPAL	"+++"
324	FLYDEIEAEV	"+++"
325	FIMPATVADATAV	"+++"
326	FLPEALDFV	"+++"
327	GLAPFTEGISFV	"+++"
328	ALNDQVFEI	"+++"
329	FLVTLNNVEV	"++++"
330	QLALKVEGV	"+++"
331	KVDTVWVNV	"+++"
332	YLISELEAA	"+++"
333	FLPDANSSV	"++"
334	TLTKVLVAL	"+++"
335	YSLSSVTV	"+++"
336	ILLTAIVQV	"+++"
337	HLLSELEAAPYL	"++++"
339	GLWEIENNPTVKA	"++++"
340	ALLSMTFPL	"++++"
341	SQIALNEKLVNL	"+++"
342	HIYDKVMTV	"+++"
343	SLLEVNEESTV	"+++"
344	YLQDQHLLTV	"+++"
345	VIWKALHL	"+++"
346	LLDSKVPSV	"+++"
347	SLFKHDPAAWEA	"++++"
348	ILLDVKTRL	"++++"
349	SLTEYLQNV	"++++"
350	ALLDVTHSELTV	"+++"
351	SLIPNLRNV	"+++"
352	SLELLHIYV	"+++"
353	YLFEMDSSL	"++"
354	LILEGVDTV	"++"
355	SIQQSIERLLV	"++"
356	KLLGKLPEL	"+++"
357	SMHDLVLQV	"+++"
358	ALDEYTSSEL	"++++"
359	YLLPESVDL	"+++"
361	ALYELEGTTV	"+++"
362	TLYGLSVLL	"+++"
363	KVLDVSDLESV	"++"
364	LLQNEQFEL	"+++"
365	YVIDQGETDVYV	"+++"
366	RLLDMGETDLML	"+++"
367	SLQNHNHQL	"+++"
369	GLFPEHLIDV	"+++"
370	SLLQDLVSV	"+++"
371	FLQAHLHTA	"++++"
372	TMLLNPLV	"++"
373	SLLLEDKGLAEV	"++"
374	FLLQQHLISA	"++"
375	SLTETIEGV	"++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
376	AMFESSQNVLL	"++"
377	FLLDSSASV	"++"
378	ALGYFVPYV	"++++"
379	IMEGTLTRV	"++"
380	TLIEDEIATI	"++"
381	FIDEAYVEV	"++"
382	ALQNYIKEA	"++"
383	ALLELENSVTL	"++++"
384	ILFANPNIFV	"++++"
385	SLLEQGLVEA	"++"
386	ILFRYPLTI	"++++"
387	ALFQATAEV	"++++"
388	SLTIDGIRYV	"++++"
389	LLADVTHLL	"++"
390	ALFMKQIYL	"++++"
391	YVYPQRLNFV	"++++"
392	ALLHPQGFEV	"++"
393	GLLDTQTSQVLTA	"++"
394	LLAVIGGLVYL	"++++"
395	ALALGGIAVV	"++++"
396	ALLPDLPAL	"++++"
397	YLFGERLLEC	"++++"
398	KLLEEDGTITL	"++"
399	YLFEPLYHV	"++++"
400	SLLTEQDLWTV	"++"
401	ILLDDTGLAYI	"++++"
402	VLFSGALLGL	"++"
403	KLYDRILRV	"++"
405	ALYDVFLV	"++"
407	YLMDLINFL	"++++"
408	VLDDSIYLV	"++"
409	LLDAMNYHL	"++"
412	YLDDLNEGVI	"++"
426	RLADKSVLV	"++++"
427	ALLPLSPYL	"++++"
428	KLGHDTILVGV	"++"
429	GLVNDLARV	"++"
430	HLVSSIEHLTT	"++++"
431	SLVNVVVKL	"++"
432	TLIEESAKV	"++"
433	AMLNEPWAV	"++++"
434	KVSNSGITRV	"++"
436	HLAEVSAEV	"++++"
437	SMAPGLVIQAV	"++++"
438	KLLPLAGLYL	"++++"
439	YLLQEIYGI	"++++"
440	ALADGVTMQV	"++"
441	ALLENPKMEL	"++++"
442	GLLGGGGVLGV	"++++"
443	GLWEIENNPTV	"++++"
444	GLLRDEALAEV	"++++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
446	QLIPALAKV	"+++"
447	QLVPALAKV	"++"
448	NLLETKLQL	"+++"
449	KLAEGLDIQL	"+++"
450	FMIDASVHPTL	"+++"
451	LLLLDTVMTQV	"++"
452	ILLEHGADPNL	"+++"
453	KLLEATSAV	"++"
454	KLPPPPPPQA	"+++"
455	SLLKEPQKVQL	"++"
456	LLIGHLERV	"+++"
457	SLLPGNLVEKV	"+++"
458	SLIDKLYNI	"++"
459	ALITEVVRL	"++"
460	AMLEKNYKL	"++++"
461	VMFRTPLASV	"++"
462	KLAKQPETV	"+++"
463	SLVESHLSDQLTL	"+++"
464	ALNDCIYSV	"+++"
465	QLCDLNAEL	"+++"
466	VLIANLEKL	"++++"
467	FLAKDFNFL	"+++"
468	YLRVSGDGETV	"+++"
469	YLASDEITTV	"+++"
471	YLYNNMIAKI	"+++"
472	KLLEVSDDPQV	"+++"
473	AMATESILHFA	"+++"
474	YLDPALELGPRNV	"+++"
475	LLNNEEALAQI	"+++"
476	ALMERTGYSMV	"+++"
477	ALLPASGQIAL	"+++"
478	YLLHEKLNL	"+++"
479	SLFGNSGILENV	"+++"
480	ALLEDSCHYL	"+++"
481	GLIEDYEALL	"+++"
484	SLIEKVTQL	"+++"
485	NVPDSFNEV	"+++"
486	AVMESIQGV	"+++"
487	LLINSVFHV	"+++"
488	FLAEDPKVTL	"+++"
489	KMWEELPEVV	"+++"
490	FLLQHVQEL	"+++"
491	GLNDRSDAV	"++"
492	SLFDGFADGLGV	"+++"
493	GLLGEKTQDLIGV	"+++"
494	ALQPEPIKV	"++"
495	FIFSEKPVFV	"+++"
496	FLVEKQPPQV	"+++"
497	GLLEKLTAI	"+++"
498	KLWTGGLDNTV	"+++"
499	KIFDIDEAEEGV	"++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
500	SLMEDQVLQL	"+++"
501	LLDPNVKSIFV	"+++"
502	RLLAQVPGL	"+++"
503	SLNHFTHSV	"+++"
504	GLSDGNPSL	"++"
505	SLAPGDVVRQV	"++"
506	KLLGKVETA	"+++"
507	KLIDDQDISISL	"+++"
508	ILAQEQLVVG	"+++"
509	FLFDTKPLIV	"+++"
510	KLYSVVSQ	"++"
511	FLDPYCSASV	"++"
512	SLSEIVPCL	"+++"
513	SLWPSPEQL	"++"
514	ILVDWLQV	"+++"
515	LLQELVLFL	"+++"
516	AVGPASILKEV	"++"
517	LLMPIEGLTL	"+++"
518	KLNAEVACV	"+++"
519	GLLHLTLLL	"+++"
520	LAVHPSGVAL	"+"
521	MLLTKLPTI	"+++"
522	TLWYRSPEV	"++"
523	YQIPRTFTL	"++"
524	ALIENLTHQI	"++"
525	VLEAGEGLVTI	"+++"
526	RLAEVGQYEQV	"++"
527	FLLEPGNLEV	"++++"
528	SVAEGRALMSV	"+++"
529	LLADELITV	"+++"
530	VMYADIGGMDI	"+++"
531	YTLPIASSIRL	"+++"
537	TLAPGEVLRVS	"+++"
538	LLLAHIAL	"++"
539	ALFDAQAQV	"+++"
541	SMLEPVPEL	"+++"
542	RVWDISTVSSV	"+++"
543	GLLPTPITQQASL	"+++"
544	LLWDVPAPSL	"+++"
545	LLADLLHNV	"+++"
546	VMIAGKVAVV	"+++"
547	TLDITPHTV	"+++"
548	ALWENPESGEL	"++"
549	AMLENASDIKL	"+++"
550	FLYDEIEAEVNL	"+++"
551	KLYESLLPFA	"+++"
552	GLLDLPFRVGV	"++++"
553	SLLNQDLHWSL	"++++"
554	LLMPSSDLLL	"+++"
555	YVLEGLKSV	"+++"
556	FLTDLEDLTL	"+++"

Таблиця 11

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 >10 % = +; >20 % = ++; >50 % = +++; >75 % = ++++

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
557	KLYDDMIRL	"++++"
558	GLLENIPRV	"++++"
559	VTVPPGPSL	"++"
560	ALWDIETGQQTTT	"++++"
561	YLQLTQSEL	"++++"
562	YLEELPEKLLK	"++++"
563	WLLPYNGVTV	"++++"
564	TVTNAVVTV	"++++"
565	ALQETPTSV	"++"
566	VIADGGIQNV	"++"
567	SLLPLDDIVRV	"++++"
568	TLYDIAHTPGV	"++++"
569	KLVDRTWTL	"++++"
570	ALANQIPTV	"++"
571	LLLTTIPQI	"++++"
572	ALADLIEKELSV	"++++"
573	ILVANAIVGV	"++++"
574	YLLQEPPRTV	"++"
575	YLISQVEGHQV	"++++"
576	ILLNNSGQIKL	"++++"
577	VMFEDGVLMRL	"++++"
578	FLDPGGPMMKL	"++++"
579	NLMEMVAQL	"++"
580	LLMENAERV	"++"
582	TLCDVILMV	"++++"
583	ILANDGVLLAA	"++++"
584	ALAEVAAMENV	"++++"
585	ALWDLAADKQTL	"++++"
586	KLKPGDLVGV	"++++"
587	VMNDRLYAI	"++++"
588	SLLPLSHLV	"++++"
589	KLYPQLPAEI	"++++"
590	SLIEKLWQT	"++"
591	SMAELDIKL	"++++"
592	RLLJAAENFL	"++++"
593	GLPRFGIEMV	"++++"
594	IMLKGDNITL	"++++"
595	VLLSIYPRV	"++++"
596	ALLDQTKTLAESAL	"++++"
597	KLLEGQVIQL	"++++"
598	FLFPHSVLV	"++++"
599	YLLNDASLISV	"++++"
600	ALAAPDIVPAL	"++++"
601	SAFPFPVTV	"++++"
602	YLLEQIKLIEV	"++++"
603	FLIEPEHVNTV	"++"
604	SILDRDDIFV	"++++"
605	KLYEAVPQL	"++++"
606	ALWETEVYI	"++++"
607	RLYSGISGLEL	"++++"
608	SLLSVSHAL	"++++"

Показники зв'язування з молекулами МНС І класу зв'язування пептидів, рестрикованих за молекулами HLA І класу, з HLA-A*02 було класифіковане за виходом реакції обміну пептидів:
 $>10\% = +$; $>20\% = ++$; $>50\% = +++$; $>75\% = ++++$

SEQ ID	Послідовність	Обмін пептидів
609	ALWKQLLEL	"+++"
610	LLAPTPYIIGV	"+++"
611	YLLDDGTLVV	"++++"
612	YLYNEGLSV	"+++"
613	RLLPPGAVVAV	"+++"
614	LLLDPQPPYHL	"+++"
615	VLPPDTPDA	"++"
616	VLIDEVESL	"+++"
617	ALMYESEKVG	"+++"
618	VLFDSESIGIYV	"+++"
619	ALQDRVPLA	"+++"
620	KLLNKIYEA	"++++"
621	VLMDRLPSLL	"++++"
622	RLLGEEVVRVLQA	"+++"
623	YLVEDIQHI	"+++"
635	SLDSTLHAV	"+++"

ПРИКЛАД 6

Абсолютне кількісне визначення рівнів пухлино-асоційованих пептидів, презентованих на поверхні клітин

- 5 Отримання зв'язувачів, таких як антитіла і (або) ТКР, є трудомістким процесом, який можна провести лише для обмеженої кількості вибраних мішеней. У випадку пухлино-асоційованих і пухлино-специфічних пептидів критерії вибору включають, але не обмежуються ними, винятковість презентації і щільність пептиду, презентованого на поверхні клітини. На додаток до виділення і відносного кількісного визначення пептидів, як описано у ПРИКЛАДІ 1, автори цього винаходу проаналізували абсолютну кількість копій пептиду на одну клітину, як описано у заявці на патент РСТ/EP2015/79873. Підрахунок числа копій пептиду TUMAP на одну клітину в зразках солідних пухлин потребує абсолютного кількісного визначення пептидів TUMAP, визначення ефективності виділення TUMAP і числа клітин на зразку тканини, що аналізується.

- 15 Кількісне визначення пептидів методом наноPX-МС/МС

Для точного кількісного визначення пептидів методом мас-спектрометрії для кожного пептиду була побудована калібрувальна крива з використанням методу внутрішнього стандарту. Внутрішнім стандартом є подвійно мічений ізотоп версії кожного пептиду, тобто дві мічені ізотопом амінокислоти були введені під час синтезу TUMAP. Він відрізняється від пухлино-асоційованого пептиду лише своєю масою, але не має відмінностей у інших фізико-хімічних властивостях (Anderson et al., 2012). Внутрішній стандарт вводили як стандартну добавку у кожний зразок для МС, і усі МС сигнали були нормалізовані відносно МС сигналу внутрішнього стандарту для згладжування можливих технічних флуктуацій між результатами МС вимірювань.

- 25 Калібрувальні криві були зняті принаймні у трьох різних матрицях, тобто елюатах пептиду HLA з природних зразків, подібних до звичайних зразків для МС, і кожний препарат пройшов вимірювання у двох прогонах на мас-спектрометрі. Для оцінки МС сигнали були нормалізовані відносно сигналу внутрішнього стандарту, а калібрувальну криву розраховували методом логістичного регресійного аналізу.

- 30 Для кількісного визначення пухлино-асоційованих пептидів із зразків тканини у відповідні зразки вводили внутрішній стандарт як стандартну добавку; здійснювали нормалізацію МС сигналів відносно сигналу внутрішнього стандарту і кількісне визначення за допомогою калібрувальної кривої пептиду.

Ефективність виділення комплексів пептид/МНС

- 35 Як і для кожного процесу очищення білків, виділення білків із зразків тканини пов'язано з певними втратами білка, що вивчається. Для визначення ефективності виділення TUMAP були отримані комплекси пептид-МНС для всіх пептидів TUMAP, вибраних для абсолютного

кількісного визначення. Щоб розрізнити комплекси пептид-МНС, до яких вводили стандартні добавки, і комплекси з природними пептидами, були використані версії TUMAP із однократним міченням ізотопом, тобто одна мічена ізотопом амінокислота була введена під час синтезу TUMAP. Ці комплекси були додані як стандартні добавки до свіжеприготованих лізатів тканин, тобто у найранішій можливій точці процедури виділення TUMAP, а потім уловлені у вигляді комплексів природний пептид-МНС у подальшому афінному очищенні. Таким чином, вимірювання ступеня вилучення однократно мічених TUMAP дозволяє зробити висновки щодо ефективності виділення індивідуальних природних TUMAP.

Ефективність виділення аналізували на низькій кількості зразків, і її значення були зіставні для цих зразків тканин. Навпаки, ефективність виділення індивідуальних пептидів є різною. Це наводить на думку, що ефективність виділення, хоча й визначена лише у невеликій кількості зразків тканин, можна екстраполювати на будь-який інший тканинний препарат. Однак є необхідним аналізувати кожний TUMAP індивідуально, оскільки ефективність виділення неможливо екстраполювати з одного зразка на інші.

Визначення числа клітин у твердій замороженій тканині

Щоб визначити число клітин у зразках тканин, для яких проводили підрахунок абсолютної кількості пептиду, автори винаходу застосували аналіз вмісту ДНК. Цей метод є застосовним до широкого діапазону зразків різного походження і, що найбільш важливо, до заморожених зразків (Alcose et al., 2011; Forsey and Chaudhuri, 2009; Silva et al., 2013). Під час стандартної процедури виділення пептидів із зразка тканини отримували гомогенний лізат, із якого відбирали невелику аліквоту. Аліквоту ділили на три частини, із яких виділяли ДНК (набір QiaAmp DNA Mini, Qiagen, Хільден, Німеччина). Сумарний вміст ДНК у кожному зразку виділеної ДНК кількісно визначали флуоресцентним методом кількісного визначення ДНК (набір для кількісного визначення Qubit dsDNA HS, Life Technologies, Дармштадт, Німеччина) щонайменше у двох повторних вимірюваннях.

Для розрахунку кількості клітин будували стандартну криву для ДНК на основі аліквот індивідуальних здорових клітин крові, з діапазоном визначених кількостей клітин. Стандартну криву використовували для розрахунку загального вмісту клітин із сумарного вмісту ДНК у кожному зразку виділеної ДНК. Середнє значення загального числа клітин у зразку тканини, який використовували для виділення пептидів, екстраполювали з урахуванням відомого об'єму аліквот лізату і загального об'єму лізату.

Кількість копій пептиду на одну клітину

Використовуючи дані згаданих вище експериментів, автори винаходу розраховували кількість копій TUMAP на одну клітину, розділивши загальну кількість пептиду на загальне число клітин у зразку, з наступним діленням на ефективність виділення. Кількість копій клітин для вибраних пептидів наведена у Таблиці 12.

Таблиця 12

Абсолютні кількості копій. У таблиці наведені результати абсолютного кількісного визначення у зразках пухлин НДРЛ. Медіанні кількості копій на клітину наведені для кожного пептиду: <100 = +; >=100 = ++; >=1000 +++; >=10 000 = +++. Наводиться кількість зразків, для яких є в наявності оцінювані високоякісні дані MC

Seq ID	Послідовність	Категорія кількості копій	Кількість зразків, які піддаються кількісному визначенню
11	KIFEMLEGV	++	32
198	KTINKVPTV	++	14
408	VLDDSIYLV	++	17
427	ALLPLSPYL	+++	13
587	VMNDRLYAI	++	18

Список посилань

Nature 511 (2014): 543-550

Abba, M. C. et al., Mol.Cancer Res 5 (2007): 881-890

Abdelmalak, C. A. et al., Clin Lab 60 (2014): 55-61

Abele, R. et al., Essays Biochem. 50 (2011): 249-264

Abetamann, V. et al., Clin Cancer Res 2 (1996): 1607-1618

Abuhusain, H. J. et al., J Biol Chem 288 (2013): 37355-37364

- Adam, A. P. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 5664-5672
- Addou-Klouche, L. et al., *Mol.Cancer* 9 (2010): 213
- Adelaide, J. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 11565-11575
- Adelman, C. A. et al., *Nature* 502 (2013): 381-384
- 5 Adhikary, S. et al., *Cell* 123 (2005): 409-421
- Agarwal, A. K. et al., *J Lipid Res* 51 (2010): 2143-2152
- Agarwal, N. et al., *Oncogene* 32 (2013): 462-470
- Agesen, T. H. et al., *Gut* 61 (2012): 1560-1567
- Ahangari, F. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 173
- 10 Ahsan, S. et al., *Acta Neuropathol.Commun.* 2 (2014): 59
- Aissani, B. et al., *Genes Immun.* 15 (2014): 424-429
- Aissani, B. et al., *Fertil.Steril.* 103 (2015): 528-534
- Ajiro, M. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 673-681
- Ajiro, M. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 1085-1093
- 15 Akao, Y. et al., *Cancer Res* 55 (1995): 3444-3449
- Akino, K. et al., *Cancer Sci.* 98 (2007): 88-95
- Akisawa, Y. et al., *Virchows Arch.* 442 (2003): 66-70
- Al-haidari, A. A. et al., *Int.J Colorectal Dis.* 28 (2013): 1479-1487
- Albulescu, R., *Biomark.Med.* 7 (2013): 203
- 20 Alimirah, F. et al., *Mol.Cancer Res* 5 (2007): 251-259
- Allen, T. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 1294-1301
- Allera-Moreau, C. et al., *Oncogenesis.* 1 (2012): e30
- Allison, J. P. et al., *Science* 270 (1995): 932-933
- Alpizar-Alpizar, W. et al., *Int.J Cancer* 131 (2012): E329-E336
- 25 Alvarez, J. V. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 30-44
- Aly, R. M. et al., *Blood Cells Mol.Dis.* 53 (2014): 185-188
- Amini, S. et al., *Anat.Cell Biol* 47 (2014): 1-11
- Amos, C. I. et al., *Hum.Mol.Genet.* 20 (2011): 5012-5023
- An, C. H. et al., *Pathol.Oncol Res* 21 (2015): 181-185
- 30 Anchi, T. et al., *Oncol Lett.* 3 (2012): 264-268
- Andersen, C. L. et al., *Br.J Cancer* 100 (2009): 511-523
- Andersen, J. B. et al., *Br.J Cancer* 94 (2006): 1465-1471
- Andersen, J. N. et al., *Sci.Transl.Med.* 2 (2010): 43ra55
- Andersen, R. S. et al., *Nat.Protoc.* 7 (2012): 891-902
- 35 Anderson, K. S. et al., *J Proteome.Res* 10 (2011): 85-96
- Andrade, V. C. et al., *Exp.Hematol.* 37 (2009): 446-449
- Andrew, A. S. et al., *Hum.Genet.* 125 (2009): 527-539
- Angele, S. et al., *Br.J Cancer* 91 (2004): 783-787
- Ansari, D. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015): 369-380
- 40 Antony-Debre, I. et al., *Cancer Cell* 27 (2015): 609-611
- Appay, V. et al., *Eur.J Immunol.* 36 (2006): 1805-1814
- Arai, A. et al., *Cancer Res* 71 (2011): 4598-4607
- Arai, E. et al., *Int.J Cancer* 135 (2014): 1330-1342
- Arbabian, A. et al., *FEBS J* 280 (2013): 5408-5418
- 45 Arbitrio, M. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 77 (2016): 205-209
- Argani, P. et al., *Clin Cancer Res* 7 (2001): 3862-3868
- Arlt, A. et al., *Oncogene* 28 (2009): 3983-3996
- Arsenic, R. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 784
- Asahara, S. et al., *J Transl.Med.* 11 (2013): 291
- 50 Asmarinah, A. et al., *Int.J Oncol* 45 (2014): 1489-1496
- Asou, N. et al., *Blood* 109 (2007): 4023-4027
- Aviles, Velastegui J. et al., *Minerva Chir* 46 (1991): 533-537
- Ayala, F. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 80 (2003): 145-154
- Aylon, Y. et al., *Mol.Oncol* 5 (2011): 315-323
- 55 Azimi, A. et al., *Br.J Cancer* 110 (2014): 2489-2495
- Azzimonti, B. et al., *Histopathology* 45 (2004): 560-572
- Babron, M. C. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 1523-1527
- Bachmann, S. B. et al., *Mol Cancer* 13 (2014): 125
- Bacsi, K. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 317
- 60 Bagheri, F. et al., *Mol.Biol Rep.* 41 (2014): 7387-7394

- Balakrishnan, A. et al., Hum.Mutat. 30 (2009): 1167-1174
- Baldini, E. et al., Andrologia 42 (2010): 260-267
- Balgkouranidou, I. et al., Clin Chem Lab Med. 51 (2013): 1505-1510
- Ball, A. R., Jr. et al., Mol.Cell Biol 22 (2002): 5769-5781
- 5 Banat, G. A. et al., PLoS.One. 10 (2015): e0139073
- Banchereau, J. et al., Cell 106 (2001): 271-274
- Band, A. M. et al., J Mammary.Gland.Biol Neoplasia. 16 (2011): 109-115
- Bandoh, N. et al., Oncol Rep. 23 (2010): 933-939
- Bandres, E. et al., Oncol Rep. 12 (2004): 287-292
- 10 Banerjee, R. et al., Nat Commun. 5 (2014): 4527
- Bao, B. Y. et al., Clin Cancer Res. 17 (2011): 928-936
- Bar-Peled, L. et al., Science 340 (2013): 1100-1106
- Barbarulo, A. et al., Oncogene 32 (2013): 4231-4242
- Bargou, R. C. et al., Nat Med. 3 (1997): 447-450
- 15 Bartlett, J. M. et al., Br.J Cancer 113 (2015): 722-728
- Bauer, M. et al., Oncol Rep. 11 (2004): 677-680
- Bazzaro, M. et al., Am.J Pathol. 171 (2007): 1640-1649
- Beales, P. L. et al., Nephrol.Dial.Transplant. 15 (2000): 1977-1985
- Beard, R. E. et al., Clin Cancer Res 19 (2013): 4941-4950
- 20 Beatty, G. et al., J Immunol 166 (2001): 2276-2282
- Bednarska, K. et al., Immunobiology 221 (2016): 323-332
- Beggs, J. D., Nature 275 (1978): 104-109
- Behrens, P. et al., Anticancer Res 21 (2001): 2413-2417
- Behrens, P. et al., Apoptosis. 8 (2003): 39-44
- 25 Bekker-Jensen, S. et al., Nat Cell Biol 12 (2010): 80-86
- Benada, J. et al., Biomolecules. 5 (2015): 1912-1937
- Bender, C. et al., Int.J Cancer 131 (2012): E45-E55
- Benjamini, Y. et al., Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological), Vol.57 (1995): 289-300
- 30 Bennett, C. B. et al., PLoS.One. 3 (2008): e1448
- Berger, C. et al., Curr.Mol.Med. 13 (2013): 1229-1240
- Bertherat, J. et al., Cancer Res 63 (2003): 5308-5319
- Bessho, Y. et al., Oncol Rep. 21 (2009): 263-268
- Bhan, S. et al., Oncol Rep. 28 (2012): 1498-1502
- 35 Bhattacharya, C. et al., Mol Cancer 11 (2012): 82
- Bi, Q. et al., Clin Exp.Metastasis 32 (2015): 301-311
- Bi, W. et al., Oncol Rep. 29 (2013): 1533-1539
- Bianchi, E. et al., Cancer Res 54 (1994): 861-866
- Bidkhor, G. et al., PLoS.One. 8 (2013): e67552
- 40 Bieche, I. et al., Int.J Cancer 133 (2013): 2791-2800
- Bieniek, J. et al., Prostate 74 (2014): 999-1011
- Bierkens, M. et al., Genes Chromosomes.Cancer 52 (2013): 56-68
- Bilbao-Aldaiturriaga, N. et al., Pediatr.Blood Cancer 62 (2015): 766-769
- Bin Amer, S. M. et al., Saudi.Med.J 29 (2008): 507-513
- 45 Bisgrove, D. A. et al., J Biol Chem 275 (2000): 30668-30676
- Bish, R. et al., Mol.Cells 37 (2014): 357-364
- Bisikirska, B. C. et al., Oncogene 32 (2013): 5283-5291
- Blanco, I. et al., PLoS.One. 10 (2015): e0120020
- Blenk, S. et al., Cancer Inform. 3 (2007): 399-420
- 50 Blenk, S. et al., BMC.Cancer 8 (2008): 106
- Bloch, D. B. et al., J Biol Chem 271 (1996): 29198-29204
- Bock, A. J. et al., Hum.Pathol. 43 (2012): 669-674
- Bode, P. K. et al., Mod.Pathol. 27 (2014): 899-905
- Boehrer, S. et al., Hematol.J 2 (2001): 103-107
- 55 Boehringer, J. et al., Biochem.J 448 (2012): 55-65
- Bogush, T. A. et al., Antibiot.Khimioter. 54 (2009): 41-49
- Boland, A. et al., Nat Struct.Mol.Biol 20 (2013): 1289-1297
- Bombardieri, R. et al., Endocr.Pract. 19 (2013): e124-e128
- Borel, F. et al., Hepatology 55 (2012): 821-832
- 60 Bossi, D. et al., Mol.Oncol 8 (2014): 221-231

- Boulter, J. M. et al., *Protein Eng* 16 (2003): 707-711
 Bourdon, V. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 6218-6223
 Bourguignon, L. Y. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 32800-32824
 Brandacher, G. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 1144-1151
 5 Brandenberger, R. et al., *Nat Biotechnol.* 22 (2004): 707-716
 Braulke, T. et al., *Arch.Biochem.Biophys.* 298 (1992): 176-181
 Braumuller, H. et al., *Nature* (2013)
 Brendle, A. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 1394-1399
 Brocke, K. S. et al., *Cancer Biol Ther.* 9 (2010): 455-468
 10 Broderick, P. et al., *BMC.Cancer* 6 (2006): 243
 Brody, J. R. et al., *Cell Cycle* 8 (2009): 1930-1934
 Brossart, P. et al., *Blood* 90 (1997): 1594-1599
 Brouland, J. P. et al., *Am.J Pathol.* 167 (2005): 233-242
 Brown, C. O. et al., *Leuk.Res* 37 (2013): 963-969
 15 Bruckdorfer, T. et al., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 5 (2004): 29-43
 Brule, H. et al., *Biochemistry* 43 (2004): 9243-9255
 Brynczka, C. et al., *BMC.Genomics* 8 (2007): 139
 Bubnov, V. et al., *Exp.Oncol* 34 (2012): 370-372
 Buch, S. C. et al., *Mol Carcinog.* 51 Suppl 1 (2012): E11-E20
 20 Budowle, B. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 5 (1982): 247-251
 Bueno, R. C. et al., *Ann.Oncol* 25 (2014): 69-75
 Bugide, S. et al., *Oncogene* 34 (2015): 4601-4612
 Bujo, H., *Rinsho Byori* 60 (2012): 469-476
 Bull, J. H. et al., *Br.J Cancer* 84 (2001): 1512-1519
 25 Burger, H. et al., *Leukemia* 8 (1994): 990-997
 Burkhart, R. A. et al., *Mol.Cancer Res* 11 (2013): 901-911
 Burleigh, A. et al., *Breast Cancer Res* 17 (2015): 4
 Burton, J. D. et al., *Clin Cancer Res* 10 (2004): 6606-6611
 Butz, H. et al., *Clin Chem* 60 (2014): 1314-1326
 30 Caballero, O. L. et al., *PLoS.One.* 5 (2010)
 Caceres-Gorriti, K. Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e91000
 Cahan, P. et al., *BMC.Genomics* 11 (2010): 638
 Cai, H. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e57081
 Cai, H. et al., *Cell Commun.Signal.* 11 (2013): 31
 35 Cai, K. et al., *Lin.Chung Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi.* 26 (2012): 425-428
 Cai, W. et al., *Cancer* 119 (2013b): 1486-1494
 Caldarelli, A. et al., *Leukemia* 27 (2013): 2301-2310
 Calin, G. A. et al., *Oncogene* 19 (2000): 1191-1195
 Callahan, M. J. et al., *Clin Cancer Res* 14 (2008): 7667-7673
 40 Camgoz, A. et al., *Leuk.Lymphoma* 54 (2013): 1279-1287
 Campone, M. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 109 (2008): 491-501
 Cantara, S. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 97 (2012): 4253-4259
 Cao, J. X. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1426
 Cao, L. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 333 (2005): 1050-1059
 45 Cappellari, M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 3794-3802
 Card, K. F. et al., *Cancer Immunol Immunother.* 53 (2004): 345-357
 Caren, H. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 66
 Carrascosa, C. et al., *Oncogene* 31 (2012): 1521-1532
 Carton, J. M. et al., *J Histochem.Cytochem.* 51 (2003): 715-726
 50 Cascon, A. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 107 (2015)
 Castano-Rodriguez, N. et al., *Front Immunol.* 5 (2014): 336
 Castle, J. C. et al., *BMC.Genomics* 15 (2014): 190
 Castro, M. et al., *J Transl.Med.* 8 (2010): 86
 Ceol, C. J. et al., *Nature* 471 (2011): 513-517
 55 Cerhan, J. R. et al., *Blood* 110 (2007): 4455-4463
 Cerna, D. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 22408-22417
 Cerveira, N. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 518
 Chae, S. W. et al., *Yonsei Med.J* 52 (2011): 445-453
 Chaigne-Delalande, B. et al., *Science* 341 (2013): 186-191
 60 Chan, A. O. et al., *Gut* 48 (2001): 808-811

- Chan, S. H. et al., *Int.J Cancer* 129 (2011): 565-573
- Chandramouli, A. et al., *Carcinogenesis* 28 (2007): 2028-2035
- Chang, C. C. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014a): 6826-6831
- Chang, C. M. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013): 2512-2520
- 5 Chang, G. T. et al., *Endocr.Relat Cancer* 11 (2004): 815-822
- Chang, H. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 125 (2011): 55-63
- Chang, K. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93 (1996): 136-140
- Chang, L. C. et al., *Anticancer Drugs* 25 (2014b): 456-461
- Chang, Y. C. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 4376-4385
- 10 Chang, Y. T. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014c): 14463-14471
- Chanock, S. J. et al., *Hum.Immunol.* 65 (2004): 1211-1223
- Chatterjee, M. et al., *Haematologica* 98 (2013): 1132-1141
- Chatterjee, M. et al., *Blood* 111 (2008): 3714-3722
- Chelli, B. et al., *Chembiochem.* 6 (2005): 1082-1088
- 15 Chen, C. H. et al., *Mol.Cancer* 14 (2015a): 83
- Chen, C. H. et al., *Oncogene* 28 (2009a): 2723-2737
- Chen, C. H. et al., *Oncotarget.* 5 (2014a): 6300-6311
- Chen, C. H. et al., *J Transl.Med.* 10 (2012a): 93
- Chen, C. H. et al., *Gynecol.Oncol* 128 (2013a): 560-567
- 20 Chen, H. et al., *J Surg.Res* 189 (2014b): 81-88
- Chen, H. J. et al., *World J Gastroenterol.* 19 (2013b): 3130-3133
- Chen, H. S. et al., *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.* 11 (2003): 145-148
- Chen, J. et al., *Int.J Cancer* 122 (2008): 2249-2254
- Chen, J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015b): 355-367
- 25 Chen, J. Q. et al., *Horm.Cancer* 1 (2010): 21-33
- Chen, K. et al., *Nat Commun.* 5 (2014c): 4682
- Chen, K. G. et al., *Pigment Cell Melanoma Res* 22 (2009b): 740-749
- Chen, L. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015c): 447-454
- Chen, L. et al., *Cell Mol.Biol (Noisy.-le-grand)* 60 (2014d): 1-5
- 30 Chen, L. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 5599-5606
- Chen, L. C. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 175-184
- Chen, Q. et al., *PLoS.One.* 9 (2014e): e88386
- Chen, R. et al., *Cancer Res* 61 (2001): 654-658
- Chen, W. T. et al., *Elife.* 4 (2015d)
- 35 Chen, X. et al., *Pathol.Res Pract.* 208 (2012b): 437-443
- Chen, X. et al., *Med.Oncol* 31 (2014f): 865
- Chen, X. P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014g): 7741-7746
- Chen, Y. et al., *J Cell Biochem.* 100 (2007): 1337-1345
- Chen, Y. et al., *Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 306 (2014h): L797-L807
- 40 Chen, Y. et al., *Int.J Cancer* 91 (2001): 41-45
- Chen, Y. et al., *J Hematol.Oncol* 2 (2009c): 37
- Chen, Y. et al., *Oncogene* 32 (2013c): 4941-4949
- Chen, Y. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014i): 1465-1472
- Chen, Y. T. et al., *Int.J Cancer* 124 (2009d): 2893-2898
- 45 Chen, Y. T. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 7940-7945
- Chen, Z. T. et al., *Int.J Mol.Sci.* 16 (2015e): 15497-15530
- Cheng, A. N. et al., *Cancer Lett.* 337 (2013a): 218-225
- Cheng, A. S. et al., *Gastroenterology* 144 (2013b): 122-133
- Cheng, L. et al., *Gynecol.Oncol* 117 (2010): 159-169
- 50 Cheng, S. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 8118-8126
- Cheng, Y. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 375-381
- Cheng, Y. et al., *Clin Transl.Sci.* 8 (2015a): 320-325
- Cheng, Z. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 34 (2015b): 27
- Chernikova, S. B. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 2111-2119
- 55 Chevillard, G. et al., *Blood* 117 (2011): 2005-2008
- Chi, L. M. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 8 (2009): 1453-1474
- Chin, S. F. et al., *Genome Biol* 8 (2007): R215
- Chittasupho, C. et al., *Mol.Pharm.* 7 (2010): 146-155
- Cho, H. J. et al., *DNA Cell Biol* 35 (2016): 71-80
- 60 Cho, S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 108 (2011): 20778-20783

- Choi, Y. L. et al., *J Thorac.Oncol* 9 (2014): 563-566
 Choi, Y. W. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* 17 (2007): 687-696
 Choschzick, M. et al., *Hum.Pathol.* 41 (2010): 358-365
 Chou, J. L. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 1
 5 Chowdhury, S. K. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 333 (2005): 1139-1145
 Chowdhury, S. K. et al., *Free Radic.Res* 41 (2007): 1116-1124
 Chu, X. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 447 (2014): 158-164
 Chuang, J. Y. et al., *Oncogene* 31 (2012): 4946-4959
 Chung, F. Y. et al., *J Surg.Oncol* 102 (2010): 148-153
 10 Chung, K. Y. et al., *Hepatology* 54 (2011): 307-318
 Cicek, M. S. et al., *Hum.Mol.Genet.* 22 (2013): 3038-3047
 Cieply, B. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 2440-2453
 Ciruelos Gil, E. M., *Cancer Treat.Rev* 40 (2014): 862-871
 Clarke, L. E. et al., *J Cutan.Pathol.* 36 (2009): 433-438
 15 Claudio, J. O. et al., *Oncogene* 20 (2001): 5373-5377
 Coe, H. et al., *Int.J Biochem.Cell Biol* 42 (2010): 796-799
 Cohen, C. J. et al., *J Mol Recognit.* 16 (2003a): 324-332
 Cohen, C. J. et al., *J Immunol* 170 (2003b): 4349-4361
 Cohen, S. N. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 69 (1972): 2110-2114
 20 Cohen, Y. et al., *Hematology.* 19 (2014): 286-292
 Colak, D. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e63204
 Colas, E. et al., *Int.J Cancer* 129 (2011): 2435-2444
 Colbert, L. E. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 2677-2687
 Cole, S. P. et al., *Science* 258 (1992): 1650-1654
 25 Coligan, J. E. et al., *Current Protocols in Protein Science* (1995)
 Colis, L. et al., *J Med.Chem* 57 (2014): 4950-4961
 Colombetti, S. et al., *J Immunol.* 176 (2006): 2730-2738
 Colombo, J. et al., *Oncol Rep.* 21 (2009): 649-663
 Condomines, M. et al., *J Immunol.* 178 (2007): 3307-3315
 30 Confalonieri, S. et al., *Oncogene* 28 (2009): 2959-2968
 Cong, X. et al., *Hum.Pathol.* 45 (2014): 1370-1378
 Cook, J. et al., *Oncogene* 18 (1999): 1205-1208
 Coppola, D. et al., *J Geriatr.Oncol* 5 (2014): 389-399
 Coradeghini, R. et al., *Oncol Rep.* 15 (2006): 609-613
 35 Corcoran, C. A. et al., *Mol.Cancer Res* 6 (2008): 795-807
 Cornelissen, M. et al., *BMC.Cancer* 3 (2003): 7
 Couch, F. J. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 383-386
 Coupienne, I. et al., *Lasers Surg.Med.* 43 (2011): 557-564
 Creancier, L. et al., *Cancer Lett.* 365 (2015): 107-111
 40 Cubillos-Rojas, M. et al., *J Biol Chem* 289 (2014): 14782-14795
 Cuevas, I. C. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 5070-5075
 Cuevas, R. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 1400-1410
 Cui, D. X. et al., *World J Gastroenterol.* 11 (2005): 1273-1282
 Cui, F. et al., *Proteomics.* 6 (2006): 498-504
 45 Cui, L. H. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 1837-1842
 Cui, X. et al., *Oncogene* 26 (2007): 4253-4260
 Cunliffe, H. E. et al., *Am.J Cancer Res* 2 (2012): 478-491
 Cunningham, J. D. et al., *Am.J Surg.* 173 (1997): 521-522
 Cunningham, J. M. et al., *Br.J Cancer* 101 (2009): 1461-1468
 50 Curry, J. M. et al., *Laryngoscope* (2015)
 Cvekl, A., Jr. et al., *Eur.J Cancer* 40 (2004): 2525-2532
 Dadkhah, E. et al., *Arch.Iran Med.* 16 (2013): 463-470
 Dahlman, K. B. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e34414
 Dajon, M. et al., *Oncoimmunology* 4 (2015): e991615
 55 Dalamaga, M., *Med.Hypotheses* 79 (2012): 617-621
 Daly, R. J. et al., *Oncogene* 21 (2002): 5175-5181
 Dannenmann, S. R. et al., *Cancer Immunol.Res.* 1 (2013): 288-295
 Danussi, C. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 5140-5150
 Das, A. et al., *J Cell Sci.* 127 (2014): 686-699
 60 Das, M. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e69607

- Das, T. K. et al., *Oncogene* 32 (2013b): 3184-3197
- Dasari, V. K. et al., *J Urol.* 165 (2001): 1335-1341
- Dasgupta, S. et al., *Int.J Oncol* 41 (2012): 1405-1410
- Datta, M. W. et al., *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.* 8 (2000): 210-215
- 5 Davalieva, K. et al., *Prostate* 75 (2015): 1586-1600
- David-Watine, B., *PLoS.One.* 6 (2011): e22423
- Davidson, B. et al., *J Cell Mol.Med.* 15 (2011): 535-544
- Davydova, E. et al., *J Biol Chem* 289 (2014): 30499-30510
- De Angelis, P. M. et al., *Mol.Cancer* 5 (2006): 20
- 10 de Leon, F. C. et al., *Childs Nerv.Syst.* 31 (2015): 141-146
- De, Paoli L. et al., *Leuk.Lymphoma* 54 (2013): 1087-1090
- De, S. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 8035-8042
- Debauve, G. et al., *Cell Mol Life Sci.* 65 (2008): 591-604
- Deighton, R. F. et al., *Brain Pathol.* 20 (2010): 691-703
- 15 DelBove, J. et al., *Epigenetics.* 6 (2011): 1444-1453
- Demelash, A. et al., *Mol.Biol Cell* 23 (2012): 2856-2866
- Demokan, S. et al., *Int.J Cancer* 127 (2010): 2351-2359
- Deng, S. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 104 (2007): 21-30
- Deng, Y. C. et al., *Ai.Zheng.* 24 (2005): 680-684
- 20 Dengjel, J. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 4163-4170
- Denkberg, G. et al., *J Immunol* 171 (2003): 2197-2207
- Desai, S. D. et al., *Exp.Biol Med.(Maywood.)* 237 (2012): 38-49
- Diao, C. Y. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014): 1817-1822
- Diefenbacher, M. E. et al., *J Clin Invest* 124 (2014): 3407-3418
- 25 Diggle, C. P. et al., *PLoS.Genet.* 10 (2014): e1004577
- DiSepio, D. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 95 (1998): 14811-14815
- Dobashi, Y. et al., *Int.J Cancer* 110 (2004): 532-541
- Dohn, L. H. et al., *Urol.Oncol* 33 (2015): 165-24
- Doldan, A. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008a): 235-244
- 30 Doldan, A. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008b): 806-813
- Domanitskaya, N. et al., *Br.J Cancer* 111 (2014): 696-707
- Dominguez-Sanchez, M. S. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 77
- Donati, G. et al., *J Cell Sci.* 124 (2011): 3017-3028
- Dong, P. et al., *Cancer Lett.* 243 (2006): 120-127
- 35 Dong, Q. et al., *Biomed.Res Int.* 2015 (2015): 156432
- Dong, W. et al., *Tumour.Biol* (2015)
- Donnellan, R. et al., *FASEB J* 13 (1999): 773-780
- Dorman, S. N. et al., *Mol.Oncol* (2015)
- Dormeyer, W. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 2936-2951
- 40 Douet-Guilbert, N. et al., *Leuk.Res* 38 (2014): 1316-1319
- Downie, D. et al., *Clin Cancer Res.* 11 (2005): 7369-7375
- Drazkowska, K. et al., *Nucleic Acids Res* 41 (2013): 3845-3858
- Du, C. et al., *Gastric.Cancer* 18 (2015a): 516-525
- Du, L. et al., *Tumori* 101 (2015b): 384-389
- 45 Du, Y. et al., *Int.J Mol.Sci.* 15 (2014a): 17065-17076
- Du, Y. F. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014b): 923-931
- Duan, X. L. et al., *Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi.* 21 (2013): 7-11
- Duarte-Pereira, S. et al., *Sci.Rep.* 4 (2014): 6311
- Duex, J. E. et al., *Exp.Cell Res* 316 (2010): 2136-2151
- 50 Dun, B. et al., *Am.J Transl.Res* 6 (2013a): 28-42
- Dun, B. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013b): 2880-2886
- Dunn, G. P. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 111 (2014): 1102-1107
- Dunphy, E. J. et al., *J Immunother.* 28 (2005): 268-275
- Dunzendorfer, U. et al., *Eur.Urol.* 6 (1980): 232-236
- 55 Durgan, J. et al., *J Biol Chem* 286 (2011): 12461-12474
- Dusseau, C. et al., *Int.J Oncol* 18 (2001): 393-399
- Duursma, A. et al., *Mol.Cell Biol* 25 (2005): 6937-6947
- Duvic, M. et al., *Clin Cancer Res* 6 (2000): 3249-3259
- Duvic, M. et al., *J Invest Dermatol.* 121 (2003): 902-909
- 60 Dyrskjot, L. et al., *Br.J Cancer* 107 (2012): 116-122

- Dzikiewicz-Krawczyk, A. et al., *J Hematol.Oncol* 7 (2014): 43
- Eggers, J. P. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 6140-6150
- Eldai, H. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e76251
- Elgohary, N. et al., *Int.J Oncol* 46 (2015): 597-606
- 5 Elias, D. et al., *Oncogene* 34 (2015): 1919-1927
- Ellison-Zelski, S. J. et al., *Mol.Cancer* 9 (2010): 263
- Emdad, L. et al., *Neuro.Oncol* 17 (2015): 419-429
- Emmanuel, C. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e17617
- Endoh, H. et al., *J Clin Oncol* 22 (2004): 811-819
- 10 Enesa, K. et al., *Adv.Exp.Med.Biol.* 809 (2014): 33-48
- Eng, K. H. et al., *Genes Cancer* 6 (2015): 399-407
- Enomoto, A. et al., *Eur.J Cancer* 49 (2013): 3547-3558
- Epping, M. T. et al., *Mol.Cancer Res* 7 (2009): 1861-1870
- Er, T. K. et al., *J Mol.Med.(Berl)* (2016)
- 15 Erb, H. H. et al., *Endocr.Relat Cancer* 20 (2013): 677-689
- Erdogan, E. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 1527-1533
- Erenpreisa, J. et al., *Exp.Cell Res* 315 (2009): 2593-2603
- Escobar-Hoyos, L. F. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 621-630
- Esseghir, S. et al., *J Pathol.* 210 (2006): 420-430
- 20 Estrella, J. S. et al., *Pancreas* 43 (2014): 996-1002
- Ettahar, A. et al., *Cell Rep.* 4 (2013): 530-541
- Evans, T. J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e110255
- Exertier, P. et al., *Oncotarget.* 4 (2013): 2302-2316
- Ezponda, T. et al., *Oncogene* 32 (2013): 2882-2890
- 25 Fackler, M. et al., *FEBS J* 281 (2014): 2123-2135
- Fagin, J. A., *Mol.Endocrinol.* 16 (2002): 903-911
- Fairfield, K. M. et al., *Int.J Cancer* 110 (2004): 271-277
- Falk, K. et al., *Nature* 351 (1991): 290-296
- Falvella, F. S. et al., *Oncogene* 27 (2008): 3761-3764
- 30 Fan, J. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2908-2918
- Fan, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 6768-6775
- Fang, H. Y. et al., *Hum.Pathol.* 43 (2012): 105-114
- Fang, K. P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014): 2655-2661
- Fang, Z. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 7918-7929
- 35 Faried, L. S. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008): 446-457
- Faried, L. S. et al., *Oncol Rep.* 16 (2006): 57-63
- Faronato, M. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Fasso, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008): 3509-3514
- Feldmann, G. et al., *Cancer Res* 70 (2010): 4460-4469
- 40 Feng, H. et al., *J Clin Invest* 124 (2014a): 3741-3756
- Feng, M. et al., *J Clin Invest* 124 (2014b): 5291-5304
- Feng, X. et al., *Neoplasma* 62 (2015a): 592-601
- Feng, Y. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015b): 9429
- Fernandez-Calotti, P. X. et al., *Haematologica* 97 (2012): 943-951
- 45 Fernandez-Nogueira, P. et al., *Oncotarget.* 7 (2016): 5313-5326
- Ferreira-da-Silva, A. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0122308
- Ferrero, S. et al., *Histol.Histopathol.* 30 (2015): 473-478
- Fevre-Montange, M. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 1395-1407
- Fevre-Montange, M. et al., *J Neuropathol.Exp.Neurol.* 65 (2006): 675-684
- 50 Fitzgerald, J. et al., *FEBS Lett.* 517 (2002): 61-66
- Fluge, O. et al., *Thyroid* 16 (2006): 161-175
- Fokas, E. et al., *Cell Death.Dis.* 3 (2012): e441
- Folgiero, V. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 2052-2064
- Fong, L. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98 (2001): 8809-8814
- 55 Fortschegger, K. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 595-606
- Fraga, M. F. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 4116-4122
- Frasor, J. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 418 Pt 3 (2015): 235-239
- Frias, C. et al., *Lung Cancer* 60 (2008): 416-425
- Fry, A. M. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 4423-4433
- 60 Fu, A. et al., *Mol.Carcinog* 51 (2012): 923-929

- Fu, D. Y. et al., *Tumour.Biol* (2015)
- Fu, J. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013a): 508-515
- Fu, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013b): 2185-2191
- Fu, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013c): 2515-2522
- 5 Fu, Z. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 127 (2011): 265-271
- Fujimura, K. et al., *Clin Chim.Acta* 430 (2014): 48-54
- Fujitomo, T. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 4110-4118
- Fujiuchi, N. et al., *J Biol Chem* 279 (2004): 20339-20344
- Fukasawa, M. et al., *J Hum.Genet.* 51 (2006): 368-374
- 10 Fukushima, Y. et al., *Eur.J Cancer* 35 (1999): 935-938
- Fuqua, S. A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 144 (2014): 11-19
- Furukawa, T. et al., *Sci.Rep.* 1 (2011): 161
- Furuta, J. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 6080-6086
- Gaba, R. C. et al., *J Vasc.Interv.Radiol.* 26 (2015): 723-732
- 15 Gabrilovich, D. I. et al., *Nat Med.* 2 (1996): 1096-1103
- Galamb, O. et al., *Cell Oncol* 31 (2009): 19-29
- Gallmeier, E. et al., *Gastroenterology* 130 (2006): 2145-2154
- Gantsev, S. K. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013): 363-366
- Gao, F. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 431 (2013): 610-616
- 20 Gao, J. et al., *Acta Oncol* 47 (2008): 372-378
- Gao, W. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 367
- Gao, Y. B. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 1097-1102
- Gao, Z. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 407 (2011): 271-276
- Garcia-Baquero, R. et al., *Tumour.Biol.* 35 (2014): 5777-5786
- 25 Garritano, S. et al., *Oncogenesis.* 2 (2013): e54
- Gattinoni, L. et al., *Nat Rev.Immunol* 6 (2006): 383-393
- Gatza, M. L. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 1051-1059
- Gaudineau, B. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 4475-4486
- Ge, G. et al., *Tumour.Biol* (2015)
- 30 Geiger, T. R. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e111813
- Gelebart, P. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 26310-26320
- Gelsi-Boyer, V. et al., *Br.J Haematol.* 145 (2009): 788-800
- Gentile, M. et al., *Oncogene* 20 (2001): 7753-7760
- Geoffroy-Perez, B. et al., *Int.J Cancer* 93 (2001): 288-293
- 35 Georgiou, G. K. et al., *World J Surg.Oncol* 11 (2013): 213
- Ghosh, S. et al., *Int.J Cancer* 123 (2008): 2594-2604
- Gibbs, D. C. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 24 (2015): 992-997
- Gil-Henn, H. et al., *Oncogene* 32 (2013): 2622-2630
- Gilling, C. E. et al., *Br.J Haematol.* 158 (2012): 216-231
- 40 Giuliano, C. J. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1731 (2005): 48-56
- Glaser, R. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e25160
- Gnjatic, S. et al., *Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A* 100 (2003): 8862-8867
- Godkin, A. et al., *Int.Immunol* 9 (1997): 905-911
- Going, J. J. et al., *Gut* 50 (2002): 373-377
- 45 Gold, D. V. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 4 (2010): 1-12
- Goldenson, B. et al., *Oncogene* 34 (2015): 537-545
- Gong, X. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e37137
- Gonzalez, M. A. et al., *J Clin Oncol* 21 (2003): 4306-4313
- Goodman, S. L. et al., *Biol Open.* 1 (2012): 329-340
- 50 Goswami, A. et al., *Mol.Cell* 20 (2005): 33-44
- Goto, Y. et al., *J Invest Dermatol.* 130 (2010): 221-229
- Gou, W. F. et al., *Oncol Rep.* 31 (2014): 232-240
- Govindaraj, V. et al., *Horm.Mol.Biol Clin Investig.* 9 (2012): 173-178
- Goyal, P. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e16249
- 55 Grady, W. M., *Cancer Metastasis Rev* 23 (2004): 11-27
- Graff, L. et al., *Cancer Res* 61 (2001): 2138-2144
- Grant, R. C. et al., *Hum.Genomics* 7 (2013): 11
- Green, M. R. et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* 4th (2012)
- Greenfield, E. A., *Antibodies: A Laboratory Manual* 2nd (2014)
- 60 Greif, P. A. et al., *Leukemia* 25 (2011): 821-827

- Greuber, E. K. et al., *Nat Rev Cancer* 13 (2013): 559-571
- Grieb, B. C. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1216-1224
- Grimm, M. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 569
- Grimmig, T. et al., *Int.J Oncol* 47 (2015): 857-866
- 5 Grinberg-Rashi, H. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 1755-1761
- Gronnier, C. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1843 (2014): 2432-2437
- Groth-Pedersen, L. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e45381
- Gruel, N. et al., *Breast Cancer Res* 16 (2014): R46
- Grumati, P. et al., *Cancer Discov* 4 (2014): 394-396
- 10 Gu, X. H. et al., *Zhonghua Fu Chan Ke.Za Zhi.* 44 (2009): 754-759
- Gu, Y. et al., *Mol.Carcinog* 55 (2016): 292-299
- Guan, G. et al., *Arch.Biochem.Biophys.* 417 (2003): 251-259
- Guan, X. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013): 812-817
- Gueddari, N. et al., *Biochimie* 75 (1993): 811-819
- 15 Guerreiro, A. S. et al., *Mol.Cancer Res* 9 (2011): 925-935
- Guerrero, J. A. et al., *Blood* 124 (2014): 3624-3635
- Guerrero-Preston, R. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014): 505-512
- Guin, S. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 106 (2014)
- Guirado, M. et al., *Hum.Immunol.* 73 (2012): 668-672
- 20 Gultekin, Y. et al., *J Innate.Immun.* 7 (2015): 25-36
- Guo, F. et al., *Mol.Biol Rep.* 37 (2010): 3819-3825
- Guo, G. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014): 4017-4022
- Guo, J. T. et al., *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 31 (2009): 528-531
- Guo, S. et al., *Drug Des Devel.Ther.* 7 (2013): 1259-1271
- 25 Guo, W. et al., *J Mol.Biol* 412 (2011): 365-378
- Guo, X. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 1711-1720
- Gust, K. M. et al., *Neoplasia.* 11 (2009): 956-963
- Gutierrez, M. L. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e22315
- Gutierrez-Camino, A. et al., *Pediatr.Res* 75 (2014): 767-773
- 30 Guyonnet, Duperat, V et al., *Biochem.J* 305 (Pt 1) (1995): 211-219
- Gylfe, A. E. et al., *Int.J Cancer* 127 (2010): 2974-2980
- Hagenbuchner, J. et al., *Front Physiol* 4 (2013): 147
- Haidar, A. et al., *Am.J Case.Rep.* 16 (2015): 87-94
- Halama, N. et al., *Int.J Oncol* 31 (2007): 205-210
- 35 Hall, C. L. et al., *J Neurooncol.* 26 (1995): 221-229
- Hall, C. L. et al., *Cell* 82 (1995): 19-26
- Halldorsdottir, A. M. et al., *Am.J Hematol.* 87 (2012): 361-367
- Hamam, O. et al., *J Egypt.Soc.Parasitol.* 44 (2014): 733-740
- Han, J. C. et al., *World J Surg.Oncol* 13 (2015a): 5
- 40 Han, L. L. et al., *Oncol Rep.* 31 (2014): 2569-2578
- Han, Y. et al., *Cancer* 119 (2013): 3436-3445
- Han, Z. et al., *Oncotarget.* 6 (2015b): 13149-13163
- Hansen-Petrik, M. B. et al., *Cancer Lett.* 175 (2002): 157-163
- Hao, J. et al., *Oncol Lett.* 9 (2015): 2525-2533
- 45 Haque, M. A. et al., *J Exp.Med.* 195 (2002): 1267-1277
- Haridas, D. et al., *FASEB J* 28 (2014): 4183-4199
- Harken, Jensen C. et al., *Tumour.Biol* 20 (1999): 256-262
- Hartmann, T. B. et al., *Int.J Cancer* 114 (2005): 88-93
- Hasegawa, H. et al., *Arch.Pathol.Lab Med.* 122 (1998): 551-554
- 50 Hashimoto, T. et al., *FEBS J* 277 (2010): 4888-4900
- Hast, B. E. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2199-2210
- Hatfield, K. J. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 18 (2014): 1237-1251
- Hayama, S. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 4113-4122
- Hayashi, H. et al., *Int.J Cancer* 126 (2010): 2563-2574
- 55 Hayashi, J. et al., *Int.J Oncol* 21 (2002): 847-850
- Hayashi, S. I. et al., *Endocr.Relat Cancer* 10 (2003): 193-202
- Hayatsu, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 368 (2008): 217-222
- Hazelett, C. C. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e39602
- He, D. et al., *Biomed.Pharmacother.* 74 (2015): 164-168
- 60 He, H. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 98 (2013): E973-E980

- He, J. et al., *Cancer Biol Ther.* 6 (2007): 76-82
- He, Y. et al., *Mol Carcinog.* (2014)
- Hedrick, E. D. et al., *J Mol.Signal.* 8 (2013): 10
- Heeboll, S. et al., *Histol.Histopathol.* 23 (2008): 1069-1076
- 5 Hegyi, K. et al., *Pathobiology* 79 (2012): 314-322
- Heidenblad, M. et al., *BMC.Med.Genomics* 1 (2008): 3
- Heim, S. et al., *In Vivo* 19 (2005): 583-590
- Heimerl, S. et al., *Melanoma Res* 17 (2007): 265-273
- Hellerbrand, C. et al., *Carcinogenesis* 27 (2006): 64-72
- 10 Hellwinkel, O. J. et al., *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 14 (2011): 38-45
- Hemminger, J. A. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 1238-1245
- Hennard, C. et al., *J Pathol.* 209 (2006): 430-435
- Hennig, E. E. et al., *J Mol.Med.(Berl)* 90 (2012): 447-456
- Hickinson, D. M. et al., *Clin Transl.Sci.* 2 (2009): 183-192
- 15 Hider, J. L. et al., *BMC.Evol.Biol.* 13 (2013): 150
- Hinrichsen, I. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e84453
- Hirota, Y. et al., *Nucleic Acids Res* 28 (2000): 917-924
- Hlavac, V. et al., *Pharmacogenomics.* 14 (2013): 515-529
- Hlavata, I. et al., *Mutagenesis* 27 (2012): 187-196
- 20 Ho, M. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 1571-1575
- Hodi, F. S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 99 (2002): 6919-6924
- Hodson, I. et al., *Int.J Oncol* 23 (2003): 991-999
- Hoei-Hansen, C. E. et al., *Clin Cancer Res* 10 (2004): 8521-8530
- Hoellein, A. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (2010): 403-410
- 25 Hoff, A. M. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Holla, V. R. et al., *J Biol Chem* 281 (2006): 2676-2682
- Holleman, A. et al., *Blood* 107 (2006): 769-776
- Holm, C. et al., *Leuk.Res* 30 (2006): 254-261
- Holzmann, K. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 4428-4433
- 30 Hong, J. et al., *Biomed.Res Int.* 2013 (2013): 454085
- Honore, B. et al., *Oncogene* 21 (2002): 1123-1129
- Hoque, M. O. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 2661-2670
- Horani, A. et al., *Am J Hum.Genet.* 91 (2012): 685-693
- Horejsi, Z. et al., *Mol.Cell* 39 (2010): 839-850
- 35 Horst, B. et al., *Am.J Pathol.* 174 (2009): 1524-1533
- Hosseini, M., *Pol.J Pathol.* 64 (2013): 191-195
- Hosseini, S. et al., *Clin Lab* 61 (2015): 475-480
- Hou, G. et al., *Cancer Lett.* 253 (2007): 236-248
- Hou, J. et al., *Mol.Oncol* 9 (2015): 1312-1323
- 40 Hou, X. et al., *Ann.Surg.Oncol* 21 (2014): 3891-3899
- Hou, Y. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 3498-3503
- Hour, T. C. et al., *Int.J Biol Markers* 24 (2009): 171-178
- Hovnanian, A., *Subcell.Biochem.* 45 (2007): 337-363
- Hsu, P. K. et al., *J Gastroenterol.* 49 (2014): 1231-1240
- 45 Hsu, W. H. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0121298
- Hu, H. et al., *Oncol Lett.* 10 (2015): 268-272
- Hu, J. et al., *Exp.Biol Med.(Maywood.)* 239 (2014): 423-429
- Hu, S. et al., *Pediatr.Hematol.Oncol* 28 (2011): 140-146
- Hua, C. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 526
- 50 Huang, C. et al., *Cell Biol Int.* 32 (2008): 1081-1090
- Huang, H. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005a): 4357-4364
- Huang, H. et al., *Beijing Da.Xue.Xue.Bao.* 46 (2014a): 183-189
- Huang, H. et al., *Int.J Oncol* 38 (2011): 1557-1564
- Huang, L. N. et al., *Clin Chim.Acta* 413 (2012): 663-668
- 55 Huang, X. et al., *APMIS* 122 (2014b): 1070-1079
- Huang, Y. et al., *Int.J Mol.Sci.* 15 (2014c): 18148-18161
- Huang, Y. et al., *Oncogene* 24 (2005b): 3819-3829
- Huang, Y. et al., *Oncotarget.* 5 (2014d): 6734-6745
- Hudlebusch, H. R. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2919-2933
- 60 Hudson, J. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 95 (2013): 62-67

- Hui, L. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 2627-2635
 Hummerich, L. et al., *Oncogene* 25 (2006): 111-121
 Hunecke, D. et al., *J Pathol.* 228 (2012): 520-533
 Hungermann, D. et al., *J Pathol.* 224 (2011): 517-528
 5 Hunter, S. M. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 37663-37677
 Hussein, Y. M. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 3055-3062
 Huynh, H. et al., *Mol.Cancer Ther.* 14 (2015): 1224-1235
 Hwang, C. F. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e84218
 Hwang, J. M. et al., *Mol.Cell Biochem.* 327 (2009): 135-144
 10 Hwang, M. L. et al., *J Immunol.* 179 (2007): 5829-5838
 Iacovazzi, P. A. et al., *Immunopharmacol.Immunotoxicol.* 32 (2010): 160-164
 Iakovlev, V. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 1135-1142
 Ibragimova, I. et al., *Cancer Prev.Res (Phila)* 3 (2010): 1084-1092
 Ida-Yonemochi, H. et al., *Mod.Pathol.* 25 (2012): 784-794
 15 Idbaih, A. et al., *J Neurooncol.* 90 (2008): 133-140
 Ide, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 369 (2008): 292-296
 Ii, M. et al., *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 231 (2006): 20-27
 Iio, A. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1829 (2013): 1102-1110
 Ijichi, N. et al., *J Steroid Biochem.Mol.Biol* 123 (2011): 1-7
 20 Ikeda, R. et al., *Int.J Oncol* 38 (2011): 513-519
 Ikononov, O. C. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 440 (2013): 342-347
 Ilboudo, A. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 7
 Illemann, M. et al., *Cancer Med.* 3 (2014): 855-864
 Imai, K. et al., *Br.J Cancer* 104 (2011): 300-307
 25 Imoto, I. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 286 (2001): 559-565
 Inamoto, T. et al., *Mol.Cancer Ther.* 7 (2008): 3825-3833
 Ino, K. et al., *Clin Cancer Res* 14 (2008): 2310-2317
 Inoda, S. et al., *Am.J Pathol.* 178 (2011a): 1805-1813
 Inoda, S. et al., *J Immunother.* 32 (2009): 474-485
 30 Inoda, S. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 90 (2011b): 55-60
 Ioachim, H. L. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 20 (1996): 64-71
 Iscan, M. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 70 (2001): 47-54
 Ishida, T. et al., *Leukemia* 20 (2006): 2162-2168
 Ishigami, S. et al., *Cancer Lett.* 168 (2001): 87-91
 35 Ishigami, S. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 106
 Ishikawa, S. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 22 (2003): 299-306
 Issaq, S. H. et al., *Mol.Cancer Res* 8 (2010): 223-231
 Ito, K. et al., *Protein Cell* 2 (2011): 755-763
 Ito, M. et al., *Jpn.J Clin Oncol* 36 (2006): 116-120
 40 Ito, Y. et al., *Oncology* 59 (2000): 68-74
 Itoh, G. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 871-879
 Ivyna Bong, P. N. et al., *Mol.Cytogenet.* 7 (2014): 24
 Iwakuma, T. et al., *Cancer Metastasis Rev* 31 (2012): 633-640
 Iwanaga, K. et al., *Cancer Lett.* 202 (2003): 71-79
 45 Izykowska, K. et al., *Eur.J Haematol.* 93 (2014): 143-149
 Jaaskelainen, T. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 350 (2012): 87-98
 Jackson, R. S. et al., *Cell Cycle* 6 (2007): 95-103
 Jacob, F. et al., *BMC.Mol.Biol* 15 (2014): 24
 Jacques, C. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 90 (2005): 2314-2320
 50 Jager, D. et al., *Cancer Res* 60 (2000): 3584-3591
 Jaggi, M. et al., *Prostate* 66 (2006): 193-199
 Jais, J. P. et al., *Leukemia* 22 (2008): 1917-1924
 Jakobsson, J. et al., *Pharmacogenomics.J* 4 (2004): 245-250
 Jalava, S. E. et al., *Int.J Cancer* 124 (2009): 95-102
 55 Jang, S. G. et al., *BMC.Cancer* 7 (2007): 16
 Januchowski, R. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013): 240-245
 Janus, J. R. et al., *Laryngoscope* 121 (2011): 2598-2603
 Jayaram, H. N. et al., *Curr.Med.Chem* 6 (1999): 561-574
 Jayarama, S. et al., *J Cell Biochem.* 115 (2014): 261-270
 60 Jeffery, J. et al., *FASEB J* 29 (2015a): 1999-2009

- Jeffery, J. et al., *Oncogene* (2015b)
- Jensen, C. H. et al., *Eur.J Biochem.* 225 (1994): 83-92
- Jensen, S. A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 111 (2014): 5682-5687
- Jessie, K. et al., *Electrophoresis* 34 (2013): 2495-2502
- 5 Ji, P. et al., *Oncogene* 24 (2005): 2739-2744
- Jia, D. et al., *Hepatology* 54 (2011): 1227-1236
- Jiang, J. H. et al., *Ai.Zheng.* 23 (2004): 672-677
- Jiang, J. H. et al., *Hepatology* 59 (2014a): 2216-2227
- Jiang, N. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 21678-21684
- 10 Jiang, P. et al., *Mol.Med.Rep.* 9 (2014b): 2347-2351
- Jiang, Q. et al., *Histopathology* 64 (2014c): 722-730
- Jiao, X. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 51 (2012): 480-489
- Jin, J. K. et al., *Oncogene* 34 (2015): 1811-1821
- Jinawath, N. et al., *Oncogene* 28 (2009): 1941-1948
- 15 Jing, Z. et al., *J Immunol.* 185 (2010): 6719-6727
- Jinushi, M. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 8889-8898
- Johansson, P. et al., *J Biol Chem* 289 (2014): 18514-18525
- Johnson, D. P. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 4863-4887
- Joosse, S. A. et al., *Clin Cancer Res* 18 (2012): 993-1003
- 20 Jose-Eneriz, E. S. et al., *Br.J Haematol.* 142 (2008): 571-582
- Joshi, A. D. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 5295-5304
- Joshi, S. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 546
- Judson, H. et al., *Hum.Genet.* 106 (2000): 406-413
- Junes-Gill, K. S. et al., *J Neurooncol.* 102 (2011): 197-211
- 25 Junes-Gill, K. S. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 920
- Jung, G. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (1987): 4611-4615
- Jung, H. C. et al., *Life Sci.* 77 (2005): 1249-1262
- Jung, W. Y. et al., *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.* 22 (2014): 652-657
- Juszczynski, P. et al., *Mol.Cell Biol* 26 (2006): 5348-5359
- 30 Kabbage, M. et al., *J Biomed.Biotechnol.* 2008 (2008): 564127
- Kaizuka, T. et al., *J Biol Chem* 285 (2010): 20109-20116
- Kalin, T. V. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 1712-1720
- Kalinichenko, V. V. et al., *Genes Dev.* 18 (2004): 830-850
- Kalinina, T. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 295
- 35 Kalogeropoulou, M. et al., *Mol.Cancer Res* 8 (2010): 554-568
- Kamatani, N. et al., *Cancer Res* 40 (1980): 4178-4182
- Kamino, H. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 382-391
- Kamiyama, S. et al., *Glycobiology* 21 (2011): 235-246
- Kanda, A. et al., *Oncogene* 24 (2005): 7266-7272
- 40 Kandoth, C. et al., *Nature* 497 (2013): 67-73
- Kang, B. W. et al., *PLoS.One.* 10 (2015a): e0119649
- Kang, G. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e82770
- Kang, J. K. et al., *Int.J Oncol* 16 (2000): 1159-1163
- Kang, J. M. et al., *Cancer Res* 75 (2015b): 3087-3097
- 45 Kang, J. U. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 327-335
- Kang, J. U. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 182 (2008a): 1-11
- Kang, M. J. et al., *Prostate* 72 (2012): 1351-1358
- Kang, S. K. et al., *Am.J Pathol.* 173 (2008b): 518-525
- Kang, X. et al., *Oncogene* 28 (2009): 565-574
- 50 Kapoor, A. et al., *Nature* 468 (2010): 1105-1109
- Karahatay, S. et al., *Cancer Lett.* 256 (2007): 101-111
- Karbowniczek, M. et al., *J Invest Dermatol.* 128 (2008): 980-987
- Karess, R. E. et al., *Int.Rev Cell Mol.Biol* 306 (2013): 223-273
- Karim, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 411 (2011): 156-161
- 55 Karlsson, E. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 153 (2015): 31-40
- Karytinis, A. et al., *J Biol Chem* 284 (2009): 17775-17782
- Kashuba, V. et al., *Int.J Mol.Sci.* 13 (2012): 13352-13377
- Kashyap, V. et al., *Mol Oncol* 7 (2013): 555-566
- Kassambara, A. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 379 (2009): 840-845
- 60 Kato, I. et al., *Pathol.Int.* 59 (2009): 38-43

- Kato, S. et al., *Int.J Oncol* 29 (2006): 33-40
- Kato, M. et al., *Int.J Oncol* 25 (2004): 1495-1500
- Kato, Y. et al., *Int.J Mol.Med.* 18 (2006): 523-528
- Katz, T. A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 146 (2014): 99-108
- 5 Kaufmann, M. et al., *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 384 (2015): 167-188
- Kaur, H. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e50249
- Kawagoe, H. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 6091-6100
- Kawahara, R. et al., *Proteomics.* 16 (2016): 159-173
- Kawakami, K. et al., *Int.J Oncol* (2015)
- 10 Kawakami, M. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 1447-1454
- Kaynar, H. et al., *Cancer Lett.* 227 (2005): 133-139
- Kazma, R. et al., *Carcinogenesis* 33 (2012): 1059-1064
- Ke, J. Y. et al., *J Zhejiang.Univ Sci.B* 15 (2014a): 1032-1038
- Ke, R. H. et al., *J Neurooncol.* 118 (2014b): 369-376
- 15 Kearns, P. R. et al., *Br.J Haematol.* 120 (2003): 80-88
- Keng, V. W. et al., *Nat Biotechnol.* 27 (2009): 264-274
- Kerley-Hamilton, J. S. et al., *Oncogene* 24 (2005): 6090-6100
- Kesari, M. V. et al., *Indian J Gastroenterol.* 34 (2015): 63-67
- Khan, J. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e26512
- 20 Khodarev, N. N. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 2833-2837
- Kibbe, A. H., *Handbook of Pharmaceutical Excipients rd* (2000)
- Kiessling, A. et al., *Oncogene* 28 (2009): 2606-2620
- Kikuchi, Y. et al., *Front Genet.* 4 (2013): 271
- Killian, A. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 45 (2006): 874-881
- 25 Kim, B. H. et al., *Ann.Surg.Oncol* 21 (2014a): 2020-2027
- Kim, D. H., *Yonsei Med.J* 48 (2007): 694-700
- Kim, D. S. et al., *J Proteome.Res* 9 (2010): 3710-3719
- Kim, H. E. et al., *PLoS.One.* 7 (2012a): e43223
- Kim, H. J. et al., *J Proteome.Res* 8 (2009a): 1368-1379
- 30 Kim, H. N. et al., *Am.J Hematol.* 82 (2007): 798-801
- Kim, I. M. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 2153-2161
- Kim, J. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 54 (2015a): 681-691
- Kim, J. C. et al., *Int.J Radiat.Oncol Biol Phys.* 86 (2013a): 350-357
- Kim, J. C. et al., *World J Gastroenterol.* 14 (2008a): 6662-6672
- 35 Kim, J. H. et al., *Cancer* 85 (1999): 546-553
- Kim, J. H. et al., *BMB.Rep.* 44 (2011a): 523-528
- Kim, J. W. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009b): 129-137
- Kim, K. et al., *Mol.Cell* 52 (2013b): 459-467
- Kim, M. et al., *Mol Cancer Res* 6 (2008b): 222-230
- 40 Kim, M. S. et al., *Oncogene* 27 (2008c): 3624-3634
- Kim, M. S. et al., *Histopathology* 58 (2011b): 660-668
- Kim, R. et al., *PLoS.One.* 10 (2015b): e0126670
- Kim, S. H. et al., *Investig.Clin Urol.* 57 (2016): 63-72
- Kim, S. J. et al., *Acta Haematol.* 120 (2008d): 211-216
- 45 Kim, S. J. et al., *Mol.Carcinog* 54 (2015c): 1748-1757
- Kim, S. M. et al., *Int.J Cancer* 134 (2014b): 114-124
- Kim, S. W. et al., *OMICS.* 15 (2011c): 281-292
- Kim, S. W. et al., *Blood* 111 (2008e): 1644-1653
- Kim, Y. D. et al., *Int.J Mol.Med.* 29 (2012b): 656-662
- 50 Kim, Y. W. et al., *PLoS.One.* 7 (2012c): e40960
- Kindt, N. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 140 (2014): 937-947
- Kinoshita, Y. et al., *Am.J Pathol.* 180 (2012): 375-389
- Kitange, G. J. et al., *J Neurooncol.* 100 (2010): 177-186
- Klatka, J. et al., *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* 270 (2013): 2683-2693
- 55 Kleppe, M. et al., *Nat Genet.* 42 (2010): 530-535
- Kleppe, M. et al., *Blood* 117 (2011a): 7090-7098
- Kleppe, M. et al., *Haematologica* 96 (2011b): 1723-1727
- Kleylein-Sohn, J. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 5391-5402
- Knapp, P. et al., *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 92 (2010): 62-66
- 60 Ko, H. W. et al., *Dev.Cell* 18 (2010): 237-247

- Kobayashi, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 467 (2015a): 121-127
 Kobayashi, M. et al., *Lung Cancer* 90 (2015b): 342-345
 Kobayashi, Y. et al., *Placenta* 34 (2013): 110-118
 Kocer, B. et al., *Pathol.Int.* 52 (2002): 470-477
 5 Kogo, R. et al., *Int.J Oncol* 39 (2011): 155-159
 Kohno, T. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 375-377
 Kohrt, D. et al., *Cell Cycle* 13 (2014): 62-71
 Koike, K., *Recent Results Cancer Res* 193 (2014): 97-111
 Kokoglu, E. et al., *Cancer Lett.* 50 (1990): 179-181
 10 Kolb, T. M. et al., *Toxicol.Sci.* 88 (2005): 331-339
 Kollmann, K. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 167-181
 Kong, L. et al., *Shanghai Kou Qiang.Yi.Xue.* 24 (2015): 89-93
 Koo, G. B. et al., *Cell Res* 25 (2015a): 707-725
 Koo, S. et al., *Anticancer Res* 35 (2015b): 3209-3215
 15 Koochekpour, S. et al., *Asian J Androl* 7 (2005a): 147-158
 Koochekpour, S. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 44 (2005b): 351-364
 Kordi Tamandani, D. M. et al., *J Assist.Reprod.Genet.* 26 (2009): 173-178
 Korosec, B. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 171 (2006): 105-111
 Korotayev, K. et al., *Cell Signal.* 20 (2008): 1221-1226
 20 Kortum, K. M. et al., *Ann.Hematol.* 94 (2015): 1205-1211
 Koshikawa, K. et al., *Oncogene* 21 (2002): 2822-2828
 Kozlowski, L. et al., *Arch.Dermatol.Res* 292 (2000): 68-71
 Kraemer, N. et al., *Cell Mol Life Sci.* 68 (2011): 1719-1736
 Kramer, M. et al., *Biomed.Res Int.* 2015 (2015): 208017
 25 Krieg, A. M., *Nat Rev.Drug Discov.* 5 (2006): 471-484
 Krona, C. et al., *Oncogene* 22 (2003): 2343-2351
 Kuang, S. Q. et al., *Leukemia* 22 (2008): 1529-1538
 Kuasne, H. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 46
 Kubota, H. et al., *Cell Stress.Chaperones.* 15 (2010): 1003-1011
 30 Kudo, Y. et al., *J Hepatol.* 55 (2011): 1400-1408
 Kuhn, E. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 1014-1019
 Kulkarni, A. A. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 2417-2425
 Kumar, S. et al., *Cell Death.Dis.* 6 (2015): e1758
 Kumarakulasingham, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 3758-3765
 35 Kuo, I. Y. et al., *Int.J Cancer* 135 (2014): 563-573
 Kuo, S. J. et al., *Oncol Rep.* 24 (2010): 759-766
 Kuphal, S. et al., *Oncogene* 25 (2006): 103-110
 Kupperts, R. et al., *J Clin Invest* 111 (2003): 529-537
 Kuramitsu, Y. et al., *Anticancer Res* 31 (2011): 3331-3336
 40 Kurtovic-Kozaric, A. et al., *Leukemia* 29 (2015): 126-136
 Kuruma, H. et al., *Am.J Pathol.* 174 (2009): 2044-2050
 Kutikhin, A. G., *Hum.Immunol.* 72 (2011): 955-968
 Kuznetsova, E. B. et al., *Mol.Biol.(Mosk)* 41 (2007): 624-633
 Kwon, J. et al., *Int J Oncol* 43 (2013): 1523-1530
 45 La, Vecchia C., *Eur.J Cancer Prev.* 10 (2001): 125-129
 Labhart, P. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 1339-1344
 Laetsch, T. W. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1072
 Lage, H. et al., *FEBS Lett.* 494 (2001): 54-59
 Lagorce-Pages, C. et al., *Virchows Arch.* 444 (2004): 426-435
 50 Lai, J. M. et al., *Methods Mol.Biol* 623 (2010): 231-242
 Lai, M. T. et al., *J Pathol.* 224 (2011): 367-376
 Lake, S. L. et al., *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 52 (2011): 5598-5604
 Lan, H. et al., *Int.J Clin Exp.Med.* 7 (2014): 665-672
 Lan, Q. et al., *Eur.J Haematol.* 85 (2010): 492-495
 55 Lane, J. et al., *Int.J Mol.Med.* 12 (2003): 253-257
 Langemeijer, S. M. et al., *Cell Cycle* 8 (2009): 4044-4048
 Lapointe, J. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 32 (2008): 205-209
 Lapouge, G. et al., *Cell Mol.Life Sci.* 62 (2005): 53-64
 Lara, P. C. et al., *Radiat.Oncol* 6 (2011): 148
 60 Larkin, S. E. et al., *Br.J Cancer* 106 (2012): 157-165

- Laske, K. et al., *Cancer Immunol.Res* 1 (2013): 190-200
- Lau, L. F., *Cell Mol.Life Sci.* 68 (2011): 3149-3163
- Lau, Y. F. et al., *Mol.Carcinog* 27 (2000): 308-321
- Lauring, J. et al., *Blood* 111 (2008): 856-864
- 5 Lazova, R. et al., *Am.J Dermatopathol.* 31 (2009): 177-181
- Leal, J. F. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 2089-2095
- Ledet, E. M. et al., *Prostate* 73 (2013): 614-623
- Lee, B. H. et al., *Cancer Res* 73 (2013a): 1211-1218
- Lee, E. J. et al., *Oncol Res* 18 (2010): 401-408
- 10 Lee, E. K. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013b): 4422-4433
- Lee, J. H. et al., *Ann.Surg.* 249 (2009): 933-941
- Lee, M. J. et al., *J Proteome.Res* 13 (2014a): 4878-4888
- Lee, S. Y. et al., *Eur.J Cancer* 50 (2014b): 698-705
- Lee, T. J. et al., *Mol.Cancer* 3 (2004): 31
- 15 Lee, Y. S. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 16449-16460
- Leong, H. S. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 1591-1599
- Leong, S. R. et al., *Mol.Pharm.* 12 (2015): 1717-1729
- Levi, E. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 67 (2011): 1401-1413
- Levy, P. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 398-407
- 20 Li, B. H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 369 (2008a): 554-560
- Li, B. S. et al., *Oncogene* 34 (2015a): 2556-2565
- Li, C. F. et al., *Oncotarget.* 5 (2014a): 11428-11441
- Li, C. F. et al., *BMC.Genomics* 8 (2007): 92
- Li, C. M. et al., *Am.J Pathol.* 160 (2002): 2181-2190
- 25 Li, H. et al., *Neoplasia.* 8 (2006): 568-577
- Li, J. et al., *Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi.* 43 (2014b): 546-550
- Li, J. F. et al., *Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi.* 15 (2012a): 388-391
- Li, J. Y. et al., *Chin Med.J (Engl.)* 125 (2012b): 3526-3531
- Li, L. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013a): 4651-4661
- 30 Li, L. et al., *Pharmacogenet.Genomics* 22 (2012c): 105-116
- Li, L. C. et al., *Am.J Obstet.Gynecol.* 205 (2011a): 362-25
- Li, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 1809-1814
- Li, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 455 (2014): 358-362
- Li, Q. et al., *Mol.Biol Rep.* 41 (2014c): 2409-2417
- 35 Li, S. et al., *J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci.* 28 (2008b): 93-96
- Li, S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 111 (2014d): 6970-6975
- Li, T. et al., *J Thorac.Oncol* 7 (2012d): 448-452
- Li, W. et al., *Cancer Cell Int.* 15 (2015b): 17
- Li, W. et al., *Med.Oncol* 31 (2014e): 208
- 40 Li, W. Q. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013b): 1536-1542
- Li, X. et al., *Curr.Protein Pept.Sci.* 16 (2015c): 301-309
- Li, X. et al., *Pancreas* 40 (2011b): 753-761
- Li, X. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015d): 342
- Li, X. et al., *Cancer Res* (2016)
- 45 Li, Y. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 198 (2010): 97-106
- Li, Y. et al., *Cancer Biol Ther.* 16 (2015e): 1316-1322
- Li, Y. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011c): 3830-3840
- Li, Y. et al., *Lung Cancer* 80 (2013c): 91-98
- Li, Z. et al., *Diagn.Pathol.* 10 (2015f): 167
- 50 Li, Z. et al., *Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao.* 33 (2013d): 1483-1488
- Lian, Z. et al., *Cancer Biol Ther.* 16 (2015): 750-755
- Liang, B. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 95 (2015a): 408-411
- Liang, B. et al., *Dig.Dis.Sci.* 60 (2015b): 2360-2372
- Liang, H. et al., *Genome Res* 22 (2012a): 2120-2129
- 55 Liang, Q. et al., *Sci.Rep.* 3 (2013): 2932
- Liang, X. S. et al., *Int.J Cancer* 130 (2012b): 2062-2066
- Liang, X. T. et al., *J Gastroenterol.Hepatol.* 26 (2011): 544-549
- Liang, Y. et al., *BMC.Cancer* 6 (2006): 97
- Liang, Y. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 5814-5819
- 60 Liao, C. F. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 27 (2008): 15

- Liao, F. et al., *Med.Oncol* 27 (2010): 1219-1226
 Liao, Y. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014a): 487
 Liao, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e99907
 Liddy, N. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 980-987
 5 Lignitto, L. et al., *Nat Commun.* 4 (2013): 1822
 Lim, B. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 1020-1027
 Lim, S. O. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 291 (2002): 1031-1037
 Lin, D. C. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 467-473
 Lin, F. et al., *Cancer Biol Ther.* 7 (2008a): 1669-1676
 10 Lin, H. S. et al., *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130 (2004): 311-316
 Lin, P. et al., *Mol.Biol Rep.* 38 (2011): 1741-1747
 Lin, P. H. et al., *J Biomed.Sci.* 22 (2015a): 44
 Lin, S. et al., *RNA.Biol* 12 (2015): 792-800
 Lin, W. Y. et al., *Hum.Mol.Genet.* 24 (2015b): 285-298
 15 Lin, Y. L. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015c): 14257-14269
 Lin, Y. M. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008b): 925-933
 Lin, Y. W. et al., *Oral Oncol* 48 (2012): 629-635
 Lindberg, D. et al., *Neuroendocrinology* 86 (2007): 112-118
 Linder, N. et al., *Gynecol.Oncol* 124 (2012): 311-318
 20 Linder, N. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 4372-4381
 Ling, Z. Q. et al., *Eur.J Surg.Oncol* 38 (2012): 326-332
 Linge, A. et al., *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 53 (2012): 4634-4643
 Lips, E. H. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 314
 Lipson, D. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 382-384
 25 Litvinov, I. V. et al., *Clin.Cancer Res.* 20 (2014a): 3799-3808
 Litvinov, I. V. et al., *Oncoimmunology* 3 (2014b): e970025
 Liu, B. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 293 (2002a): 1396-1404
 Liu, C. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014a): 690-698
 Liu, D. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 39211-39224
 30 Liu, D. Q. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015b): 11955
 Liu, F. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 8685-8690
 Liu, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014c): e89340
 Liu, J. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 463 (2015c): 1230-1236
 Liu, J. F. et al., *Cancer Cell Int.* 13 (2013a): 41
 35 Liu, L. X. et al., *World J Gastroenterol.* 8 (2002b): 631-637
 Liu, L. X. et al., *Oncol Rep.* 10 (2003): 1771-1775
 Liu, L. Z. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 6325-6332
 Liu, M. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 3593-3602
 Liu, P. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 100 (2008a): 1326-1330
 40 Liu, Q. et al., *Prostate* 73 (2013b): 1028-1037
 Liu, Q. et al., *Med.Oncol* 31 (2014d): 882
 Liu, R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008b): 7570-7575
 Liu, R. et al., *Oncotarget.* 6 (2015d): 33456-33469
 Liu, S. Y. et al., *Zhonghua Wai Ke.Za Zhi.* 47 (2009a): 1732-1735
 45 Liu, W. et al., *Ann.Surg.Oncol* 21 Suppl 4 (2014e): S575-S583
 Liu, W. et al., *J Biol.Chem.* 279 (2004): 10167-10175
 Liu, W. et al., *Mol.Clin Oncol* 2 (2014f): 219-225
 Liu, X. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e77367
 Liu, X. et al., *Pathol.Res Pract.* 210 (2014g): 256-263
 50 Liu, X. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 94 (2014h): 2008-2012
 Liu, X. et al., *Med.Oncol* 30 (2013d): 735
 Liu, Y. et al., *Cancer Res* 69 (2009b): 7844-7850
 Liu, Y. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 16 (2015e): 2659-2664
 Liu, Y. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014i): 5750-5761
 55 Liu, Y. X. et al., *Oncol Lett.* 4 (2012): 847-851
 Liu, Z. et al., *Oncol Rep.* 33 (2015f): 1908-1914
 Liu, Z. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014j): 274
 Liu, Z. et al., *Carcinogenesis* 32 (2011): 1668-1674
 Ljunggren, H. G. et al., *J Exp.Med.* 162 (1985): 1745-1759
 60 Llopis, S. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 139

- Lo, Y. W. et al., J Cell Mol.Med. 19 (2015): 744-759
- Long, Z. W. et al., Tumour.Biol. 35 (2014): 11415-11426
- Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. 690 (1993): 276-291
- Lonsdale, J., Nat.Genet. 45 (2013): 580-585
- 5 Lopez-Cortes, A. et al., Am.J Med.Sci. 346 (2013): 447-454
- Lou, T. F. et al., Cancer Prev.Res (Phila) 9 (2016): 43-52
- Lozupone, F. et al., Oncogene (2015)
- Lu, C. et al., Mol.Cell Biochem. 312 (2008): 71-80
- Lu, C. et al., Dig.Dis.Sci. 58 (2013): 2713-2720
- 10 Lu, J. et al., Oncol Rep. 32 (2014a): 2571-2579
- Lu, J. J. et al., Chin J Nat Med. 13 (2015): 673-679
- Lu, P. et al., PLoS.One. 9 (2014b): e88918
- Lu, X. et al., Mol.Cancer Ther. 3 (2004): 861-872
- Lu, X. et al., Clin Cancer Res 15 (2009): 3287-3296
- 15 Lucas, S. et al., Int.J Cancer 87 (2000): 55-60
- Lucito, R. et al., Cancer Biol Ther. 6 (2007): 1592-1599
- Ludwig, A. et al., Anticancer Res 22 (2002): 3213-3221
- Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 78 (1981): 2791-2795
- Luker, K. E. et al., Cancer Res 61 (2001): 6540-6547
- 20 Luksch, H. et al., Anticancer Res 31 (2011): 3181-3192
- Lum, D. F. et al., Int.J Cancer 83 (1999): 162-166
- Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification 3rd (2004)
- Luo, X. et al., J Clin Endocrinol.Metab 94 (2009): 4533-4539
- Lv, T. et al., PLoS.One. 7 (2012): e35065
- 25 Lyng, H. et al., BMC.Genomics 7 (2006): 268
- Ma, G. F. et al., Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci. 19 (2015): 578-585
- Ma, Q. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 454 (2014): 157-161
- MacDonald, G. et al., Sci.Signal. 7 (2014): ra56
- MacDonald, T. J. et al., Methods Mol.Biol 377 (2007): 203-222
- 30 Mackay, C. et al., Cancer Res 74 (2014): 2246-2257
- Madden, S. F. et al., Mol.Cancer 13 (2014): 241
- Madhavan, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res 34 (2015): 45
- Magold, A. I. et al., PLoS.One. 4 (2009): e6952
- Mahmood, S. F. et al., Carcinogenesis 35 (2014): 670-682
- 35 Makkinje, A. et al., Cell Signal. 21 (2009): 1423-1435
- Malta-Vacas, J. et al., Clin Chem Lab Med. 47 (2009): 427-431
- Malumbres, M. et al., Curr.Opin.Genet.Dev. 17 (2007): 60-65
- Man, T. K. et al., BMC.Cancer 4 (2004): 45
- Mang, J. et al., Transl.Oncol 8 (2015): 487-496
- 40 Mangs, A. H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol 40 (2008): 2353-2357
- Mano, Y. et al., Cancer Sci. 98 (2007): 1902-1913
- Mantia-Smaldone, G. M. et al., Hum.Vaccin.Immunother. 8 (2012): 1179-1191
- Mao, J. et al., Cancer Sci. 99 (2008): 2120-2127
- Mao, P. et al., J Biol Chem 286 (2011): 19381-19391
- 45 Mao, P. et al., PLoS.One. 8 (2013a): e81803
- Mao, Y. et al., BMC.Cancer 13 (2013b): 498
- Marechal, R. et al., Clin Cancer Res 15 (2009): 2913-2919
- Marian, C. et al., Eur.J Clin Nutr. 65 (2011): 683-689
- Marini, F. et al., J Biol Chem 277 (2002): 8716-8723
- 50 Markt, S. C. et al., Cancer Causes Control 26 (2015): 25-33
- Marlow, L. A. et al., J Cell Sci. 125 (2012): 4253-4263
- Marmey, B. et al., Hum.Pathol. 37 (2006): 68-77
- Marques Filho, M. F. et al., Braz.J Otorhinolaryngol. 72 (2006): 25-30
- Martens-de Kemp, S. R. et al., Clin Cancer Res 19 (2013): 1994-2003
- 55 Martin, L. et al., Oncogene 31 (2012): 4076-4084
- Martin, T. A. et al., J Cell Biochem. 105 (2008): 41-52
- Martin, T. A. et al., Methods Mol.Biol 762 (2011): 383-407
- Martin, T. D. et al., Mol.Cell 53 (2014): 209-220
- Martinez-Trillos, A. et al., Blood 123 (2014): 3790-3796
- 60 Masuda, K. et al., Oncol Rep. 28 (2012): 1146-1152

- Masuda, T. A. et al., Clin Cancer Res 9 (2003): 5693-5698
 Masugi, Y. et al., Lab Invest 95 (2015): 308-319
 Matejicic, M. et al., PLoS.One. 6 (2011): e29366
 Mathew, M. et al., Apoptosis. 18 (2013): 882-895
 5 Matovina, M. et al., Gynecol.Oncol 113 (2009): 120-127
 Matsumoto, K. et al., Genes Cells 6 (2001): 1101-1111
 Matsumoto, N. et al., Leukemia 14 (2000): 1757-1765
 Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. 459 (2011): 539-545
 Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. 457 (2010): 577-583
 10 Matsuyama, R. et al., Cancer Sci. 107 (2016): 28-35
 Maurizio, E. et al., Mol.Cell Proteomics. 15 (2016): 109-123
 Maxwell, C. A. et al., J Cell Sci. 121 (2008): 925-932
 Mayne, M. et al., Eur.J Immunol. 34 (2004): 1217-1227
 Mazan-Mamczarz, K. et al., PLoS.Genet. 10 (2014): e1004105
 15 Mazzocchi, G. et al., Chronobiol.Int. 28 (2011): 841-851
 McCabe, K. E. et al., Cell Death.Dis. 5 (2014): e1496
 McClung, J. K. et al., Exp.Gerontol. 30 (1995): 99-124
 McDonald, J. M. et al., Mol.Cancer 4 (2005): 35
 Mechtcheriakova, D. et al., Cell Signal. 19 (2007): 748-760
 20 Mehta, A. et al., Breast 23 (2014): 2-9
 Mehta, J. et al., PLoS.One. 10 (2015): e0120622
 Meier, C. et al., J Pathol. 234 (2014): 351-364
 Meijer, D. et al., Breast Cancer Res Treat. 113 (2009): 253-260
 Meissner, M. et al., Clin Cancer Res 11 (2005): 2552-2560
 25 Men, W. et al., Cancer Genomics Proteomics. 12 (2015): 1-8
 Meng, F. et al., Int J Oncol 43 (2013): 495-502
 Meng, J. et al., Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai) 42 (2010): 52-57
 Mertens-Walker, I. et al., BMC.Cancer 15 (2015): 164
 Messai, Y. et al., Cancer Res 74 (2014): 6820-6832
 30 Metwally, N. S. et al., Cancer Cell Int. 11 (2011): 8
 Meziere, C. et al., J Immunol 159 (1997): 3230-3237
 Michel, S. et al., Int.J Cancer 127 (2010): 889-898
 Midorikawa, Y. et al., Jpn.J Cancer Res 93 (2002): 636-643
 Mikami, T. et al., Oral Oncol 47 (2011): 497-503
 35 Mikami, T. et al., Virchows Arch. 466 (2015): 559-569
 Milanovich, S. et al., Exp.Hematol. 43 (2015): 53-64
 Miller, R. K. et al., J Am.Soc.Nephrol. 22 (2011): 1654-1664
 Milne, R. L. et al., Hum.Mol.Genet. 23 (2014): 6096-6111
 Min, K. W. et al., Int.J Gynecol.Pathol. 32 (2013): 3-14
 40 Mino, K. et al., Biosci.Biotechnol.Biochem. 78 (2014): 1010-1017
 Mirmalek-Sani, S. H. et al., J Cell Mol.Med. 13 (2009): 3541-3555
 Mishra, L. et al., Cancer Biol Ther. 4 (2005a): 694-699
 Mishra, S. et al., FEBS J 277 (2010): 3937-3946
 Mishra, S. et al., Trends Mol.Med. 11 (2005b): 192-197
 45 Mitchell, R. J. et al., Hum.Hered. 38 (1988): 144-150
 Mitra, R. et al., Clin Cancer Res 17 (2011): 2934-2946
 Mitsuhashi, K. et al., Int.J Hematol. 100 (2014): 88-95
 Mittal, R. D. et al., Indian J Cancer 41 (2004): 115-119
 Miwa, H. et al., Leukemia 6 (1992): 405-409
 50 Miwa, T. et al., Cancer Med. 4 (2015): 1091-1100
 Miyaji, K. et al., J Viral Hepat. 10 (2003): 241-248
 Miyoshi, Y. et al., Med.Mol.Morphol. 43 (2010): 193-196
 Mo, L. et al., Anticancer Res 30 (2010): 3413-3420
 Mohamed, F. E. et al., Liver Int. 35 (2015): 1063-1076
 55 Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. 72 (2013a): 669-682
 Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Pancreas 42 (2013b): 707-716
 Moldovan, G. L. et al., Mol.Cell Biol 30 (2010): 1088-1096
 Molinolo, A. A. et al., Clin Cancer Res 13 (2007): 4964-4973
 Moniz, L. S. et al., Mol.Cell Biol 31 (2011): 30-42
 60 Monji, M. et al., Clin Cancer Res 10 (2004): 6047-6057

- Morgan, R. A. et al., *Science* 314 (2006): 126-129
- Mori, M. et al., *Transplantation* 64 (1997): 1017-1027
- Mori, Y. et al., *Endocr.Relat Cancer* 18 (2011): 465-478
- Moritake, H. et al., *Am.J Hematol.* 86 (2011): 75-78
- 5 Moriya, Y. et al., *J Hum.Genet.* 57 (2012): 38-45
- Mortara, L. et al., *Clin Cancer Res.* 12 (2006): 3435-3443
- Moss, S. F. et al., *Gut* 45 (1999): 723-729
- Mossink, M. H. et al., *Oncogene* 22 (2003): 7458-7467
- 10 Mostafa, W. Z. et al., *J Cutan.Pathol.* 37 (2010): 68-74
- Motaghed, M. et al., *Int.J Mol.Med.* 33 (2014): 8-16
- Mouradov, D. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 3238-3247
- Mueller, L. N. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 51-61
- Mueller, L. N. et al., *Proteomics.* 7 (2007): 3470-3480
- Muir, K. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 4722-4731
- 15 Mulligan, A. M. et al., *Breast Cancer Res* 13 (2011): R110
- Mumberg, D. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96 (1999): 8633-8638
- Munoz, I. M. et al., *Mol.Cell* 35 (2009): 116-127
- Murphy, N. C. et al., *Int.J Cancer* 126 (2010): 1445-1453
- Murray, G. I. et al., *Histopathology* 57 (2010): 202-211
- 20 Murrin, L. C. et al., *J Neuroimmune.Pharmacol.* 2 (2007): 290-295
- Murugan, A. K. et al., *Oncol Lett.* 6 (2013): 437-441
- Muto, Y. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 2738-2748
- Mydlikova, Z. et al., *Neoplasma* 57 (2010): 287-290
- Naba, A. et al., *Elife.* 3 (2014): e01308
- 25 Nadal-Serrano, M. et al., *J Cell Biochem.* 113 (2012): 3178-3185
- Nagai, M. et al., *Cancer Res* 51 (1991): 3886-3890
- Nagai, M. A. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 41-49
- Nagakura, S. et al., *Blood* 100 (2002): 1031-1037
- Nagamachi, A. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 305-317
- 30 Nagashio, R. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015): 8649
- Nagata, M. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 410
- Nagendra, D. C. et al., *Mol.Carcinog* 51 (2012): 826-831
- Nagi, C. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 94 (2005): 225-235
- Nagpal, J. K. et al., *Mod.Pathol.* 21 (2008): 979-991
- 35 Nakagawa, Y. et al., *Br.J Cancer* 80 (1999): 914-917
- Nakaya, H. I. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 364 (2007): 918-923
- Nakayama, K. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 8058-8064
- Nallar, S. C. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e24082
- Nam, S. H. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 21655-21674
- 40 Nam, S. W. et al., *Int.J Oncol* 45 (2014): 1450-1456
- Nam-Cha, S. H. et al., *Mod.Pathol.* 22 (2009): 1006-1015
- Nantajit, D. et al., *PLoS.One.* 5 (2010): e12341
- Narita, T. et al., *Mol Cell Biol.* 23 (2003): 1863-1873
- Navarro, A. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 99 (2014): E2437-E2445
- 45 Naylor, D. J. et al., *J Biol Chem* 273 (1998): 21169-21177
- Near, R. I. et al., *J Cell Physiol* 212 (2007): 655-665
- Nebral, K. et al., *Leukemia* 23 (2009): 134-143
- Neidert, M. C. et al., *J Neurooncol.* 111 (2013): 285-294
- Nelson, C. R. et al., *J Cell Biol* 211 (2015): 503-516
- 50 Nelson, M. A. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 108 (1999): 91-99
- Neumann, M. et al., *Blood* 121 (2013): 4749-4752
- Neveling, K. et al., *Cytogenet.Genome Res* 118 (2007): 166-176
- Ng, Y. et al., *J Biol Chem* 279 (2004): 34156-34164
- Ngeow, J. et al., *Cancer Discov.* 4 (2014): 762-763
- 55 Nguyen, T. B. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 41960-41969
- Ni, I. B. et al., *Hematol.Rep.* 4 (2012): e19
- Ni, Y. H. et al., *Histopathology* (2015)
- Ni, Z. et al., *J Urol.* 167 (2002): 1859-1862
- Niavarani, A. et al., *Ann.Hematol.* (2015)
- 60 Niimi, R. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 309

- Nikonova, A. S. et al., *Cell Mol.Life Sci.* 70 (2013): 661-687
- Nikpour, P. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 955
- Nilsson, R. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 3128
- Nishi, T. et al., *Pathol.Int.* 62 (2012): 802-810
- 5 Nishikata, M. et al., *Mol.Carcinog* 46 (2007): 208-214
- Niu, N. et al., *Genome Res* 20 (2010): 1482-1492
- Niu, N. et al., *BMC.Cancer* 12 (2012): 422
- Nobori, T. et al., *Cancer Res* 51 (1991): 3193-3197
- Nobori, T. et al., *Cancer Res* 53 (1993): 1098-1101
- 10 Noll, J. E. et al., *Neoplasia.* 16 (2014): 572-585
- Nooter, K. et al., *Br.J Cancer* 76 (1997): 486-493
- Nord, H. et al., *Neuro.Oncol* 11 (2009): 803-818
- Norris, M. D. et al., *N.Engl.J Med.* 334 (1996): 231-238
- Noske, A. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 98 (2015): 47-54
- 15 Novikov, L. et al., *Mol.Cell Biol* 31 (2011): 4244-4255
- Nowarski, R. et al., *Blood* 120 (2012): 366-375
- Nymoen, D. A. et al., *Gynecol.Oncol* 139 (2015): 30-39
- O'Connor, K. W. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2529-2539
- O'Gorman, D. B. et al., *Endocrinology* 143 (2002): 4287-4294
- 20 O'Malley, S. et al., *Int.J Cancer* 125 (2009): 1805-1813
- O'Reilly, J. A. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0123469
- Oberg, E. A. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 43378-43389
- Obuchowska, I. et al., *Klin.Oczna* 101 (1999): 167-168
- Odyssey, J. et al., *Oncogene* 29 (2010): 3287-3296
- 25 Oehler, V. G. et al., *Blood* 114 (2009): 3292-3298
- Ogawa, C. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 1268-1272
- Ogawa, R. et al., *Dis.Esophagus.* 21 (2008): 288-297
- Oguri, T. et al., *Mol.Cancer Ther.* 7 (2008): 1150-1155
- Ohba, K. et al., *J Urol.* 174 (2005): 461-465
- 30 Ohnishi, K. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 1237-1244
- Ohshima, K. et al., *Mol Biol.Evol.* 27 (2010): 2522-2533
- Oishi, Y. et al., *Tumour.Biol* 33 (2012): 383-393
- Okada, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008): 8649-8654
- Okada, S. et al., *J Oral Pathol.Med.* 44 (2015): 115-125
- 35 Okosun, J. et al., *Nat Genet.* 48 (2016): 183-188
- Olayioye, M. A. et al., *J Biol Chem* 280 (2005): 27436-27442
- Oleksowicz, L. et al., *Cancer J Sci.Am.* 4 (1998): 247-253
- Olesen, U. H. et al., *APMIS* 119 (2011): 296-303
- Olkhanud, P. B. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 5996-6004
- 40 Olsson, L. et al., *Leukemia* 28 (2014): 302-310
- Olsson, M. et al., *Prostate* 67 (2007): 1439-1446
- Ooe, A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 101 (2007): 305-315
- Orchel, J. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* 22 (2012): 937-944
- Ostrow, K. L. et al., *Clin Cancer Res* 16 (2010): 3463-3472
- 45 Ota, T. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 5168-5177
- Ottaviani, S. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 55 (2006): 867-872
- Ou, C. Y. et al., *J Biol Chem* 284 (2009): 20629-20637
- Ozaki, Y. et al., *Oncol Rep.* 12 (2004): 1071-1077
- Ozawa, H. et al., *Ann.Surg.Oncol* 17 (2010): 2341-2348
- 50 Ozbas-Gerceker, F. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013): 5213-5217
- Ozgur, S. et al., *RNA.Biol* 10 (2013): 528-539
- Palma, M. et al., *BMC.Clin Pathol.* 12 (2012): 2
- Pan, B. et al., *Mol.Biol Rep.* 40 (2013): 27-33
- Pan, W. A. et al., *RNA.Biol* 12 (2015): 255-267
- 55 Pandey, R. N. et al., *Oncogene* 29 (2010): 3715-3722
- Pankratz, V. S. et al., *J Thorac.Oncol* 6 (2011): 1488-1495
- Pannu, V. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 6076-6091
- Papadakis, M. et al., *Fam.Cancer* 14 (2015): 599-602
- Papp, B. et al., *Biomolecules.* 2 (2012): 165-186
- 60 Parihar, A. et al., *Life Sci.* 82 (2008a): 1077-1082

- Parihar, M. S. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1780 (2008b): 921-926
- Parikh, R. A. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 53 (2014): 25-37
- Park, E. et al., *Mol.Cell* 50 (2013): 908-918
- Park, H. J. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 1138-1150
- 5 Park, S. H. et al., *Clin Cancer Res.* 13 (2007): 858-867
- Park, S. J. et al., *Oncogene* 35 (2016): 1292-1301
- Park, Y. et al., *Oncogene* 34 (2015): 5037-5045
- Park, Y. M. et al., *Gene* 551 (2014): 236-242
- Patil, A. A. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 6414-6424
- 10 Patrick, A. N. et al., *Nat Struct.Mol.Biol* 20 (2013): 447-453
- Patrikainen, L. et al., *Eur.J Clin Invest* 37 (2007): 126-133
- Paulo, P. et al., *Neoplasia.* 14 (2012): 600-611
- Pavelec, D. M. et al., *Genetics* 183 (2009): 1283-1295
- Pawar, H. et al., *Cancer Biol Ther.* 12 (2011): 510-522
- 15 Pawar, S. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014): 53
- Peddaboina, C. et al., *BMC.Cancer* 12 (2012): 541
- Peeters, M. C. et al., *Cell Signal.* 27 (2015): 2579-2588
- Peltonen, K. et al., *Cancer Cell* 25 (2014): 77-90
- Pelttari, L. M. et al., *Fam.Cancer* (2015)
- 20 Pender-Cudlip, M. C. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 760-764
- Peng, D. F. et al., *Gut* 58 (2009): 5-15
- Peng, H. X. et al., *Biomed.Res Int.* 2015 (2015a): 326981
- Peng, J. et al., *Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban.* 46 (2015b): 413-416
- Peng, Y. et al., *Cancer Res* 75 (2015c): 378-386
- 25 Perdigo, P. F. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 44 (2005): 204-211
- Pereira, J. S. et al., *Endocrine.* 49 (2015): 204-214
- Pereira, P. M. et al., *Org.Biomol.Chem.* 12 (2014): 1804-1811
- Perez, A. et al., *Cancers (Basel)* 6 (2014): 179-192
- Perez-Tomas, R., *Curr.Med.Chem* 13 (2006): 1859-1876
- 30 Perrais, M. et al., *J Biol Chem* 276 (2001): 15386-15396
- Perrotti, D. et al., *Lancet Oncol* 14 (2013): e229-e238
- Personnic, N. et al., *FEBS J* 281 (2014): 2977-2989
- Perugorria, M. J. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 1358-1367
- Pestov, D. G. et al., *Mol.Cell Biol* 21 (2001): 4246-4255
- 35 Peters, D. G. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 14 (2005): 1717-1723
- Peyrard, M. et al., *Hum.Mol.Genet.* 3 (1994): 1393-1399
- Peyre, M. et al., *PLoS.One.* 5 (2010): e12932
- Phipps-Yonas, H. et al., *Front Immunol.* 4 (2013): 425
- Phongpradist, R. et al., *Curr.Pharm.Des* 16 (2010): 2321-2330
- 40 Piccolo, S. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 4978-4981
- Piepoli, A. et al., *Exp.Biol Med.(Maywood.)* 237 (2012): 1123-1128
- Pils, D. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 178
- Pinheiro, J. et al., *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models* (<http://CRAN.R-project.org/package=nlme>) (2015)
- 45 Pio, R. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 4171-4179
- Pissimissis, N. et al., *Anticancer Res* 29 (2009): 371-377
- Pizzatti, L. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1764 (2006): 929-942
- Placke, T. et al., *Blood* 124 (2014): 13-23
- Pleasance, E. D. et al., *Nature* 463 (2010): 184-190
- 50 Plebanski, M. et al., *Eur.J Immunol* 25 (1995): 1783-1787
- Pohl, A. et al., *Pharmacogenomics.J* 11 (2011): 93-99
- Poligone, B. et al., *J Invest Dermatol.* 135 (2015): 869-876
- Polisetty, R. V. et al., *J Proteomics.* 74 (2011): 1918-1925
- Pongor, L. et al., *Genome Med.* 7 (2015): 104
- 55 Poomsawat, S. et al., *J Oral Pathol.Med.* 39 (2010): 793-799
- Poortinga, G. et al., *Nucleic Acids Res* 39 (2011): 3267-3281
- Popov, N. et al., *Nat Cell Biol* 9 (2007): 765-774
- Porkka, K. P. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 39 (2004): 1-10
- Porta, C. et al., *Virology* 202 (1994): 949-955
- 60 Possuelo, L. G. et al., *Rev Bras.Ginecol.Obstet.* 35 (2013): 569-574

- Pozo, K. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 499-511
- Pradhan, M. P. et al., *BMC.Syst.Biol* 7 (2013): 141
- Prasad, M. L. et al., *Head Neck* 26 (2004): 1053-1057
- Prasad, N. K. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008a): 25-34
- 5 Prasad, N. K. et al., *Tumour.Biol* 29 (2008b): 330-341
- Prunier, C. et al., *Cell Rep.* (2015)
- Pu, H. et al., *World J Surg.Oncol* 13 (2015): 323
- Puig-Butille, J. A. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 1439-1451
- Puls, F. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 38 (2014): 1307-1318
- 10 Pulukuri, S. M. et al., *Mol.Cancer Res* 7 (2009): 1285-1293
- Pulvino, M. et al., *Blood* 120 (2012): 1668-1677
- Purrrington, K. S. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 1012-1019
- Qi, J. et al., *Gut* (2015)
- Qi, L. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 1301-1306
- 15 Qi, Y. et al., *Proteomics.* 5 (2005): 2960-2971
- Qian, Y. et al., *Mol.Cancer* 13 (2014): 176
- Qian, Z. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 29 (2010): 111
- Qin, Y. et al., *Chin Med.J (Engl.)* 127 (2014): 1666-1671
- Quan, J. J. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015a): 8617-8624
- 20 Quan, Y. et al., *J Cancer* 6 (2015b): 342-350
- Quayle, S. N. et al., *Neuro Oncol* 14 (2012): 1325-1331
- Quek, H. H. et al., *DNA Cell Biol.* 16 (1997): 275-280
- Quidville, V. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2247-2258
- Rahman, M. et al., *Anticancer Res* 33 (2013): 113-118
- 25 Raja, S. B. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 703-713
- Rajalingam, K. et al., *Cell Cycle* 4 (2005): 1503-1505
- Rajasagi, M. et al., *Blood* 124 (2014): 453-462
- Rajkumar, T. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 80
- Ramachandran, C., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 8 (2007): 99-104
- 30 Rammensee, H. G. et al., *Immunogenetics* 50 (1999): 213-219
- Ran, Q. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e85328
- Rangel, L. B. et al., *Oncogene* 22 (2003): 7225-7232
- Rao, C. V. et al., *Carcinogenesis* 30 (2009): 1469-1474
- Rao, F. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 112 (2015): 1773-1778
- 35 Rappa, G. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1840-1850
- Rasinpera, H. et al., *Gut* 54 (2005): 643-647
- Rastetter, R. H. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 638
- Rausch, M. P. et al., *Mol.Immunol.* 68 (2015): 124-128
- Rauscher, G. H. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 816
- 40 Rawluszko-Wieczorek, A. A. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015): 1379-1392
- RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002),
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/>
- Rekhi, B. et al., *Indian J Med.Res* 136 (2012): 766-775
- Remmeling, M. et al., *Int.J Oncol* 26 (2005): 247-258
- 45 Ren, G. et al., *OMICS.* 18 (2014): 615-624
- Ren, S. et al., *Cell Res* 22 (2012): 806-821
- Resende, C. et al., *Helicobacter.* 15 Suppl 1 (2010): 34-39
- Restifo, N. P. et al., *J Exp.Med.* 177 (1993): 265-272
- Reuschenbach, M. et al., *Fam.Cancer* 9 (2010): 173-179
- 50 Rey, O. et al., *Oncogene* 18 (1999): 827-831
- Ribeiro, J. R. et al., *Front Oncol* 4 (2014): 45
- Rieger-Christ, K. M. et al., *Hum.Pathol.* 32 (2001): 18-23
- Ries, J. et al., *Int.J Oncol* 26 (2005): 817-824
- Rimkus, C. et al., *Clin Gastroenterol.Hepatol.* 6 (2008): 53-61
- 55 Rini, B. I. et al., *Cancer* 107 (2006): 67-74
- Risch, H. A. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 98 (2006): 1694-1706
- Ritterson, Lew C. et al., *Nat Rev Urol.* 12 (2015): 383-391
- Roberts, N. J. et al., *Cancer Discov* 2 (2012): 41-46
- Robin, T. P. et al., *Mol.Cancer Res* 10 (2012): 1098-1108
- 60 Robles, L. D. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 25431-25438

- Rock, K. L. et al., *Science* 249 (1990): 918-921
- Rocken, C., *Pathologie* 34 (2013): 403-412
- Rodins, K. et al., *Clin Cancer Res* 8 (2002): 1075-1081
- Rodriguez-Paredes, M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 2807-2813
- 5 Rohrbach, A. et al., *PLoS.One.* 4 (2009): e7315
- Rohrmoser, M. et al., *Mol.Cell Biol* 27 (2007): 3682-3694
- Roll, J. D. et al., *Mol.Cancer* 7 (2008): 15
- Romero, O. A. et al., *Cancer Discov* 4 (2014): 292-303
- Rondeau, S. et al., *Br.J Cancer* 112 (2015): 1059-1066
- 10 Rosado, I. V. et al., *RNA*. 10 (2004): 1073-1083
- Ross, H. M. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 390-395
- Rothe, M. et al., *Am.J Pathol.* 157 (2000): 1597-1604
- Rudland, P. S. et al., *Am.J Pathol.* 176 (2010): 2935-2947
- Ruebel, K. H. et al., *Endocrine.* 29 (2006): 435-444
- 15 Rumiato, E. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 72 (2013): 483-488
- Ruminy, P. et al., *Leukemia* 25 (2011): 681-688
- Russell, R. et al., *Nat Commun.* 6 (2015): 7677
- Ryu, B. et al., *PLoS.One.* 2 (2007): e594
- Ryu, H. S. et al., *Thyroid* 24 (2014): 1232-1240
- 20 Ryu, S. J. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 13 (2009): 479-484
- S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 032-035OL, (2013)
- Saddoughi, S. A. et al., *Adv.Cancer Res.* 117 (2013): 37-58
- Saeki, N. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 48 (2009): 261-271
- Saelee, P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 10 (2009): 501-506
- 25 Safadi, R. A. et al., *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.* 121 (2016): 402-411
- Safarinejad, M. R. et al., *Urol.Oncol* 31 (2013): 1193-1203
- Sahab, Z. J. et al., *J Cancer* 1 (2010): 14-22
- Saiki, R. K. et al., *Science* 239 (1988): 487-491
- Saito, Y. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 139 (2013): 585-594
- 30 Saito, Y. et al., *Cancer Immunol.Res* 3 (2015): 1356-1363
- Sajadian, S. O. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 98
- Sakai, S. et al., *Clin Chim.Acta* 413 (2012): 1542-1548
- Sakamoto, S. et al., *Cancer Res* 70 (2010): 1885-1895
- Sakurikar, N. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 39193-39204
- 35 Salon, C. et al., *J Pathol.* 213 (2007): 303-310
- Saloura, V. et al., *Mol.Cancer Res* 13 (2015): 293-304
- Samimi, G. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 273-279
- Sand, M. et al., *Cell Tissue Res* 350 (2012): 119-126
- Sang, Y. et al., *Oncotarget.* (2015)
- 40 Sankar, S. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013): 4448-4460
- Sankaran, D. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 5483-5491
- Santandreu, F. M. et al., *Cell Physiol Biochem.* 24 (2009): 379-390
- Santhekadur, P. K. et al., *FEBS Open.Bio* 4 (2014): 353-361
- Saraon, P. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 12 (2013): 1589-1601
- 45 Sarbia, M. et al., *Am.J Clin Pathol.* 128 (2007): 255-259
- Sarto, C. et al., *Electrophoresis* 18 (1997): 599-604
- Sastre-Serra, J. et al., *Free Radic.Biol Med.* 61 (2013): 11-17
- Sato, F. et al., *Int.J Mol.Med.* 30 (2012a): 495-501
- Sato, T. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e59444
- 50 Sato, T. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012b): 1544-1555
- Satoh, A. et al., *Oncogene* 23 (2004): 8876-8886
- Sattler, M. et al., *Cancer Cell* 1 (2002): 479-492
- Savoy, R. M. et al., *Endocr.Relat Cancer* 20 (2013): R341-R356
- Sawicka-Gutaj, N. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 7859-7863
- 55 Sayagues, J. M. et al., *Med.Clin (Barc.)* 128 (2007): 226-232
- Scagliotti, G. V. et al., *Ann.Oncol* 10 Suppl 5 (1999): S83-S86
- Scanlan, M. J. et al., *Cancer Immun.* 1 (2001): 4
- Scanlan, M. J. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 4041-4047
- Schaner, M. E. et al., *Mol.Biol Cell* 14 (2003): 4376-4386
- 60 Scharadin, T. M. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e23230

- Scheffer, G. L. et al., *Curr.Opin.Oncol* 12 (2000): 550-556
 Schiffmann, S. et al., *Carcinogenesis* 30 (2009): 745-752
 Schimanski, C. C. et al., *Oncogene* 24 (2005): 3100-3109
 Schleiermacher, G. et al., *Oncogene* 24 (2005): 3377-3384
 5 Schlumbrecht, M. P. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 453-462
 Schmidt, S. V. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 8635-8647
 Schoppmann, S. F. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 5329-5339
 Schraders, M. et al., *Br.J Haematol.* 143 (2008): 210-221
 Schramm, A. et al., *Nat Genet.* 47 (2015): 872-877
 10 Schrier, S. A. et al., *Curr.Opin.Ophthalmol.* 22 (2011): 325-331
 Schuetz, J. M. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 2272-2274
 Schulte, I. et al., *BMC.Genomics* 13 (2012): 719
 Scott, A. F. et al., *Genes (Basel)* 5 (2014): 366-384
 Scotto, L. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 755-765
 15 Sears, D. et al., *Cell Death.Dis.* 1 (2010): e93
 Sedoris, K. C. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 157
 Seeger, F. H. et al., *Immunogenetics* 49 (1999): 571-576
 Seeling, J. M. et al., *Science* 283 (1999): 2089-2091
 Seetoo, D. Q. et al., *J Surg.Oncol* 82 (2003): 184-193
 20 Seidel, C. et al., *Mol.Carcinog* 46 (2007): 865-871
 Seidl, C. et al., *Invest New Drugs* 28 (2010): 49-60
 Sekine, I. et al., *Jpn.J Clin Oncol* 37 (2007): 329-336
 Selamat, S. A. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e21443
 Seliger, B., *Methods Mol.Biol* 1102 (2014): 367-380
 25 Seliger, B. et al., *Proteomics.* 5 (2005): 2631-2640
 Seo, S. W. et al., *J Orthop.Res* 29 (2011): 1131-1136
 Seol, H. S. et al., *Cancer Lett.* 353 (2014): 232-241
 Seriramalu, R. et al., *Electrophoresis* 31 (2010): 2388-2395
 Servais, E. L. et al., *Clin Cancer Res* 18 (2012): 2478-2489
 30 Seshagiri, S. et al., *Nature* 488 (2012): 660-664
 Shackelford, R. E. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 3 (2010): 522-527
 Shadeo, A. et al., *BMC.Genomics* 9 (2008): 64
 Shah, S. P. et al., *Nature* 461 (2009): 809-813
 Shah, T. M. et al., *Oral Oncol* 49 (2013): 604-610
 35 Shames, D. S. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 6912-6923
 Shan, T. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014): 1564-1570
 Shang, B. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1285
 Shao, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e97085
 Sharma, A. et al., *Tumour.Biol* 34 (2013): 3249-3257
 40 Shaughnessy, J. D., Jr. et al., *Blood* 118 (2011): 3512-3524
 Shaw, E. J. et al., *Cell Oncol (Dordr.)* 34 (2011): 355-367
 Shen, C. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 3393-3401
 Shen, Y. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 20396-20403
 Shen, Y. et al., *Cancer Cell Microenviron.* 2 (2015b)
 45 Sheng, S. H. et al., *Clin Transl.Oncol* 16 (2014): 153-157
 Sherman, F. et al., *Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics* (1986)
 Shi, D. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 450 (2014a): 1241-1246
 Shi, H. et al., *World J Surg.Oncol* 12 (2014b): 188
 Shi, J. et al., *Oncogene* 25 (2006): 4923-4936
 50 Shi, J. et al., *Am.J Cancer Res* 2 (2012): 116-129
 Shi, J. L. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 5299-5309
 Shields, B. J. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013): 557-570
 Shih, IeM et al., *Am.J Pathol.* 178 (2011): 1442-1447
 Shin, E. M. et al., *J Clin Invest* 124 (2014): 3807-3824
 55 Shiraishi, T. et al., *J Transl.Med.* 9 (2011): 153
 Shishkin, S. S. et al., *Biochemistry (Mosc.)* 78 (2013): 1415-1430
 Shruthi, D. K. et al., *J Oral Maxillofac.Pathol.* 18 (2014): 365-371
 Shtutman, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 108 (2011): 12449-12454
 Shu, G. S. et al., *Cancer Biomark.* 11 (2012): 107-114
 60 Shu, J. et al., *Cancer Res.* 66 (2006): 5077-5084

- Sidhar, S. K. et al., *Hum.Mol.Genet.* 5 (1996): 1333-1338
- Siligan, C. et al., *Oncogene* 24 (2005): 2512-2524
- Silva, J. M. et al., *Cell* 137 (2009): 1047-1061
- Silveira, S. M. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e67643
- 5 Simaga, S. et al., *Eur.J Cancer* 34 (1998): 399-405
- Simaga, S. et al., *Gynecol.Oncol* 91 (2003): 194-200
- Simonova, O. A. et al., *Mol.Biol (Mosk)* 49 (2015): 667-677
- Simons, A. L. et al., *Lab Invest* 93 (2013): 711-719
- Singh, G., *Pharmaceuticals.(Basel)* 7 (2014): 192-206
- 10 Singh, H. et al., *Am.J Obstet.Gynecol.* 198 (2008): 303-306
- Singh, P. K. et al., *Immunobiology* 220 (2015): 103-108
- Singh, R. et al., *FEBS J* 281 (2014): 1629-1641
- Singh-Jasuja, H. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 53 (2004): 187-195
- Sinha, S. et al., *Mol.Oncol* 5 (2011): 454-464
- 15 Skandalis, S. S. et al., *Matrix Biol* 35 (2014): 182-193
- Slattery, M. L. et al., *Carcinogenesis* 31 (2010): 1604-1611
- Slattery, M. L. et al., *Mol.Carcinog* 52 (2013): 155-166
- Slipicevic, A. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 276
- Smaaland, R. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 9 (1987): 53-59
- 20 Small, E. J. et al., *J Clin Oncol.* 24 (2006): 3089-3094
- Smetsters, S. et al., *Fam.Cancer* 11 (2012): 661-665
- Smith, B. et al., *Cell Rep.* 2 (2012): 580-590
- Smith, J. B. et al., *Gynecol.Oncol* 134 (2014): 181-189
- Sohr, S. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 3448-3460
- 25 Soman, N. R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 88 (1991): 4892-4896
- Soman, N. R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 87 (1990): 738-742
- Song, B. et al., *Mol.Cancer Ther.* 12 (2013a): 58-68
- Song, J. et al., *World J Gastroenterol.* 19 (2013b): 4127-4136
- Song, L. J. et al., *J Mol.Med.(Berl)* 90 (2012): 707-718
- 30 Song, N. et al., *J Zhejiang.Univ Sci.B* 14 (2013c): 451-459
- Song, T. et al., *Oncol Lett.* 9 (2015a): 2799-2804
- Song, X. et al., *Monoclon.Antib.Immunodiagn.Immunother.* 33 (2014a): 246-253
- Song, X. C. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 7 (2008): 163-169
- Song, Y. et al., *Nature* 509 (2014b): 91-95
- 35 Song, Y. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015b): 11314-11322
- Song, Y. et al., *Biochem.J* 406 (2007): 427-436
- Sonora, C. et al., *J Histochem.Cytochem.* 54 (2006): 289-299
- Soupene, E. et al., *J Lipid Res.* 49 (2008): 1103-1112
- Sousa, S. F. et al., *Endocr.Relat Cancer* 22 (2015): 399-408
- 40 Sowalsky, A. G. et al., *Cancer Res* 71 (2011): 758-767
- Sowalsky, A. G. et al., *Mol.Cancer Res.* 13 (2015): 98-106
- Sporn, J. C. et al., *Am.J Pathol.* 180 (2012): 2516-2526
- Spyropoulou, A. et al., *Neuromolecular.Med.* 16 (2014): 70-82
- Srinivasan, D. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 5648-5655
- 45 Srinivasan, D. et al., *Oncogene* 27 (2008): 1095-1105
- St-Denis, N. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 14 (2015): 946-960
- Stacey, S. N. et al., *Nat Commun.* 6 (2015): 6825
- Stadler, W. M. et al., *Cancer Res* 54 (1994): 2060-2063
- Stangel, D. et al., *J Surg.Res* 197 (2015): 91-100
- 50 Stary, S. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 52 (2013): 33-43
- Stawarski, P. et al., *Pol.J Pathol.* 61 (2010): 219-223
- Stefanska, B. et al., *Clin Cancer Res* 20 (2014): 3118-3132
- Steffen, J. S. et al., *Virchows Arch.* 461 (2012): 355-365
- Steinbach, D. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 4357-4363
- 55 Steinestel, K. et al., *Mol.Cancer* 13 (2014): 145
- Steinestel, K. et al., *Pathologe* 34 Suppl 2 (2013): 189-194
- Steinmann, K. et al., *Oncol Rep.* 22 (2009): 1519-1526
- Stirewalt, D. L. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 8-20
- Stirpe, F. et al., *Am.J Gastroenterol.* 97 (2002): 2079-2085
- 60 Stoiber, D. et al., *J Clin Invest* 114 (2004): 1650-1658

- Stone, B. et al., *Gene* 267 (2001): 173-182
 Stransky, N. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 4846
 Strock, C. J. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 7509-7515
 Strojnik, T. et al., *Anticancer Res* 26 (2006): 2887-2900
 5 Strojnik, T. et al., *Anticancer Res* 29 (2009): 3269-3279
 Stubbs, A. P. et al., *Am.J Pathol.* 154 (1999): 1335-1343
 Sturm, M. et al., *BMC.Bioinformatics.* 9 (2008): 163
 Su, M. T. et al., *Gynecol.Oncol* 103 (2006): 357-360
 Su, Y. F. et al., *J Biomed.Sci.* 21 (2014): 67
 10 Subramanian, M. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 94 (2009): 1467-1471
 Suchy, J. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 112
 Sud, N. et al., *Int.J Cancer* 112 (2004): 905-907
 Sudo, H. et al., *Genomics* 95 (2010): 210-216
 Sueoka, S. et al., *Ann.Surg.Oncol* (2015)
 15 Sugano, G. et al., *Oncogene* 30 (2011): 642-653
 Sugimoto, K. J. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 8980-8987
 Sugimoto, T. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 48 (2009): 132-142
 Suh, J. H. et al., *Mol.Endocrinol.* 22 (2008): 33-46
 Sukocheva, O. A. et al., *World J Gastroenterol.* 21 (2015): 6146-6156
 20 Sullivan, G. F. et al., *J Clin Invest* 105 (2000): 1261-1267
 Sun, A. et al., *Prostate* (2015a)
 Sun, D. W. et al., *Cancer Epidemiol.* (2015b)
 Sun, H. et al., *J BUON.* 20 (2015c): 296-308
 Sun, J. Y. et al., *Zhonghua Kou Qiang.Yi.Xue.Za Zhi.* 39 (2004a): 114-117
 25 Sun, K. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015d): 1549-1559
 Sun, N. K. et al., *Oncotarget.* 6 (2015e): 27065-27082
 Sun, Q. Y. et al., *J Pathol.* 235 (2015f): 559-570
 Sun, S. et al., *Gene* 584 (2016): 90-96
 Sun, S. et al., *J Proteome.Res* 9 (2010): 70-78
 30 Sun, W. et al., *Cancer Lett.* 212 (2004b): 83-93
 Sun, X. et al., *Int.J Oncol* 44 (2014a): 1678-1684
 Sun, Y. et al., *Oncogene* 34 (2015g): 2527-2537
 Sun, Y. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014b): 1941-1950
 Sun, Y. et al., *Eur.J Cancer Prev.* 23 (2014c): 418-424
 35 Sun, Y. et al., *Asian J Androl* 16 (2014d): 319-324
 Sung, W. W. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 951
 Surmann, E. M. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 64 (2015): 357-366
 Suzuki, H. et al., *Lung Cancer* 59 (2008): 24-31
 Svendsen, J. M. et al., *Cell* 138 (2009): 63-77
 40 Svojgr, K. et al., *Immunol.Lett.* 122 (2009): 185-192
 Svojgr, K. et al., *Exp.Hematol.* 40 (2012): 379-385
 Swanson, K. D. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 253-259
 Swift, M. et al., *N.Engl.J Med.* 316 (1987): 1289-1294
 Symes, A. J. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e84295
 45 Szabo, P. M. et al., *Virchows Arch.* 455 (2009): 133-142
 Szaflarski, W. et al., *Postepy Biochem.* 57 (2011): 266-273
 Szczepanski, M. J. et al., *Oral Oncol* 49 (2013): 144-151
 Szczepanski, M. J. et al., *Biomark.Med.* 7 (2013): 575-578
 Szuhai, K. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 2259-2268
 50 Tagawa, H., *Nihon Rinsho* 72 (2014): 1052-1057
 Tahara, H. et al., *Prostate Cancer Prostatic.Dis.* 18 (2015): 56-62
 Tahara, K. et al., *Cancer* 85 (1999): 1234-1240
 Tahara, T. et al., *Gastroenterology* 146 (2014): 530-538
 Tai, C. J. et al., *Int.J Biol Markers* 27 (2012): e280-e284
 55 Tai, W. et al., *Mol.Pharm.* 10 (2013): 477-487
 Takahashi, K. et al., *Int.J Oncol* 28 (2006): 321-328
 Takahashi, Y. et al., *Ann.Oncol* 26 (2015): 935-942
 Takao, M. et al., *Oncol Rep.* 17 (2007): 1333-1339
 Takaoka, N. et al., *BMC.Mol.Biol* 12 (2011): 31
 60 Takashima, S. et al., *Tumour.Biol.* 35 (2014): 4257-4265

- Takata, A. et al., *Hepatology* 57 (2013a): 162-170
 Takata, K. et al., *Nat Commun.* 4 (2013b): 2338
 Takayanagi, S. et al., *J Exp.Ther.Oncol* 4 (2004): 239-246
 Takeda, S. et al., *J Toxicol.Sci.* 39 (2014): 711-716
 5 Takemoto, H. et al., *Int.J Cancer* 91 (2001): 783-788
 Takenokuchi, M. et al., *Anticancer Res* 35 (2015): 3307-3316
 Takeyama, K. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 21930-21937
 Talieri, M. et al., *Thromb.Haemost.* 91 (2004): 180-186
 Tamir, A. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014): 109
 10 Tan, J. A. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 382 (2014): 302-313
 Tan, P. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 419 (2012): 801-808
 Tan, X. et al., *Int.J Cancer* 123 (2008): 1080-1088
 Tanahashi, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 243 (1998): 229-232
 Tanaka, M. et al., *Cancer Sci.* 99 (2008a): 979-985
 15 Tanaka, Y. et al., *J Hepatol.* 49 (2008b): 746-757
 Tang, C. Y. et al., *Clin Chem Lab Med.* 52 (2014a): 1843-1850
 Tang, H. et al., *Int.J Mol.Med.* 32 (2013): 381-388
 Tang, N. et al., *Sheng Li Xue.Bao.* 62 (2010): 196-202
 Tang, S. et al., *Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi.* 30 (2014b): 411-413
 20 Taniuchi, K. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 105-112
 Tanner, M. M. et al., *Clin Cancer Res* 1 (1995): 1455-1461
 Tano, K. et al., *FEBS Lett.* 584 (2010): 4575-4580
 Tao, F. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014a): 9564-9569
 Tao, J. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 4389-4399
 25 Tao, T. et al., *Cell Res* 23 (2013): 620-634
 Taouji, S. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 17190-17201
 Tarcic, O. et al., *Cell Rep.* 14 (2016): 1462-1476
 Tatidis, L. et al., *J Lipid Res* 38 (1997): 2436-2445
 Tatsuka, M. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 4811-4816
 30 Taube, E. T. et al., *Gynecol.Oncol* 140 (2016): 494-502
 Tedeschi, P. M. et al., *Mol.Cancer Res* (2015)
 Teh, M. T. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 4773-4780
 Terada, T., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 5 (2012): 596-600
 Teufel, R. et al., *Cell Mol Life Sci.* 62 (2005): 1755-1762
 35 Thakkar, A. D. et al., *Biomark.Cancer* 2 (2010): 1-15
 Thang, N. D. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 14290-14299
 Theiss, A. L. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1813 (2011): 1137-1143
 Thomas, A. et al., *Cancer Med.* 2 (2013): 836-848
 Thome, C. H. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 11 (2012): 1898-1912
 40 Thompson, D. A. et al., *Eur.J Biochem.* 252 (1998): 169-177
 Thorell, K. et al., *BMC.Med.Genomics* 2 (2009): 53
 Tian, X. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 707-714
 Tibaldi, L. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e72708
 Timofeeva, O. A. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 751-760
 45 Tomiyama, L. et al., *Oncogene* 34 (2015): 1141-1149
 Tomonaga, M. et al., *Int.J Oncol* 40 (2012): 409-417
 Tong, W. G. et al., *Epigenetics.* 5 (2010): 499-508
 Toogeh, G. et al., *Clin Lymphoma Myeloma.Leuk.* 16 (2016): e21-e26
 Torres-Reyes, L. A. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 7409-7418
 50 Tozbikian, G. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e114900
 Tran, E. et al., *Science* 344 (2014): 641-645
 Travis, R. C. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 1901-1910
 Trehoux, S. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 456 (2015): 757-762
 Trifonov, V. et al., *BMC.Syst.Biol* 7 (2013): 25
 55 Tripodi, D. et al., *BMC.Med.Genomics* 2 (2009): 65
 Trotta, C. R. et al., *Nature* 441 (2006): 375-377
 Tsai, F. M. et al., *Cell Signal.* 18 (2006): 349-358
 Tsao, D. A. et al., *DNA Cell Biol* 29 (2010): 285-293
 Tsao, T. Y. et al., *Mol.Cell Biochem.* 327 (2009): 163-170
 60 Tsou, J. H. et al., *J Pathol.* 225 (2011): 243-254

- Tsujikawa, T. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 2755-2766
- Tsakamoto, Y. et al., *J Pathol.* 216 (2008): 471-482
- Tsuruga, T. et al., *Oncol Res* 16 (2007): 431-435
- Tu, L. C. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 6 (2007): 575-588
- 5 Tucci, M. et al., *Curr.Top.Med.Chem* 9 (2009): 218-224
- Tummala, R. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 64 (2009): 1187-1194
- Tung, M. C. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 18 (2009): 1570-1577
- Tung, P. Y. et al., *Stem Cells* 31 (2013): 2330-2342
- Turner, A. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e56817
- 10 Turner, B. C. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 5466-5472
- Turtoli, A. et al., *J Proteome.Res* 10 (2011): 4302-4313
- Twa, D. D. et al., *J Pathol.* 236 (2015): 136-141
- Uchikado, Y. et al., *Int.J Oncol* 29 (2006): 1337-1347
- Uchiyama, K. et al., *J Cell Biol.* 159 (2002): 855-866
- 15 Uemura, M. et al., *Cancer* 97 (2003): 2474-2479
- Ulloa, F. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0119707
- Unger, K. et al., *Endocr.Relat Cancer* 17 (2010): 87-98
- Urbanucci, A. et al., *Oncogene* 31 (2012): 2153-2163
- Uyama, H. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 6043-6048
- 20 Vahedi, S. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 43-50
- Vainio, P. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e39801
- Vairaktaris, E. et al., *Anticancer Res* 27 (2007): 4121-4125
- Vaites, L. P. et al., *Mol.Cell Biol* 31 (2011): 4513-4523
- Vakana, E. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e78780
- 25 Valles, I. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e42086
- Valque, H. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e46699
- van de Rijn, M. et al., *Am.J Pathol.* 161 (2002): 1991-1996
- van den Heuvel-Eibrink MM et al., *Int.J Clin Pharmacol.Ther.* 38 (2000): 94-110
- van der Zwan, Y. G. et al., *Eur.Urol.* 67 (2015): 692-701
- 30 van Dijk, J. R. et al., *Biochem.J* 459 (2014): 27-36
- Van Ginkel, P. R. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1448 (1998): 290-297
- van Vuurden, D. G. et al., *Neuro.Oncol* 16 (2014): 946-959
- van, Agthoven T. et al., *J Clin Oncol* 27 (2009): 542-549
- van, Dam S. et al., *BMC.Genomics* 13 (2012): 535
- 35 Van, Seuningen, I et al., *Biochem.J* 348 Pt 3 (2000): 675-686
- Vanaja, D. K. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 1128-1136
- Vanderstraeten, A. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 63 (2014): 545-557
- Vanharanta, S. et al., *Elife.* 3 (2014)
- Vanneste, D. et al., *Curr.Biol.* 19 (2009): 1712-1717
- 40 Vasca, V. et al., *Oncol Lett.* 8 (2014): 2501-2504
- Vater, I. et al., *Leukemia* 29 (2015): 677-685
- Vavougios, G. D. et al., *Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 309 (2015): L677-L686
- Veigaard, C. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 516-521
- Vekony, H. et al., *Oral Oncol* 45 (2009): 259-265
- 45 Venere, M. et al., *Sci.Transl.Med.* 7 (2015): 304ra143
- Verheugd, P. et al., *Nat Commun.* 4 (2013): 1683
- Vermeulen, C. F. et al., *Gynecol.Oncol* 105 (2007): 593-599
- Vey, N. et al., *Oncogene* 23 (2004): 9381-9391
- Vincent, A. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 2575-2587
- 50 Vincent-Chong, V. K. et al., *Oral Dis.* 18 (2012): 469-476
- Viswanathan, M. et al., *Clin Cancer Res* 9 (2003): 1057-1062
- Vitale, M. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 737-742
- Vlaykova, T. et al., *J BUON.* 16 (2011): 265-273
- Vogetseder, A. et al., *Int.J Cancer* 133 (2013): 2362-2371
- 55 Volkmer, J. P. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 109 (2012): 2078-2083
- Vrabel, D. et al., *Klin.Onkol.* 27 (2014): 340-346
- Walker, F. et al., *Biol Chem* 395 (2014): 1075-1086
- Walsh, M. D. et al., *Mod.Pathol.* 26 (2013): 1642-1656
- Walter, S. et al., *J Immunol* 171 (2003): 4974-4978
- 60 Walter, S. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 1254-1261

- Wang, B. S. et al., Clin Sci.(Lond) 124 (2013a): 203-214
Wang, B. S. et al., Cell Stress.Chaperones. 18 (2013b): 359-366
Wang, C. et al., Mol.Cancer Res 5 (2007a): 1031-1039
Wang, C. et al., Nucleic Acids Res 43 (2015a): 4893-4908
5 Wang, C. et al., Clin Cancer Res 4 (1998): 567-576
Wang, C. J. et al., Mol.Biol Rep. 40 (2013c): 6525-6531
Wang, C. X. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 15 (2014a): 355-362
Wang, D. et al., J Biol.Chem. 277 (2002): 36216-36222
Wang, E. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 110 (2013d): 3901-3906
10 Wang, F. et al., Oncol Rep. 30 (2013e): 260-268
Wang, G. et al., Biochem.J 446 (2012a): 415-425
Wang, G. R. et al., Acta Pharmacol.Sin. 30 (2009a): 1436-1442
Wang, H. et al., J Biol.Chem 289 (2014b): 4009-4017
Wang, H. et al., J Biol Chem 289 (2014c): 23123-23131
15 Wang, H. et al., Chin Med.J (Engl.) 116 (2003): 1074-1077
Wang, H. et al., J Cancer Res Ther. 11 Suppl 1 (2015b): C74-C79
Wang, J. et al., Oncotarget. 6 (2015c): 16527-16542
Wang, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 14 (2013f): 2805-2809
Wang, J. W. et al., Oncogene 23 (2004): 4089-4097
20 Wang, K. et al., J Biol Chem 289 (2014d): 23928-23937
Wang, L. et al., Acta Med.Okayama 65 (2011): 315-323
Wang, L. et al., Int.J Cancer 124 (2009b): 1526-1534
Wang, L. et al., Cancer Cell 25 (2014e): 21-36
Wang, M. et al., Int.J Mol.Med. 33 (2014f): 1019-1026
25 Wang, N. et al., Mol.Biol Rep. 39 (2012b): 10497-10504
Wang, P. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. 12 (2009c): 875-878
Wang, Q. et al., Cell 138 (2009d): 245-256
Wang, Q. et al., Mol.Med.Rep. 12 (2015d): 475-481
Wang, S. S. et al., PLoS.One. 5 (2010): e8667
30 Wang, S. Y. et al., Oncotarget. 7 (2016a): 2878-2888
Wang, T. et al., Clin Transl.Oncol 17 (2015e): 564-569
Wang, V. W. et al., Head Neck 35 (2013g): 831-835
Wang, W. W. et al., Int.J Clin Exp.Med. 8 (2015f): 3063-3071
Wang, W. X. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. 40 (2009e): 857-860
35 Wang, X. et al., Int.J Clin Exp.Med. 8 (2015g): 1780-1791
Wang, X. et al., Hum.Pathol. 44 (2013h): 2020-2027
Wang, X. et al., Am.J Cancer Res 5 (2015h): 2590-2604
Wang, X. et al., J Biol Chem 290 (2015i): 3925-3935
Wang, X. et al., Oncotarget. 7 (2016b): 8029-8042
40 Wang, X. et al., Hum.Immunol. 75 (2014g): 1203-1209
Wang, X. et al., Biochim.Biophys.Acta 1783 (2008): 1220-1228
Wang, X. et al., Int.J Biol Markers 29 (2014h): e150-e159
Wang, X. X. et al., Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int. 12 (2013i): 540-545
Wang, X. X. et al., PLoS.One. 9 (2014i): e96501
45 Wang, Y. et al., J Thorac.Dis. 7 (2015j): 672-679
Wang, Y. et al., Oncogene 31 (2012c): 2512-2520
Wang, Y. et al., J Biomed.Sci. 22 (2015k): 52
Wang, Y. et al., Pathol.Oncol Res. 20 (2014): 611-618
Wang, Y. F. et al., Tumour.Biol 34 (2013j): 1685-1689
50 Wang, Z. et al., Cancer Res 67 (2007b): 8293-8300
Warfel, N. A. et al., Cell Cycle 12 (2013): 3689-3701
Waseem, A. et al., Oral Oncol 46 (2010): 536-542
Watanabe, M. et al., Proteomics.Clin Appl. 2 (2008): 925-935
Watanabe, T. et al., Clin Colorectal Cancer 10 (2011): 134-141
55 Waters, M. G. et al., Nature 349 (1991): 248-251
Watson, P. J. et al., Traffic. 5 (2004): 79-88
Watts, C. A. et al., Chem Biol 20 (2013): 1399-1410
Wazir, U. et al., Cancer Genomics Proteomics. 10 (2013): 69-73
Wazir, U. et al., Oncol Rep. 33 (2015a): 1450-1458
60 Wazir, U. et al., Oncol Rep. 33 (2015b): 2575-2582

- Weber, A. M. et al., *Pharmacol.Ther* (2014)
- Weeks, L. D. et al., *Mol.Cancer Ther.* 12 (2013): 2248-2260
- Wegiel, B. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 100 (2008): 1022-1036
- Wei, P. et al., *J Transl.Med.* 11 (2013): 313
- 5 Wei, X. et al., *Nat Genet.* 43 (2011): 442-446
- Wei, Y. P. et al., *Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi.* 28 (2012): 354-357
- Weidle, U. H. et al., *Clin Exp.Metastasis* 32 (2015): 623-635
- Weigert, O. et al., *Cancer Discov* 2 (2012): 47-55
- Wen, J. L. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0115622
- 10 Wenzel, J. et al., *Int.J Cancer* 123 (2008): 2605-2615
- Werner, S. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 22993-23008
- Weterman, M. A. et al., *Cytogenet.Cell Genet.* 92 (2001): 326-332
- Weterman, M. A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93 (1996): 15294-15298
- Wharton, S. B. et al., *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 27 (2001): 305-313
- 15 Wheler, J. J. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 442
- Whitaker-Menezes, D. et al., *Cell Cycle* 10 (2011): 4047-4064
- White, C. D. et al., *BMC.Gastroenterol.* 10 (2010): 125
- Wijdeven, R. H. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 4176-4187
- Wikman, H. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 42 (2005): 193-199
- 20 Willcox, B. E. et al., *Protein Sci.* 8 (1999): 2418-2423
- Williams, K. A. et al., *PLoS.Genet.* 10 (2014): e1004809
- Wilson, I. M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 4464-4473
- Wilting, S. M. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 890-905
- Wirtenberger, M. et al., *Carcinogenesis* 27 (2006): 1655-1660
- 25 Wissing, M. D. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 7357-7367
- Wong, N. et al., *J Hepatol.* 38 (2003): 298-306
- Wong, S. Q. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 1115-1127
- Woo, J. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 367 (2008): 291-298
- Wood, L. M. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 61 (2012): 689-700
- 30 Wright, D. G. et al., *Anticancer Res* 16 (1996): 3349-3351
- Wrzeszczynski, K. O. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e28503
- Wu, C. et al., *BMC.Bioinformatics.* 13 (2012a): 182
- Wu, C. C. et al., *Proteomics.Clin Appl.* 2 (2008): 1586-1595
- Wu, C. C. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1823 (2012b): 2227-2236
- 35 Wu, C. Y. et al., *J Biomed.Sci.* 18 (2011a): 1
- Wu, H. et al., *Nat Med.* 17 (2011b): 347-355
- Wu, H. C. et al., *Nat Commun.* 5 (2014a): 3214
- Wu, J. et al., *Oncogene* 31 (2012c): 333-341
- Wu, J. et al., *ACS Chem Biol* 8 (2013a): 2201-2208
- 40 Wu, M. Z. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 3912-3924
- Wu, T. et al., *Hepatology* 36 (2002): 363-373
- Wu, T. T. et al., *Chin J Physiol* 49 (2006): 192-198
- Wu, W. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 951-958
- Wu, X. et al., *Hum.Mol.Genet.* 21 (2012d): 456-462
- 45 Wu, Y. et al., *Biomed.Res* 33 (2012e): 75-82
- Wu, Y. et al., *Cancer Sci.* 103 (2012f): 1820-1825
- Wu, Y. et al., *Cell Rep.* 5 (2013b): 224-236
- Wu, Y. et al., *J Surg.Oncol* 105 (2012g): 724-730
- Wu, Z. et al., *Neoplasia.* 11 (2009): 66-76
- 50 Wu, Z. et al., *Breast Cancer Res* 16 (2014b): R75
- Wu, Z. B. et al., *J Immunol.Res* 2014 (2014c): 131494
- Wu, Z. Y. et al., *Scand.J Immunol.* 74 (2011c): 561-567
- Wurdak, H. et al., *Cell Stem Cell* 6 (2010): 37-47
- Xia, Luo et al., *Reprod.Sci.* 17 (2010): 791-797
- 55 Xia, Q. S. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 91 (2011): 554-559
- Xiang, X. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e50781
- Xiang, Y. J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e109449
- Xiao, F. et al., *Hum.Genet.* 133 (2014): 559-574
- Xiao, J. et al., *J Biol.Chem.* 276 (2001): 6105-6111
- 60 Xiao, W. et al., *Nucleic Acids Res* 26 (1998): 3908-3914

- Xiao, X. et al., *J Transl.Med.* 11 (2013): 151
 Xin, B. et al., *Oncogene* 24 (2005): 724-731
 Xin, H. et al., *Oncogene* 22 (2003): 4831-4840
 Xin, Z. et al., *Virchows Arch.* 465 (2014): 35-47
 5 Xing, Q. T. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014): 881-885
 Xu, C. et al., *Biomarkers* 20 (2015a): 271-274
 Xu, C. Z. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013a): 2745-2756
 Xu, H. et al., *J Clin Oncol* 30 (2012): 751-757
 Xu, J. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015b): 1424-1430
 10 Xu, L. et al., *Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi.* 14 (2011): 727-732
 Xu, W. et al., *Med.Oncol* 32 (2015c): 96
 Xu, X. et al., *IUBMB.Life* 65 (2013b): 873-882
 Xu, X. et al., *Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi.* 43 (2014a): 177-183
 Xu, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e100127
 15 Xu, Y. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e64973
 Xu, Y. et al., *Oncol Lett.* 7 (2014c): 1474-1478
 Xu, Y. F. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015d): 332
 Xu, Z. et al., *Leuk.Res* 33 (2009): 891-897
 Xu, Z. et al., *Anat.Rec.(Hoboken.)* 295 (2012): 1446-1454
 20 Xue, L. Y. et al., *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 32 (2010): 838-844
 Yakimchuk, K. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 375 (2013): 121-129
 Yamada, H. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 810-818
 Yamada, H. Y. et al., *Oncogene* 25 (2006): 1330-1339
 Yamada, R. et al., *Tissue Antigens* 81 (2013): 428-434
 25 Yamada, Y. et al., *Jpn.J Cancer Res* 90 (1999): 987-992
 Yamamoto, S. et al., *Ann.Surg.Oncol* 14 (2007): 2141-2149
 Yamashita, J. et al., *Acta Derm.Venereol.* 92 (2012): 593-597
 Yamauchi, T. et al., *Environ.Health Prev.Med.* 19 (2014): 265-270
 Yamazaki, M. et al., *Lab Invest* 94 (2014): 1260-1272
 30 Yamazoe, S. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 29 (2010): 53
 Yan, C. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014a): 78
 Yan, H. X. et al., *J Biol Chem* 281 (2006): 15423-15433
 Yan, L. et al., *Tumour.Biol* 34 (2013a): 4089-4100
 Yan, Q. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013b): 845-857
 35 Yan, X. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014b): 8715-8723
 Yan, X. B. et al., *Mol.Med.Rep.* 10 (2014c): 2720-2728
 Yan, Y. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e81905
 Yang, H. et al., *Cancer Res* 68 (2008a): 2530-2537
 Yang, H. Y. et al., *J Proteomics.* 75 (2012a): 3639-3653
 40 Yang, J. et al., *Neurosurg.Clin N.Am.* 23 (2012b): 451-458
 Yang, J. et al., *Cell Biochem.Biophys.* 70 (2014a): 1943-1949
 Yang, J. J. et al., *Blood* 120 (2012c): 4197-4204
 Yang, J. L. et al., *Int.J Cancer* 89 (2000): 431-439
 Yang, P. et al., *Mol.Cell Biol* 32 (2012d): 3121-3131
 45 Yang, P. et al., *Curr.Pharm.Des* 21 (2015a): 1292-1300
 Yang, P. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 93 (2013): 5-7
 Yang, T. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 11199-11207
 Yang, T. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 15291-15296
 Yang, W. et al., *Mol.Med.Rep.* 10 (2014c): 1205-1214
 50 Yang, X. et al., *Pathol.Oncol Res* 20 (2014d): 641-648
 Yang, Y. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 332 (2005): 181-187
 Yang, Y. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 450 (2014e): 899-905
 Yang, Y. et al., *Cancer Discov* 4 (2014f): 480-493
 Yang, Y. et al., *Exp.Oncol* 30 (2008b): 81-87
 55 Yang, Y. et al., *Mol.Cell* 58 (2015b): 47-59
 Yang, Y. L. et al., *Leuk.Res* 34 (2010): 18-23
 Yang, Y. M. et al., *Cancer Sci.* 102 (2011): 1264-1271
 Yang, Z. et al., *Int.J Med.Sci.* 12 (2015c): 256-263
 Yao, J. et al., *Cancer Immunol.Res.* 2 (2014a): 371-379
 60 Yao, X. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 455 (2014b): 277-284

- Yao, Y. S. et al., Clin Transl.Sci. 8 (2015): 137-142
- Yasen, M. et al., Clin Cancer Res 11 (2005): 7354-7361
- Yasen, M. et al., Int.J Oncol 40 (2012): 789-797
- Ye, C. et al., J Neurochem. 133 (2015): 273-283
- 5 Ye, Z. et al., Int.J Clin Exp.Med. 8 (2015): 3707-3715
- Yeates, L. C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 238 (1997): 66-70
- Yeh, I. et al., Am.J Surg.Pathol. 39 (2015): 581-591
- Yeh, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 97 (2000): 11256-11261
- Yen, L. C. et al., Clin Cancer Res 15 (2009): 4508-4513
- 10 Yi, C. H. et al., Cancer Lett. 284 (2009): 149-156
- Yildiz, M. et al., Blood 125 (2015): 668-679
- Yin, B. W. et al., Cancer Immun. 8 (2008): 3
- Yin, J. et al., Med.Oncol 31 (2014): 272
- Yiu, G. K. et al., J Biol Chem 281 (2006): 12210-12217
- 15 Yokota, T. et al., Acta Neuropathol. 111 (2006): 29-38
- Yonezawa, S. et al., Pathol.Int. 49 (1999): 45-54
- Yongjun Zhang, M. M. et al., J Cancer Res Ther. 9 (2013): 660-663
- Yoo, K. H. et al., Oncol Lett. 8 (2014): 2135-2139
- Yoon, D. H. et al., Eur.J Haematol. 88 (2012): 292-305
- 20 Yoon, S. Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 326 (2005): 7-17
- Yoshida, A. et al., Am.J Surg.Pathol. 38 (2014): 552-559
- Yoshida, K. et al., Cancer Sci. 104 (2013): 171-177
- Yoshida, Y. et al., Genes Dev. 17 (2003): 1201-1206
- Yoshizawa, A. et al., Clin Cancer Res 16 (2010): 240-248
- 25 Young, A. N. et al., Am.J Pathol. 158 (2001): 1639-1651
- Yu, C. J. et al., Int.J Cancer 69 (1996): 457-465
- Yu, J. et al., Cancer 88 (2000): 1801-1806
- Yu, L. et al., Cancer Res 75 (2015a): 1275-1286
- Yu, M. et al., Oncogene 24 (2005): 1982-1993
- 30 Yu, W. et al., Carcinogenesis 29 (2008): 1717-1724
- Yu, X. et al., Tumour.Biol 36 (2015b): 967-972
- Yu, X. F. et al., World J Gastroenterol. 17 (2011): 4711-4717
- Yu, Z. et al., Mol.Med.Rep. 10 (2014): 1583-1589
- Yuan, B. et al., Cancer Sci. 106 (2015): 819-824
- 35 Yuan, J. Y. et al., Oncol Lett. 1 (2010): 649-655
- Yuan, Y. et al., Am.J Surg.Pathol. 33 (2009): 1673-1682
- Zage, P. E. et al., Cancer 119 (2013): 915-923
- Zagryazhskaya, A. et al., Oncotarget. 6 (2015): 12156-12173
- Zamkova, M. et al., Cell Cycle 12 (2013): 826-836
- 40 Zang, H. et al., Zhonghua Shi Yan.He.Lin.Chuang.Bing.Du Xue.Za Zhi. 26 (2012): 285-287
- Zapatero, A. et al., Urol.Oncol 32 (2014): 1327-1332
- Zaravinos, A. et al., Tumour.Biol 35 (2014): 4987-5005
- Zaremba, S. et al., Cancer Res. 57 (1997): 4570-4577
- Zarubin, T. et al., Cell Res 15 (2005): 439-446
- 45 Zekri, A. et al., Oncol Res 20 (2012): 241-250
- Zekri, A. R. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 16 (2015): 3543-3549
- Zeng, X. et al., Ai.Zheng. 26 (2007): 1080-1084
- Zhai, W. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. 18 (2014): 1354-1360
- Zhan, X. et al., Anal.Biochem. 354 (2006): 279-289
- 50 Zhang, B. et al., J Huazhong.Univ.Sci.Technolog.Med.Sci. 30 (2010a): 322-325
- Zhang, C. et al., J Surg.Res 197 (2015a): 301-306
- Zhang, C. et al., BMC.Gastroenterol. 15 (2015b): 49
- Zhang, C. Y. et al., Asian J Androl 17 (2015c): 106-110
- Zhang, F. et al., J Viral Hepat. 21 (2014a): 241-250
- 55 Zhang, F. et al., Cancer Res 63 (2003): 5005-5010
- Zhang, G. et al., Oncol Rep. 33 (2015d): 1147-1154
- Zhang, H. et al., Tumour.Biol 36 (2015e): 997-1002
- Zhang, H. et al., Nat Genet. 42 (2010b): 755-758
- Zhang, H. H. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. 6 (2013a): 1734-1746
- 60 Zhang, J. et al., Hum.Pathol. 46 (2015f): 1331-1340

- Zhang, J. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015g): 2163-2168
 Zhang, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e109318
 Zhang, K. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014c): 4031-4040
 Zhang, L. et al., *Med.Oncol* 32 (2015h): 454
 5 Zhang, L. et al., *Mol.Cancer Ther.* 6 (2007): 1661-1672
 Zhang, L. et al., *J Cell Mol.Med.* 19 (2015i): 799-805
 Zhang, L. et al., *Cancer Res* 65 (2005a): 925-932
 Zhang, M. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 34 (2015j): 60
 Zhang, M. et al., *Cancer Lett.* 243 (2006): 38-46
 10 Zhang, N. et al., *Oncotarget.* (2016a)
 Zhang, P. et al., *Genome* 57 (2014d): 253-257
 Zhang, S. Q. et al., *Mol.Med.Rep.* 12 (2015k): 1177-1182
 Zhang, W. et al., *Epigenetics.* 10 (2015l): 736-748
 Zhang, W. et al., *Acta Haematol.* 130 (2013b): 297-304
 15 Zhang, W. et al., *Tumour.Biol* (2015m)
 Zhang, W. et al., *J Biol Chem* 286 (2011): 35899-35905
 Zhang, W. et al., *Biochem.J* (2016b)
 Zhang, X. et al., *Oncotarget.* 5 (2014e): 6178-6190
 Zhang, X. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e72458
 20 Zhang, X. et al., *Leuk.Res* 39 (2015n): 1448-1454
 Zhang, Y. et al., *Clin Lung Cancer* 14 (2013d): 45-49
 Zhang, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014f): e90154
 Zhang, Y. J. et al., *Cancer Lett.* 275 (2009): 277-284
 Zhang, Y. X. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013e): 97-102
 25 Zhang, Z. et al., *Gynecol.Oncol* 135 (2014g): 69-73
 Zhang, Z. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 14 (2005b): 1188-1193
 Zhang, Z. et al., *J Biol Chem* 290 (2015o): 19558-19568
 Zhao, C. et al., *Neoplasia.* 9 (2007): 1-7
 Zhao, C. et al., *Endocrine.* 36 (2009): 224-232
 30 Zhao, H. et al., *Cancer Gene Ther.* 21 (2014a): 448-455
 Zhao, H. et al., *Cell Tissue Res* (2015a)
 Zhao, H. et al., *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.* 10 (2002): 100-102
 Zhao, Q. et al., *Exp.Ther.Med.* 5 (2013a): 942-946
 Zhao, X. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 2125-2129
 35 Zhao, X. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014b): 343-351
 Zhao, X. et al., *Lab Invest* 93 (2013b): 8-19
 Zhao, Y. et al., *Onco.Targets.Ther.* 8 (2015b): 421-425
 Zhao, Y. et al., *Hum.Pathol.* 44 (2013c): 365-373
 Zhao, Z. et al., *Eur.J Surg.Oncol* 40 (2014c): 1361-1368
 40 Zhao, Z. et al., *RNA.Biol* 12 (2015c): 538-554
 Zhao, Z. K. et al., *Tumour.Biol.* 34 (2013d): 173-180
 Zheng, C. X. et al., *Int.J Oncol* 43 (2013): 755-764
 Zheng, M. et al., *Ai.Zheng.* 23 (2004): 771-776
 Zhou, B. et al., *Cancer Biol.Ther* 13 (2012a): 871-879
 45 Zhou, D. et al., *Cancer Cell* 16 (2009): 425-438
 Zhou, D. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e53310
 Zhou, J. et al., *Lung Cancer* 14 (1996): 85-97
 Zhou, J. et al., *J Biol Chem* 285 (2010): 40342-40350
 Zhou, J. et al., *J Surg.Res* 188 (2014a): 129-136
 50 Zhou, J. B. et al., *Mol.Med.Rep.* 7 (2013b): 591-597
 Zhou, J. R. et al., *Zhonghua Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi.* 42 (2007): 934-938
 Zhou, L. et al., *Clin Transl.Oncol* 16 (2014b): 906-913
 Zhou, T. B. et al., *J Recept.Signal.Transduct.Res* 33 (2013): 28-36
 Zhou, X. et al., *Arch.Med.Res* 42 (2011): 589-595
 55 Zhou, X. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 41077-41091
 Zhou, Y. et al., *Am.J Clin Pathol.* 138 (2012b): 744-750
 Zhou, Z. et al., *Exp.Cell Res* 331 (2015b): 399-407
 Zhu, F. et al., *Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi.* 21 (2013a): 396-398
 Zhu, J. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013b): 3011-3015
 60 Zhu, J. et al., *Oncogene* (2015)

- Zhu, M. et al., Nucleic Acids Res 42 (2014a): 13074-13081
 Zhu, Q. et al., Mol.Cell Biol 27 (2007): 324-339
 Zhu, S. et al., FEBS Lett. 588 (2014b): 981-989
 Zhu, X. et al., Gynecol.Oncol 112 (2009): 248-256
 5 Zhu, Z. et al., Carcinogenesis 35 (2014c): 1901-1910
 Zi, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. 8 (2015): 1312-1320
 Ziebarth, J. D. et al., PLoS.One. 7 (2012): e47137
 Zigelboim, I. et al., Clin Cancer Res 13 (2007): 2882-2889
 Zigelboim, I. et al., J Clin Oncol 27 (2009): 3091-3096
 10 Zins, K. et al., Int.J Mol.Sci. 16 (2015): 29643-29653
 Zohrabian, V. M. et al., Oncol Rep. 18 (2007): 321-328
 Zou, C. et al., Cancer 118 (2012): 1845-1855
 Zou, J. X. et al., Mol.Cancer Res 12 (2014a): 539-549
 Zou, S. et al., Nat Commun. 5 (2014b): 5696
 15 Zou, T. T. et al., Oncogene 21 (2002): 4855-4862
 Zou, W. et al., Cancer Sci. 101 (2010): 2156-2162
 Zou, Y. et al., Biomed.Rep. 3 (2015): 33-37
 Zubor, P. et al., Mol.Biol.Rep. 42 (2015): 977-988
 Zuo, G. W. et al., Histol.Histopathol. 25 (2010): 795-806
 20

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

- <110> immatics biotechnologies
 <120> Нові пептиди та комбінації пептидів для застосування для
 25 імунотерапії раку яєчника та інших видів раку
 <130> I32868WO
 <150> GB 1511546.2
 <151> 2015-07-01
 <150> US 62/187,507
 30 <151> 2015-07-01
 <160> 665
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Ser Leu Met Glu Pro Pro Ala Val Leu Leu Leu
 1 5 10
 40 <210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2
 45 Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu
 1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Ser Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu
 1 5
 <210> 4
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Gly Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile
 60 1 5
 <210> 5

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
5 His Leu Thr Glu Val Tyr Pro Glu Leu
  1                      5
<210> 6
<211> 10
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
   <400> 6
   Val Leu Val Ser Asp Gly Val His Ser Val
   1                      5                  10
<210> 7
15 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 7
   Ser Leu Val Gly Leu Leu Leu Tyr Leu
20 1                      5

   <210> 8
   <211> 11
   <212> PRT
25 <213> Homo sapiens
   <400> 8
   Phe Thr Leu Gly Asn Val Val Gly Met Tyr Leu
   1                      5                  10
<210> 9
30 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 9
   Gly Ala Ala Lys Asp Leu Pro Gly Val
35 1                      5

   <210> 10
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
40 <400> 10
   Phe Leu Ala Thr Phe Pro Leu Ala Ala Val
   1                      5                  10
<210> 11
<211> 9
45 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 11
   Lys Ile Phe Glu Met Leu Glu Gly Val
   1                      5
50 <210> 12
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 12
55 Ser Leu Trp Pro Asp Pro Met Glu Val
   1                      5

   <210> 13
   <211> 9
   <212> PRT
60 <213> Homo sapiens
   <400> 13

```

```

Tyr Leu Met Asp Glu Ser Leu Asn Leu
1          5
<210> 14
<211> 12
5 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 14
Ala Ala Tyr Gly Gly Leu Asn Glu Lys Ser Phe Val
1          5          10
10 <210> 15
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 15
15 Val Leu Leu Thr Phe Lys Ile Phe Leu
   1          5
    <210> 16
    <211> 9
20 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 16
Val Leu Phe Gln Gly Gln Ala Ser Leu
1          5
25 <210> 17
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 17
30 Gly Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Val Ser Val
   1          5          10
    <210> 18
    <211> 9
    <212> PRT
35 <213> Homo sapiens
    <400> 18
Tyr Leu Val Ala Lys Leu Val Glu Val
1          5
40 <210> 19
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 19
Phe Met Val Asp Asn Glu Ala Ile Tyr Asp Ile
45 1          5          10
    <210> 20
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
50 <400> 20
Arg Met Ile Glu Tyr Phe Ile Asp Val
1          5
    <210> 21
    <211> 9
55 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 21
Val Leu Asp Glu Leu Asp Met Glu Leu
1          5
60 <210> 22
    <211> 11

```

```

<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  22
Ile Met Glu Glu Asn Pro Gly Ile Phe Ala Val
5      1              5              10
<210>  23
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
10     <400>  23
Val Leu Leu Asp Asp Ile Phe Ala Gln Leu
      1              5              10
<210>  24
<211>  9
15     <212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  24

Ser Leu Ser Asp Gly Leu Glu Glu Val
20     1              5
<210>  25
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
25     <400>  25
Phe Leu Pro Asp Glu Pro Tyr Ile Lys Val
      1              5              10
<210>  26
<211>  9
30     <212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  26
Ala Leu Leu Glu Leu Ala Glu Glu Leu
      1              5
35     <210>  27
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  27
40     Ile Leu Ala Asp Ile Val Ile Ser Ala
      1              5
<210>  28
<211>  11
<212>  PRT
45     <213>  Homo sapiens
<400>  28
Gln Leu Leu Asp Glu Thr Ser Ala Ile Thr Leu
      1              5              10
<210>  29
50     <211>  13
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  29
Lys Met Leu Gly Ile Pro Ile Ser Asn Ile Leu Met Val
55     1              5              10
<210>  30
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
60     <400>  30
Leu Ile Leu Asp Trp Val Pro Tyr Ile

```

```

1          5
<210> 31
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
   <400> 31
Tyr Leu Ala Pro Glu Leu Phe Val Asn Val
1          5          10
<210> 32
10 <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 32
Lys Leu Asp Asp Leu Thr Gln Asp Leu Thr Val
15 1          5          10
   <210> 33
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 33
Val Leu Leu Ser Leu Leu Glu Lys Val
1          5
   <210> 34
   <211> 11
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 34
Ile Leu Val Glu Ala Asp Ser Leu Trp Val Val
1          5          10
30 <210> 35
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 35
35 Lys Ile Asn Asp Thr Ile Tyr Glu Val
1          5
   <210> 36
   <211> 10
   <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
   <400> 36
Tyr Val Leu Glu Asp Leu Glu Val Thr Val
1          5          10
45 <210> 37
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 37
Leu Leu Trp Asp Val Val Thr Gly Gln Ser Val
50 1          5          10
   <210> 38
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
55 <400> 38
Phe Leu Leu Glu Asp Asp Ile His Val Ser
1          5          10
   <210> 39
   <211> 9
60 <212> PRT
   <213> Homo sapiens

```

```

<400> 39
Ser Val Ala Pro Asn Leu Pro Ala Val
1 5
5 <210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 40
Thr Leu Leu Val Lys Val Phe Ser Val
10 1 5
<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 41
Ser Leu Met Pro His Ile Pro Gly Leu
1 5
<210> 42
<211> 9
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 42
Val Leu Leu Gln Lys Ile Val Ser Ala
1 5
25 <210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 43
30 Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
1 5
<210> 44
<211> 11
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 44
Ile Leu Asp Pro Ile Ser Ser Gly Phe Leu Leu
1 5 10
40 <210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 45

45 Ser Leu Trp Gln Asp Ile Pro Asp Val
1 5
<210> 46
<211> 9
<212> PRT
50 <213> Homo sapiens
<400> 46
Ile Leu Thr Glu Glu Asn Ile His Leu
1 5
55 <210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 47
Ile Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Val Val
60 1 5 10
<210> 48

```

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 48
5  Ala Leu Ala Glu Leu Tyr Glu Asp Glu Val
   1             5             10
   <210> 49
   <211> 9
   <212> PRT
10  <213> Homo sapiens
   <400> 49
   Tyr Leu Pro Ala Val Phe Glu Glu Val
   1             5
   <210> 50
15  <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 50
   Ser Leu Ser Glu Leu Glu Ala Leu Met
20  1             5
   <210> 51
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
25  <400> 51
   Leu Leu Pro Asp Leu Glu Phe Tyr Val
   1             5
   <210> 52
   <211> 11
30  <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 52
   Phe Leu Leu Ala His Gly Leu Gly Phe Leu Leu
   1             5             10
35  <210> 53
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 53
40  Lys Met Ile Glu Thr Asp Ile Leu Gln Lys Val
   1             5             10
   <210> 54
   <211> 12
   <212> PRT
45  <213> Homo sapiens
   <400> 54
   Ser Leu Leu Glu Gln Gly Lys Glu Pro Trp Met Val
   1             5             10
   <210> 55
50  <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 55
   Ser Leu Leu Asp Leu Glu Thr Leu Ser Leu
55  1             5             10
   <210> 56
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
60  <400> 56
   Lys Leu Tyr Glu Gly Ile Pro Val Leu Leu

```

```

1          5          10
<210>  57
<211>  11
<212>  PRT
5  <213>  Homo sapiens
   <400>  57
Thr Leu Ala Glu Leu Gln Pro Pro Val Gln Leu
1          5          10
<210>  58
10 <211>  9
   <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
   <400>  58
Phe Leu Asp Thr Leu Lys Asp Leu Ile
15 1          5
   <210>  59
   <211>  9
   <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
20 <400>  59
Ile Met Glu Asp Ile Ile Leu Thr Leu
1          5
   <210>  60
   <211>  10
25 <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
   <400>  60
Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Tyr Tyr Val
1          5          10
30 <210>  61
   <211>  9
   <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
   <400>  61
35 Phe Leu Gln Gly Tyr Gln Leu His Leu
1          5
   <210>  62
   <211>  12
   <212>  PRT
40 <213>  Homo sapiens
   <400>  62
Val Leu Leu Asp Val Ser Ala Gly Gln Leu Leu Met
1          5          10
45 <210>  63
   <211>  11
   <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
   <400>  63
Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Gly Ser Val Thr Leu
50 1          5          10
   <210>  64
   <211>  10
   <212>  PRT
   <213>  Homo sapiens
55 <400>  64
Tyr Ala Ala Pro Gly Gly Leu Ile Gly Val
1          5          10
   <210>  65
60 <211>  10
   <212>  PRT

```

```

    <213> Homo sapiens
    <400> 65
    Leu Lys Val Asn Gln Gly Leu Glu Ser Leu
    1          5          10
5    <210> 66
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 66
10   Phe Leu Asp Glu Asn Ile Gly Gly Val Ala Val
    1          5          10
    <210> 67
    <211> 10
15   <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 67
    Thr Leu Leu Ala Glu Ala Leu Val Thr Val
    1          5          10
20   <210> 68
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 68
25   Ser Leu Met Glu Leu Pro Arg Gly Leu Phe Leu
    1          5          10

    <210> 69
30   <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 69
    Phe Gln Leu Asp Pro Ser Ser Gly Val Leu Val Thr Val
35   1          5          10
    <210> 70
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40   <400> 70
    Gly Leu Leu Asp Tyr Pro Val Gly Val
    1          5
    <210> 71
    <211> 9
45   <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 71
    Gly Ile Leu Ala Arg Ile Ala Ser Val
    1          5
50   <210> 72
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 72
55   Ser Leu Leu Glu Leu Asp Gly Ile Asn Leu
    1          5          10
    <210> 73
    <211> 9
    <212> PRT
60   <213> Homo sapiens
    <400> 73

```

```

Asn Ile Phe Asp Leu Gln Ile Tyr Val
1          5
<210> 74
<211> 12
5 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 74
Ala Leu Leu Asp Pro Glu Val Leu Ser Ile Phe Val
1          5          10
10 <210> 75
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 75
15 Gly Leu Leu Glu Val Met Val Asn Leu
   1          5
   <210> 76
   <211> 9
   <212> PRT
20 <213> Homo sapiens
   <400> 76
   Ile Leu Ile Asp Ser Ile Tyr Lys Val
   1          5
   <210> 77
25 <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 77
   Ile Leu Val Glu Ala Asp Gly Ala Trp Val Val
30 1          5          10
   <210> 78
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 78
   Ser Leu Phe Ser Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
   1          5          10
   <210> 79
   <211> 11
40 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 79
   Ser Leu Phe Ile Gly Glu Lys Ala Val Leu Leu
   1          5          10
45 <210> 80
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 80
50 Phe Leu Tyr Asp Asn Leu Val Glu Ser Leu
   1          5          10
   <210> 81
   <211> 9
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 81
   Phe Leu Phe Ser Gln Leu Gln Tyr Leu
   1          5
   <210> 82
60 <211> 9
   <212> PRT

```

```

<213> Homo sapiens
<400> 82
Phe Leu Ser Ser Val Thr Tyr Asn Leu
1 5
5 <210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 83
10 Ile Leu Ala Pro Thr Val Met Met Ile
1 5
<210> 84
<211> 10
<212> PRT
15 <213> Homo sapiens
<400> 84
Val Thr Phe Gly Glu Lys Leu Leu Gly Val
1 5 10
<210> 85
20 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 85
Lys Met Ser Glu Leu Arg Val Thr Leu
1 5
25 <210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
30 <400> 86
Asn Leu Ile Gly Lys Ile Glu Asn Val
1 5
<210> 87
<211> 14
35 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87
Ala Leu Pro Glu Ala Pro Ala Pro Leu Leu Pro His Ile Thr
40 1 5 10
<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
45 <400> 88
Phe Leu Leu Val Gly Asp Leu Met Ala Val
1 5 10
<210> 89
<211> 10
50 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89
Tyr Ile Leu Pro Thr Glu Thr Ile Tyr Val
1 5 10
55 <210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
60 Thr Leu Leu Gln Ile Ile Glu Thr Val
1 5

```

```

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 91
Ile Met Gln Asp Phe Pro Ala Glu Ile Phe Leu
1 5 10
<210> 92
<211> 11
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 92
Tyr Leu Ile Pro Phe Thr Gly Ile Val Gly Leu
1 5 10
15 <210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 93
20 Leu Leu Gln Ala Ile Lys Leu Tyr Leu
1 5
<210> 94
<211> 10
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 94
Tyr Leu Ile Asp Ile Lys Thr Ile Ala Ile
1 5 10
<210> 95
30 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95
Ser Val Ile Pro Gln Ile Gln Lys Val
35 1 5
<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
40 <400> 96
Tyr Ile Phe Thr Asp Asn Pro Ala Ala Val
1 5 10
<210> 97
<211> 9
45 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Ser Leu Ile Asn Gly Ser Phe Leu Val
1 5
50 <210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 98
55 Leu Ile Ile Asp Gln Ala Asp Ile Tyr Leu
1 5 10
<210> 99
<211> 10
<212> PRT
60 <213> Homo sapiens
<400> 99

```

	Ala Leu Val Ser Lys Gly Leu Ala Thr Val	
	1 5 10	
	<210> 100	
	<211> 9	
5	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 100	
	Tyr Leu Leu Ser Thr Asn Ala Gln Leu	
	1 5	
10	<210> 101	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
15	<400> 101	
	Ile Leu Val Gly Gly Gly Ala Leu Ala Thr Val	
	1 5 10	
	<210> 102	
	<211> 10	
20	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 102	
	Tyr Leu Phe Glu Ser Glu Gly Leu Val Leu	
	1 5 10	
25	<210> 103	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 103	
30	Thr Leu Ala Glu Glu Val Val Ala Leu	
	1 5	
	<210> 104	
	<211> 9	
	<212> PRT	
35	<213> Homo sapiens	
	<400> 104	
	Ser Thr Met Glu Gln Asn Phe Leu Leu	
	1 5	
	<210> 105	
40	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 105	
	Leu Leu Leu Glu His Ser Phe Glu Ile	
45	1 5	
	<210> 106	
	<211> 11	
	<212> PRT	
50	<213> Homo sapiens	
	<400> 106	
	Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val Ser Val	
	1 5 10	
	<210> 107	
55	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Homo sapiens	
	<400> 107	
	Phe Leu Gln Pro Val Asp Asp Thr Gln His Leu	
60	1 5 10	
	<210> 108	

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
5 Ala Leu Phe Pro Gly Val Ala Leu Leu Leu Ala
  1          5          10
<210> 109
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 109
    Ile Ile Leu Ser Ile Leu Glu Gln Ala
    1          5
<210> 110
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 110

20 Phe Leu Ser Gln Val Asp Phe Glu Leu
   1          5
<210> 111
<211> 10
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
    <400> 111
    Tyr Val Trp Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Val
    1          5          10
<210> 112
30 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 112
    Phe Leu Ile Thr Ser Asn Asn Gln Leu
35 1          5
    <210> 113
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40 <400> 113
    Gly Leu Leu Pro Thr Pro Leu Phe Gly Val
    1          5          10
<210> 114
<211> 11
45 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 114
    Ser Leu Val Gly Glu Pro Ile Leu Gln Asn Val
    1          5          10
50 <210> 115
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 115
55 Ala Ile Ala Gly Ala Gly Ile Leu Tyr Gly Val
   1          5          10
<210> 116
<211> 9
<212> PRT
60 <213> Homo sapiens
    <400> 116

```

```

Tyr His Ile Asp Glu Glu Val Gly Phe
1          5
<210> 117
<211> 11
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 117
Ile Leu Pro Asp Gly Glu Asp Phe Leu Ala Val
1          5          10
10 <210> 118
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 118
15 Lys Leu Ile Asp Asn Asn Ile Asn Val
   1          5
   <210> 119
   <211> 10
   <212> PRT
20 <213> Homo sapiens
   <400> 119
   Phe Leu Tyr Ile Gly Asp Ile Val Ser Leu
   1          5          10
25 <210> 120
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 120
30 Ala Leu Leu Gly Ile Pro Leu Thr Leu Val
   1          5          10
   <210> 121
   <211> 11
   <212> PRT
35 <213> Homo sapiens
   <400> 121
   Gly Val Val Asp Pro Arg Ala Ile Ser Val Leu
   1          5          10
40 <210> 122
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 122
   Phe Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ile Tyr Leu
45 1          5          10
   <210> 123
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
50 <400> 123
   Asn Leu Trp Asp Leu Thr Asp Ala Ser Val Val
   1          5          10
   <210> 124
   <211> 10
55 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 124
   Ala Leu Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Asp Ala
60 1          5          10
   <210> 125

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 125
5 Val Gln Ile His Gln Val Ala Gln Val
  1                      5
<210> 126
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 126
    Val Leu Ala Tyr Phe Leu Pro Glu Ala
    1                      5
<210> 127
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 127
    Lys Ile Gly Asp Glu Pro Pro Lys Val
20 1                      5
    <210> 128
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 128
    Tyr Leu Phe Asp Asp Pro Leu Ser Ala Val
    1                      5          10
<210> 129
<211> 11
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 129
    Gly Leu Leu Asp Gly Gly Val Asp Ile Leu Leu
    1                      5          10
35 <210> 130
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 130
40 Phe Leu Trp Asn Gly Glu Asp Ser Ala Leu Leu
    1                      5          10
<210> 131
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 131
    Phe Val Pro Pro Val Thr Val Phe Pro Ser Leu
    1                      5          10
<210> 132
50 <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 132
    Leu Leu Val Glu Gln Pro Pro Leu Ala Gly Val
55 1                      5          10
    <210> 133
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 133
    Lys Val Leu Ser Asn Ile His Thr Val

```

```

1           5
<210> 134
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
   <400> 134
Tyr Leu Gln Glu Leu Ile Phe Ser Val
1           5
<210> 135
10 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 135
Ala Leu Ser Glu Val Asp Phe Gln Leu
15 1           5
   <210> 136
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 136
Tyr Leu Ala Asp Pro Ser Asn Leu Phe Val Val
1           5           10
<210> 137
<211> 9
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 137
Thr Leu Val Leu Thr Leu Pro Thr Val
1           5
30 <210> 138
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 138
Tyr Gln Tyr Pro Arg Ala Ile Leu Ser Val
1           5           10
<210> 139
<211> 12
40 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 139
Ser Val Met Glu Val Asn Ser Gly Ile Tyr Arg Val
1           5           10
45 <210> 140
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 140
50 Tyr Met Asp Ala Pro Lys Ala Ala Leu
1           5
   <210> 141
   <211> 9
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 141
Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu
1           5
   <210> 142
60 <211> 9
   <212> PRT

```

<213> Homo sapiens
 <400> 142
 Phe Leu Phe Ala Thr Pro Val Phe Ile
 1 5
 5

 <210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 143
 Leu Leu Leu Asp Ile Thr Pro Glu Ile
 1 5
 <210> 144
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 Tyr Ile Met Glu Pro Ser Ile Phe Asn Thr Leu
 20 1 5 10
 <210> 145
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 145
 Phe Leu Ala Thr Ser Gly Thr Leu Ala Gly Ile
 1 5 10
 <210> 146
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 146
 Ser Leu Ala Thr Ala Gly Asp Gly Leu Ile Glu Leu
 1 5 10
 35 <210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 147
 40 Ser Leu Leu Glu Ala Val Ser Phe Leu
 1 5
 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 148
 Ala Leu Asn Pro Glu Ile Val Ser Val
 1 5
 <210> 149
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 149
 Asn Leu Leu Glu Leu Phe Val Gln Leu
 55 1 5
 <210> 150
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 150
 Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu

```

1          5          10
<210> 151
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 151
  Lys Ile Leu Gln Gln Leu Val Thr Leu
  1          5
  <210> 152
10 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 152
  Ile Leu Phe Glu Asp Ile Phe Asp Val
15 1          5
  <210> 153
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 153
  Phe Leu Ile Ala Asn Val Leu Tyr Leu
  1          5
  <210> 154
  <211> 9
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 154
  Ala Leu Asp Asp Gly Thr Pro Ala Leu
  1          5
30 <210> 155
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 155
35 Arg Val Ala Asn Leu His Phe Pro Ser Val
  1          5          10
  <210> 156
  <211> 11
  <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
  <400> 156
  Ala Ile Ser Gln Gly Ile Thr Leu Pro Ser Leu
  1          5          10
45 <210> 157
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 157
50 Ser Leu Asn Asp Glu Val Pro Glu Val
  1          5
  <210> 158
  <211> 11
  <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
  <400> 158
  Lys Leu Phe Asp Val Asp Glu Asp Gly Tyr Ile
  1          5          10
  <210> 159
60 <211> 10
  <212> PRT

```

```

<213> Homo sapiens
<400> 159
Gly Leu Val Gly Asn Pro Leu Pro Ser Val
1          5          10
5 <210> 160
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 160
10 Phe Leu Phe Asp Glu Glu Ile Glu Gln Ile
   1          5          10
  <210> 161
  <211> 9
  <212> PRT
15 <213> Homo sapiens
  <400> 161
  Ala Leu Leu Glu Gly Val Asn Thr Val
   1          5
  <210> 162
20 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 162
  Tyr Gln Gln Ala Gln Val Pro Ser Val
   1          5
25 <210> 163
  <211> 11
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
30 <400> 163
  Ala Leu Asp Glu Met Gly Asp Leu Leu Gln Leu
   1          5          10
  <210> 164
  <211> 11
35 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 164
  Ala Leu Leu Pro Gln Pro Lys Asn Leu Thr Val
   1          5          10
40 <210> 165
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 165
45 Ser Leu Leu Asp Glu Ile Arg Ala Val
   1          5
  <210> 166
  <211> 9
  <212> PRT
50 <213> Homo sapiens
  <400> 166
  Tyr Leu Asn His Leu Glu Pro Pro Val
   1          5
  <210> 167
55 <211> 11
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 167
  Lys Val Leu Glu Val Thr Glu Glu Phe Gly Val
   1          5          10
60 <210> 168

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 168
5 Lys Ile Leu Asp Ala Asp Ile Gln Leu
  1                               5
<210> 169
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 169
    Asn Leu Pro Glu Tyr Leu Pro Phe Val
    1                               5
<210> 170
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 170
    Arg Leu Gln Glu Thr Leu Ser Ala Ala
20 1                               5
    <210> 171
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 171
    Leu Leu Leu Pro Leu Gln Ile Leu Leu
    1                               5
<210> 172
<211> 10
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 172
    Val Leu Tyr Ser Tyr Thr Ile Ile Thr Val
    1                               5                               10
35 <210> 173
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 173
40 Leu Leu Asp Ser Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Leu
    1                               5                               10
    <210> 174
    <211> 9
    <212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 174
    Ala Leu Ala Gln Tyr Leu Ile Thr Ala
    1                               5
<210> 175
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 175
    Tyr Leu Phe Glu Asn Ile Ser Gln Leu
55 1                               5
    <210> 176
    <211> 12
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 176
    Tyr Leu Met Glu Gly Ser Tyr Asn Lys Val Phe Leu

```

```

1          5          10
<210> 177
<211> 11
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
   <400> 177
Tyr Leu Leu Pro Glu Glu Tyr Thr Ser Thr Leu
1          5          10
<210> 178
10 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 178
Ala Leu Thr Glu Ile Ala Phe Val Val
15 1          5
   <210> 179
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 179
Lys Val Leu Asn Glu Leu Tyr Thr Val
1          5
   <210> 180
   <211> 12
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 180
Phe Gln Ile Asp Pro His Ser Gly Leu Val Thr Val
1          5          10
30 <210> 181
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 181
35 Leu Leu Trp Ala Gly Thr Ala Phe Gln Val
1          5          10
   <210> 182
   <211> 10
   <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
   <400> 182
Met Leu Leu Glu Ala Pro Gly Ile Phe Leu
1          5          10
45 <210> 183
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 183
Phe Gly Leu Asp Leu Val Thr Glu Leu
50 1          5
   <210> 184
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
55 <400> 184
Tyr Leu Met Asp Ile Asn Gly Lys Met Trp Leu
1          5          10
   <210> 185
   <211> 10
60 <212> PRT
   <213> Homo sapiens

```

<400> 185
 Phe Leu Ile Asp Asp Lys Gly Tyr Thr Leu
 1 5 10
 <210> 186
 5 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 186
 Thr Leu Phe Phe Gln Gln Asn Ala Leu
 10 1 5
 <210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 187
 Arg Gln Ile Ser Ile Arg Gly Ile Val Gly Val
 1 5 10
 <210> 188
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 Gly Leu Phe Pro Val Thr Pro Glu Ala Val
 1 5 10
 25 <210> 189
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 189
 30 Ala Leu Gln Arg Lys Leu Pro Tyr Val
 1 5
 <210> 190
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 190
 Phe Leu Ser Ser Leu Thr Glu Thr Ile
 1 5
 <210> 191
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 191
 Leu Leu Gln Glu Gly Gln Ala Leu Glu Tyr Val
 45 1 5 10
 <210> 192
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 192
 Lys Met Leu Asp Gly Ala Ser Phe Thr Leu
 1 5 10
 <210> 193
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 193
 Gln Leu Leu Asp Ala Asp Gly Phe Leu Asn Val
 1 5 10
 60 <210> 194
 <211> 9

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194
5 Ala Leu Pro Leu Phe Val Ile Thr Val
  1                      5
<210> 195
<211> 10
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 195
      Gly Leu Phe Ala Asp Leu Leu Pro Arg Leu
      1                      5                  10
<210> 196
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 196
      Tyr Leu Tyr Ser Val Glu Ile Lys Leu
20  1                      5
    <210> 197
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 197
      Ala Leu Gly Pro Glu Gly Gly Arg Val
      1                      5
<210> 198
<211> 9
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 198
      Lys Thr Ile Asn Lys Val Pro Thr Val
      1                      5
35 <210> 199
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 199
40 Ala Leu Gln Asp Val Pro Leu Ser Ser Val
   1                      5                  10
<210> 200
<211> 9
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 200
      Leu Leu Phe Gly Ser Val Gln Glu Val
      1                      5
<210> 201
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 201
      Arg Leu Val Asp Tyr Leu Glu Gly Ile
55  1                      5
    <210> 202
    <211> 12
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 202
      Ala Leu Leu Asp Gln Gln Gly Ser Arg Trp Thr Leu

```

```

1          5          10
<210> 203
<211> 11
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 203
Val Leu Leu Glu Asp Ala His Ser His Thr Leu
1          5          10
<210> 204
10 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 204
Lys Ile Ala Glu Asn Val Glu Glu Val
15 1          5
   <210> 205
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 205
Ser Leu Tyr Pro Gly Thr Glu Thr Met Gly Leu
1          5          10
<210> 206
<211> 13
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 206
Val Leu Gln Glu Gly Lys Leu Gln Lys Leu Ala Gln Leu
1          5          10
30 <210> 207
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 207
35 Gly Leu Thr Ser Thr Asn Ala Glu Val
1          5
   <210> 208
   <211> 9
   <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
   <400> 208
Lys Ile Ser Pro Val Thr Phe Ser Val
1          5
45 <210> 209
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 209
50 Lys Leu Ile Glu Ser Lys His Glu Val
1          5
   <210> 210
   <211> 9
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 210
Leu Leu Leu Asn Ala Val Leu Thr Val
1          5
   <210> 211
60 <211> 9
   <212> PRT

```

<213> Homo sapiens
 <400> 211
 Leu Leu Trp Pro Gly Ala Ala Leu Leu
 1 5
 5 <210> 212
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 212
 10 Ala Leu Trp Asp Gln Asp Asn Leu Ser Val
 1 5 10
 <210> 213
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 213
 Val Thr Ala Ala Tyr Met Asp Thr Val Ser Leu
 1 5 10
 <210> 214
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 214
 Phe Leu Leu Asp Leu Asp Pro Leu Leu Leu
 1 5 10
 25 <210> 215
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 215
 Gln Leu Ile Asn His Leu His Ala Val
 1 5
 <210> 216
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 216
 Asn Leu Trp Glu Asp Pro Tyr Tyr Leu
 1 5
 40 <210> 217
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 217
 45 Ala Leu Ile His Pro Val Ser Thr Val
 1 5
 <210> 218
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 Ser Ala Leu Glu Glu Leu Val Asn Val
 1 5
 <210> 219
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 Lys Leu Ser Asp Ile Gly Ile Thr Val
 1 5
 60 <210> 220

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 220
5 Leu Leu Gln Lys Phe Val Pro Glu Ile
  1                               5
  <210> 221
  <211> 9
  <212> PRT
10 <213> Homo sapiens
  <400> 221
  Ala Leu Tyr Glu Glu Gly Leu Leu Leu
  1                               5
  <210> 222
15 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 222
20 Asn Leu Ile Glu Asn Val Gln Arg Leu
  1                               5
  <210> 223
  <211> 10
  <212> PRT
25 <213> Homo sapiens
  <400> 223
  Ala Leu Leu Glu Asn Ile Ala Leu Tyr Leu
  1                               5               10
  <210> 224
30 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 224
  Thr Leu Ile Asp Ala Gln Trp Val Leu
35 1                               5
  <210> 225
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
40 <400> 225
  Ser Leu Leu Lys Val Leu Pro Ala Leu
  1                               5
  <210> 226
  <211> 9
45 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 226
  Met Leu Tyr Val Val Pro Ile Tyr Leu
  1                               5
50 <210> 227
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 227
55 Ala Leu Met Asn Thr Leu Leu Tyr Leu
  1                               5
  <210> 228
  <211> 9
  <212> PRT
60 <213> Homo sapiens
  <400> 228

```

```

Ala Met Gln Glu Tyr Ile Ala Val Val
1          5
<210> 229
<211> 9
5 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 229
Arg Leu Pro Gly Pro Leu Gly Thr Val
1          5
10 <210> 230
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 230
15 Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Glu Val
1          5
   <210> 231
   <211> 11
   <212> PRT
20 <213> Homo sapiens
   <400> 231
Phe Leu Ser Pro Gln Gln Pro Pro Leu Leu Leu
1          5          10
25 <210> 232
   <211> 12
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 232
Ala Leu Leu Glu Ala Gln Asp Val Glu Leu Tyr Leu
30 1          5          10
   <210> 233
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 233
Val Leu Ser Glu Thr Leu Tyr Glu Leu
1          5
   <210> 234
   <211> 11
40 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 234
Ala Leu Met Glu Asp Thr Gly Arg Gln Met Leu
1          5          10
45 <210> 235
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 235
50 Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu
1          5          10
   <210> 236
   <211> 9
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 236
Gly Leu Leu Glu Ala Lys Val Ser Leu
1          5
60 <210> 237
   <211> 11

```

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 237
Ala Leu Leu Glu Ala Ser Gly Thr Leu Leu Leu
5 1 5 10
<210> 238
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 238
Tyr Leu Ile Ser Phe Gln Thr His Ile
1 5
<210> 239
<211> 10
15 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 239
Ala Ala Phe Ala Gly Lys Leu Leu Ser Val
1 5 10
20 <210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 240
25 Ile Leu Leu Glu Gln Ala Phe Tyr Leu
1 5
<210> 241
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<400> 241
Ser Leu Val Glu Val Asn Pro Ala Tyr Ser Val
1 5 10
<210> 242
35 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 242
Ala Ile Ala Tyr Ile Leu Gln Gly Val
40 1 5
<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
45 <400> 243
Leu Leu Leu Asn Glu Leu Pro Ser Val
1 5
<210> 244
<211> 10
50 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244
Ser Leu Phe Gly Gly Thr Glu Ile Thr Ile
1 5 10
55 <210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245
60 Ser Met Ile Asp Asp Leu Leu Gly Val
1 5

```

<210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 246
 Leu Leu Trp Glu Val Val Ser Gln Leu
 1 5
 <210> 247
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 247
 Val Leu Leu Pro Asn Asp Leu Leu Glu Lys Val
 1 5 10
 15 <210> 248
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 248
 20 Phe Leu Phe Pro Asn Gln Tyr Val Asp Val
 1 5 10
 <210> 249
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 249
 Leu Leu Asp Gly Phe Leu Val Asn Val
 1 5
 <210> 250
 30 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 250
 35 Ala Leu Ser Glu Glu Gly Leu Leu Val Tyr Leu
 1 5 10
 <210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens
 <400> 251
 Ala Leu Tyr Thr Gly Phe Ser Ile Leu Val
 1 5 10
 <210> 252
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 252
 Leu Leu Ile Gly Thr Asp Val Ser Leu
 50 1 5
 <210> 253
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 253
 Gly Leu Asp Ala Ala Thr Ala Thr Val
 1 5
 <210> 254
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 254
 Thr Leu Leu Ala Phe Ile Met Glu Leu
 1 5
 5 <210> 255
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 255
 Val Leu Ala Ser Tyr Asn Leu Thr Val
 10 1 5
 <210> 256
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 256
 Phe Leu Pro Pro Glu His Thr Ile Val Tyr Ile
 1 5 10
 <210> 257
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 257
 Ser Ile Phe Ser Ala Phe Leu Ser Val
 1 5
 25 <210> 258
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 258
 30 Glu Leu Ala Glu Arg Val Pro Ala Ile
 1 5
 <210> 259
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 259
 Thr Leu Met Arg Gln Leu Gln Gln Val
 1 5
 40 <210> 260
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 260
 Thr Leu Leu Glu Gly Pro Asp Pro Ala Glu Leu Leu Leu
 45 1 5 10
 <210> 261
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 261
 Tyr Val Leu Glu Phe Leu Glu Glu Ile
 1 5
 <210> 262
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 262
 Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ile Trp Leu
 1 5
 60 <210> 263
 <211> 10

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 263
Leu Leu Val Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val
5 1 5 10
<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10
<400> 264
Ser Leu Gln Glu Gln Leu His Ser Val
1 5
<210> 265
15 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 265
Leu Leu Phe Gly Gly Thr Lys Thr Val
20 1 5
<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 266
Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
1 5
<210> 267
<211> 9
30 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 267
Ala Leu Gln Asp Phe Leu Leu Ser Val
1 5
35 <210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 268
40 Ile Ala Gly Pro Gly Leu Pro Asp Leu
1 5
<210> 269
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
<400> 269
Arg Val Leu Glu Val Gly Ala Leu Gln Ala Val
1 5 10
<210> 270
50 <211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 270
Leu Leu Leu Asp Glu Glu Gly Thr Phe Ser Leu
55 1 5 10
<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
60 <400> 271
Leu Val Tyr Pro Leu Glu Leu Tyr Pro Ala

```

```

1           5           10
<210> 272
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 272
  Ala Leu Gly Asn Thr Val Pro Ala Val
  1           5
    <210> 273
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 273
    Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val
15 1           5
    <210> 274
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
20 <400> 274
    Ser Leu Leu Phe Ser Leu Phe Glu Ala
    1           5
    <210> 275
    <211> 9
25 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 275
    Tyr Leu Val Tyr Ile Leu Asn Glu Leu
    1           5
30 <210> 276
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 276
35 Ala Leu Phe Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val
    1           5           10
    <210> 277
    <211> 11
    <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
    <400> 277
    Leu Leu Pro Pro Leu Glu Ser Leu Ala Thr Val
    1           5           10
    <210> 278
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 278
50 Gln Leu Leu Asp Val Val Leu Thr Ile
    1           5
    <210> 279
    <211> 10
    <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
    <400> 279
    Ala Leu Trp Gly Gly Thr Gln Pro Leu Leu
    1           5           10
    <210> 280
    <211> 11
    <212> PRT
60

```

<213> Homo sapiens
 <400> 280
 Val Leu Pro Asp Pro Glu Val Leu Glu Ala Val
 1 5 10
 5 <210> 281
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 281
 10 Ile Leu Arg Glu Ser Thr Glu Glu Leu
 1 5
 <210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 282
 Leu Leu Ala Asp Val Val Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 283
 20 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 283
 Ala Leu Tyr Ile Gly Asp Gly Tyr Val Ile His Leu Ala
 1 5 10
 25 <210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 284
 Ile Leu Leu Ser Gln Thr Thr Gly Val
 1 5
 <210> 285
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 285
 Gln Leu Leu His Val Gly Val Thr Val
 1 5
 40 <210> 286
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 286
 45 Tyr Leu Phe Pro Gly Ile Pro Glu Leu
 1 5
 <210> 287
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 287
 Phe Leu Asn Glu Phe Phe Leu Asn Val
 1 5
 <210> 288
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 288
 Asn Leu Ile Asn Glu Ile Asn Gly Val
 1 5
 60 <210> 289

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 289
5 Val Leu Leu Glu Ile Glu Asp Leu Gln Val
  1             5             10
<210> 290
<211> 12
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 290
      Gly Leu Leu Asp Leu Asn Asn Ala Ile Leu Gln Leu
      1             5             10
<210> 291
15 <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 291
      Gly Leu Asp Ser Asn Leu Lys Tyr Ile Leu Val
20  1             5             10
    10> 292
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 292
      Leu Leu Trp Glu Ala Gly Ser Glu Ala
      1             5
<210> 293
30 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 293
      Gly Leu Gly Glu Leu Gln Glu Leu Tyr Leu
35  1             5             10
    <210> 294
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40 <400> 294
      Ile Leu Asp Pro Phe Gln Tyr Gln Leu
      1             5
    <210> 295
    <211> 9
45 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 295
      Val Leu Asp Arg Glu Ser Pro Asn Val
      1             5
50 <210> 296
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 296
55 Phe Met Glu Gly Ala Ile Ile Tyr Val
    1             5
    <210> 297
    <211> 10
    <212> PRT
60 <213> Homo sapiens
    <400> 297

```

```

Val Leu Ala Asp Ile Glu Leu Ala Gln Ala
1          5          10
<210> 298
<211> 9
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 298
Val Met Ile Thr Lys Leu Val Glu Val
1          5
10 <210> 299
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 299
15 Tyr Leu Leu Glu Thr Ser Gly Asn Leu
   1          5
   <210> 300
   <211> 9
   <212> PRT
20 <213> Homo sapiens
   <400> 300
   Ala Leu Leu Gly Gln Thr Phe Ser Leu
   1          5
   <210> 301
25 <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 301
   Phe Leu Val Glu Asp Leu Val Asp Ser Leu
30 1          5          10
   <210> 302
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 302
   Ala Leu Leu Gln Glu Gly Glu Val Tyr Ser Ala
   1          5          10
   <210> 303
   <211> 9
40 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 303
   Ala Ile Leu Pro Gln Leu Phe Met Val
   1          5
45 <210> 304
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 304
50 Met Thr Leu Gly Gln Ile Tyr Tyr Leu
   1          5
   <210> 305
   <211> 10
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 305
   Ser Ile Ala Asn Phe Ser Glu Phe Tyr Val
   1          5          10
   <210> 306
60 <211> 9
   <212> PRT

```

```

    <213> Homo sapiens
    <400> 306
Ala Leu Val Asn Val Gln Ile Pro Leu
1          5
5  <210> 307
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 307
10 Ala Leu Pro Val Ser Leu Pro Gln Ile
    1          5
    <210> 308
    <211> 10
    <212> PRT
15 <213> Homo sapiens
    <400> 308
Ser Gln Tyr Ser Gly Gln Leu His Glu Val
1          5          10
    <210> 309
20 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 309
Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala
25 1          5          10
    <210> 310
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
30 <400> 310
Phe Leu Val Asp Thr Pro Leu Ala Arg Ala
1          5          10
    <210> 311
    <211> 9
35 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 311
Arg Leu Tyr Thr Gly Met His Thr Val
1          5
40 <210> 312
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 312
45 Ile Ile Ser Asp Leu Thr Ile Ala Leu
    1          5
    <210> 313
    <211> 10
    <212> PRT
50 <213> Homo sapiens
    <400> 313
Val Leu Phe Asp Asp Glu Leu Leu Met Val
1          5          10
    <210> 314
55 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 314
Ala Leu Ile Ala Glu Gly Ile Ala Leu Val
60 1          5          10
    <210> 315

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 315
5 Tyr Leu Gln Asp Val Val Glu Gln Ala
  1                               5
<210> 316
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 316
    Ile Leu Leu Glu Arg Leu Trp Tyr Val
    1                               5
<210> 317
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 317
    Ser Leu Ala Ala Leu Val Val His Val
20 1                               5
    <210> 318
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 318
    Gly Leu Ile Asn Thr Gly Val Leu Ser Val
    1                               5               10
<210> 319
<211> 9
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 319
    Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
    1                               5
35 <210> 320
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 320
40 Lys Met Phe Glu Phe Val Glu Pro Leu Leu
    1                               5               10
<210> 321
<211> 13
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 321
    Gly Leu Phe Glu Asp Val Thr Gln Pro Gly Ile Leu Leu
    1                               5               10
<210> 322
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 322
    Thr Leu Met Thr Ser Leu Pro Ala Leu
55 1                               5
    <210> 323
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 323
    Ile Gln Ile Gly Glu Glu Thr Val Ile Thr Val

```

```

1          5          10
<210> 324
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 324
  Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val
  1          5          10
  <210> 325
10 <211> 13
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 325
  Phe Ile Met Pro Ala Thr Val Ala Asp Ala Thr Ala Val
15 1          5          10
  <210> 326
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 326
  Phe Leu Pro Glu Ala Leu Asp Phe Val
  1          5
  <210> 327
  <211> 12
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 327
  Gly Leu Ala Pro Phe Thr Glu Gly Ile Ser Phe Val
  1          5          10
30 <210> 328
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 328
35 Ala Leu Asn Asp Gln Val Phe Glu Ile
  1          5
  <210> 329
  <211> 10
  <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
  <400> 329
  Phe Leu Val Thr Leu Asn Asn Val Glu Val
  1          5          10
  <210> 330
45 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 330
  Gln Leu Ala Leu Lys Val Glu Gly Val
50 1          5
  <210> 331
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
55 <400> 331
  Lys Val Asp Thr Val Trp Val Asn Val
  1          5
  <210> 332
  <211> 9
60 <212> PRT
  <213> Homo sapiens

```

```

<400> 332
Tyr Leu Ile Ser Glu Leu Glu Ala Ala
1 5
5 <210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 333
Phe Leu Pro Asp Ala Asn Ser Ser Val
10 1 5
<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 334
Thr Leu Thr Lys Val Leu Val Ala Leu
1 5
<210> 335
<211> 9
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 335
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
1 5
25 <210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 336
30 Ile Leu Leu Thr Ala Ile Val Gln Val
1 5
<210> 337
<211> 12
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 337
His Leu Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Pro Tyr Leu
1 5 10
40 <210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 338
Ser Val Leu Glu Asp Pro Val His Ala Val
45 1 5 10
<210> 339
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
50 <400> 339
Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val Lys Ala
1 5 10
55 <210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 340
Ala Leu Leu Ser Met Thr Phe Pro Leu
60 1 5
<210> 341

```

```

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 341
5 Ser Gln Ile Ala Leu Asn Glu Lys Leu Val Asn Leu
  1             5             10
<210> 342
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 342
    His Ile Tyr Asp Lys Val Met Thr Val
    1             5
<210> 343
15 <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 343
    Ser Leu Leu Glu Val Asn Glu Glu Ser Thr Val
    1             5             10
<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 344
    Tyr Leu Gln Asp Gln His Leu Leu Leu Thr Val
    1             5             10
<210> 345
<211> 9
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 345
    Val Ile Trp Lys Ala Leu Ile His Leu
    1             5
<210> 346
35 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 346
40 Leu Leu Asp Ser Lys Val Pro Ser Val
    1             5
<210> 347
<211> 12
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 347
    Ser Leu Phe Lys His Asp Pro Ala Ala Trp Glu Ala
    1             5             10
<210> 348
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 348
    Ile Leu Leu Asp Val Lys Thr Arg Leu
55 1             5
<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
60 <400> 349
    Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val

```

```

1           5
<210> 350
<211> 12
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 350
  Ala Leu Leu Asp Val Thr His Ser Glu Leu Thr Val
  1           5           10
  <210> 351
10 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 351
  Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val
15 1           5
  <210> 352
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 352
  Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Ile Tyr Val
  1           5           10
  <210> 353
  <211> 9
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens

  <400> 353
  Tyr Leu Phe Glu Met Asp Ser Ser Leu
30 1           5
  <210> 354
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
35 <400> 354
  Leu Ile Leu Glu Gly Val Asp Thr Val
  1           5
  <210> 355
  <211> 11
40 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 355
  Ser Ile Gln Gln Ser Ile Glu Arg Leu Leu Val
  1           5           10
45 <210> 356
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 356
50 Lys Leu Leu Gly Lys Leu Pro Glu Leu
  1           5
  <210> 357
  <211> 9
  <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
  <400> 357
  Ser Met His Asp Leu Val Leu Gln Val
  1           5
  <210> 358
60 <211> 9
  <212> PRT

```

```

    <213> Homo sapiens
    <400> 358
Ala Leu Asp Glu Tyr Thr Ser Glu Leu
1          5
5  <210> 359
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 359
10 Tyr Leu Leu Pro Glu Ser Val Asp Leu
    1          5
    <210> 360
    <211> 11
    <212> PRT
15 <213> Homo sapiens
    <400> 360
Ala Leu Asp Ser Gly Ala Ser Leu Leu His Leu
1          5          10
    <210> 361
20 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 361
Ala Leu Tyr Glu Leu Glu Gly Thr Thr Val
1          5          10
25 <210> 362
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
30 <400> 362
Thr Leu Tyr Gly Leu Ser Val Leu Leu
1          5
    <210> 363
    <211> 11
35 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 363
Lys Val Leu Asp Val Ser Asp Leu Glu Ser Val
1          5          10
40 <210> 364
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 364
45 Leu Leu Gln Asn Glu Gln Phe Glu Leu
    1          5
    <210> 365
    <211> 12
    <212> PRT
50 <213> Homo sapiens
    <400> 365
Tyr Val Ile Asp Gln Gly Glu Thr Asp Val Tyr Val
1          5          10
    <210> 366
55 <211> 12
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 366
Arg Leu Leu Asp Met Gly Glu Thr Asp Leu Met Leu
60 1          5          10
    <210> 367

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5  <400> 367
    Ser Leu Gln Asn His Asn His Gln Leu
    1                               5
    <210> 368
    <211> 10
10  <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 368
    Ile Leu Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Leu
    1                               5               10
15  <210> 369
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 369
20  Gly Leu Phe Pro Glu His Leu Ile Asp Val
    1                               5               10
    <210> 370
    <211> 9
    <212> PRT
25  <213> Homo sapiens
    <400> 370
    Ser Leu Leu Gln Asp Leu Val Ser Val
    1                               5
    <210> 371
30  <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 371
    Phe Leu Gln Ala His Leu His Thr Ala
35  1                               5
    <210> 372
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40  <400> 372
    Thr Met Leu Leu Asn Ile Pro Leu Val
    1                               5
    <210> 373
    <211> 11
45  <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 373
    Ser Leu Leu Glu Asp Lys Gly Leu Ala Glu Val
    1                               5               10
50  <210> 374
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 374
55  Phe Leu Leu Gln Gln His Leu Ile Ser Ala
    1                               5               10
    <210> 375
    <211> 9
    <212> PRT
60  <213> Homo sapiens
    <400> 375

```

```

Ser Leu Thr Glu Thr Ile Glu Gly Val
1          5
<210> 376
<211> 11
5 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 376
Ala Met Phe Glu Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu
1          5          10
10 <210> 377
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 377
15 Phe Leu Leu Asp Ser Ser Ala Ser Val
   1          5
   <210> 378
   <211> 9
   <212> PRT
20 <213> Homo sapiens
   <400> 378
Ala Leu Gly Tyr Phe Val Pro Tyr Val
1          5
25 <210> 379
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 379
Ile Met Glu Gly Thr Leu Thr Arg Val
30 1          5
   <210> 380
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 380
Thr Leu Ile Glu Asp Glu Ile Ala Thr Ile
1          5          10
40 <210> 381
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 381
Phe Ile Asp Glu Ala Tyr Val Glu Val
45 1          5
   <210> 382
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
50 <400> 382
Ala Leu Gln Asn Tyr Ile Lys Glu Ala
1          5
55 <210> 383
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 383
Ala Leu Leu Glu Leu Glu Asn Ser Val Thr Leu
1          5          10
60 <210> 384
   <211> 10

```

```

<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  384
Ile Leu Phe Ala Asn Pro Asn Ile Phe Val
5      1              5              10
<210>  385
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
10     <400>  385
Ser Leu Leu Glu Gln Gly Leu Val Glu Ala
      1              5              10
<210>  386
<211>  9
15     <212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  386
Ile Leu Phe Arg Tyr Pro Leu Thr Ile
      1              5
20     <210>  387
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  387
25     Ala Leu Phe Gln Ala Thr Ala Glu Val
      1              5
<210>  388
<211>  10
<212>  PRT
30     <213>  Homo sapiens
<400>  388
Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Arg Tyr Val
      1              5              10
<210>  389
35     <211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  389
Leu Leu Ala Asp Val Thr His Leu Leu
40     1              5
<210>  390
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
45     <400>  390
Ala Leu Phe Met Lys Gln Ile Tyr Leu
      1              5
<210>  391
<211>  10
50     <212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  391
Tyr Val Tyr Pro Gln Arg Leu Asn Phe Val
      1              5              10
55     <210>  392
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens
<400>  392
60     Ala Leu Leu His Pro Gln Gly Phe Glu Val
      1              5              10

```

<210> 393
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 393
 Gly Leu Leu Asp Thr Gln Thr Ser Gln Val Leu Thr Ala
 1 5 10
 <210> 394
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 394
 Leu Leu Ala Val Ile Gly Gly Leu Val Tyr Leu
 1 5 10
 15 <210> 395
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 20 <400> 395
 Ala Leu Ala Leu Gly Gly Ile Ala Val Val
 1 5 10
 <210> 396
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 396
 Ala Leu Leu Pro Asp Leu Pro Ala Leu
 1 5
 30 <210> 397
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 397
 35 Tyr Leu Phe Gly Glu Arg Leu Leu Glu Cys
 1 5 10
 <210> 398
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Homo sapiens
 <400> 398
 Lys Leu Leu Glu Glu Asp Gly Thr Ile Ile Thr Leu
 1 5 10
 <210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 399
 Tyr Leu Phe Glu Pro Leu Tyr His Val
 50 1 5
 <210> 400
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 400
 Ser Leu Leu Thr Glu Gln Asp Leu Trp Thr Val
 1 5 10
 <210> 401
 <211> 11
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

```

<400> 401
Ile Leu Leu Asp Asp Thr Gly Leu Ala Tyr Ile
1 5 10
5 <210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 402
Val Leu Phe Ser Gly Ala Leu Leu Gly Leu
10 1 5 10
<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 403
Lys Leu Tyr Asp Arg Ile Leu Arg Val
1 5
<210> 404
<211> 11
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 404
Ala Ile Asp Ile Ser Gly Arg Asp Pro Ala Val
1 5 10
25 <210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 405
30 Ala Leu Tyr Asp Val Phe Leu Glu Val
1 5
<210> 406
<211> 10
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 406
Ser Val Gln Gly Glu Asp Leu Tyr Leu Val
1 5 10
40 <210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 407
Tyr Leu Met Asp Leu Ile Asn Phe Leu
45 1 5
<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
50 <400> 408
Val Leu Asp Asp Ser Ile Tyr Leu Val
1 5
<210> 409
<211> 9
55 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 409
Leu Leu Asp Ala Met Asn Tyr His Leu
60 1 5
<210> 410

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 410
5 Val Leu Ser Asp Val Ile Pro Ser Ile
  1                               5
<210> 411
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 411
    Leu Leu Ala His Leu Ser Pro Glu Leu
    1                               5
<210> 412
15 <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 412
    Tyr Leu Asp Asp Leu Asn Glu Gly Val Tyr Ile
    1                               5               10
<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 413
    Thr Leu Leu Glu Lys Val Glu Gly Cys
    1                               5
<210> 414
<211> 9
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 414
    Tyr Val Asp Asp Ile Phe Leu Arg Val
    1                               5
35 <210> 415
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 415
40 Leu Leu Asp Lys Val Tyr Ser Ser Val
    1                               5
<210> 416
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 416
    Val Leu Ser Asp Ile Ile Gln Asn Leu Ser Val
    1                               5               10
<210> 417
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 417
    Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu
    1                               5
55 <210> 418
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 418
    Ala Leu Ala Glu Leu Glu Asn Ile Glu Val

```

```

1           5           10
<210> 419
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 419
  Gly Gln Tyr Glu Gly Lys Val Ser Ser Val
  1           5           10
  <210> 420
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 420
  Phe Met Tyr Asp Thr Pro Gln Glu Val
15 1           5
  <210> 421
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 421
  Arg Leu Pro Glu Thr Leu Pro Ser Leu
  1           5
  <210> 422
  <211> 9
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 422
  Phe Leu Pro Lys Leu Leu Leu Leu Ala
  1           5
30 <210> 423
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
35 <400> 423
  Gly Leu Asp Gly Pro Pro Pro Thr Val
  1           5
  <210> 424
  <211> 9
40 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 424
  Thr Leu Leu Asp Ala Leu Tyr Glu Ile
  1           5
45 <210> 425
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 425
50 Phe Leu Tyr Glu Lys Ser Ser Gln Val
  1           5
  <210> 426
  <211> 9
  <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
  <400> 426
  Arg Leu Ala Asp Lys Ser Val Leu Val
  1           5
  <210> 427
60 <211> 9
  <212> PRT

```

<213> Homo sapiens
 <400> 427
 Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu
 1 5
 5 <210> 428
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 428
 10 Lys Leu Gly His Thr Asp Ile Leu Val Gly Val
 1 5 10
 <210> 429
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 429
 Gly Leu Val Asn Asp Leu Ala Arg Val
 1 5
 <210> 430
 20 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 430
 His Leu Tyr Ser Ser Ile Glu His Leu Thr Thr
 1 5 10
 25 <210> 431
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 431
 Ser Leu Val Asn Val Val Pro Lys Leu
 1 5
 <210> 432
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 432
 Thr Leu Ile Glu Glu Ser Ala Lys Val
 1 5
 40 <210> 433
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 433
 45 Ala Met Leu Asn Glu Pro Trp Ala Val
 1 5
 <210> 434
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 434
 Lys Val Ser Asn Ser Gly Ile Thr Arg Val
 1 5 10
 <210> 435
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 435
 Trp Leu Met Pro Val Ile Pro Ala Leu
 1 5
 60 <210> 436

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 436
5 His Leu Ala Glu Val Ser Ala Glu Val
  1                      5
<210> 437
<211> 11
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 437

Ser Met Ala Pro Gly Leu Val Ile Gln Ala Val
  1                      5                      10
15 <210> 438
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 438
20 Lys Leu Leu Pro Leu Ala Gly Leu Tyr Leu
  1                      5                      10
    <210> 439
    <211> 9
    <212> PRT
25 <213> Homo sapiens
    <400> 439
Tyr Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Gly Ile
  1                      5
30 <210> 440
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 440
Ala Leu Ala Asp Gly Val Thr Met Gln Val
35 1                      5                      10
    <210> 441
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40 <400> 441
Ala Leu Leu Glu Asn Pro Lys Met Glu Leu
  1                      5                      10
    <210> 442
    <211> 11
45 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 442
Gly Leu Leu Gly Gly Gly Gly Val Leu Gly Val
  1                      5                      10
50 <210> 443
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 443
55 Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val
  1                      5                      10
    <210> 444
    <211> 11
    <212> PRT
60 <213> Homo sapiens
    <400> 444

```

Gly Leu Leu Arg Asp Glu Ala Leu Ala Glu Val
 1 5 10
 <210> 445
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 445
 Gly Leu Tyr Gln Asp Pro Val Thr Leu
 1 5
 10 <210> 446
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 446
 15 Gln Leu Ile Pro Ala Leu Ala Lys Val
 1 5
 <210> 447
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 447
 Gln Leu Val Pro Ala Leu Ala Lys Val
 1 5
 25 <210> 448
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 448
 Asn Leu Leu Glu Thr Lys Leu Gln Leu
 1 5
 30 <210> 449
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 449
 Lys Leu Ala Glu Gly Leu Asp Ile Gln Leu
 1 5 10
 <210> 450
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 450
 Phe Met Ile Asp Ala Ser Val His Pro Thr Leu
 1 5 10
 45 <210> 451
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 451
 50 Leu Leu Leu Leu Asp Thr Val Thr Met Gln Val
 1 5 10
 <210> 452
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 452
 Ile Leu Leu Glu His Gly Ala Asp Pro Asn Leu
 1 5 10
 <210> 453
 60 <211> 9
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 453
 Lys Leu Leu Glu Ala Thr Ser Ala Val
 1 5
 5 <210> 454
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 454
 10 Lys Leu Pro Pro Pro Pro Gln Ala
 1 5
 <210> 455
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 455
 Ser Leu Leu Lys Glu Pro Gln Lys Val Gln Leu
 1 5 10
 <210> 456
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 456
 Leu Leu Ile Gly His Leu Glu Arg Val
 1 5
 25 <210> 457
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 457
 Ser Leu Leu Pro Gly Asn Leu Val Glu Lys Val
 1 5 10
 <210> 458
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 458
 Ser Leu Ile Asp Lys Leu Tyr Asn Ile
 1 5
 40 <210> 459
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 459
 45 Ala Leu Ile Thr Glu Val Val Arg Leu
 1 5
 <210> 460
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 460
 Ala Met Leu Glu Lys Asn Tyr Lys Leu
 1 5
 <210> 461
 55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 461
 Val Met Phe Arg Thr Pro Leu Ala Ser Val
 1 5 10
 60 <210> 462

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 462
5 Lys Leu Ala Lys Gln Pro Glu Thr Val
  1                      5
<210> 463
<211> 13
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 463
    Ser Leu Val Glu Ser His Leu Ser Asp Gln Leu Thr Leu
    1                      5                      10
<210> 464
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 464
    Ala Leu Asn Asp Cys Ile Tyr Ser Val
20 1                      5
    <210> 465
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 465
    Gln Leu Cys Asp Leu Asn Ala Glu Leu
    1                      5
<210> 466
<211> 9
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 466
    Val Leu Ile Ala Asn Leu Glu Lys Leu
    1                      5
35 <210> 467
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 467
40 Phe Leu Ala Lys Asp Phe Asn Phe Leu
    1                      5
<210> 468
<211> 11
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 468
    Tyr Leu Arg Ser Val Gly Asp Gly Glu Thr Val
    1                      5                      10
<210> 469
50 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 469
    Tyr Leu Ala Ser Asp Glu Ile Thr Thr Val
55 1                      5                      10
<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
60 <400> 470
    Met Leu Gln Asp Ser Ile His Val Val

```

```

1           5
<210> 471
<211> 10
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
   <400> 471
Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Lys Ile
1           5           10
<210> 472
10 <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 472
Lys Leu Leu Glu Val Ser Asp Asp Pro Gln Val
15 1           5           10
   <210> 473
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 473
Ala Met Ala Thr Glu Ser Ile Leu His Phe Ala
1           5           10
   <210> 474
   <211> 13
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 474
Tyr Leu Asp Pro Ala Leu Glu Leu Gly Pro Arg Asn Val
1           5           10
30 <210> 475
   <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 475
35 Leu Leu Leu Asn Glu Glu Ala Leu Ala Gln Ile
1           5           10
   <210> 476
   <211> 11
   <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
   <400> 476
Ala Leu Met Glu Arg Thr Gly Tyr Ser Met Val
1           5           10
   <210> 477
45 <211> 11
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 477
Ala Leu Leu Pro Ala Ser Gly Gln Ile Ala Leu
50 1           5           10
   <210> 478
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
55 <400> 478
Tyr Leu Leu His Glu Lys Leu Asn Leu
1           5
   <210> 479
   <211> 12
60 <212> PRT
   <213> Homo sapiens

```

```

<400> 479
Ser Leu Phe Gly Asn Ser Gly Ile Leu Glu Asn Val
1          5          10
5 <210> 480
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 480
10 Ala Leu Leu Glu Asp Ser Cys His Tyr Leu
   1          5          10
   <210> 481
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
15 <400> 481
   Gly Leu Ile Glu Asp Tyr Glu Ala Leu Leu
   1          5          10
   <210> 482
   <211> 10
20 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 482
   Ser Leu Ala Pro Ala Gly Ile Ala Asp Ala
   1          5          10
25 <210> 483
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 483
30 Ala Leu Thr Asp Ile Val Ser Gln Val
   1          5
   <210> 484
   <211> 9
   <212> PRT
35 <213> Homo sapiens

   <400> 484
   Ser Leu Ile Glu Lys Val Thr Gln Leu
   1          5
40 <210> 485
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 485
45 Asn Val Pro Asp Ser Phe Asn Glu Val
   1          5
   <210> 486
   <211> 9
   <212> PRT
50 <213> Homo sapiens
   <400> 486
   Ala Val Met Glu Ser Ile Gln Gly Val
   1          5
   <210> 487
55 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 487
   Leu Leu Ile Asn Ser Val Phe His Val
   1          5
60 <210> 488

```

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 488
5 Phe Leu Ala Glu Asp Pro Lys Val Thr Leu
  1                      5                      10
<210> 489
<211> 10
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 489
    Lys Met Trp Glu Glu Leu Pro Glu Val Val
    1                      5                      10
<210> 490
15 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 490
    Phe Leu Leu Gln His Val Gln Glu Leu
20 1                      5
    <210> 491
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
25 <400> 491
    Gly Leu Asn Asp Arg Ser Asp Ala Val
    1                      5
    <210> 492
    <211> 12
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 492
    Ser Leu Phe Asp Gly Phe Ala Asp Gly Leu Gly Val
    1                      5                      10
35 <210> 493
    <211> 13
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 493
40 Gly Leu Leu Gly Glu Lys Thr Gln Asp Leu Ile Gly Val
    1                      5                      10
    <210> 494
    <211> 9
    <212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 494
    Ala Leu Gln Pro Glu Pro Ile Lys Val
    1                      5
    <210> 495
50 <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 495
    Phe Ile Phe Ser Glu Lys Pro Val Phe Val
55 1                      5                      10
    <210> 496
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 496
    Phe Leu Val Glu Lys Gln Pro Pro Gln Val

```

```

1          5          10
<210> 497
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 497
  Gly Leu Leu Glu Lys Leu Thr Ala Ile
  1          5
  <210> 498
10 <211> 11
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 498
  Lys Leu Trp Thr Gly Gly Leu Asp Asn Thr Val
15 1          5          10
  <210> 499
  <211> 12
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 499
  Lys Ile Phe Asp Ile Asp Glu Ala Glu Glu Gly Val
  1          5          10
  <210> 500
  <211> 10
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 500
  Ser Leu Met Glu Asp Gln Val Leu Gln Leu
  1          5          10
30 <210> 501
  <211> 11
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 501
35 Leu Leu Asp Pro Asn Val Lys Ser Ile Phe Val
  1          5          10
  <210> 502
  <211> 9
  <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
  <400> 502
  Arg Leu Leu Ala Gln Val Pro Gly Leu
  1          5
  <210> 503
45 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 503
  Ser Leu Asn His Phe Thr His Ser Val
50 1          5
  <210> 504
  <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
55 <400> 504
  Gly Leu Ser Asp Gly Asn Pro Ser Leu
  1          5
  <210> 505
  <211> 11
60 <212> PRT
  <213> Homo sapiens

```

<400> 505
 Ser Leu Ala Pro Gly Asp Val Val Arg Gln Val
 1 5 10
 5 <210> 506
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 506
 10 Lys Leu Leu Gly Lys Val Glu Thr Ala
 1 5
 <210> 507
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 507
 Lys Leu Ile Asp Asp Gln Asp Ile Ser Ile Ser Leu
 1 5 10
 <210> 508
 20 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 508
 25 Ile Leu Ala Gln Glu Gln Leu Val Val Gly Val
 1 5 10
 <210> 509
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 509
 Phe Leu Phe Asp Thr Lys Pro Leu Ile Val
 1 5 10
 <210> 510
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 510
 Lys Leu Tyr Ser Val Val Ser Gln Leu
 1 5
 40 <210> 511
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 511
 45 Phe Leu Asp Pro Tyr Cys Ser Ala Ser Val
 1 5 10
 <210> 512
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 512
 Ser Leu Ser Glu Ile Val Pro Cys Leu
 1 5
 55 <210> 513
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 513
 60 Ser Leu Trp Pro Ser Pro Glu Gln Leu
 1 5

```

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 514
Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Gln Val
1 5
<210> 515
<211> 9
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 515
Leu Leu Gln Glu Leu Val Leu Phe Leu
1 5
15 <210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 516
20 Ala Val Gly Pro Ala Ser Ile Leu Lys Glu Val
1 5 10
<210> 517
<211> 11
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 517
Leu Leu Met Pro Ile Pro Glu Gly Leu Thr Leu
1 5 10
<210> 518
30 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 518
Lys Leu Asn Ala Glu Val Ala Cys Val
35 1 5
<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
40 <400> 519
Gly Leu Leu His Leu Thr Leu Leu Leu
1 5
<210> 520
<211> 10
45 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 520
Leu Ala Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu
1 5 10
50 <210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 521
55 Met Leu Leu Thr Lys Leu Pro Thr Ile
1 5
<210> 522
<211> 9
<212> PRT
60 <213> Homo sapiens
<400> 522

```

```

    Thr Leu Trp Tyr Arg Ser Pro Glu Val
    1                5
    <210> 523
    <211> 9
5    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 523
    Tyr Gln Ile Pro Arg Thr Phe Thr Leu
    1                5
10   <210> 524
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 524
15   Ala Leu Ile Glu Asn Leu Thr His Gln Ile
    1                5                10
    <210> 525
    <211> 12
    <212> PRT
20   <213> Homo sapiens
    <400> 525
    Val Leu Leu Glu Ala Gly Glu Gly Leu Val Thr Ile
    1                5                10
    <210> 526
25   <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 526
    Arg Leu Ala Glu Val Gly Gln Tyr Glu Gln Val
30   1                5                10
    <210> 527
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
35   <400> 527
    Phe Leu Leu Glu Pro Gly Asn Leu Glu Val
    1                5                10
    <210> 528
    <211> 11
40   <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 528
    Ser Val Ala Glu Gly Arg Ala Leu Met Ser Val
    1                5                10
45   <210> 529
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 529
50   Leu Leu Ala Asp Glu Leu Ile Thr Val
    1                5
    <210> 530
    <211> 11
    <212> PRT
55   <213> Homo sapiens
    <400> 530
    Val Met Tyr Ala Asp Ile Gly Gly Met Asp Ile
    1                5                10
    <210> 531
60   <211> 11
    <212> PRT

```

<213> Homo sapiens
 <400> 531
 Tyr Thr Leu Pro Ile Ala Ser Ser Ile Arg Leu
 1 5 10
 5 <210> 532
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 532
 10 Ala Leu Asn Asn Leu Leu His Ser Leu
 1 5
 <210> 533
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 533
 Arg Met Val Ala Glu Ile Gln Asn Val
 1 5
 <210> 534
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 534
 His Leu Ala Asn Ile Val Glu Arg Leu
 1 5
 25 <210> 535
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 535
 Lys Leu Ile Ala Gln Asn Leu Glu Leu
 1 5
 <210> 536
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 536
 Tyr Leu Val Glu Gly Arg Phe Ser Val
 1 5
 40 <210> 537
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 537
 45 Thr Leu Ala Pro Gly Glu Val Leu Arg Ser Val
 1 5 10
 <210> 538
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens
 <400> 538
 Leu Leu Leu Ala His Ile Ile Ala Leu
 1 5
 <210> 539
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 539
 Ala Leu Phe Asp Ala Gln Ala Gln Val
 1 5
 60 <210> 540

```

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 540
5 Ala Leu Ile Pro Glu Thr Thr Thr Leu Thr Val
  1                      5                      10
<210> 541
<211> 9
<212> PRT
10 <213> Homo sapiens
    <400> 541
    Ser Met Leu Glu Pro Val Pro Glu Leu
    1                      5
<210> 542
15 <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 542
    Arg Val Trp Asp Ile Ser Thr Val Ser Ser Val
    1                      5                      10
<210> 543
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
25 <400> 543
    Gly Leu Leu Pro Thr Pro Ile Thr Gln Gln Ala Ser Leu
    1                      5                      10
<210> 544
<211> 10
30 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 544
    Leu Leu Trp Asp Val Pro Ala Pro Ser Leu
    1                      5                      10
35 <210> 545
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 545
40 Leu Leu Ala Asp Leu Leu His Asn Val
    1                      5
<210> 546
<211> 10
<212> PRT
45 <213> Homo sapiens
    <400> 546
    Val Met Ile Ala Gly Lys Val Ala Val Val
    1                      5                      10
<210> 547
50 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 547
    Thr Leu Asp Ile Thr Pro His Thr Val
    1                      5
55 <210> 548
    <211> 11
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
60 <400> 548
    Ala Leu Trp Glu Asn Pro Glu Ser Gly Glu Leu

```

```

1          5          10
<210> 549
<211> 11
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 549
  Ala Met Leu Glu Asn Ala Ser Asp Ile Lys Leu
  1          5          10
  <210> 550
10 <211> 12
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 550
  Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val Asn Leu
15 1          5          10
  <210> 551
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
20 <400> 551
  Lys Leu Tyr Glu Ser Leu Leu Pro Phe Ala
  1          5          10
  <210> 552
  <211> 11
25 <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 552
  Gly Leu Leu Asp Leu Pro Phe Arg Val Gly Val
  1          5          10
30 <210> 553
  <211> 11
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 553
35 Ser Leu Leu Asn Gln Asp Leu His Trp Ser Leu
  1          5          10
  <210> 554
  <211> 11
  <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
  <400> 554
  Leu Leu Met Pro Ser Ser Glu Asp Leu Leu Leu
  1          5          10
  <210> 555
45 <211> 9
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
  <400> 555
  Tyr Val Leu Glu Gly Leu Lys Ser Val
50 1          5
  <210> 556
  <211> 10
  <212> PRT
  <213> Homo sapiens
55 <400> 556
  Phe Leu Thr Asp Leu Glu Asp Leu Thr Leu
  1          5          10
  <210> 557
  <211> 9
60 <212> PRT
  <213> Homo sapiens

```

<400> 557
 Lys Leu Tyr Asp Asp Met Ile Arg Leu
 1 5
 5 <210> 558
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 558
 Gly Leu Leu Glu Asn Ile Pro Arg Val
 10 1 5
 <210> 559
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 559
 Val Thr Val Pro Pro Gly Pro Ser Leu
 1 5
 20 <210> 560
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 560
 Ala Leu Trp Asp Ile Glu Thr Gly Gln Gln Thr Thr Thr
 25 1 5 10
 <210> 561
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 30 <400> 561
 Tyr Leu Gln Leu Thr Gln Ser Glu Leu
 1 5
 <210> 562
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 562
 Tyr Leu Glu Glu Leu Pro Glu Lys Leu Lys Leu
 1 5 10
 40 <210> 563
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 563
 45 Trp Leu Leu Pro Tyr Asn Gly Val Thr Val
 1 5 10
 <210> 564
 <211> 9
 50 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 564
 Thr Val Thr Asn Ala Val Val Thr Val
 1 5
 55 <210> 565
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 565
 60 Ala Leu Gln Glu Thr Pro Thr Ser Val
 1 5

```

<210> 566
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 566
Val Ile Ala Asp Gly Gly Ile Gln Asn Val
1 5 10
<210> 567
<211> 11
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 567
Ser Leu Leu Pro Leu Asp Asp Ile Val Arg Val
1 5 10
15 <210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 568
20 Thr Leu Tyr Asp Ile Ala His Thr Pro Gly Val
1 5 10
<210> 569
<211> 9
25 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 569
Lys Leu Val Asp Arg Thr Trp Thr Leu
1 5
30 <210> 570
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 570
35 Ala Leu Ala Asn Gln Ile Pro Thr Val
1 5
<210> 571
<211> 9
<212> PRT
40 <213> Homo sapiens
<400> 571
Leu Leu Leu Thr Thr Ile Pro Gln Ile
1 5
<210> 572
<211> 12
45 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 572
Ala Leu Ala Asp Leu Ile Glu Lys Glu Leu Ser Val
50 1 5 10
<210> 573
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
55 <400> 573
Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val
1 5 10
<210> 574
<211> 10
60 <212> PRT
<213> Homo sapiens

```

<400> 574
 Tyr Leu Leu Gln Glu Pro Pro Arg Thr Val
 1 5 10
 <210> 575
 5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 575
 10 Tyr Leu Ile Ser Gln Val Glu Gly His Gln Val
 1 5 10
 <210> 576
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 576
 Ile Leu Leu Asn Asn Ser Gly Gln Ile Lys Leu
 1 5 10
 <210> 577
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 577
 Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu
 1 5 10
 25 <210> 578
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 578
 30 Phe Leu Asp Pro Gly Gly Pro Met Met Lys Leu
 1 5 10
 <210> 579
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens
 <400> 579
 Asn Leu Met Glu Met Val Ala Gln Leu
 1 5
 40 <210> 580
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 580
 Leu Leu Met Glu Asn Ala Glu Arg Val
 45 1 5
 <210> 581
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 581
 Arg Leu Trp Asn Glu Thr Val Glu Leu
 1 5
 <210> 582
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 582
 Thr Leu Cys Asp Val Ile Leu Met Val
 1 5
 60 <210> 583
 <211> 11

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 583
Ile Leu Ala Asn Asp Gly Val Leu Leu Ala Ala
5 1 5 10
<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 584
Ala Leu Ala Glu Val Ala Ala Met Glu Asn Val
1 5 10
<210> 585
<211> 12
15 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 585
Ala Leu Trp Asp Leu Ala Ala Asp Lys Gln Thr Leu
1 5 10
20 <210> 586
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 586
25 Lys Leu Lys Pro Gly Asp Leu Val Gly Val
1 5 10
<210> 587
<211> 9
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<400> 587
Val Met Asn Asp Arg Leu Tyr Ala Ile
1 5
<210> 588
35 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 588
Ser Leu Leu Pro Leu Ser His Leu Val
40 1 5
<210> 589
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
45 <400> 589
Lys Leu Tyr Pro Gln Leu Pro Ala Glu Ile
1 5 10
<210> 590
<211> 9
50 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 590
Ser Leu Ile Glu Lys Leu Trp Gln Thr
1 5
55 <210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 591
60 Ser Met Ala Glu Leu Asp Ile Lys Leu
1 5

```

```

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
5 <400> 592
Arg Leu Leu Ser Ala Ala Glu Asn Phe Leu
1 5 10
<210> 593
<211> 10
10 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 593
Gly Leu Pro Arg Phe Gly Ile Glu Met Val
1 5 10
15 <210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 594
20 Ile Met Leu Lys Gly Asp Asn Ile Thr Leu
1 5 10
<210> 595
<211> 9
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens
<400> 595
Val Leu Leu Ser Ile Tyr Pro Arg Val
1 5
<210> 596
30 <211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 596
Ala Leu Leu Asp Gln Thr Lys Thr Leu Ala Glu Ser Ala Leu
35 1 5 10
<210> 597
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
40 <400> 597
Lys Leu Leu Glu Gly Gln Val Ile Gln Leu
1 5 10
<210> 598
<211> 9
45 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 598
Phe Leu Phe Pro His Ser Val Leu Val
1 5
50 <210> 599
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 599
55 Tyr Leu Leu Asn Asp Ala Ser Leu Ile Ser Val
1 5 10
<210> 600
<211> 11
<212> PRT
60 <213> Homo sapiens
<400> 600

```

Ala Leu Ala Ala Pro Asp Ile Val Pro Ala Leu
1 5 10
<210> 601
<211> 9
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 601
Ser Ala Phe Pro Phe Pro Val Thr Val
10 1 5
<210> 602
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 602
Tyr Leu Leu Glu Gln Ile Lys Leu Ile Glu Val
1 5 10
<210> 603
<211> 11
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 603
Phe Leu Ile Glu Pro Glu His Val Asn Thr Val
1 5 10
25 <210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 604
30 Ser Ile Leu Asp Arg Asp Asp Ile Phe Val
1 5 10
<210> 605
<211> 9
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 605
Lys Leu Tyr Glu Ala Val Pro Gln Leu
1 5
40 <210> 606
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 606
Ala Leu Trp Glu Thr Glu Val Tyr Ile
45 1 5
<210> 607
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
50 <400> 607
Arg Leu Tyr Ser Gly Ile Ser Gly Leu Glu Leu
1 5 10
<210> 608
<211> 9
55 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 608
Ser Leu Leu Ser Val Ser His Ala Leu
1 5
60 <210> 609
<211> 9

```

<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 609
Ala Leu Trp Lys Gln Leu Leu Glu Leu
5 1 5
<210> 610
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
10 <400> 610
Leu Leu Ala Pro Thr Pro Tyr Ile Ile Gly Val
1 5 10
<210> 611
<211> 10
15 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 611
Tyr Leu Leu Asp Asp Gly Thr Leu Val Val
1 5 10
20 <210> 612
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 612
25 Tyr Leu Tyr Asn Glu Gly Leu Ser Val
1 5
<210> 613
<211> 11
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens
<400> 613
Arg Leu Leu Pro Pro Gly Ala Val Val Ala Val
1 5 10
<210> 614
35 <211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 614
Leu Leu Leu Pro Asp Gln Pro Pro Tyr His Leu
40 1 5 10
<210> 615
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
45 <400> 615
Val Leu Pro Pro Asp Thr Asp Pro Ala
1 5
<210> 616
50 <211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 616
Val Leu Ile Asp Glu Val Glu Ser Leu
55 1 5
<210> 617
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens
60 <400> 617
Ala Leu Met Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val

```

```

1          5          10
<210> 618
<211> 12
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
  <400> 618
Val Leu Phe Asp Ser Glu Ser Ile Gly Ile Tyr Val
1          5          10
<210> 619
10 <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 619
Ala Leu Gln Asp Arg Val Pro Leu Ala
15 1          5
   <210> 620
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 620
Lys Leu Leu Asn Lys Ile Tyr Glu Ala
1          5
   <210> 621
   <211> 10
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 621
Val Leu Met Asp Arg Leu Pro Ser Leu Leu
1          5          10
30 <210> 622
   <211> 13
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 622
35 Arg Leu Leu Gly Glu Glu Val Val Arg Val Leu Gln Ala
1          5          10
   <210> 623
   <211> 9
   <212> PRT
40 <213> Homo sapiens
   <400> 623
Tyr Leu Val Glu Asp Ile Gln His Ile
1          5
   <210> 624
45 <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 624
Phe Leu Gln Glu Glu Pro Gly Gln Leu Leu
50 1          5          10
   <210> 625
   <211> 11
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 625
Val Val Leu Glu Gly Ala Ser Leu Glu Thr Val
1          5          10
   <210> 626
60 <211> 9
   <212> PRT

```

<213> Homo sapiens
 <400> 626

 5 Leu Leu Met Ala Thr Ile Leu His Leu
 1 5

 <210> 627
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 627
 Lys Leu Leu Glu Thr Glu Leu Leu Gln Glu Ile
 1 5 10

 15 <210> 628
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 628
 Lys Leu Trp Glu Phe Phe Gln Val Asp Val
 20 1 5 10

 <210> 629
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 629
 His Leu Leu Asn Glu Ser Pro Met Leu
 1 5

 <210> 630
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 630
 Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu
 1 5

 35 <210> 631
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 631
 40 Phe Leu Asp Val Phe Leu Pro Arg Val
 1 5

 <210> 632
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 632
 Tyr Leu Ile Pro Asp Ile Asp Leu Lys Leu
 1 5 10

 <210> 633
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 633
 Ala Leu Ser Arg Val Ser Val Asn Val
 55 1 5

 <210> 634
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 634
 Val Val Ala Glu Phe Val Pro Leu Ile

```

1          5
<210> 635
<211> 9
<212> PRT
5 <213> Homo sapiens
   <400> 635
   Ser Leu Asp Ser Thr Leu His Ala Val
   1          5
10 <210> 636
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 636
   Leu Leu Thr Glu Ile Arg Ala Val Val
15 1          5
   <210> 637
   <211> 10
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
20 <400> 637
   Ser Ile Tyr Gly Gly Phe Leu Leu Gly Val
   1          5          10
   <210> 638
   <211> 9
25 <212> PRT
   <213> Homo sapiens

   <400> 638
   Lys Leu Ile Gln Glu Ser Pro Thr Val
30 1          5
   <210> 639
   <211> 9
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
35 <400> 639
   Ser Leu Phe Gln Asn Cys Phe Glu Leu
   1          5
   <210> 640
   <211> 10
40 <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 640
   Tyr Leu Phe Ser Glu Ala Leu Asn Ala Ala
   1          5          10
45 <210> 641
   <211> 12
   <212> PRT
   <213> Homo sapiens
   <400> 641
50 Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr Leu
   1          5          10
   <210> 642
   <211> 10
   <212> PRT
55 <213> Homo sapiens
   <400> 642
   Phe Leu His Asp Ile Ser Asp Val Gln Leu
   1          5          10
   <210> 643
60 <211> 10
   <212> PRT

```

```

    <213> Homo sapiens
    <400> 643
Ala Leu Phe Pro His Leu Leu Gln Pro Val
1          5          10
5  <210> 644
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 644
10 Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val
    1          5
    <210> 645
    <211> 9
    <212> PRT
15 <213> Homo sapiens
    <400> 645
Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val
1          5
    <210> 646
20 <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 646
Ile Leu Ser Pro Thr Val Val Ser Ile
25 1          5
    <210> 647
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
30 <400> 647
Ser Leu Gly Leu Phe Leu Ala Gln Val
1          5
    <210> 648
    <211> 9
35 <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 648
Leu Leu Trp Gly Asn Ala Ile Phe Leu
1          5
40 <210> 649
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 649
45 Ala Leu Ala Phe Lys Leu Asp Glu Val
    1          5
    <210> 650
    <211> 10
    <212> PRT
50 <213> Homo sapiens
    <400> 650
Ala Ile Met Gly Phe Ile Gly Phe Phe Val
1          5          10
55 <210> 651
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 651
Ile Leu Gln Asp Arg Leu Asn Gln Val
60 1          5
    <210> 652

```

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5  <400> 652
    Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Val
    1                               5
    <210> 653
    <211> 9
10  <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 653
    Thr Leu Ile Ser Arg Leu Pro Ala Val
    1                               5
15  <210> 654
    <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 654
20  Lys Ile Leu Glu Asp Val Val Gly Val
    1                               5
    <210> 655
    <211> 11
    <212> PRT
25  <213> Homo sapiens
    <400> 655
    Ala Leu Met Asp Lys Glu Gly Leu Thr Ala Leu
    1                               5                               10
    <210> 656
30  <211> 9
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 656
    Lys Leu Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Ile
35  1                               5
    <210> 657
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
40  <400> 657
    Ser Leu Ala Glu Arg Leu Phe Phe Gln Val
    1                               5                               10
    <210> 658
    <211> 9
45  <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 658
    Leu Leu Gln Asp Arg Leu Val Ser Val
    1                               5
50  <210> 659
    <211> 10
    <212> PRT
    <213> Homo sapiens
    <400> 659
55  Ile Leu Phe Pro Asp Ile Ile Ala Arg Ala
    1                               5                               10
    <210> 660
    <211> 9
    <212> PRT
60  <213> Homo sapiens
    <400> 660

```

```

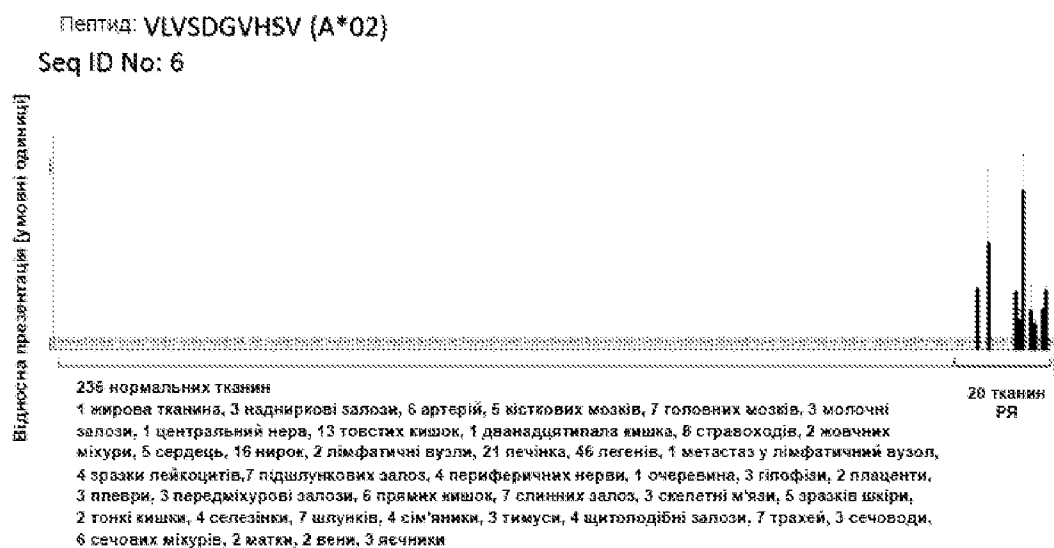
Ala Ile Leu Asp Thr Leu Tyr Glu Val
1          5
<210> 661
<211> 9
5 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 661
Ser Leu Ile Asp Ala Asp Pro Tyr Leu
1          5
10
<210> 662
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
15 <400> 662
Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1          5
<210> 663
<211> 9
20 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 663
Lys Ile Gln Glu Met Gln His Phe Leu
1          5
25 <210> 664
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 664
30 Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1          5          10
<210> 665
<211> 9
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens
<400> 665
Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1          5
40

```

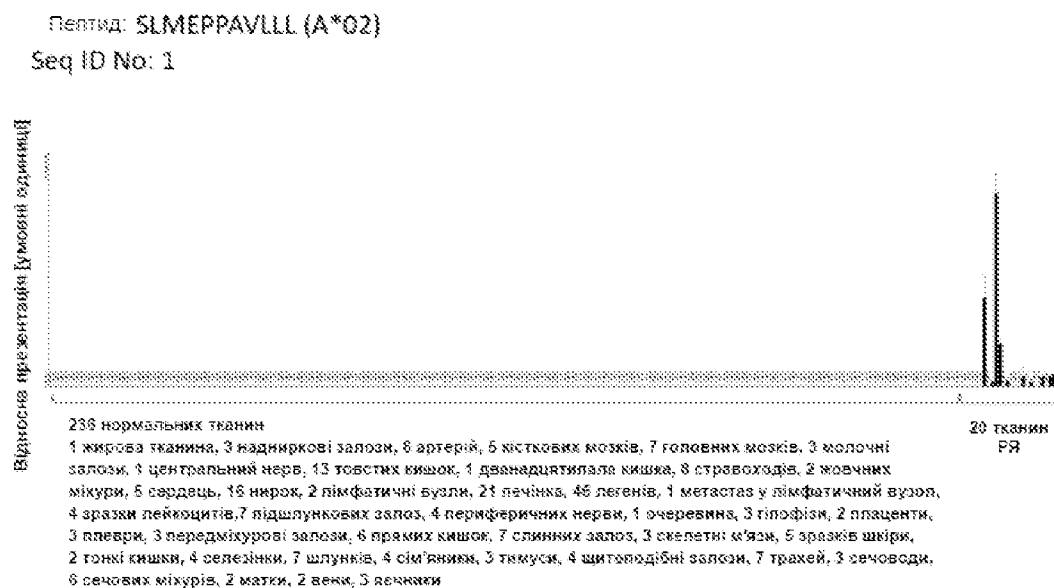
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Пептид для лікування та/або діагностики раку, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 11, де згаданий пептид має загальну довжину до 16 амінокислот.
2. Пептид за п. 1, де згаданий пептид складається з амінокислотної послідовності відповідно до SEQ ID NO: 11.
3. Пептид за п. 2, де згаданий пептид зв'язаний з HLA або молекулою МНС.
- 10 4. Пептид за будь-яким із пп. 1-3, де згаданий пептид є модифікованим та/або містить непептидні зв'язки.
5. Пептид за будь-яким із пп. 1-4, де згаданий пептид є частиною злитого білка, який містить N-термінальні амінокислоти антигенасоційованого інваріантного ланцюга (Ii) HLA-DR.
- 15 6. Т-клітинний рецептор (ТКР) для лікування та/або діагностики раку, розчинний або зв'язаний з мембраною, що реагує з лігандом HLA, де згаданий ліганд являє собою пептид, що складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 11, який зв'язаний з HLA або молекулою МНС.
7. ТКР за п. 6, де згаданий Т-клітинний рецептор несе додаткову ефекторну функцію імуностимулюючого домену або токсину.
8. Нуклеїнова кислота, що кодує згаданий пептид за будь-яким із пп. 1-5.
- 20 9. Клітина-хазяїн, що містить пептид за будь-яким з пп. 1-5 або нуклеїнову кислоту за п. 8.
10. Клітина-хазяїн за п. 9, де згадана клітина-хазяїн є антигенпрезентуючою клітиною або дендритною клітиною.
11. Спосіб отримання пептиду за будь-яким із пп. 1-5, де спосіб включає культивування клітини-хазяїна за п. 9 або 10, яка презентує згаданий пептид за будь-яким з пп. 1-5 або яка експресує нуклеїнову кислоту за п. 8, і виділення згаданого пептиду з клітини-хазяїна або її культурального середовища.
- 25 12. Активована Т-клітина, одержана способом, що включає контактування Т-клітин *in vitro* з навантаженими антигенами молекулами МНС людини I або II класу, що експресуються на поверхні відповідної антигенпрезентуючої клітини, протягом періоду часу, достатнього для активації згаданих Т-клітин шляхом набуття ними специфічності до антигену, в якому згаданий антиген являє собою пептид відповідно до п. 1 або 2, який селективно розпізнає клітину, яка презентує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, як викладено в п. 1 або 5.
- 30 13. Застосування пептиду за будь-яким із пп. 1-5, ТКР за п. 6 або 7, нуклеїнової кислоти за п. 8, клітини за п. 9 або 10 або активованого Т-лімфоцита за п. 12 в діагностиці та/або лікуванні раку або для виробництва лікарського засобу проти раку.
- 35 14. Застосування за п. 13, де згадана хвороба на рак вибрана з групи, що включає рак яєчника, недрібноклітинний рак легенів, дрібноклітинний рак легенів, рак нирки, рак головного мозку, рак товстої або прямої кишки, рак шлунка, рак печінки, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, лейкоз, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля, меланому, рак стравоходу,
- 40 рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків і інші пухлини, які виявляють надмірну експресію білка, з якого отриманий пептид, що містить послідовність SEQ ID NO: 11.
15. Комплект для лікування та/або діагностики раку, що містить:
 - а) контейнер, що містить фармацевтичну композицію, яка містить пептид за будь-яким з пп. 1-5, ТКР за п. 6 або 7, нуклеїнову кислоту за п. 8, клітину за п. 9 або 10 або активований Т-лімфоцит за п. 12, у розчині або у ліофілізованій формі; та
 - б) другий контейнер, що містить розріджувач або розчин для відновлення ліофілізованої лікарської форми.
- 50 16. Фармацевтична композиція для лікування та/або діагностики раку, що містить принаймні один активний інгредієнт, вибраний з групи, що складається з:
 - а) пептиду за будь-яким з пп. 1-4;
 - б) Т-клітинного рецептора, що реагує з пептидом та/або комплексом пептид-МНС за а);
 - в) злитого білка, що містить пептид за а) і від 1 до 80 N-термінальних амінокислот HLA-DR антигенасоційованого інваріантного ланцюга (Ii);
 - 55 г) нуклеїнової кислоти, що кодує будь-який із інгредієнтів а) або в),
 - д) клітини-хазяїна, що містить нуклеїнову кислоту за г),
 - е) активованого Т-лімфоцита, отриманого згідно зі способом, що включає контактування Т-клітин *in vitro* з пептидом за а), що експресується на поверхні відповідної антигенпрезентуючої клітини, протягом періоду часу, достатнього для активації згаданої Т-клітини шляхом набуття

нею специфічності до антигену, а також спосіб перенесення цих активованих Т-клітин в організми аутологічних або інших пацієнтів;
 е) кон'югованого або міченого пептиду або каркаса за будь-яким із пунктів від а) до д) і фармацевтично прийнятному носія.

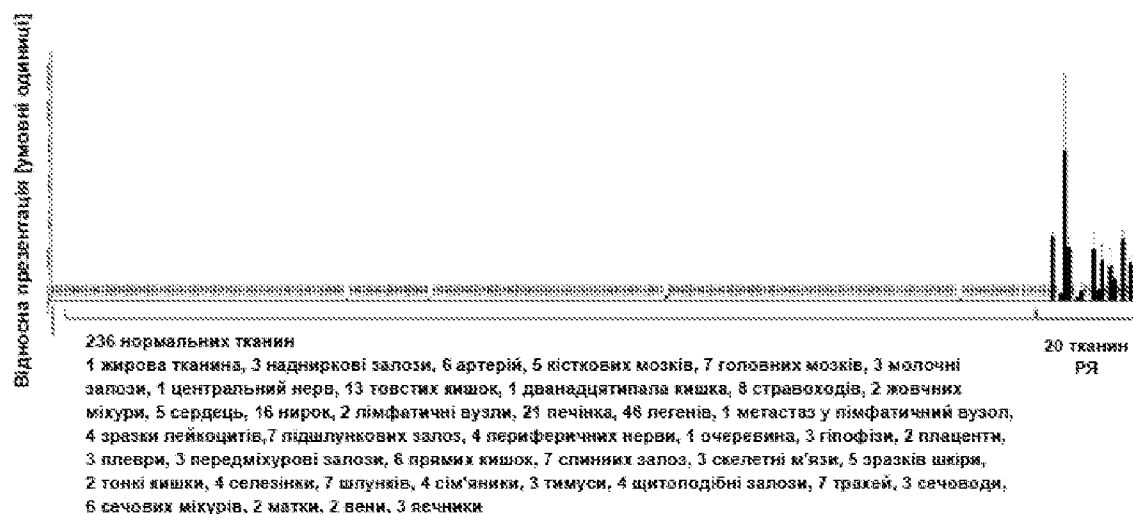


Фіг. 1А



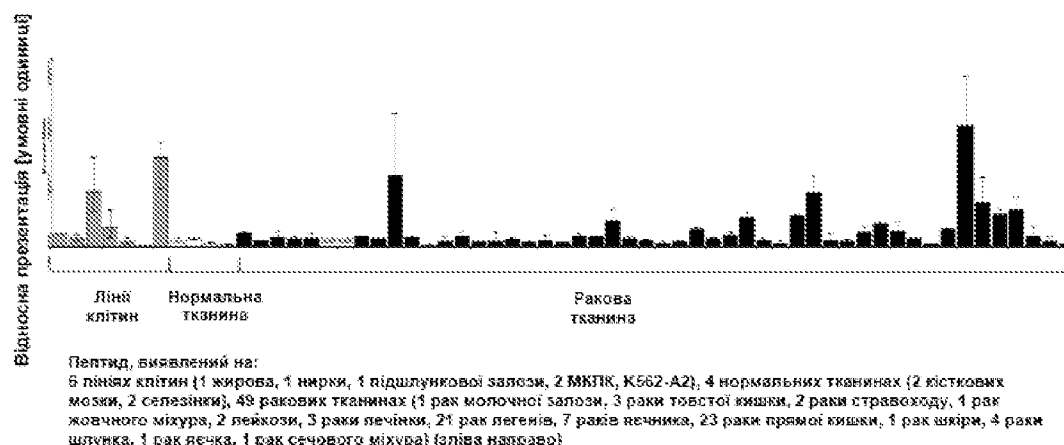
Фіг. 1В

Пептид: ALLPLSPYL (A*02)
Seq ID No: 427



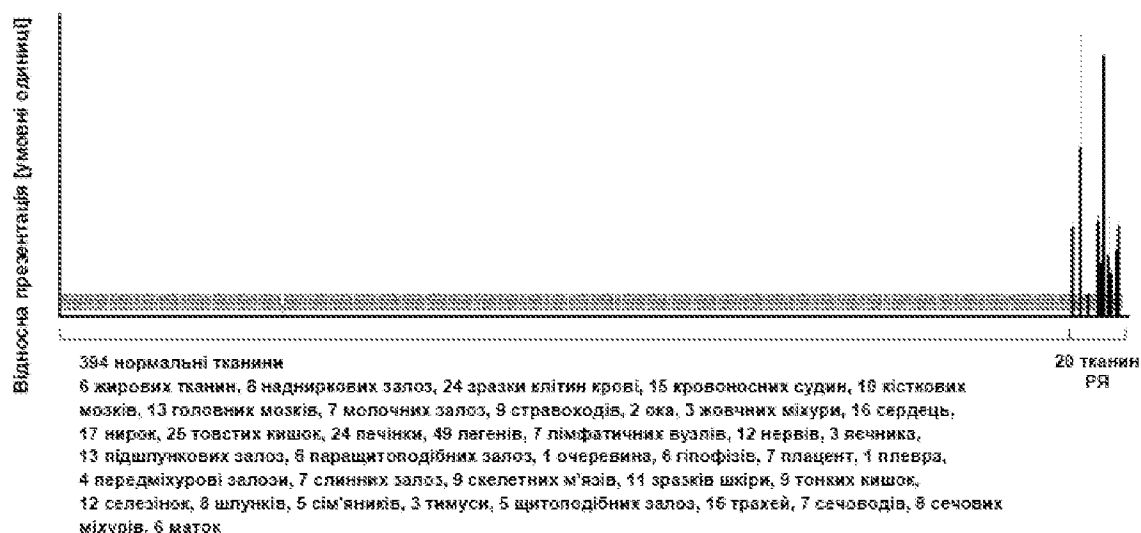
Фіг. 1С

Пептид: FLDTLKDLI (A*02)
Seq ID No: 58



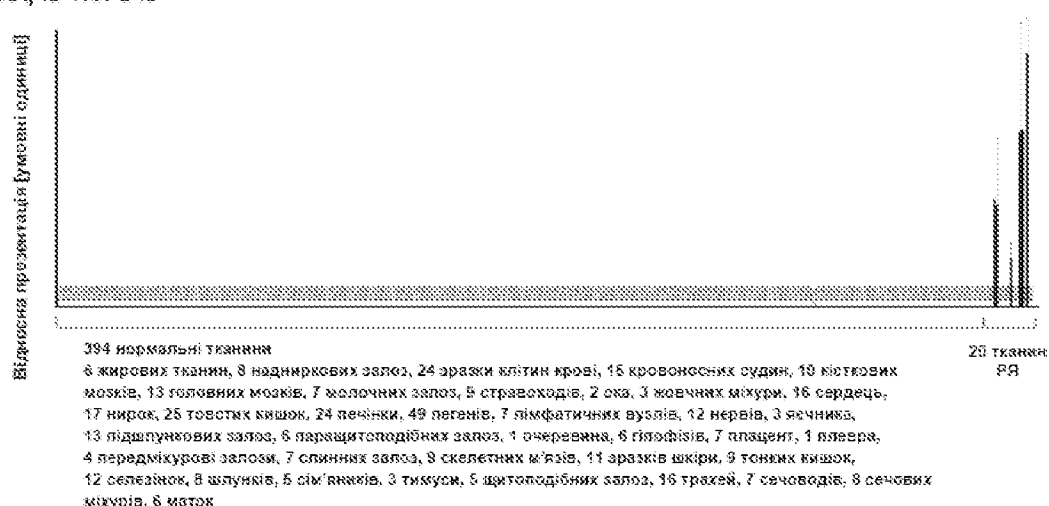
Фіг. 1D

Пептид: VLVSDGVHSV (A*02)
Seq ID No: 6



Фіг. 1Е

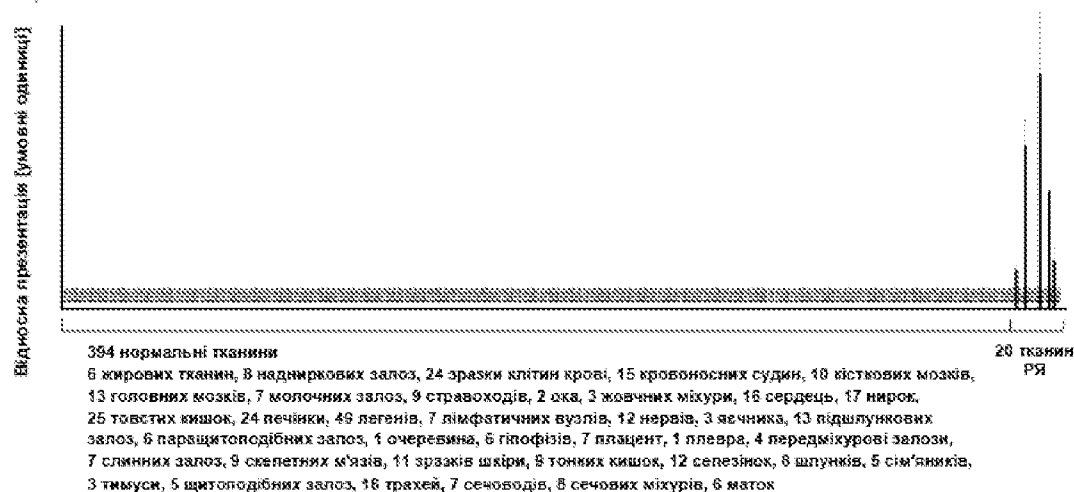
Пептид: LLLDITPEI (A*02)
Seq ID No: 143



Фіг. 1F

Пептид: RLWEEGEELEL (A*02)

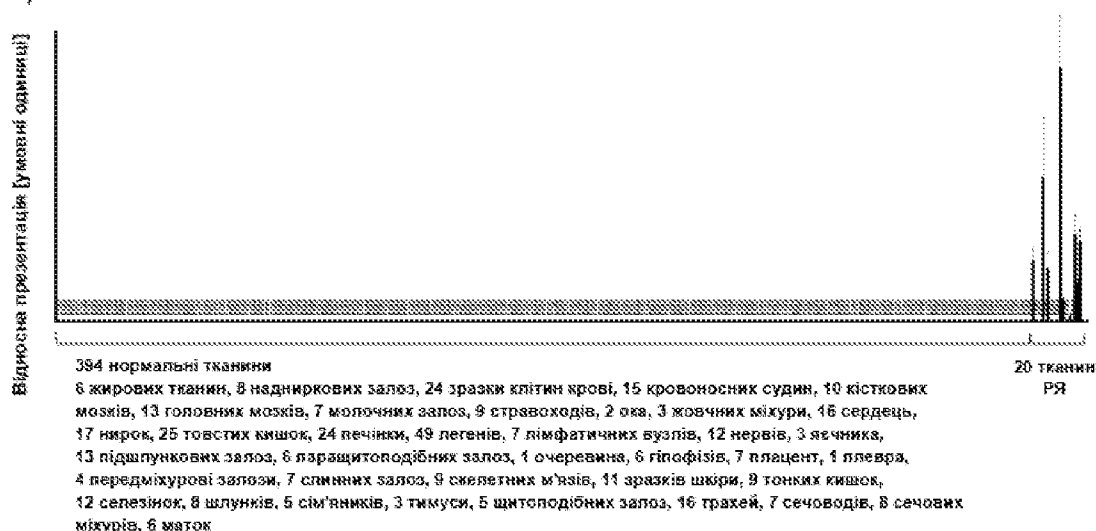
Seq ID No: 150



Фіг. 1G

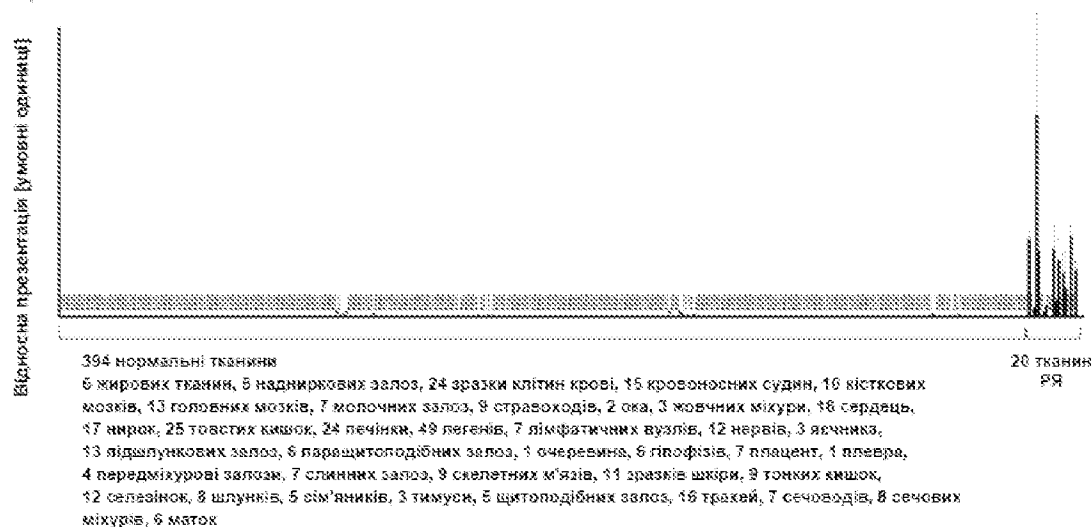
Пептид: SLNDEVPEV (A*02)

Seq ID No: 157



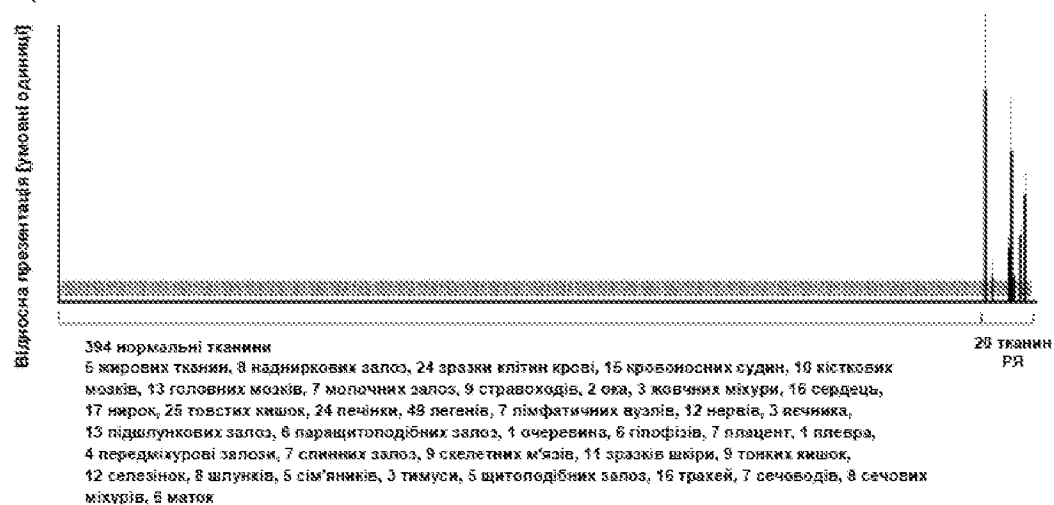
Фіг. 1H

Пептид: ALLPLSPYL (A*02)
Seq ID No: 427



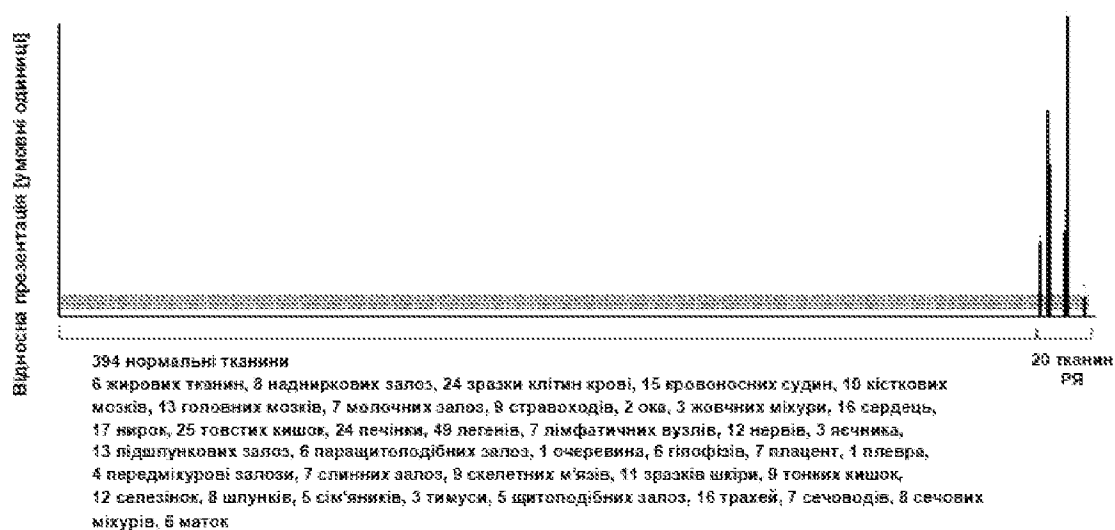
Фіг.1I

Пептид: GLLRDEALAEV (A*02)
Seq ID No: 444



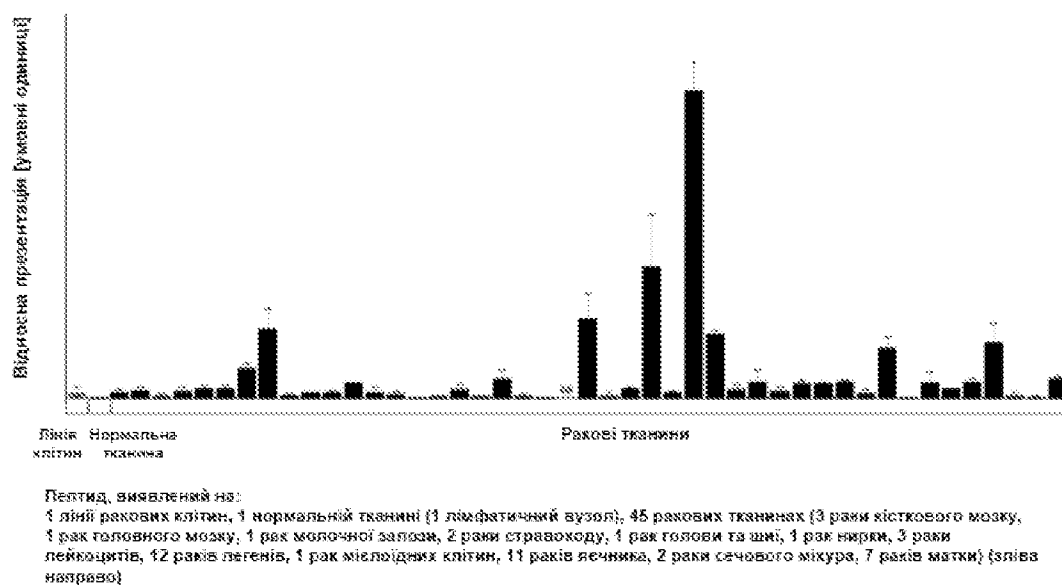
Фіг. 1J

Пептид: KLAEGLDIQL (A*02)
Seq ID No: 449



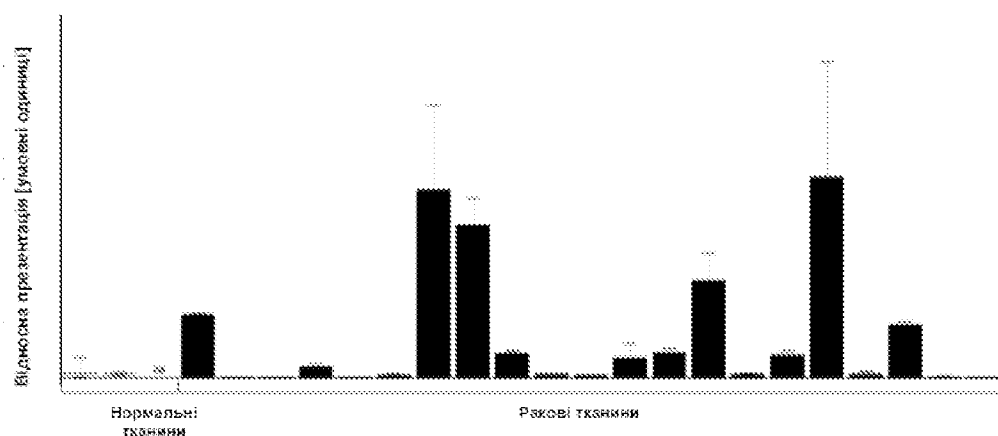
Фіг. 1K

Пептид: SLMEPPAVLLL (A*02)
Seq ID No: 1



Фіг. 1L

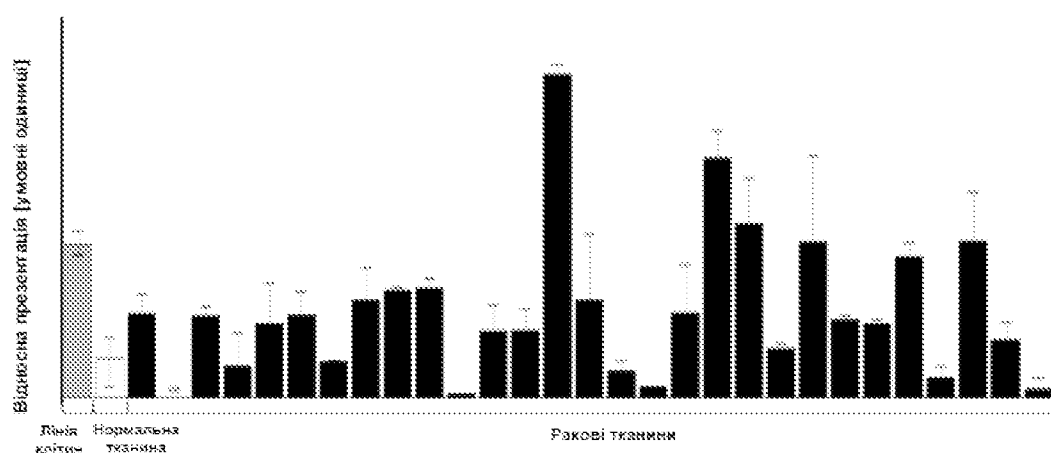
Пептид: KIFEMLEGV (A*02)
Seq ID No: 11



Пептид, виявлений на:
3 нормальних тканинах (1 головний мозок, 1 легень, 1 речовид), 21 раковій тканині (1 рак жовчних протоків, 1 рак стравоходу, 1 рак печінки, 10 раків легень, 1 рак лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки матки (зліва направо))

Фіг. 1M

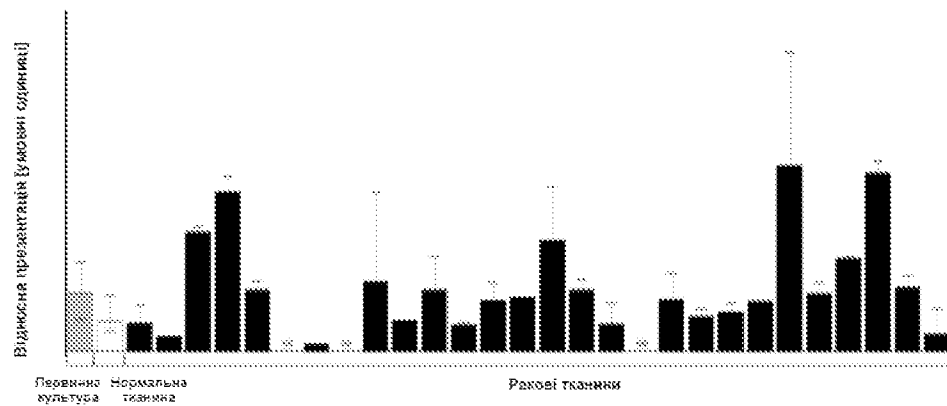
Пептид: KLDDLTQDLTV (A*02)
Seq ID No: 32



Пептид, виявлений на:
1 лійні клітин, 1 нормальній тканині (1 печінка), 28 ракових тканинах (2 раки жовчних протоків, 1 рак стравоходу, 2 раки голови та шиї, 4 раки печінки, 4 раки легень, 3 раки лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1N

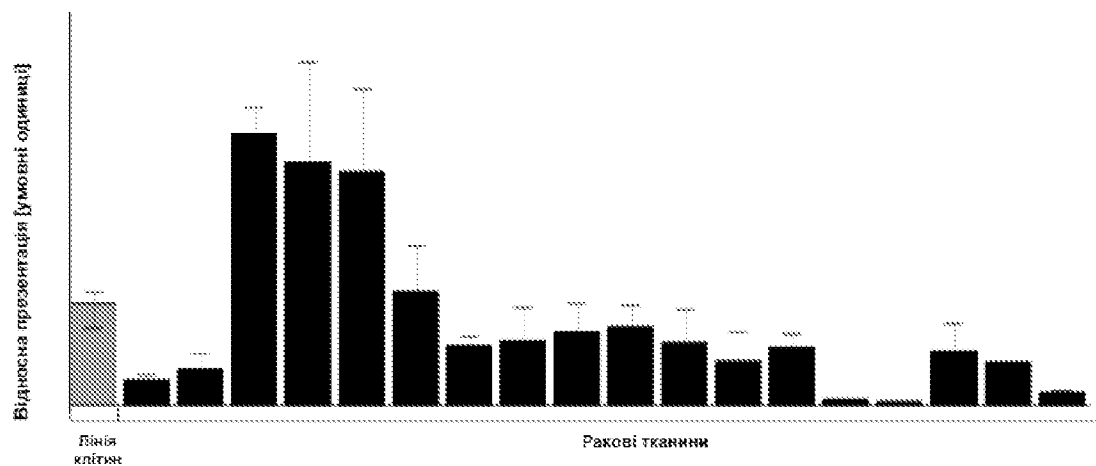
Пептид: FLLEDDIHVS (A*02)
Seq ID No: 39



Пептид, виявлений на:
1 первинній культурі, 1 нормальній тканині (1 трахея), 28 ракових тканинах (2 раки молочної залози, 1 рак голови та шиї, 4 раки лейкоцитів, 5 раків легень, 6 раків лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 2 раки печінки, 1 рак прямої кишки, 3 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 10

Пептид: SLLEQGKEPWMV (A*02)
Seq ID No: 54

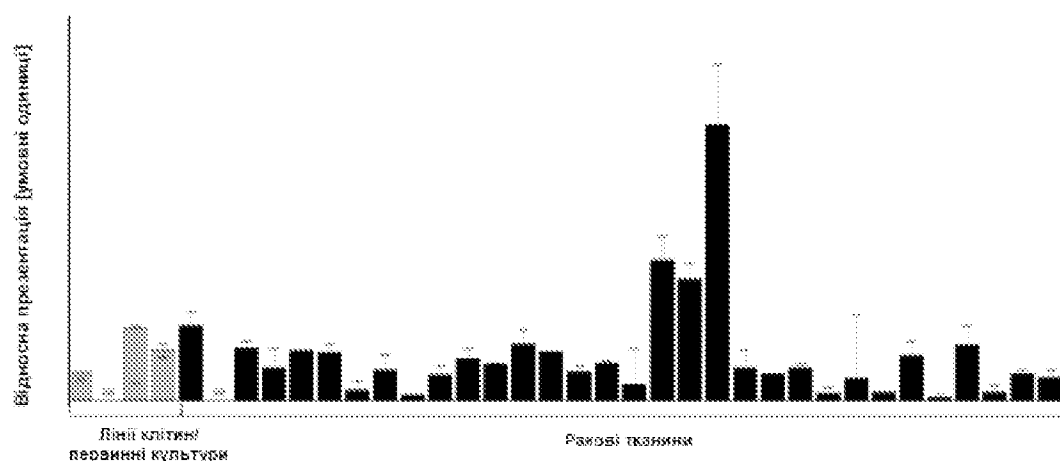


Пептид, виявлений на:
1 ліній клітин, 18 ракових тканинах (2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак жовчного міхура, 1 рак лейкоцитів, 2 раки печінки, 7 раків легень, 1 рак лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 1 рак сечового міхура) (зліва направо)

Фіг. 1P

Пептид: TLAELQPPVQL (A*02)

Seq ID No: 57



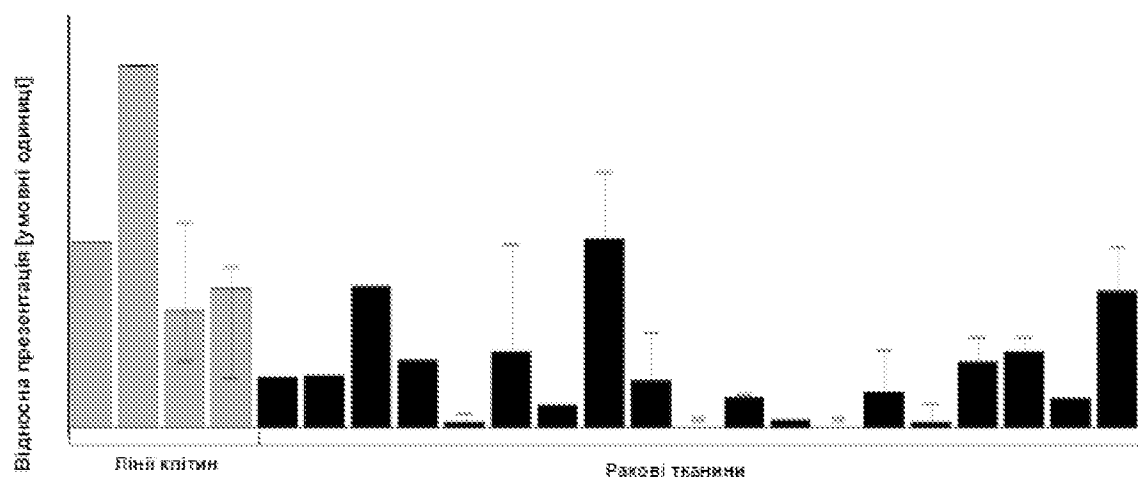
Пептид, виявлений на:

4 лініях клітин і первинних культурах, 32 ракових тканинах (1 рак жовчних протоків, 1 рак головного мозку, 2 раки стравоходу, 3 раки голови та шиї, 2 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 9 раків легень, 4 раки лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1Q

Пептид: ILVEADGAWVV (A*02)

SEQ ID NO: 77

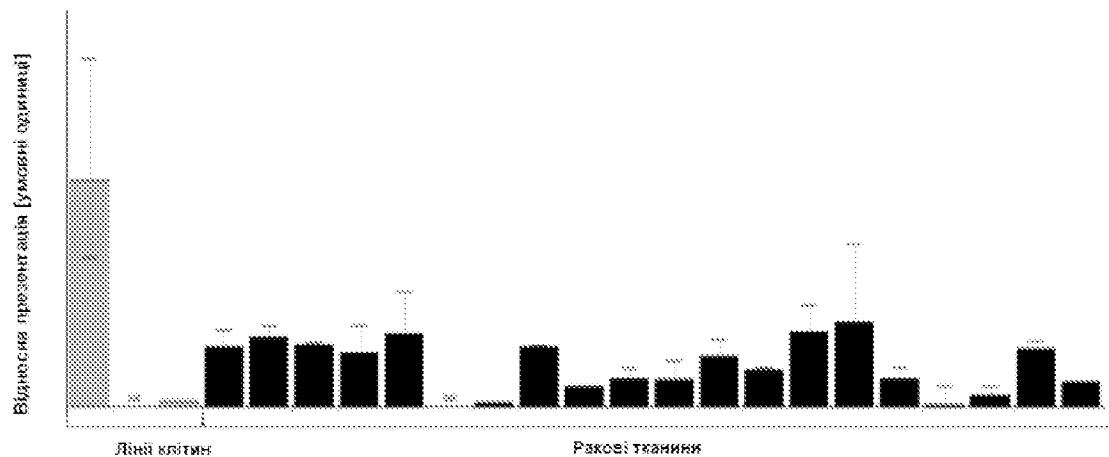


Пептид, виявлений на:

4 лініях клітин, 12 ракових тканинах (2 раки головного мозку, 1 рак товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 4 раки легень, 3 раки лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 1 рак шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1R

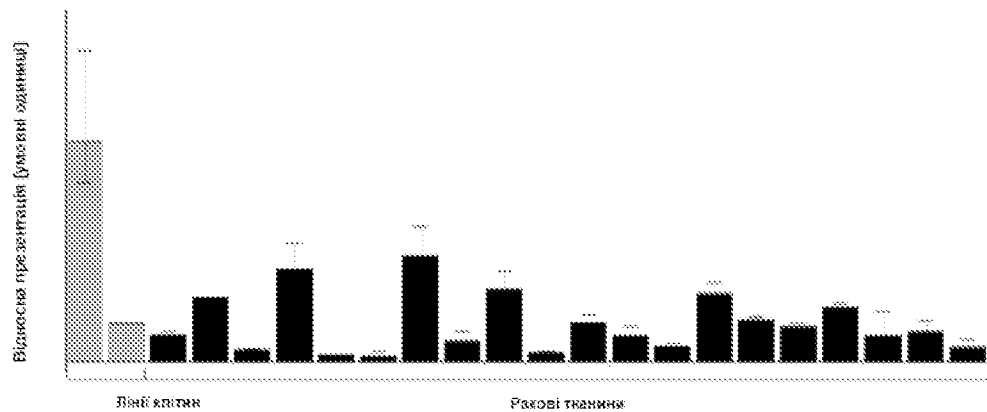
Пептид: ALNPEIVSV (A*02)
SEQ ID NO: 148



Пептид, виявлений на:
3 ліній клітин, 29 ракових тканинах (1 рак стравоходу, 2 раки голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 5 раків легень, 3 раки лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 2 раки шкіри, 4 раки сечового міхура) (зліва направо)

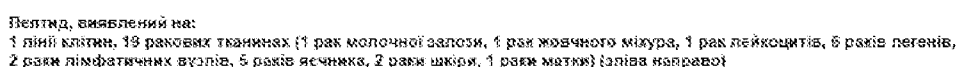
Фіг. 1S

Пептид: YLNHLEPPV (A*02)
SEQ ID NO: 166

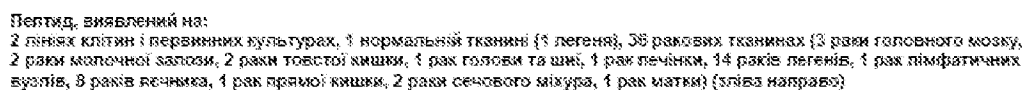


Пептид, виявлений на:
2 ліній клітин, 26 ракових тканинах (3 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак стравоходу, 3 раки лейкоцитів, 2 раки печінки, 4 раки легень, 2 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 3 раки яєчника) (зліва направо)

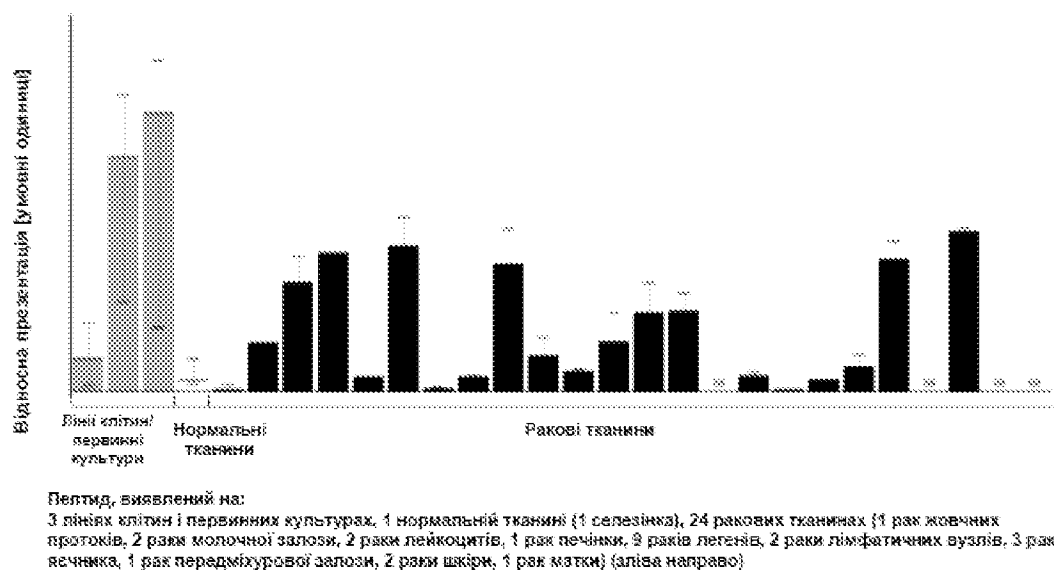
Фіг. 1T



— — — — —

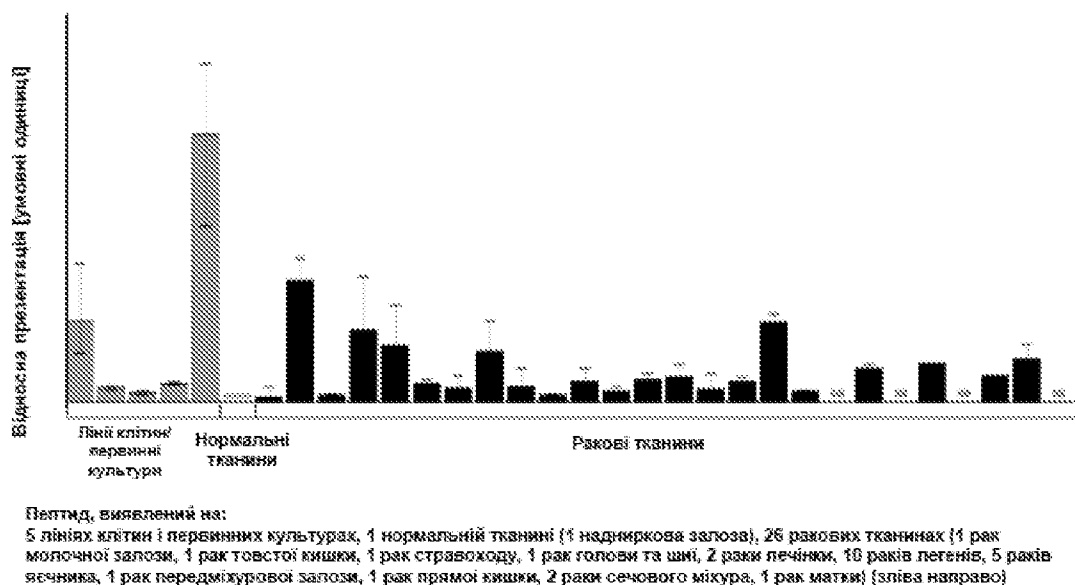


Пептид: FLEPNQYVDV (A*02)
SEQ ID NO: 248



Фіг. 1W

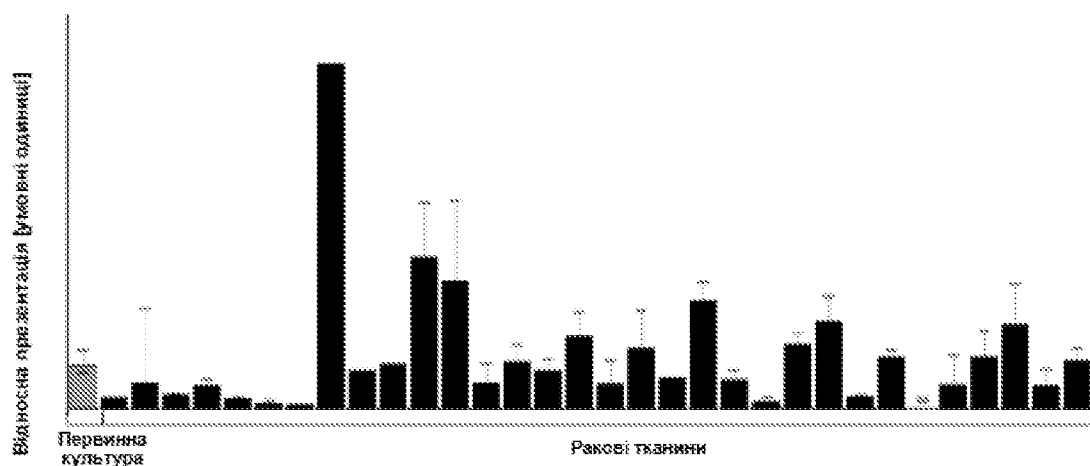
Пептид: ALLENPKMEL (A*02)
SEQ ID NO: 441



Фіг. 1X

Пептид: SLVESHLSQQLTL (A*02)

SEO ID NO: 453



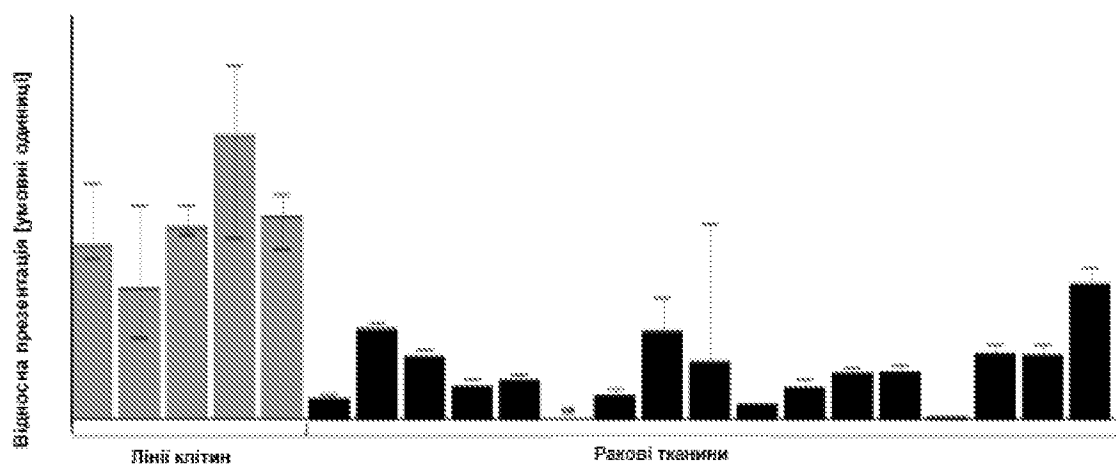
Пептид, выделенный из:

1 первинний культурі, 32 ракових тканинах (1 рак жовчаних протоків, 2 раки головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки голови та шиї, 3 раки лейкіоцитів, 1 рак печінки, 8 раків легень, 3 раки лімфатичних вузлів, 5 раків яєчника, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Fig. 1Y

Пептид: VLIANLEKL (A*02)

SEQ ID NO: 466

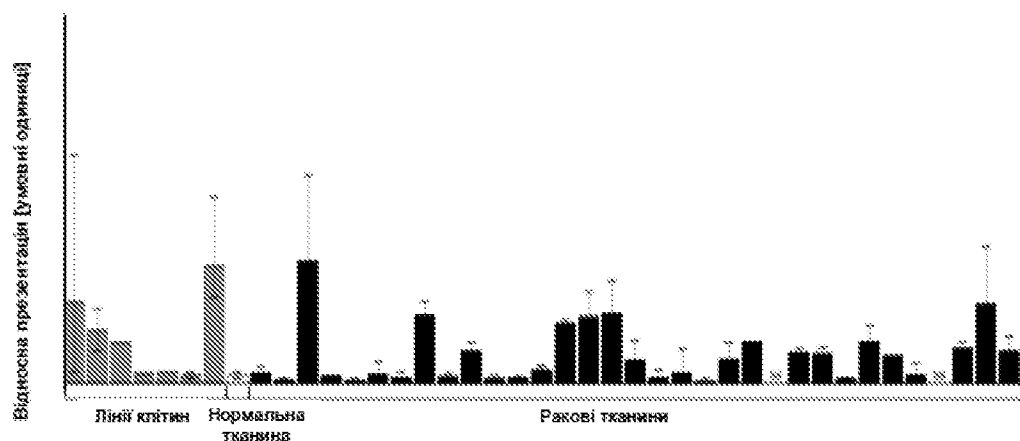


Пептид, выделенный из:

6 лінійка клітин, 17 ракових тканинах (3 раки молочної залози, 2 раки стравоходу, 1 рак печінки, 2 раки легень, 5 раків лімфатичних вузлів, 3 раки нирки, 1 рак сечового міхура) (зліва направо)

Fig. 12

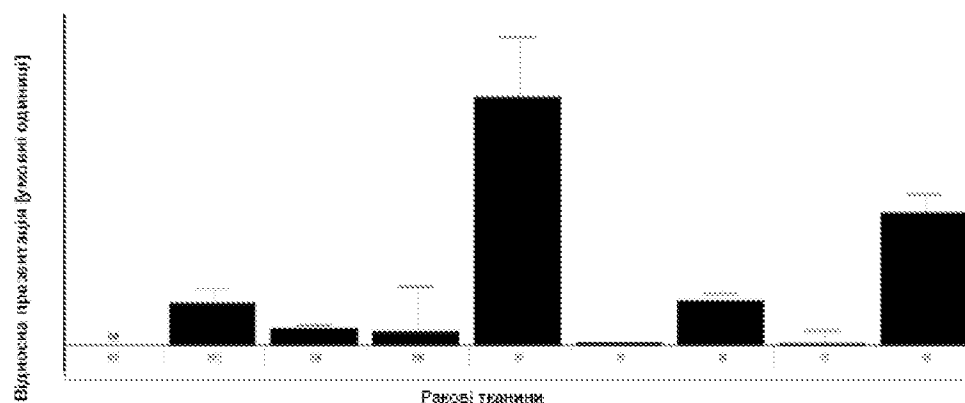
Пептид: SLFGNSGILENV (A*02)
SEQ ID NO: 479



Пептид, виявлений на:
7 ліній клітин, 1 нормальній тканині (1 селезінка), 33 ракових тканинах (1 рак молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 3 раки печінки, 10 раків легень, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 7 раків нечини, 2 раки шкіри, 3 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1АА

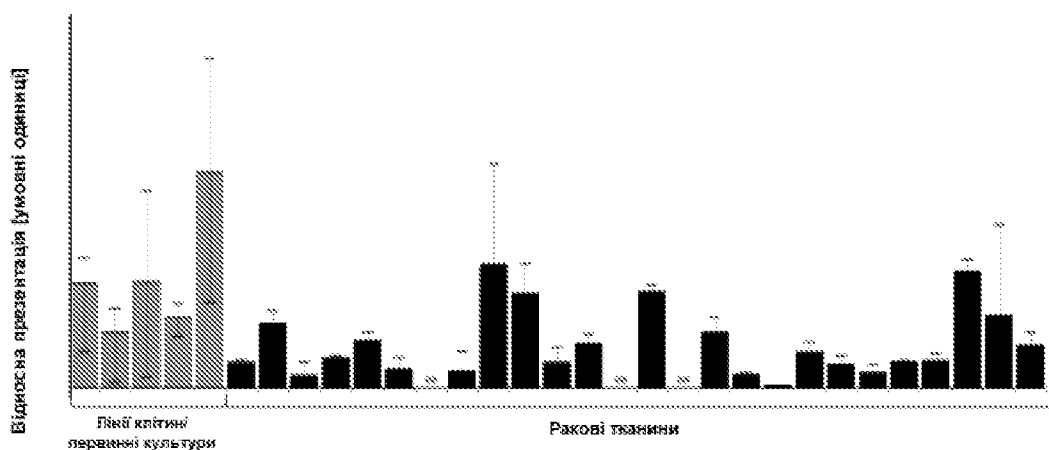
Пептид: SLSEIVPCL (A*02)
SEQ ID NO: 512



Пептид, виявлений на:
9 ракових тканинах (1 рак голови та шиї, 2 раки легень, 1 рак мієлоїдних клітин, 3 раки нечини, 2 раки матки) (зліва направо)

Фіг. 1АВ

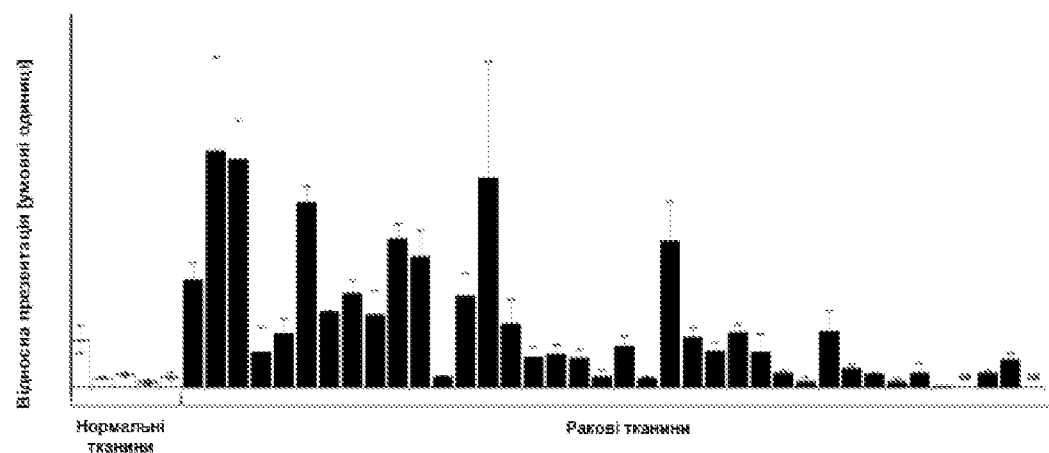
Пептид: ALWDIETGQQTTT (A*02)
SEQ ID NO: 560



Пептид, виявлений на:
5 ліній клітин і первинних культурах, 26 ракових тканинах (1 рак головного мозку, 1 рак стравоходу, 1 рак стравоходу і шлунка, 1 рак жовчного міхура, 2 раки голови та шиї, 1 рак лейкоцитів, 1 рак печінки, 5 раків легень, 6 раків лімфатичних вузлів, 3 раки яєчника, 1 рак передміжурізної залози, 1 рак шкіри, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Fig. 1A-C

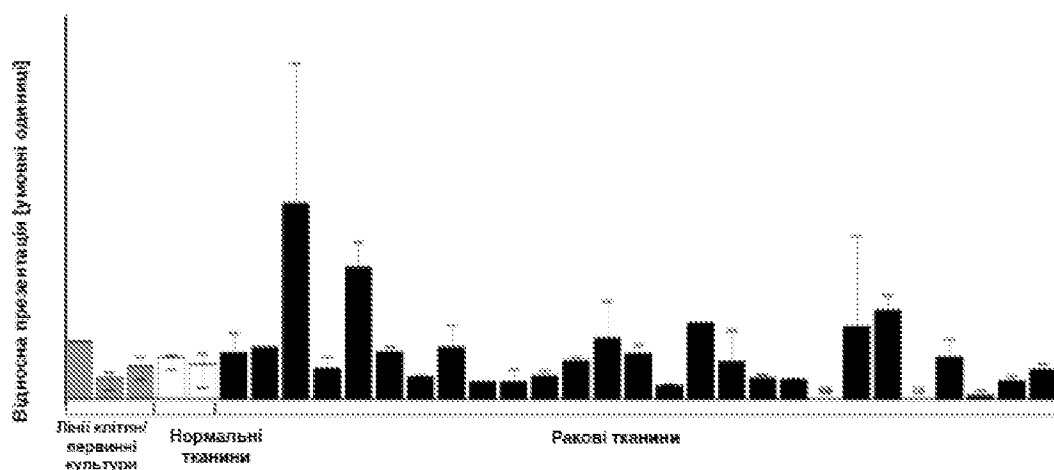
Пептид: VMNDRLYAI (A*02)
SEQ ID NO: 587



Пептид, виявлений на:
5 нормальних тканинах (1 підшлункова залоза, 3 селезінки, 1 щитоподібна залоза); 38 ракових тканинах (14 раків лейкоцитів, 10 раків лімфатичних вузлів, 9 раків печінки, 1 рак передміжурової залози, 4 раки матки) (зліва направо):

Fig. 1AD

Пептид: KLLNKIYEA (A*02)
SEQ ID NO: 620

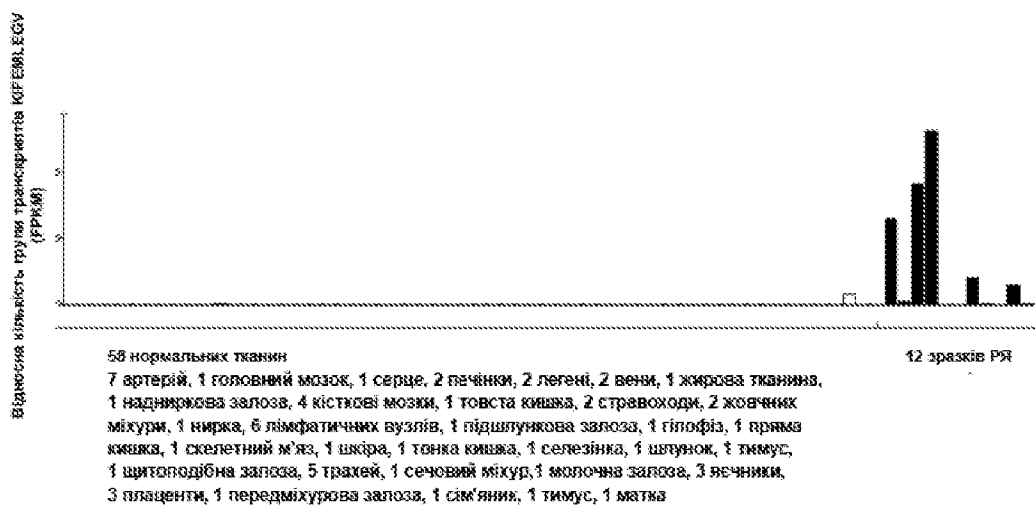


Пептид, виявлений на:

3 лінійних клітин і первинних культурах, 2 нормальних тканинах (1 легень, 1 матка), 27 ракових тканинах (5 раків головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки стравоходу, 5 раків легень, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 5 раків печінки, 3 раки передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 1 рак сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

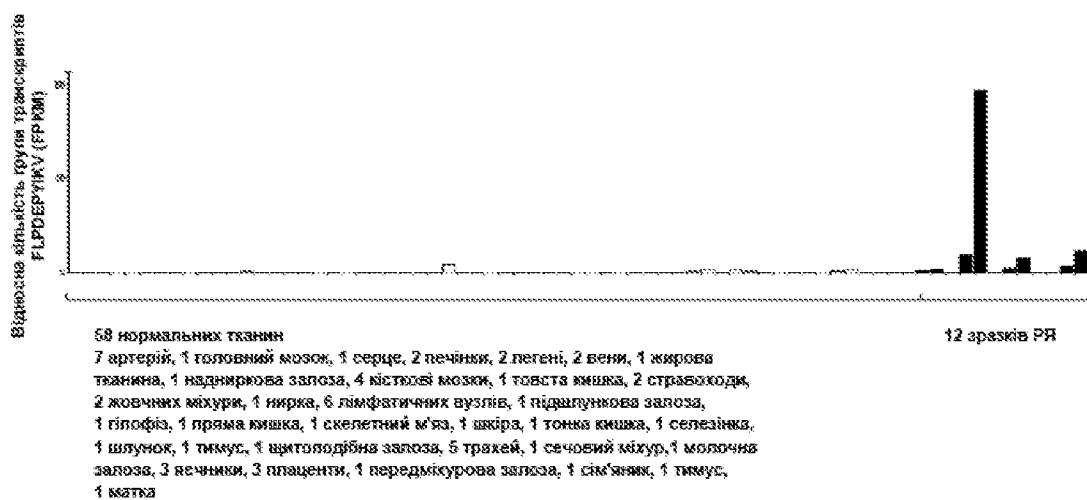
Фіг. 1AE

Ген: CT45A1-A6
Пептид: KIFEMLEGV
Seq ID NO: 11



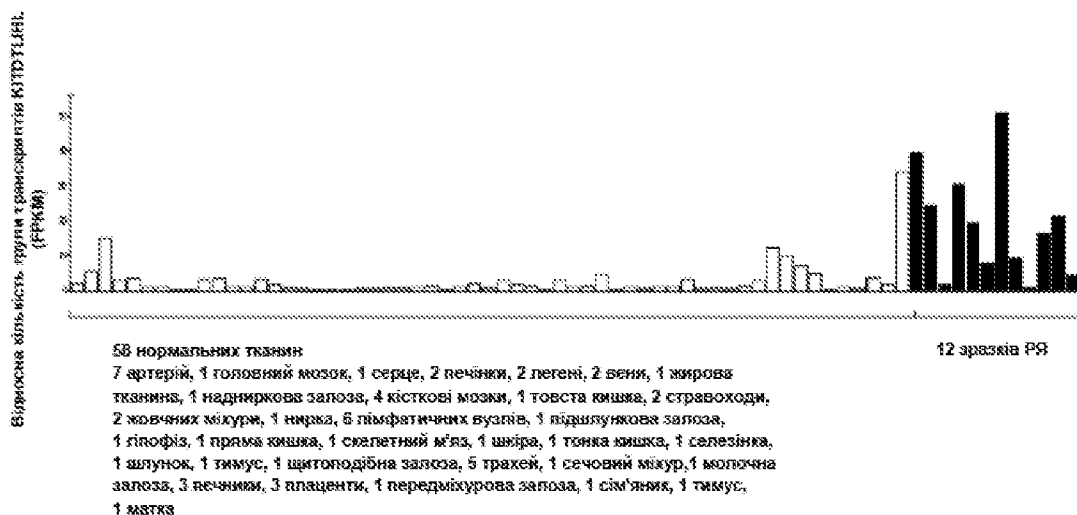
Фіг. 2A

Ген: CLDN16
Пептид: FLPDEPYIKV
Seq ID No: 25



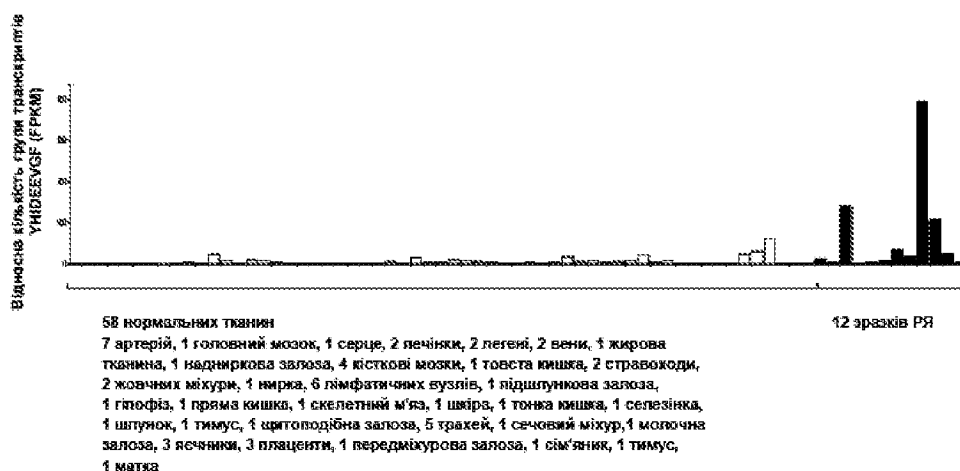
Фіг. 2B

Ген: ESR1
Пептид: KITDTLIHL
Seq ID No:266

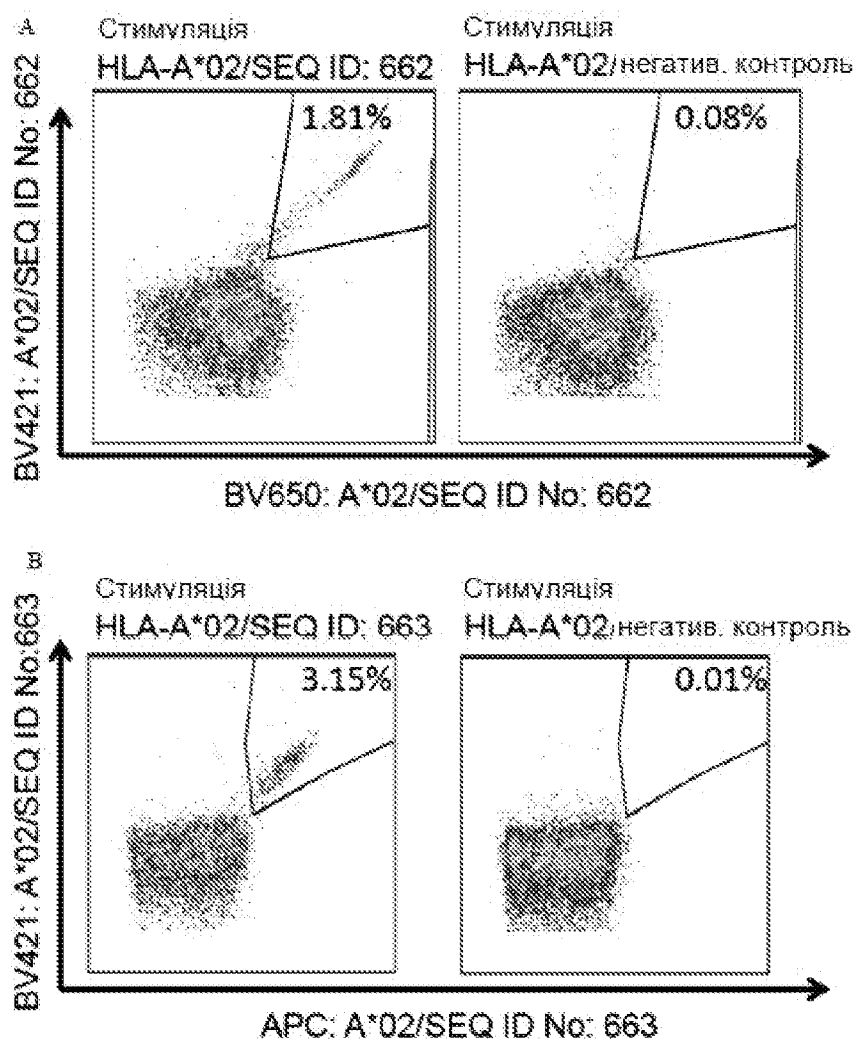


Фіг. 2C

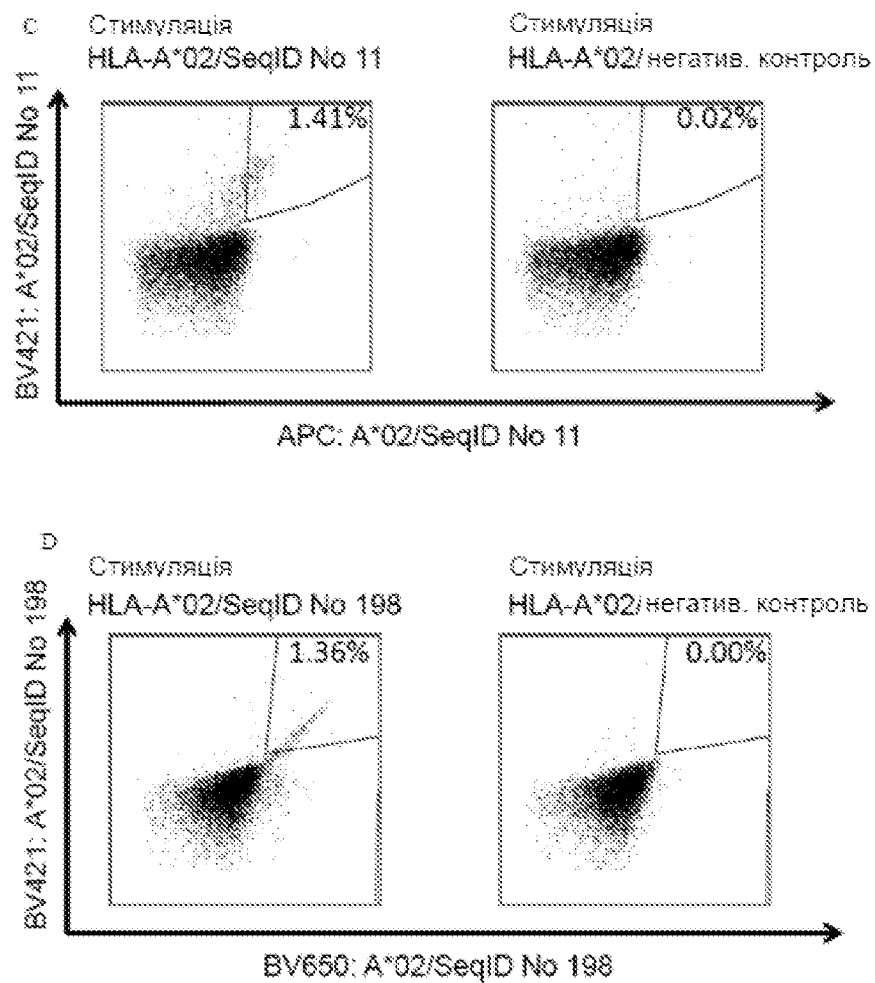
Ген: IDO1
Пептид: YHIDEEVGF
Seq ID No: 116



Фіг. 2D



Фіг. 3



Фіг. 3 (продовж.)

