



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **124874** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**C07K 14/47** (2006.01)**A61K 39/00****A61K 35/15** (2015.01)**C12N 15/11** (2006.01)**G01N 33/50** (2006.01)**A61P 35/00**НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2017 12116	(72) Винахідник(и): Мар Андреа (DE), Вайншенк Тоні (DE), Шор Олівер (DE), Фрітше Йенс (DE), Сінгх Харпреет (US)
(22) Дата подання заявки: 17.06.2016	(73) Володілець (володільці): ІММАТІКС БІОТЕКНОЛОДЖІС ГМБХ, Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tuebingen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 09.12.2021	(74) Представник: Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1510771.7, 62/182,026	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 101810 C2, 13.05.2013 UA 103751 C2, 25.11.2013 WO 2011113819 A2, 22.09.2011 EP 1760089 A1, 07.03.2007 WO 03010327 A2, 06.02.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 19.06.2015, 19.06.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB, US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.03.2018, Бюл.№ 6	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 08.12.2021, Бюл.№ 49	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2016/063976, 17.06.2016	

(54) ПЕПТИД ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ІМУНОТЕРАПІЇ РАКУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується пептиду, нуклеїнової кислоти, вектора, активованої Т-клітини, Т-клітинного рецептора, клітини-хазяїна, комплекту, фармацевтичної композиції для застосування в імунотерапії раку.

UA 124874 C2

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 підшлункової залози є одним із найбільш агресивних і летальних видів раку в усьому світі. У 2012 році він став дванадцятим за поширеністю видом раку у чоловіків із 178 000 випадками і одинадцятим за поширеністю видом раку у жінок із 160 000 випадками у масштабах всього світу. У тому ж році повідомлялося про 330 000 смертей, що вивело рак підшлункової залози на сьоме місце серед причин смерті від ракових захворювань (World Cancer Report, 2014).

Рак підшлункової залози не є одним видом ракового захворювання. Треба розрізнявати декілька чітко визначених підтипів. Ендокринні пухлини становлять приблизно 95 % від усіх випадків раку підшлункової залози і включають протокові і ацинозні аденокарциноми, інтрадуктальні папілярно-муцинозні неоплазми, солідні псевдопапілярні пухлини, муцинозні кістозні аденоми і серозні цистаденоми. 5 %, що залишилися від усіх випадків раку підшлункової залози, належать до підгрупи нейроендокринних пухлин підшлункової залози (World Cancer Report, 2014).

Інфільтруюча протокова аденокарцинома є найагресивнішою формою раку підшлункової залози, і завдяки її поширеності (90 % від усіх випадків раку підшлункової залози) епідеміологічні дані головним чином стосуються цього конкретного підтипу (World Cancer Report, 2014).

У 2012 році 68 % нових випадків було зареєстровано у розвинених країнах з найвищим показником захворюваності у центральній і Східній Європі, Північній Америці, Аргентині, Уругваю і Австралії. Навпаки, у більшості країн Африки і Східної Азії спостерігаються низькі показники захворюваності. У масштабах всього світу показники захворюваності, зважаючи на все, є доволі стабільними у часі для обох статей (World Cancer Report, 2014).

За відсутності специфічних симптомів рак підшлункової залози звичайно діагностується на пізній стадії і часто вже на стадії метастазування. Прогноз на момент встановлення діагнозу вкрай несприятливий, з 5-річною виживаністю 5 % і співвідношенням смертності і захворюваності 0,98 (World Cancer Report, 2014).

Як повідомлялося, ризик розвитку раку підшлункової залози підвищується під впливом декількох факторів, включаючи літній вік, оскільки у більшості пацієнтів він перевищує 65 років в момент встановлення діагнозу, і расова приналежність, оскільки у США афроамериканці мають у 1,5 рази вищий ризик у порівнянні з європеїдною популяцією. Додатковий ризик становлять паління сигарет, надмірна вага, цукровий діабет, групи крові ABO, крім групи I (O), панкреатит і випадки раку підшлункової залози у сімейній історії (World Cancer Report, 2014).

До 10 % випадків раку підшлункової залози вважаються такими, що пов'язані з сімейною історією цього захворювання. Гермінальні мутації у наступних генах асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку підшлункової залози: p16/CDKN2A, BRCA2, PALB2, PRSS1, STK11, ATM і генах системи корекції помилок спарювання основ у ДНК. Крім цього, спорадичні випадки раку підшлункової залози також характеризуються мутаціями у різних онкогенах і генах-супресорах пухлин. Найбільш поширені мутації у випадках протокової аденокарциноми відбуваються усередині онкогенів KRAS (95 %) і AIB1 (аж до 60 %) і генах-супресорах пухлин TP53 (75 %), p16/CDKN2A (95 %) і SMAD4 (55 %) (World Cancer Report, 2014).

Варіанти лікування пацієнтів з раком підшлункової залози дуже обмежені. Однією з головних проблем ефективності лікування є зазвичай пізня стадія розвитку пухлини під час встановлення діагнозу. Крім того, рак підшлункової залози є досить резистентним до хіміотерапевтичних препаратів, що може бути викликаним щільною і гіповаскулярною десмопластичною стромою пухлини.

Відповідно до рекомендацій, виданих Німецьким онкологічним товариством, Німецьким онкологічним фондом і Федеральною медичною асоціацією Німеччини, резекція пухлини є

єдиним наявним варіантом радикального лікування. Резекція рекомендована у випадку, якщо пухлина обмежена підшлунковою залозою або якщо метастази обмежені прилеглими органами. Резекція не рекомендована у випадку, якщо пухлина поширилася на віддалені органи. Резекція супроводжується ад'ювантною хіміотерапією гемцитабіном або 5-фторурацилом +/- лейковорин протягом шести місяців (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

Пацієнтів з неоперабельними пухлинами на пізніх стадіях можна лікувати комбінацією хіміотерапії з радіохіміотерапією (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

Стандартним режимом паліативної хіміотерапії є прийом гемцитабіну, як монотерапії або в комбінації з інгібітором тирозинкіназних рецепторів епідермального фактору росту (EGF) ерлотинібом. Альтернативними варіантами є комбінація 5-фторурацилу, лейковорину, іринотекану і оксаліплатину, також відома під назвою протоколу FOLFIRINOX, або комбінація гемцитабіну з наб-паклітакселом, яка, як було показано у випробуванні MPACT, має кращий ефект у порівнянні з монотерапією гемцитабіном (Von Hoff et al., 2013; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013).

Високе співвідношення смертності і захворюваності віддзеркалює нагальну потребу впровадження ефективніших терапевтичних стратегій в лікуванні раку підшлункової залози.

Засоби таргетної терапії, які виявилися ефективними у лікуванні ряду інших ракових захворювань, являють собою багатообіцяючий варіант. У зв'язку з цим було проведено декілька досліджень з метою оцінки користь від застосування засобів таргетної терапії для лікування поширеного раку підшлункової залози, на жаль, із дуже обмеженим успіхом (Walker and Ko, 2014). Тим не менш, генетична різноманітність захворювання на рак підшлункової залози може надати можливість застосування персоналізованої терапії: як було показано у випадку інвазивної протокової аденокарциноми з біалельною інактивацією BRCA2 або PALB2, вона більш чутлива до лікування інгібіторами полі(АДФ-рибозо)полімерази і мітоміцином C (World Cancer Report, 2014).

Націлювання на строму пухлини становить альтернативний підхід до розробки нових лікарських засобів для раку підшлункової залози. Зазвичай щільна і гіповаскулярна строма може відігравати роль бар'єра для хіміотерапевтичних засобів. Було показано, що вона доставляє сигнали, які сприяють проліферації і інвазії пухлини і підтримці ракових стовбурових клітин. Таким чином, різні доклінічні і клінічні випробування мали на меті проаналізувати ефект виснаження і інактивації функцій клітин строми (Rucki and Zheng, 2014).

Вакцинаційні стратегії досліджувалися як додаткова інноваційна і багатообіцяюча альтернатива при лікуванні раку підшлункової залози. Вакцини на основі пептидів, націлені на мутації гену KRAS, активна теломераза, гастрин, сурвівін, CEA і MUC1, уже пройшли оцінку в клінічних випробуваннях, були отримані деякі багатообіцяючі результати. Більш того, клінічні випробування вакцин на основі дендритних клітин, алогенних вакцин на основі клітин, що секретують ГМ-КСФ, і альгенпантуселю-L, за участю пацієнтів із раком підшлункової залози, також виявили користь від імунотерапії. У додаткових клінічних випробуваннях зараз проводиться подальше дослідження ефективності протоколів введення різних вакцин (Salman et al., 2013).

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 підшлункової залози зокрема. Є також потреба в ідентифікації інших чинників, які виконують роль біомаркерів раку взагалі і раку підшлункової залози 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 PSA для раку передміхурової залози.

в) Надмірно експресовані TAA: Гени, що кодують TAA, 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 TAA є Her-2/neu, сурвівін, теломераза або WT1.

г) Пухлино-специфічні антигени: Ці унікальні TAA 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 TAA 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.

е) TAA, що виникають в результаті посттрансляційних модифікацій: Такі TAA 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 TAA цього класу є антигени, що виникають в результаті змін характеру гликозилювання, 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.

ф) Онковірусні білки: Ці TAA 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 (TAA), 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) цитокинове 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 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 (ІФН-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 алеля 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 алель 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 кодуються 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: 161 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: 161, 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: 161 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: 161, 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

і Таблиця 2 зв'язуються з HLA-A*02. Пептиди у Таблиця 2 були розкриті раніше 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 було встановлено. Пептиди, наведені у Таблиця 3, є додатковими пептидами, які доцільно використовувати у комбінації з іншими пептидами за винаходом. Наведені у Таблиця 4 пептиди також можуть використовуватися в діагностиці і (або) лікуванні різних інших злоякісних пухлин, пов'язаних з надмірною експресією або надмірною презентацією відповідного базового поліпептиду.

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
1	FVDTRTLL	1278	COL1A2
2	FGYDGDYFRA	1278	COL1A2
3	ILIGETIKI	5742,5743	PTGS1, PTGS2
4	ALDPAAQAFLL	84919	PPP1R15B

Пептиди за цим винаходом

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
5	ALLTGIISKA	23165	NUP205
6	ALTGIPLPLI	1017	CDK2
7	ALVDIVRSL	3995	FADS3
8	ALYTGSALDFV	1293	COL6A3
9	QIIDAINKV	1293	COL6A3
10	VLLDKIKNL	1293	COL6A3
11	ALYYNPHLL	10527	IPO7
12	AQYKFVYQV	5784	PTPN14
13	FIDSSNPGL	92126	DSEL
14	FIIDNPQDLKV	5362	PLXNA2
15	FILANEHNV	3843	IPO5
16	GLIDYDTGI	667	DST
17	GLIDYDTGIRL	667	DST
18	ALFVRLAL	7045	TGFBI
19	ALWHDAENQTVV	23279	NUP160
20	GLIDIENPNRV	11333	PDAP1
21	GLVDGRDLVIV	9943	OXSRI
22	ILSTEIFGV	79703	C11orf80
23	KLDSSGGAVQL	23677	SH3BP4
24	KLSENAGIQSL	26064	RAI14
25	LINPNIATV	790	CAD
26	SLYTALTEA	4124	MAN2A1
27	TLLAHPVTL	27063	ANKRD1
28	VLDEFYSSL	11321	GPN1
29	YILPFSEVL	2132	EXT2
30	YIYKDTIQV	346389	MACC1
31	YLDSEMYIML	8754	ADAM9
32	YVDDGLISL	5315	PKM
33	FLADPDTVNHL	57231	SNX14
34	FLEDDDIAAV	9945	GFPT2
35	FLFPSQYVDV	9871	SEC24D
36	FLGDLSHLL	10945	KDELRI
37	FLNPDEVHAI	81610	FAM83D
38	FLTEAALGDA	7980	TFPI2
39	FLTPSIFII	79971	WLS
40	GLAPQIHDL	128239	IQGAP3
41	GLLAGNEKLTM	3880	KRT19
42	ILSDMRSQYEV	3880	KRT19
43	HLGVKVFSV	1291	COL6A1
44	ILAQVGFSV	55117	SLC6A15
45	ILYSDDGQKWTV	131566	DCBLD2
46	TMVEHNYV	131566	DCBLD2
47	LIYKDLVSV	85016	C11orf70
48	LLDENGVLKL	1022	CDK7
49	LLDGFPRTV	204	AK2
50	LLFGSDGYV	10897	YIF1A
51	LLGPAGARA	255738	PCSK9
52	LLSDPIPEV	57521	RPTOR
53	LLWDPSTGKQV	54475	NLE1
54	LTQPGPIASA	6374	CXCL5
55	NLAPAPLNA	7035	TFPI
56	NLIGVTAEL	80210	ARMC9

Пептиди за цим винаходом

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
57	RLSELGITQA	79801	SHCBP1
58	RQYPWGVVQV	151011,23176,55752	SEPT10, SEPT8, SEPT11
59	SLSESFFMV	54434	SSH1
60	SLWEDYPHV	9697	TRAM2
61	SMYDGLLQA	51393	TRPV2
62	SVFPGARLL	10498	CARM1
63	SVTGIIIVGV	57722	IGDCC4
64	TLFSEPKFAQV	84886	C1orf198
65	TLNEKLTAL	55845	BRK1
66	TVDDPYATFV	1072	CFL1
67	VIWGTDVNV	4173	MCM4
68	VLFDVTGQV	9961	MVP
69	VLFSGSLRL	115908	CTHRC1
70	VLGVIWGV	100527943,55969	TGIF2-C20orf24, C20orf24
71	VLLPEGGITAI	9904	RBM19
72	VMASPGGLSAV	54443	ANLN
73	VMVDGKPVNL	5879,5881	RAC1, RAC3
74	YIDKDLEYV	29102	DROSHA
75	FSFVDLRL	1277	COL1A1
76	LVSESSDVLPK	100129958,3856	KRT8P44, KRT8
77	RLFPGSSFL	90993	CREB3L1
78	SLQDTEEKSR	2641	GCG
79	VVYEGQLISI	2335	FN1
80	LLPGTEYVSV	2335	FN1
81	VVYDDSTGLIRL	2898,2899	GRIK2, GRIK3
82	ALIAEGIAL	1778	DYNC1H1
83	ALSKEIYVI	515	ATP5F1
84	FILPIGATV	6509,6510	SLC1A4, SLC1A5
85	FLSDGTIISV	84916	CIRH1A
86	GLGDFIFYSV	5663,5664	PSEN1, PSEN2
87	GLLPALVAL	113278	SLC52A3
88	IIDDTIFNL	257641,4864	NPC1
89	KLADIQIEQL	5201	PFDN1
90	KLLTPITTL	1293	COL6A3
91	LLFNDVQTL	5339	PLEC
92	YLTNEGIAHL	5339	PLEC
93	SIDSEPALV	23420, 283820, 408050	NOMO1, NOMO2, NOMO3
94	VMMEEFVQL	9875	URB1
95	ALADDDFLTV	4173	MCM4
96	ALAPATGGGSLLL	80830	APOL6
97	ALDDMISTL	7203	CCT3
98	ALDQKVRVS	4130	MAP1A
99	ALESFLKQV	5591	PRKDC
100	ALFGAGPASI	1806	DPYD
101	ALVEENGIFEL	11187	PKP3
102	ALYPGTDYTV	64420	SUSD1
103	AVAAVLTQV	10280	SIGMAR1
104	FLQPDLDL	10514	MYBBP1A
105	FLSEVFHQA	5055	SERPINB2
106	FVWSGTAEA	23326	USP22
107	FVYGGPQVQL	91039	DPP9
108	IADGGFTEL	1107,1108, 26038	CHD3, CHD4, CHD5

Таблиця 1

Пептиди за цим винаходом

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
109	ILASVILNV	644538	SMIM10
110	ILLTGTPAL	84083	ZRANB3
111	LLLAAARLAAA	2923	PDIA3
112	LLSDVRFVL	53339	BTBD1
113	LMMSEDRISL	9945	GFPT2
114	SLFPHNPQFI	80135	RPF1
115	SLMDPNKFLL	197131	UBR1
116	SMMDPNHFL	23304	UBR2
117	SVDGVIKEV	10577	NPC2
118	TLWYRPPEL	100422910, 1025, 51755,8621	MIR2861, CDK9, CDK12, CDK13
119	VLGDDPQLMKV	10629	TAF6L
120	VLVNDFFLV	3646	EIF3E
121	YLDEDTIYHL	4144	MAT2A

Таблиця 2

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

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
122	MQAPRAALVFA	201799	TMEM154
123	KISTITPQI	996	CDC27
124	ALFEESGLIRI	1951,65010	CELSR3, SLC26A6
125	ALLGKLDAINV	5876	RABGGTB
126	ALLSLDPAAV	5591	PRKDC
127	ALSDLALHFL	10575	CCT4
128	ALYDVRTILL	11065	UBE2C
129	ALYEKDNTYL	80279	CDK5RAP3
130	FLFGEEP SKL	23141	ANKLE2
131	FLIEEQKIVV	6164	RPL34
132	FLWAGGRASYGV	3192	HNRNPU
133	ILDDVSLTHL	5245	PHB
134	ILLAEGRLVNL	191	AHCY
135	KLDDTYIKA	7266	DNAJC7
136	KLFGFEIETV	440	ASNS
137	KLGPGEGLL	6510	SLC1A5
138	NIFPNPEATFV	11198	SUPT16H
139	SIDRNPPQL	6773	STAT2
140	SLLNPPETLNL	890	CCNA2
141	SLTEQVHSL	79598	CEP97
142	SLYGYLRGA	9790	BMS1
143	TADPLDYRL	4928	NUP98
144	TAVALLRLL	9761	MLEC
145	TTFPRPVTV	4841	NONO
146	VLISGVVHEI	51360	MBTPS2
147	YAFPKAVSV	9123	SLC16A3
148	YLHNQGIGV	701	BUB1B
149	ILGTEDLIVEV	79719	AAGAB
150	ALFQPHLINV	10097	ACTR2
151	ALLDIIRSL	9415	FADS2

Таблиця 2

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

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
152	ALLEPEFILKA	7011	TEP1
153	ALPKEDPTAV	22820	COPG1
154	KVADLVLMML	399761,642517,9790	BMS1P5, AGAP9, BMS1
155	LLLDPDPTAVLKL	2932	GSK3B
156	LLPPPPCPA	2519	FUCA2
157	MLLEIPYMAA	728689,8663	EIF3CL, EIF3C
158	SLIEKYFSV	3838,645680	KPNA2
159	SLLDLHTKV	27340	UTP20
160	VLLPDERTISL	1477	CSTF1
161	YLPDIKDQKA	5496	PPM1G

Таблиця 3

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

SEQ ID NO.	Послідовність	Ід. номер гена (номери генів)	Символ гена (символи генів)
162	NADPQAVTM	10916	MAGED2
163	VMAPRTLVL	100507703, 3105	HLA-A
164	YLGRLAHEV	23521,387841, 728658	RPL13A, RPL13AP20, RPL13AP5
165	YLLSYIQSI	64151	NCAPG
166	SLFPGQVVI	23649	POLA2
167	MLFGHPLLVS	8237	USP11
168	SEWGSPPHAAVP	5539	PPY
169	FMLPDPQNI	116461	TSEN15
170	ILAPAGSLPKI	29914	UBIAD1
171	LLLDVTPSL	100287551, 3306, 3312, 3313	HSPA8P8, HSPA2, HSPA8, HSPA9
172	TMMSRPPVL	57708,79971	MIER1, WLS
173	SLAGDVALQQL	9918	NCAPD2
174	TLDPRSFL	2149	F2R
175	ALLESSLRQA	595	CCND1
176	YLMPGFIHL	168400,55510	DDX53, DDX43
177	SLYKGLLSV	25788	RAD54B
178	KIQEILTQV	10643	IGF2BP3

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

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: 161. 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: 79 (див.

), і їх застосування в імунотерапії раку підшлункової залози, раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку шлунка, раку товстої або прямої кишки, раку печінки, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку яєчника, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку ендометрію, раку жовчного міхура і раку жовчних протоків, і переважно раку підшлункової залози

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

- 5 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 більш висока презентація на зразку пухлини у порівнянні із зразком нормальної тканини з найвищим рівнем презентації.

10

Таблиця 4

Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань

SEQ ID No.	Послідовність	Інші відповідні органи (види раку)/ захворювання
1	FVDTRTLL	Стравохід
2	FGYDGDYFRA	Підшлункова залоза, молочна залоза, стравохід
3	ILIGETIKI	Сечовий міхур
4	ALDPAAQAFLL	НДРЛ, печінка, молочна залоза, яєчник, стравохід, сечовий міхур
5	ALLTGIISKA	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, стравохід
7	ALVDIVRSL	Лейкоцити
8	ALYTGSAIDFV	НДРЛ, підшлункова залоза, молочна залоза, стравохід, жовчний міхур, жовчні протоки
9	QIIDAINKV	Молочна залоза, стравохід
10	VLLDKIKNL	Підшлункова залоза, жовчний міхур, жовчні протоки
11	ALYYNPHLL	Стравохід
12	AQYKFVYQV	Стравохід
13	FIDSSNPGL	Нирка
14	FIIDNPQDLKV	НДРЛ, ДРЛ, нирка, печінка, меланома, яєчник, стравохід
16	GLIDYDTGI	Головний мозок, молочна залоза
17	GLIDYDTGIRL	Головний мозок, меланома
19	ALWHDAENQTVV	НДРЛ, ДРЛ, печінка, меланома, стравохід, жовчний міхур, жовчні протоки
20	GLIDIENPNRV	Сечовий міхур
22	ILSTEIFGV	НДРЛ, підшлункова залоза, лейкоцити, молочна залоза
26	SLYTALTEA	Молочна залоза
28	VLDEFYSSL	Товста кишка, пряма кишка
29	YILPFSEVL	НДРЛ, нирка, головний мозок, товста кишка, пряма кишка, стравохід, сечовий міхур
30	YIYKDTIQV	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка
31	YLDSEMYIML	НДРЛ, шлунок, товста кишка, пряма кишка, печінка, молочна залоза, жовчний міхур, жовчні протоки
32	YVDDGLISL	Шлунок
34	FLEDDDIAAV	Головний мозок, меланома
35	FLFPSQYVDV	НДРЛ, ДРЛ, печінка, молочна залоза, яєчник, стравохід
37	FLNPDEVHAI	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, молочна залоза, меланома, яєчник, стравохід, сечовий міхур
39	FLTPSIFII	Головний мозок, підшлункова залоза
40	GLAPQIHDL	Товста кишка, пряма кишка, стравохід
41	GLLAGNEKLTM	Товста кишка, пряма кишка, молочна залоза, сечовий міхур, ендометрій
42	ILSDMRSQYEV	Сечовий міхур
45	ILYSDDGQKWTV	Меланома
46	TMVEHNYV	НДРЛ, ДРЛ, нирка, підшлункова залоза, меланома, яєчник, стравохід
48	LLDENGVLKL	Лейкоцити
50	LLFGSDGYV	Печінка, стравохід
51	LLGPAGARA	Печінка, стравохід

Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань

SEQ ID No.	Послідовність	Інші відповідні органи (види раку)/ захворювання
52	LLSDPIPEV	ДРЛ, меланома, яєчник, стравохід
57	RLSELGITQA	Стравохід
58	RQYPWGVVQV	Стравохід
59	SLSESFFMV	ДРЛ, молочна залоза, сечовий міхур
60	SLWEDYPHV	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, яєчник, сечовий міхур
62	SVFPGARLL	ДРЛ, лейкоцити, стравохід
63	SVTGIIVGV	Головний мозок, стравохід
64	TLFSEPKFAQV	ДРЛ, печінка, сечовий міхур
67	VIWGTDVNV	Головний мозок, стравохід
68	VLFDVTGQV	Шлунок
69	VLFSGSLRL	НДРЛ
70	VLGVWGV	НДРЛ, печінка, яєчник, стравохід
71	VLLPEGGITAI	Лейкоцити
73	VMVDGKPVNL	Печінка, жовчний міхур, жовчні протоки
75	FSFVDLRL	ДРЛ, стравохід, жовчний міхур, жовчні протоки
77	RLFPGSSFL	Молочна залоза, стравохід
79	VVYEGQLISI	НДРЛ, ДРЛ, підшлункова залоза, молочна залоза, стравохід
80	LLPGTEYVVS	ДРЛ, печінка
81	VVYDDSTGLIRL	ДРЛ, головний мозок, лейкоцити, ККМ, яєчник
82	ALIAEGIAL	Сечовий міхур
83	ALSKEIYVI	Лейкоцити
84	FILPIGATV	Нирка, шлунок, молочна залоза
85	FLSDGTIISV	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, меланома, яєчник, стравохід, ендометрій
86	GLGDFIFYSV	Печінка, підшлункова залоза
88	IIDDTIFNL	Шлунок, сечовий міхур
90	KLLTPITTL	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, молочна залоза
91	LLFNDVQTL	Стравохід, сечовий міхур
92	YLTNEGIAHL	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, меланома, яєчник, стравохід
93	SIDSEPALV	Головний мозок, товста кишка, пряма кишка, молочна залоза, сечовий міхур
94	VMMEEFVQL	Головний мозок, товста кишка, пряма кишка, лейкоцити, яєчник, стравохід, ендометрій, жовчний міхур, жовчні протоки
95	ALADDDFLTV	НДРЛ, ДРЛ, шлунок, лейкоцити, меланома, яєчник, стравохід, сечовий міхур
96	ALAPATGGGSLLL	Печінка, меланома
97	ALDDMISTL	Шлунок, сечовий міхур
98	ALDQKVRVS	Головний мозок, передміхурова залоза
99	ALESFLKQV	Товста кишка, пряма кишка, печінка, молочна залоза, сечовий міхур
100	ALFGAGPASI	Печінка
101	ALVEENGIFEL	НДРЛ, печінка, ККМ, яєчник, сечовий міхур
102	ALYPGTDYTV	НДРЛ, ДРЛ, головний мозок, печінка, передміхурова залоза, жовчний міхур, жовчні протоки
103	AVAAVLQV	Печінка
104	FLQPDLDL	Головний мозок, печінка, підшлункова залоза, лейкоцити, сечовий міхур
106	FVWSGTAEA	Головний мозок, стравохід, сечовий міхур
107	FVYGGPQVQL	Меланома
109	ILASVILNV	Передміхурова залоза
110	ILLTGTPAL	ДРЛ, лейкоцити, молочна залоза

Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань

SEQ ID No.	Послідовність	Інші відповідні органи (види раку)/ захворювання
111	LLLAARLAAA	Печінка, підшлункова залоза
113	LMMSEDRISL	Головний мозок, меланома
114	SLFPHNPQFI	ДРЛ, головний мозок, товста кишка, пряма кишка, печінка, меланома, стравохід, сечовий міхур
115	SLMDPNKFLLL	Нирка, головний мозок, товста кишка, пряма кишка, печінка, передміхурова залоза, меланома, сечовий міхур, жовчний міхур, жовчні протоки
116	SMMDPNHFL	Головний мозок, печінка, КKM, ендометрій, жовчний міхур, жовчні протоки
117	SVDGVIKEV	Шлунок
118	TLWYRPPEL	ДРЛ, меланома, стравохід
120	VLVNDFFLV	Шлунок, товста кишка, пряма кишка, печінка, яєчник, стравохід, сечовий міхур, ендометрій
121	YLDEDTIYHL	Шлунок
122	MQAPRAALVFA	Головний мозок, лейкоцити, сечовий міхур, жовчний міхур, жовчні протоки
123	KISTITPQI	НДРЛ, печінка, підшлункова залоза
124	ALFEESGLIRI	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, КKM, меланома, яєчник, стравохід
125	ALLGKLDAINV	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, яєчник, жовчний міхур, жовчні протоки
128	ALYDVRTILL	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка
129	ALYEKDNNTYL	ДРЛ, головний мозок, печінка, яєчник, стравохід
130	FLFGEEPSKL	Підшлункова залоза, ендометрій
131	FLIEEQKIVV	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, меланома, яєчник, стравохід, сечовий міхур, жовчний міхур, жовчні протоки
132	FLWAGGRASYGV	Печінка, яєчник, стравохід
134	ILLAEGRLVNL	Яєчник
135	KLDDTYIKA	Печінка, стравохід, сечовий міхур
136	KLFPGFETV	НДРЛ, ДРЛ, печінка, яєчник, стравохід
137	KLGPPEGELL	Товста кишка, пряма кишка, печінка, молочна залоза, стравохід, сечовий міхур
138	NIFPNPEATFV	НДРЛ, ДРЛ, головний мозок, меланома
142	SLYGYLRGA	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, підшлункова залоза, передміхурова залоза, молочна залоза, яєчник, стравохід, сечовий міхур
143	TADPLDYRL	ДРЛ, ендометрій
144	TAVALLRLL	ДРЛ, лейкоцити
145	TTFPRPVTV	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, лейкоцити
146	VLISGVVHEI	Головний мозок, печінка, меланома, яєчник
147	YAFPKAVSV	НДРЛ, ДРЛ, нирка, шлунок, лейкоцити, яєчник, стравохід
148	YLHNQGIGV	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, стравохід
149	ILGTEDLIVEV	НДРЛ, ДРЛ, печінка, лейкоцити, меланома, яєчник, стравохід, жовчний міхур, жовчні протоки
150	ALFQPHLINV	НДРЛ, ДРЛ, печінка, лейкоцити, молочна залоза, меланома, яєчник, сечовий міхур
151	ALLDIIRSL	НДРЛ, головний мозок, товста кишка, пряма кишка, передміхурова залоза, сечовий міхур
152	ALLEPEFILKA	Товста кишка, пряма кишка, лейкоцити, сечовий міхур
154	KVADLVML	НДРЛ, товста кишка, пряма кишка, лейкоцити, яєчник, стравохід, сечовий міхур
155	LLDPDTAVLKL	Печінка, меланома

Таблиця 4

Пептиди за цим винаходом та їх конкретне застосування при лікуванні інших проліферативних захворювань, особливо інших ракових захворювань

SEQ ID No.	Послідовність	Інші відповідні органи (види раку)/ захворювання
156	LLLPPPPCPA	Підшлункова залоза, сечовий міхур
157	MLLEIPYMAA	Товста кишка, пряма кишка, меланома, яєчник, сечовий міхур
158	SLIEKYFSV	НДРЛ, ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, меланома, яєчник, стравохід
159	SLLDLHTKV	Головний мозок, товста кишка, пряма кишка, печінка, лейкоцити
160	VLLPDERTISL	НДРЛ, ДРЛ, печінка, лейкоцити, яєчник, сечовий міхур
161	YLPDIKDQKA	Головний мозок, печінка, лейкоцити, меланома
162	NADPQAVTM	ДРЛ, нирка, яєчник, ендометрій
163	VMAPRTLVL	ДРЛ
165	YLLSYIQSI	ДРЛ, товста кишка, пряма кишка, печінка, меланома, яєчник, стравохід, ендометрій
166	SLFPGQVVI	Головний мозок, сечовий міхур, ендометрій
167	MLFGHPLLVS	НДРЛ, ДРЛ, головний мозок, печінка, підшлункова залоза, передміхурова залоза, яєчник
169	FMLPDPQNI	НДРЛ, ДРЛ, головний мозок, печінка, молочна залоза, меланома, стравохід, сечовий міхур
170	ILAPAGSLPKI	Сечовий міхур
171	LLLDVTPLSL	Лейкоцити, сечовий міхур
172	TMSRPPVL	Головний мозок
174	TLDPRSFL	Шлунок, печінка,
175	ALLESSLRQA	Нирка, молочна залоза, сечовий міхур
176	YLMPGFIHL	Печінка, лейкоцити

Таблиця 4B: 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 4, 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, клітини крові, кровеносні судини, кістковий мозок, головний мозок, стравохід, око, жовчний міхур, серце, нирки, товста кишка, печінка, легені, лімфатичний вузол, нервова тканина, підшлункова залоза, парацитоподібна залоза, очеревина, гіпофіз, плевра, слинна залоза, скелетні м'язи, шкіра, тонка кишка,
 15 селезінка, шлунок, щитоподібна залоза, трахея, сечовід, сечовий міхур.

Таблиця 4B

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові види пухлин
1	FVDTRTLL	Меланома, рак сечового міхура
3	ILIGETIKI	РЯ, ГМЛ
4	ALDPAAQAFLL	ДРЛ, РШ, КРК, ХЛЛ, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
5	ALLTGIISKA	Меланома, рак сечового міхура, рак матки
6	ALTGIPLPLI	НДРЛ, ДРЛ, ХЛЛ, меланома, рак жовчного міхура, рак матки, НХЛ
9	QIIDAINKV	Меланома, НХЛ, РШ, НДРЛ
11	ALYYNPHLL	Рак головного мозку
12	AQYKFVYQV	НХЛ, меланома, рак сечового міхура, рак матки
14	FIIDNPQDLKV	Рак головного мозку, рак сечового міхура, рак матки

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові види пухлин
15	FILANEHNV	Рак сечового міхура, рак матки
16	GLIDYDTGI	Меланома
18	ALFVRLLAL	Меланома
19	ALWHDAENQTVV	Рак головного мозку, рак сечового міхура, рак матки
20	GLIDIENPNRV	Рак стравоходу
21	GLVDGRDLVIV	НДРЛ, меланома, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ, НХЛ
22	ILSTEIFGV	Меланома, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
23	KLDSSGGAVQL	ДРЛ, меланома
25	LINPNIA TV	Меланома
28	VLDEFYSSL	Меланома
29	YILPFSEVL	РМЗ, меланома, рак матки, ГМЛ, НХЛ
30	YIYKDTIQV	НKK, рак сечового міхура, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ
31	YLDSMYIML	Меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура
32	YVDDGLISL	Меланома, ГМЛ
34	FLEDDDIAAV	КРК
37	FLNPDEVHAI	ДРЛ, рак матки, НХЛ
38	FLTEAALGDA	НKK, рак сечового міхура, рак матки
39	FLTPSIFII	Рак матки
41	GLLAGNEKLTM	РШ, рак стравоходу
42	ILSDMRSQYEV	РМЗ, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
44	ILAQVGFSV	Меланома
46	TMVEHNNYV	Рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
47	LIYKDLVSV	РЯ
50	LLFGSDGYV	Рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
52	LLSDPIPEV	Рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
55	NLAPAPLNA	Меланома
56	NLIGVTAEI	Меланома, рак матки
57	RLSELGITQA	Меланома, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ, РЯ
58	RQYPWGVVQV	Меланома
59	SLSEFFMV	НХЛ
60	SLWEDYPHV	РМЗ, меланома, рак стравоходу, рак матки
61	SMYDGLLQA	Меланома
65	TLNEKL TAL	Меланома, рак сечового міхура, ГМЛ
66	TVDDPYATFV	Меланома
67	VIWGTDVNV	Меланома, рак сечового міхура, ГМЛ
68	VLFDVTGQV	Меланома
69	VLFSGSLRL	РМЗ, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
70	VLGVIWGV	Рак головного мозку, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки
71	VLLPEGGITAI	Рак головного мозку, рак сечового міхура
74	YIDKDLEYV	Рак сечового міхура, рак матки
75	FSFVDLRL	НKK, РМЗ, меланома, НХЛ
77	RLFPGSSFL	РШ
79	VVYEGQLISI	Рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, НХЛ
80	LLPGTEYVSV	РМЗ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
82	ALIAEGIAL	РМЗ, рак матки
83	ALSKEIYVI	Рак головного мозку
84	FILPIGATV	ГМЛ, ХЛЛ, КРК, ГЦК, меланома, НХЛ, РЯ, рак стравоходу, НДРЛ, рак сечового міхура, рак матки
86	GLGDFIFYSV	НДРЛ, РМЗ, рак стравоходу, рак сечового міхура
87	GLLPALVAL	Рак головного мозку, меланома
88	IIDDITFNL	Меланома

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові види пухлин
89	KLADIQIEQL	Рак сечового міхура, РЯ
90	KLLTPITTL	Меланома, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
91	LLFNDVQTL	ХЛЛ, рак матки, НХЛ
92	YLTNEGIAHL	Рак сечового міхура
93	SIDSEPALV	Меланома, ГМЛ
94	VMMEEFVQL	НДРЛ, ДРЛ, меланома, рак сечового міхура
95	ALADDDFLTIV	НKK, РМЗ, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
96	ALAPATGGGSLLL	НДРЛ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, НХЛ
97	ALDDMISTL	Меланома
99	ALESFLKQV	НДРЛ, НKK, рак головного мозку, ХЛЛ, меланома, РЯ, рак стравоходу, ГМЛ, НХЛ
100	ALFGAGPASI	Рак сечового міхура
101	ALVEENGIFEL	Рак матки
102	ALYPGTDYTV	ГМЛ
103	AVAAVLTQV	Рак стравоходу, рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ
104	FLQPDLDL	ДРЛ, рак матки
106	FWWSGTAEAA	Меланома, рак матки, ГМЛ, НХЛ
107	FVYGGPQVQL	ХЛЛ, рак сечового міхура, НХЛ
108	IADGGFTEL	ГМЛ
109	ILASVILNV	Рак сечового міхура
110	ILLTGTPAL	Рак матки
111	LLLAARLAAA	ГМЛ, РПМЗ, РМЗ, КРК, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, меланома, НХЛ, РЯ, рак головного мозку, НДРЛ, НKK, ДРЛ, рак сечового міхура, рак матки
113	LMMSEDRISL	НДРЛ, рак сечового міхура
114	SLFPHNPQFI	НДРЛ, ХЛЛ, ГМЛ, НХЛ
116	SMMDPNHFL	НДРЛ, меланома
117	SVDGVIKEV	Меланома, ГМЛ
118	TLWYRPPEL	ХЛЛ, рак сечового міхура, рак матки
120	VLVNDFFLV	РМЗ, меланома, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ
121	YLDEDTIYHL	Меланома
123	KISTITPQI	Рак головного мозку, меланома, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ
124	ALFEESGLIRI	РМЗ, НХЛ
125	ALLGKLDAINV	НХЛ
126	ALLSLDPAAV	Рак головного мозку, рак сечового міхура, ГМЛ
127	ALSDALHFL	ХЛЛ, РМЗ, меланома, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ
128	ALYDVRTILL	РМЗ, рак сечового міхура, ГМЛ
129	ALYEKDNTYL	НДРЛ, РМЗ рак сечового міхура, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, НХЛ
130	FLFGEEPSKL	НKK, ХЛЛ, меланома, рак стравоходу, рак сечового міхура, ГМЛ
131	FLIEEQKIVV	ГМЛ, НХЛ
132	FLWAGGRASYGV	Рак головного мозку, меланома, рак матки, ГМЛ
133	ILDDVSLTHL	Меланома
134	ILLAEGRLVNL	НДРЛ, меланома
135	KLDDTYIKA	Меланома, рак матки
137	KLGPGEGLL	Меланома, ГМЛ
138	NIFPNPEATFV	РМЗ, рак сечового міхура, ГМЛ, НХЛ, РЯ
139	SIDRNPPQL	Меланома, ГМЛ
140	SLLNPPETLNL	ГМЛ
142	SLYGYLRGA	ХЛЛ, меланома, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, ГМЛ
143	TADPLDYRL	Меланома, ГМЛ
144	TAVALLRLL	РМЗ, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків

Таблиця 4В

SEQ ID NO.	Послідовність	Додаткові види пухлин
145	TTFPRPVTV	ГЦК, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
146	VLISGVVHEI	КРК, рак матки
147	YAFPKAVSV	Рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
148	YLHNQGIGV	Рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ, РЯ
149	ILGTEDLIVEV	РПМЗ, РМЗ, КРК, ККМ, РШ, рак сечового міхура, рак матки
151	ALLDIIRSL	РМЗ, рак матки, ГМЛ
152	ALLEPEFILKA	НДРЛ, рак головного мозку, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
154	KVADLVML	Рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
155	LLLDPTAVLKL	ДРЛ, ХЛЛ, РМЗ
156	LLLPPPCPA	Меланома, рак матки, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків
157	MLLEIPYMAA	Рак матки
158	SLIEKYFSV	ХЛЛ, РМЗ, рак сечового міхура, рак матки, ГМЛ, НХЛ
159	SLLDLHTKV	НДРЛ, меланома, рак сечового міхура, рак матки
160	VLLPDERTISL	РМЗ, КРК, рак жовчного міхура, рак жовчних протоків, меланома, рак головного мозку, РШ, НКК, рак матки
161	YLPDIKDQKA	Рак матки

НДРЛ – недрібноклітинний рак легенів, ДРЛ – дрібноклітинний рак легенів, РН – рак нирки, КРК – рак товстої і прямої кишки, РШ – рак шлунка, ГЦК – рак печінки, РПМЗ – рак передміхурової залози, РМЗ – рак молочної залози, ККМ – карцинома з клітин Меркеля, РЯ – рак яєчника, НХЛ – неходжкінська лімфома, ГМЛ – гострий мієлоїдний лейкоз, ХЛЛ – хронічний лімфоцитарний лейкоз

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 4, 5, 8, 14, 19, 22, 29, 30, 31, 35, 37, 46, 60, 69, 70, 79, 85, 90, 92, 95, 101, 102, 118, 123, 124, 125, 128, 131, 136, 138, 142, 147, 149, 150, 151, 154, 158, 160, 167, 6, 9, 21, 84, 85, 94, 96, 99, 111, 113, 114, 116, 129, 134, 152, 159 і 169 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування недрібноклітинного раку легенів (НДРЛ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з SEQ ID No. 14, 19, 35, 46, 52, 59, 60, 62, 64, 75, 79, 80, 81, 90, 95, 102, 110, 114, 124, 125, 128, 129, 131, 136, 138, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 158, 160, 162, 163, 165, 167, 169, 4, 6, 23, 37, 94, 104 і 155 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування дрібноклітинного раку легенів (ДРЛ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 13, 14, 29, 46, 84, 115, 147, 162, 175, 12, 30, 38, 75, 95, 99, 111, 130 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку нирки.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 16, 17, 29, 34, 39, 63, 67, 81, 93, 94, 98, 102, 104, 106, 113, 114, 115, 116, 122, 129, 138, 146, 151, 159, 161, 166, 167, 169, 172, 11, 14, 19, 70, 71, 83, 87, 99, 112, 123, 126, 132, 152 і 160 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. 31, 32, 68, 84, 88, 95, 97, 117, 120, 121, 147, 174, 4, 9, 41, 77, 149 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку шлунка.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з SEQ ID No. 5, 28, 29, 30, 31, 37, 40, 41, 60, 85, 90, 92, 93, 94, 99, 114, 115, 120, 124, 125, 128, 131, 137, 142, 145, 148, 151, 152, 154, 157, 158, 159, 165, 4, 34, 84, 111, 146, 149 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку товстої і прямої кишки.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 4, 5, 14, 19, 31, 35, 37, 48, 50, 51, 60, 64, 70, 73, 80, 85, 86, 96, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 111, 114, 115, 116, 120, 123, 124, 125, 129, 131,

132, 135, 136, 137, 142, 145, 146, 148, 149, 150, 155, 158, 159, 160, 161, 165, 167, 169, 174 і 176 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку печінки.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 2, 8, 10, 22, 31, 39, 46, 79, 86, 104, 111, 123, 130, 142, 156 і 167 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку підшлункової залози.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 98, 102, 109, 111, 115, 142, 148, 151 і 167 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку передміхурової залози.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 7, 22, 48, 62, 71, 81, 83, 94, 95, 104, 110, 122, 144, 145, 147, 149, 150, 152, 154, 159, 160, 161, 171 і 176 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. 3, 4, 21, 29, 30, 32, 52, 57, 65, 67, 84, 93, 99, 102, 103, 106, 108, 111, 114, 117, 120, 123, 126, 127, 128, 139, 140, 142, 143, 148, 151 і 158 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування ГМЛ.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 4, 6, 84, 91, 99, 107, 114, 118, 127, 130, 142, 155 і 158 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування ХЛЛ.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 2, 4, 8, 9, 16, 22, 26, 31, 35, 37, 41, 59, 77, 79, 84, 90, 93, 99, 110, 137, 142, 150, 169, 175, 29, 42, 60, 69, 70, 75, 80, 82, 86, 95, 111, 120, 124, 127, 128, 129, 138, 144, 149, 151, 155, 158 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку молочної залози.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 149, 81, 101, 116 і 124 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування карциноми з клітин Меркеля (ККМ).

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 14, 17, 19, 34, 37, 45, 46, 52, 85, 92, 95, 96, 107, 113, 114, 115, 118, 124, 131, 138, 146, 149, 150, 155, 157, 158, 161, 165, 169, 1, 5, 6, 9, 12, 16, 18, 21, 22, 23, 25, 28, 29, 31, 32, 44, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 65, 66, 67, 68, 75, 84, 87, 88, 90, 93, 94, 97, 99, 106, 111, 116, 117, 120, 121, 123, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 142, 143, 156, 159 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування меланоми.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з Seq ID No. 4, 14, 35, 37, 46, 52, 60, 70, 81, 85, 92, 94, 95, 101, 120, 124, 125, 129, 131, 132, 134, 136, 142, 146, 147, 149, 150, 154, 157, 158, 160, 162, 165, 167, 3, 47, 57, 84, 89, 99, 111, 138 і 148 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку яєчника.

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, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 29, 35, 37, 40, 46, 50, 51, 52, 57, 58, 62, 63, 67, 70, 75, 77, 79, 85, 91, 92, 94, 95, 106, 114, 118, 120, 124, 129, 131, 132, 135, 136, 137, 142, 147, 148, 149, 154, 158, 165, 169, 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 19, 29, 35, 37, 40, 46, 50, 51, 52, 57, 58, 62, 63, 67, 70, 75, 77, 79, 85, 91, 92, 94, 95, 106, 114, 118, 120, 124, 129, 131, 132, 135, 136, 137, 142, 147, 148, 149, 154, 158, 165 і 169 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. 3, 4, 20, 29, 37, 41, 42, 59, 60, 64, 82, 88, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 104, 106, 114, 115, 120, 122, 131, 135, 137, 142, 150, 151, 152, 154, 156, 157, 160, 166, 169, 170, 171, 175, 1, 5, 6, 12, 14, 15, 19, 30, 31, 38, 46, 52, 57, 65, 67, 70, 71, 74, 84, 86, 89, 92, 94, 100, 103, 107, 109, 111, 113, 118, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 138, 148, 149, 158 і 159 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. 41, 85, 94, 116, 120, 130, 143, 162, 165 і 166 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку ендометрію.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування принаймні одного пептиду за цим винаходом відповідно до будь-якої з SEQ ID. No. 8, 10, 19, 31, 73, 75, 94, 102, 115, 116, 122, 125, 131, 149, 4, 21, 22, 30, 46, 50, 69, 70, 80, 90, 95, 96, 103, 111, 120, 129, 142, 144, 145,

147, 152, 154, 156 і 160 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку жовчного міхура і 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. 4, 5, 6, 12, 14, 15, 19, 29, 37, 38, 39, 42, 46, 50, 56, 57, 60, 70, 74, 82, 84, 91, 95, 101, 103, 104, 106, 110, 111, 118, 123, 129, 132, 135, 146, 148, 149, 151, 156, 157, 158, 159, 160 і 161 для – у одному переважному втіленні комбінованого – лікування раку матки.

Отже, у ще одному аспекті цей винахід стосується застосування пептидів за цим винаходом для – бажано комбінованого – лікування проліферативного захворювання, вибраного з групи раку підшлункової залози, раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку шлунка, раку товстої або прямої кишки, раку печінки, раку передміхурової залози, лейкозу, раку молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку яєчника, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку ендометрію, раку жовчного міхура і 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: 161.

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 НК-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.

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.

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.: 161, переважно, що містить послідовність від SEQ ID No. 1 до SEQ ID No. 79 або варіант амінокислотної послідовності.

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 абераційно 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.

5 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

10 засіб виявляє протиракову активність.

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

Цей винахід також стосується застосування за цим винаходом, де згадані ракові клітини є клітинами раку підшлункової залози, раку легенів, раку нирки, раку головного мозку, раку шлунка, раку товстої або прямої кишки, раку печінки, раку передміхурової залози, лейкозу, раку

15 молочної залози, карциноми з клітин Меркеля (ККМ), меланоми, раку яєчника, раку стравоходу, раку сечового міхура, раку ендометрію, раку жовчного міхура і раку жовчних протоків, і переважно раку підшлункової залози.

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 підшлункової залози. 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.

25 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.

30 AAGAB кодує білок, що взаємодіє з субодинамиами гамма-адаптину і альфа-адаптину комплексів, що беруть участь у транспорті везикул, що покриті клатрином. Мутації цього гена асоціюються з точковою долонно-підшовною кератодермією (RefSeq, 2002). AAGAB є мішенню miR-205, який надмірно експресується при раку шийки матки (Xie et al., 2012). Нокдаун AAGAB призводить до підвищеного поділу і проліферації клітин (Pohler et al., 2012).

35 ACTR2 кодує гомолог схожого з актином білка 2 (ARP2), головного компоненту комплексу ARP2/3. Цей комплекс є суттєвим для форми і рухливості клітин через збірку актину і утворення ламеліподій (RefSeq, 2002). Було показано, що ARP2/3 у комплексі з іншими білками відіграє вирішальну роль у інвазії і міграції ракових клітин (Nurnberg et al., 2011; Feldner and Brandt, 2002; Frugtniet et al., 2015; Kurisu and Takenawa, 2010; Kirkbride et al., 2011). Комплекс ARP2/3 з членами сімейства білків WASP/WAVE бере участь у інвазії і міграції клітин раку молочної

40 залози (Frugtniet et al., 2015). Комплексу ARP2/3 з ArgBP2 притаманна протипухлинна функція за рахунок регуляції адгезії і міграції клітин раку підшлункової залози (Roignot and Soubeyran, 2009).

ADAM9 кодує одного члена сімейства ADAM (домен дезінтегрину і металопротеїнази) (член 9). Члени цього сімейства беруть участь у взаємодіях між клітинами і клітин із матриксом (RefSeq, 2002). Сайленсинг гена ADAM9 зменшує проліферацію клітин пласкоклітинної карциноми стравоходу (ПККС) (Liu et al., 2015b). ADAM9 відіграє важливу роль у проліферації і інвазії меланоми (Ebrahimi et al., 2014). Було показано, що активність ADAM9 підвищена у клітинах остерсаркоми, клітинах раку сечового міхура, що інвазують м'язовий шар, клітинах

50 недрібноклітинного раку легенів, раку підшлункової залози, раку товстої кишки, пласкоклітинної карциноми порожнини рота, раку шийки матки, раку передміхурової залози, раку нирки, раку шлунка, раку лімфатичних вузлів і раку молочної залози (Shaker et al., 2011; Vincent-Chong et al., 2013; Li et al., 2013; Ebrahimi et al., 2014; Zhang et al., 2014a; Jia et al., 2014; O'Shea et al., 2003; Jiang et al., 2014a; Zubel et al., 2009). ADAM9 задіяний в утворенні метастазів раку легенів у головному мозку (Sher et al., 2014; Lin et al., 2014a; Shintani et al., 2004).

55 AGAP9 кодує ArfGAP з доменом ГТФази, анкіриновим повтором і PH-доменом 9 і локалізується на хромосомі 10q11.22 (RefSeq, 2002).

АНСҮ кодує аденозилгомоцистеїназу. Він регулює внутрішньоклітинну концентрацію S-аденозилгомоцистеїнази (SAH), яка, як вважається, є важливою для реакцій трансметилування (RefSeq, 2002). Знижений рівень експресії АНСҮ сприяє пухлиногенезу (Leal et al., 2008). АНСҮ

60

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., 2014b). Білок ANCY експресується у високих кількостях у клітинах раку товстої кишки (Kim et al., 2009; Watanabe et al., 2008; Fan et al., 2011). ANCY може бути потенційним біомаркером при раку

5 яєчника (Peters et al., 2005).

AK2 кодує аденилаткіназу 2. AK2 локалізується у міжмембранному просторі мітохондрій і може відігравати роль у апоптозі (RefSeq, 2002). AK2 опосередковує новий внутрішній механізм апоптозу, який може бути залученим до пухлиногенезу (Lee et al., 2007).

10 ANKLE2 кодує анкіриновий повтор і білок 2, що містить LEM-домен. ANKLE2 є членом сімейства LEM білків внутрішньої ядерної мембрани. Кодований білок відіграє роль регулятора мітозу шляхом пост-мітотичного формування ядерної оболонки (RefSeq, 2002).

15 ANKRD1 кодує домен 1 анкіринового повтору. Він локалізується у ядрах ендотеліальних клітин і індукується стимуляцією ІЛ-1 і TNF-альфа. Взаємодія між цим білком і білками саркомерів міопалладином і титином дозволяє припустити, що він також залучений до системи сенсорів розтягування мікрофібрил (RefSeq, 2002). Ектопічна експресія ANKRD1 призводить до зниження кількості утворених колоній і до підвищення апоптотичної клітинної смерті клітин гепатоми (Park et al., 2005). Висока експресія ANKRD1 у карциномі яєчника асоціюється з низькою виживаністю (Lei et al., 2015).

20 ANLN кодує білок, що зв'язує актин, який відіграє певну роль у рості і міграції клітин і у цитокінезі. Вважається, що ANLN регулює динаміку актинового цитоскелету у подоцитах, компонентах гломерул. Мутації у цьому гені асоціюються з фокально-сегментарним гломерулосклерозом 8 (RefSeq, 2002). Було показано, що ANLN експресується на високому рівні у тканинах раку молочної залози, а також пласкоклітинних карциномах голови та шиї. Нокдаун ANLN у найвищій мірі інгібує швидкість проліферації, здатність до утворення колоній і

25 міграцію клітин раку молочної залози (Zhou et al., 2015b). ANLN надмірно експресується у проліферуючих пухлинах шлунка, карциномі підшлункової залози і пухлинах гормон-рефрактерного раку підшлункової залози (Pandi et al., 2014; Tamura et al., 2007; Shimizu et al., 2007; Olakowski et al., 2009). ANLN є біомаркером гепатоцелюлярної карциноми (Kim et al., 2013a). Експресія ANLN є маркером сприятливого прогнозу у пацієнтів із нирковоклітинною

30 карциномою (Ronkainen et al., 2011).

APOL6 кодує аполіпопротеїн L6. APOL6 є членом сімейства генів аполіпопротеїну L. Кодований білок був виявлений у цитоплазмі, де він може впливати на рух ліпідів або дозволяти зв'язування ліпідів до органел (RefSeq, 2002). APOL6 індукує опосередкований мітохондріями апоптоз у ракових клітинах (Liu et al., 2005).

35 ARMC9 (що також має назву KU-MEL-1) кодує білок, що містить повтор армадилло, який був раніше виділений як меланомний антиген, що переважно експресується у меланоцитах. Він асоціюється з хворобою Фогта-Коянагі-Харади (Otani et al., 2006). ARMC9 інтенсивно експресується у лініях клітин і зразках клітин меланоми. Антигени проти ARMC9 були виявлені у сироватках пацієнтів, що отримували лікування раку головного мозку, товстої кишки і

40 стравоходу (Kiniwa et al., 2001).

ASNS кодує аспарагінсинтетазу. Ген ASNS є комплементом мутації у чутливій до температури мутантній формі ts11 хом'яка, яка блокує прогресування через G1-фазу клітинного циклу за умов непермісивної температури (RefSeq, 2002). Експресія ASNS викликається глюкозною депривацією і захищає клітини раку підшлункової залози від апоптозу (Cui et al., 2007). ASNS асоціюється з резистентністю до дії ліків при лейкозі і раку матки (Lin et al., 2012; Zhang et al., 2013a). Нокдаун ASNS у клітинах A375 знижує рівні експресії CDK4, CDK6 і цикліну D1 і підвищує рівні експресії p21 (Li et al., 2015a). Інгібування експресії ASNS індукує зупинку клітинного циклу і інгібує проліферацію клітин раку молочної залози (Yang et al., 2014a). Спостерігається високий рівень експресії ASNS у гліомах (Panosyan et al., 2014). ASNS є

50 потенційним біомаркером при раку яєчника (Lorenzi et al., 2006; Lorenzi et al., 2008; Lorenzi and Weinstein, 2009).

ATP5F1 кодує мітохондріальний комплекс F0 АТФ-синтази, що транспортує H⁺, субодиницю B1, субодиницю мітохондріальної АТФ-синтази (RefSeq, 2002). Активність ATP5F1 підвищена у гепатоцелюлярній карциномі, спричиненій вірусом гепатиту В (Lee et al., 2008a).

55 BMS1 кодує фактор BMS1, що регулює біогенез рибосом, і локалізується на хромосомі 10q11.21. Подібний білок у дріжджах бере участь у процесингу 35S-rPHK, який включає серію етапів розщеплення, які є критичними для утворення 40S рибосом (RefSeq, 2002; Perez-Fernandez et al., 2011).

60 BMS1 кодує псевдоген 5, фактор BMS1, що регулює біогенез рибосом, і локалізується на хромосомі 10q11.22 (RefSeq, 2002).

BRK1 (що також має назву C3orf10 або HSPC300) кодує найменшу субодиницю комплексу Wave і є важливим регулятором шляху Wave/Scar, задіяного у динаміці актинового цитоскелету під час розвитку ембріону і трансформації клітин (Derivery et al., 2008; Escobar et al., 2010). BRK1 виявляє онкогенний потенціал у ракових захворюваннях різних видів, включаючи рак легенів і нирково-клітинні карциноми (Cascon et al., 2007; Cai et al., 2009; Escobar et al., 2010). BRK1 регулюється факторами транскрипції Sp1 і NRF-1. Він задіяний у шляху Wave/Scar після етапу регуляції Arp2/3 і є необхідним для проліферації і трансформації клітин (Li et al., 2014a; van't Veer et al., 2006; Escobar et al., 2010; Wang et al., 2013c).

BTBD1 кодує білок 1, що містить домен BTB (POZ). С-кінець білка зв'язує топоізомеразу I. N-кінець містить збагачену проліном ділянку і домен BTB/POZ, обидва з яких, як правило, задіяні у міжбілковій взаємодії (RefSeq, 2002).

BUB1B кодує кіназу, що бере участь у функції контрольної точки формування веретена. Цей білок локалізований у кінетохорі і відіграє роль у інгібуванні комплексу стимуляції анафази/циклосоми (APC/C), затримуючи початок анафази і забезпечуючи належну сегрегацію хромосом. У багатьох формах раку було виявлено порушення функції контрольної точки формування веретена (RefSeq, 2002). 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).

C11orf70 кодує білок з невизначеною функцією, але має відношення до зв'язування мутованого білка, який викликає аміотрофічний бічний склероз (Wang et al., 2015i). Активність C11orf70 знижена у герміногенних пухлинах яєчка у порівнянні з нормальною тканиною яєчка (Gonzalez-Exposito et al., 2015; Alagaratnam et al., 2009). Для генної ділянки C11orf70 характерні аберації кількості копій ДНК при пласкоклітинних карциномах порожнини рота, що асоціюється зі смертністю, обумовленою раком порожнини рота (Chen et al., 2015a).

C11orf80 кодує відкриту рамку зчитування 80 хромосоми 11 і локалізується на хромосомі 11q13.2 (RefSeq, 2002).

C1orf198 кодує відкриту рамку зчитування 198 хромосоми 1 і локалізується на хромосомі 1q42.2 (RefSeq, 2002).

20orf24 кодує відкриту рамку зчитування 24 хромосоми 20 і локалізується на хромосомі 20q11.23 (RefSeq, 2002). C20orf24 відіграє важливу роль у прогресуванні аденоми до карциноми, обумовленому хромосомною нестабільністю. C20orf24 дуже надмірно експресується у карциномах у порівнянні з аденомами. C20orf24 може служити високо специфічним біомаркером колоректального раку (Carvalho et al., 2009).

CAD кодує трифункційний білок карбамоїлфосфатсинтетази 2, аспартаттранскарбамілазу, дигідрооротазу, який каталізує перші три стадії шляху біосинтезу піримідинів (RefSeq, 2002). Активність CAD підвищується при різних видах раку, включаючи гепатоми, саркоми і аденокарциноми нирки і дуже часто асоціюється з ампліфікацією гена CAD (Smith et al., 1990; Aoki and Weber, 1981; Smith et al., 1997). CAD є мішенню різних шляхів, що регулюють процеси онкогенезу і пухлиногенезу, таких як MAPK, mTORC1 і c-Мус (Mac and Farnham, 2000; Graves et al., 2000; Sharma et al., 2014). CAD сприяє транслокації андрогенного рецептора у ядро і стимулює його транскрипційну активність у клітинах пухлин передміхурової залози. Після радикальної простатектомії вищий рівень іРНК CAD асоціюється з локальним поширенням пухлини і рецидивом раку (Morin et al., 2012).

CARM1 кодує асоційовану з коактиватором аргінінметилтрансферазу 1. CARM1 належить до сімейства протеїн-аргінін-метил трансфераз (PRMT). Кодований фермент каталізує метилювання атомів азоту гуанідину аргінільних залишків білків. Цей фермент бере участь у експресії генів (RefSeq, 2002). Було показано, що CARM1 є дерегульованим при колоректальному раку і раку передміхурової залози, меланомі і раку молочної залози. CARM1 надмірно експресується не лише у пухлинах передміхурової залози, але також у простатичній інтраепітеліальній неоплазії (PIN). CARM1 значуще надмірно експресується у недрібноклітинних карциномах легенів (НДРЛ). Експресія CARM1 підвищена в аденомах і аберантна у карциномах під час гепатоцелюлярного канцерогенезу (Limm et al., 2013; Osada et al., 2013; Elakoum et al., 2014; Baldwin et al., 2014). CARM1 метилює хроматин-ремоделюючий фактор BAF155, прискорюючи прогресування пухлини і метастазування (Wang et al., 2014a; Stefansson and Esteller, 2014).

CCNA2 кодує циклін A2, члена сімейства високо консервативних циклінів. CCNA2 зв'язує і активує кінази CDC2 або CDK2, і таким чином сприяє переходам у клітинному циклі, як від G1

до S-фази, так і від G2 до M-фази (RefSeq, 2002). Надекспресія 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).

5 CCNA2 може сприяти проліферації, інвазії, адгезії, диференціації, виживанню і метастазуванню клітин. Він відіграє важливу роль у ангіогенезі 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).

10 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., 2014). 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).

CCND1 кодує циклін D1. Він належить до сімейства високо консервативних циклінів, члени якого характеризуються вражаючою частотою присутності протягом клітинного циклу. Мутації, ампліфікації і надекспресія CCND1, які змінюють проходження клітин через клітинний цикл, часто спостерігаються у різних пухлинах і можуть сприяти онкогенезу (RefSeq, 2002).

20 CCND1 є ампліфікованим і надмірно експресованим у випадку метастатичного ураження лімфатичних вузлів при пласкоклітинній карциномі порожнини рота, пухлині строми шлунково-кишкового тракту, недрібноклітинному раку легенів, пухлинах гіпофізу і раку молочної залози (Noorlag et al., 2015; Dworakowska, 2005; Gautschi et al., 2007; Lambros et al., 2007; Yang et al., 2008; Yu and Melmed, 2001).

25 CCND1 надмірно експресується у лімфомі з клітин мантийної зони, нейроендокринних пухлинах підшлункової залози, аденомі паращитоподібної залози і саркомі Юінга (Navarro et al., 2011; Sander, 2011; Capurso et al., 2012; Delas et al., 2013; Setoodeh et al., 2013; Sanchez et al., 2008; Westin et al., 2009). CCND1 може підвищувати ризик колоректального раку (Yang et al., 2012b; Andersen et al., 2013). Генетичні зміни CCND1 можуть викликати рак сечового міхура (Zhang et al., 2003; Baffa et al., 2006).

CCT3 кодує TCP1, що містить шаперонін, субодиницю 3 (гамма), молекулярний шаперон (RefSeq, 2002). Експресія CCT3 підвищена у гепатоцелюлярній карциномі (Midorikawa et al., 2002; Skawran et al., 2008). CCT3 є потенційним новим біомаркером раку яєчника (Peters et al., 2005).

35 CCT4 кодує TCP1, що містить шаперонін, субодиницю 4. CCT4 сприяє фолдингу щойно трансльованих поліпептидних субстратів шляхом багатьох циклів спричиненого АТФ вивільнення і повторного зв'язування частково згорнутих форм проміжних продуктів (RefSeq, 2002). Дерегуляція CCT4 призводить до пласкоклітинної карциноми стравоходу і аденокарциноми легенів (Wang et al., 2015j; Tano et al., 2010). Експресія CCT4 є підвищеною при ракових захворюваннях шлунка (Malta-Vacas et al., 2009).

CDC27 кодує білок 27 циклу поділу клітин. Білок, кодований цим геном, є компонентом комплексу стимуляції анафази (APC). Цей білок може брати участь у контролі координації мітозу у часі (RefSeq, 2002). CDC27 надає підвищену радіорезистентність клітинам потрійного негативного раку молочної залози і пласкоклітинної карциноми шийки матки, якщо його активність знижена (Rajkumar et al., 2005; Ren et al., 2015).

45 CDC27 відіграє вирішальну роль у прогресуванні гепатоцелюлярної карциноми і також корелює з несприятливим прогнозом при пласкоклітинній карциномі стравоходу і раку підшлункової залози (Ahn et al., 2014; Wang et al., 2015h). Поліморфізми CDC27 можуть робити свій внесок у схильність до раку молочної залози шляхом впливу на проходження мітозу клітин (Guo et al., 2015). Мутація CDC27 задіяна у розвитку раку передміхурової залози (Lindberg et al., 2013). Мутація і знижений рівень експресії CDC27 причетні до декількох ліній клітин карциноми молочної залози і товстої кишки (Fan et al., 2004; Roy et al., 2010; Pawar et al., 2010).

CDK12 кодує циклін-залежну кіназу 12 і локалізується на хромосомі 17q12 (RefSeq, 2002). Мутації CDK12 були ідентифіковані у багатьох пухлинах, включаючи пухлини яєчника, молочної залози, передміхурової залози і кишківника (Vrabel et al., 2014).

55 CDK13 кодує циклін-залежну кіназу 13, члена сімейства циклін-залежних серин/треонін-кіназ. Члени цього сімейства відомі їх суттєвою роллю головних перемикачів у контролі клітинного циклу. Вони можуть відігравати роль у процесингу іРНК і можуть брати участь у регуляції гомеостазу (RefSeq, 2002). CDK13 асоціюється з раком підшлункової залози і раком

шкіри (Ansari et al., 2015; Nelson et al., 1999; Chandramouli et al., 2007). CDK13 є ампліфікованим у гепатоцелюлярній карциномі (Kim et al., 2012b).

CDK2 кодує циклін-залежну кіназу 2, серин/треонін-кіназу, яка бере участь у регуляції клітинного циклу. Активність цього білка особливо критична під час переходу клітини від фази G1 до S-фази клітинного циклу (RefSeq, 2002). Надмірна експресія CDK2 є свідченням аномальної регуляції клітинного циклу, яка може мати безпосереднє відношення до гіперпроліферації ракових клітин (Chohan et al., 2015). CDK2 асоціюється з лейкемією, колоректальною карциномою, меланомою, неоплазією шийки матки, асоційованою з папіломавірусом людини, раком легенів, раком молочної залози і раком передміхурової залози (Foster et al., 2001; Zajac-Kaye, 2001; Raso et al., 2013; He et al., 2013; Duensing and Munger, 2002; Hu and Zuckerman, 2014; Agarwal, 2000). CDK2 є високо експресованим у лімфомі з клітин мантийної зони (Rummel et al., 2004).

CDK5RAP3 кодує білок 3, асоційований із регуляторною субодиницею CDK5. CDK5RAP3 відіграє роль у сигнальних шляхах, що управляють регуляцією транскрипції і проходженням клітин через клітинний цикл. Він може виконувати певні функції у пухлинногенезі і метастазуванні (RefSeq, 2002). CDK5RAP3 надмірно експресується у гепатоцелюлярній карциномі і сприяє метастазуванню (Mak et al., 2011; Mak et al., 2012).

CDK7 кодує циклін-залежну кіназу 7, члена сімейства циклін-залежних серин/треонін-кіназ. Він є важливим компонентом фактора транскрипції TFIIH, задіяного у ініціації транскрипції і репарації ДНК. Вважають, що цей білок здійснює безпосередній зв'язок між регуляцією транскрипції і клітинним циклом (RefSeq, 2002). Генетичні поліморфізми CDK7 підвищують схильність індивідів до раку молочної залози шляхом взаємодії гена з його оточенням і з іншими генами (Yoo and Kang, 2003). CDK7 асоціюється з підвищеним ризиком виникнення раку підшлункової залози (Efthimiou et al., 2001). CDK7 пов'язаний з раком молочної залози (Cance and Liu, 1995).

CDK9 кодує циклін-залежну кіназу 9, члена сімейства циклін-залежних серин/треонін-кіназ. Цей білок утворює комплекс із і регулюється його регуляторною субодиницею, цикліном T або цикліном K (RefSeq, 2002). Ймовірно, що CDK9 бере участь у програмі диференціації декількох типів клітин, таких як клітини м'язів, моноцити і нейрони. Очевидно, CDK9 виконує антиапоптотичні функції у моноцитах. Причетність CDK9 до декількох фізіологічних процесів у клітині може призвести до виникнення раку (De and Giordano, 2002).

CELSR3 кодує рецептор 3 семипрохідного кадгерину EGF LAG G-типу. Кодований білок може брати участь у регуляції контакт-залежного відростання нейритів і може відігравати роль у формуванні пухлини (RefSeq, 2002). Скринінг із застосуванням мікрочипів виявив, що CELSR3 є гіперметильованим у первинній пласкоклітинній карциномі порожнини рота у порівнянні з нормальною слизовою оболонкою порожнини рота (Khor et al., 2014). CELSR3 асоціюється з раком яєчника і пухлинами головного мозку (Asad et al., 2014; Katoh and Katoh, 2007). Активність CELSR3 підвищена у клітинах Купфера підшлункової залози і печінки (Erkan et al., 2010).

CEP97 кодує центросомальний білок 97 кДа і локалізується на хромосомі 3q12.3 (RefSeq, 2002). CEP97 асоціюється з раком молочної залози (Rappa et al., 2014).

CFL1 кодує кофілін 1. Він бере участь у транслокації комплексу актин-кофілін із цитоплазми до ядра (RefSeq, 2002). Мутація CFL1 асоціюється з множинною ендокринною неоплазією типу 4 і мультиформною гліобластомою (Solomon et al., 2008; Georgitsi, 2010). CFL1 надмірно експресується у лімфомі, при лейкозі, у нейробластомі, при раку яєчника, передміхурової залози, молочної залози і легенів і у мезотеліомі (Rana et al., 2008). Активність CFL1 знижена у герміногенних пухлинах яєчка (von Eyben, 2004).

CHD3 кодує ДНК-зв'язувальний білок 3 із геліказним хромодоменом. Цей білок є одним із компонентів комплексу гістондеацетилази, що має назву комплекс Mi-2/NuRD, який бере участь у ремоделюванні хроматину шляхом деацетилювання гістонів (RefSeq, 2002). Активність CHD3 підвищена у панкреатичній інтраепітеліальній неоплазії і карциномі підшлункової залози (Wang et al., 2011). Мутація CHD3 асоціюється з раком шлунка і колоректальним раком (Kim et al., 2011a). CHD3 надмірно експресується при гострому мієлоїдному лейкозі (Camos et al., 2006).

CHD4 кодує ДНК-зв'язувальний білок 4 із геліказним хромодоменом. Він являє собою головний компонент комплексу ремоделювання нуклеосом і деацетилаз і відіграє важливу роль у епігенетичному пригніченні транскрипції. Соматичні мутації у цьому гені асоціюються з серозними пухлинами ендометрію (RefSeq, 2002). CHD4 є новою терапевтичною мішенню для гострого мієлоїдного лейкозу (Sperlazza et al., 2015). CHD4 епігенетично контролює регуляцію генів і відповіді на пошкодження ДНК у EpCAM+ стовбурових клітинах раку печінки (Nio et al., 2015). CHD4 модулює терапевтичну відповідь у мутантних ракових клітинах BRCA2 (Guillemette

et al., 2015). CHD4 асоціюється з гліобластою і раком товстої кишки (Cai et al., 2014; Chudnovsky et al., 2014).

CHD5 кодує ДНК-зв'язувальний білок 5 із геліказним хромодоменом. CHD5 є потенційним геном-супресором пухлин, який може відігравати роль у розвитку нейробластоми (RefSeq, 2002). CHD5 діє як ген-супресор пухлини у гліомах і у багатьох видах інших пухлин, включаючи рак молочної залози, товстої кишки, легенів, яєчника і передміхурової залози (Kolla et al., 2014).

CIRH1A (який також має назву цирхін) кодує аутосомальний рецесивний, пов'язаний з цирозом білок 1A, що містить повтори WD40, який локалізується у ядришках. Він спричиняє дитячий цироз північно-американських індіців (NAIC) (RefSeq, 2002). CIRH1A може підвищувати експресію канонічного фактора NF-каппаВ і може брати участь у регуляції інших генів, які містять фактори NF-каппаВ. Це наводить на думку, що CIRH1A може впливати на пов'язаний з раком сигнальний шлях NF-каппаВ (Yu et al., 2009).

COL1A1 кодує колаген, тип 1, альфа 1. Колаген типу 1 є утворюючий фібрили колаген, виявлений у більшості сполучних тканин і на який багаті кістки, рогівка, дерма і сухожилля. Реципрокні транслокації між хромосомами 17 і 22, де локалізуються цей ген і ген для тромбобітарного фактора росту бета, асоціюються з особливим видом пухлин шкіри, що має назву випинаючої дерматофібросаркоми, яка виникає у результаті нерегульованої експресії фактора росту (RefSeq, 2002). COL1A1 диференційно експресується при раку шлунка (Yasui et al., 2004). COL1A1 асоціюється з пігментною формою випинаючої дерматофібросаркоми (Zhang et al., 2013c).

COL1A2 кодує колаген, тип 1, альфа 2. Колаген типу 1 є утворюючий фібрили колаген, виявлений у більшості сполучних тканин і на який багаті кістки, рогівка, дерма і сухожилля (RefSeq, 2002). COL1A2 асоціюється з раком шлунка (Yasui et al., 2004; Yasui et al., 2005).

COL6A1 кодує колаген, тип 6, альфа 1. Колаген VI є головним структурним компонентом мікрофібрил. Мутації в генах, що кодують субодиниці колагену VI, призводять до аутосомно-домінантного захворювання міопатія Бетлема (RefSeq, 2002). Активність COL6A1 підвищена у реактивній стромі кастрат-резистентного раку передміхурової залози і сприяє росту пухлини (Zhu et al., 2015c). COL6A1 надмірно експресується у клітинах CD166-негативного раку підшлункової залози, для якого характерна більша інвазивна і міграційна активність, ніж у клітин CD166-позитивного раку (Fujiwara et al., 2014). COL6A1 є високо експресованим у кісткових метастазах (Blanco et al., 2012). Було знайдено, що експресія COL6A1 підвищена при раку шийки матки і яєчника (Zhao et al., 2011; Parker et al., 2009). COL6A1 диференційно експресується в астроцитомах і гліобластомах (Fujita et al., 2008).

COL6A3 кодує колаген типу VI, альфа 3, один із трьох альфа-ланцюгів колагену типу VI, колагену, що має вигляд філаментів-намістин, який виявили у більшості сполучних тканин, і є важливим для організації компонентів матриксу (RefSeq, 2002). COL6A3 кодує ланцюг альфа 3 колагену VI типу — знайденого у більшості сполучних тканин колагену у вигляді філаментів-намістин, що відіграє важливу роль в організації компонентів матриксу (RefSeq, 2002). COL6A3 експресується внаслідок альтернативного сплайсингу при раку товстої кишки, сечового міхура і передміхурової залози. Довга ізоформа COL6A3 експресується майже виключно у ракових зразках і може потенційно служити як новий маркер раку (Thorsen et al., 2008). COL6A3 експресується на високому рівні у тканинах аденокарциноми протоків підшлункової залози і зазнає пухлино-специфічного альтернативного сплайсингу (Kang et al., 2014). Було продемонстровано, що COL6A3 корелює з раком яєчника високого ступеню злоякісності і сприяє розвитку резистентності до дії цисплатину. Спостерігалось, що COL6A3 часто надмірно експресується у тканинах раку шлунка (Xie et al., 2014). Мутація (мутації) COL6A3 є значущим передбаченням кращої загальної виживаності пацієнтів з колоректальною карциною незалежно від диференціації пухлини і стадії за класифікацією TNM (Yu et al., 2015b). Повідомлялося, що експресія COL6A3 є підвищеною при раку підшлункової залози, раку товстої кишки, раку шлунка, мукоепідермоїдних карциномах і раку яєчника. Раково-асоційовані варіанти транскрипту, включаючи екзони 3, 4 і 6, були виявлені при раку товстої кишки, сечового міхура, передміхурової залози і підшлункової залози (Arafat et al., 2011; Smith et al., 2009; Yang et al., 2007; Xie et al., 2014; Leivo et al., 2005; Sherman-Baust et al., 2003; Gardina et al., 2006; Thorsen et al., 2008). При раку яєчника спостерігалася кореляція рівнів COL6A3 зі ступенем злоякісності пухлини. Було показано, що при раку підшлункової залози COL6A3 являє собою придатний діагностичний сироватковий біомаркер (Sherman-Baust et al., 2003; Kang et al., 2014).

COPG1 (що також має назву COPG) кодує гамма-субодиницю комплексу білка Coatomer (COP1), який є посередником ретроградного транспорту із апарату Гольджі назад до ER і транспорту всередині апарату Гольджі. COPG1 зв'язується з ARF-GAP (Waters et al., 1991; Watson et al., 2004). COPG1 корелює з віком пацієнтів, а також з вищим ступенем злоякісності і

ступенем гліосарком (Corppola et al., 2014). Було знайдено, що COPG1 інтенсивно експресується у клітинах раку легенів і пов'язаних з раком клітинах ендотелію (Park et al., 2008).

CREB3L1 кодує білок 1, подібний білку 3, що зв'язує елемент, який відповідає на цАМФ. У відповідь на стрес ендоплазматичного ретикулу (ER) CREB3L1 розщеплюється і цитоплазматичний домен фактора транскрипції, що вивільняється у результаті цього, переходить у ядро. Там він активує транскрипцію генів-мішеней шляхом зв'язування з елементами бокса-В (RefSeq, 2002). Мутації CREB3L1 часто виявляються у склерозуючій епітеліоїдноклітинній фібросаркомі (SEF) (Prieto-Granada et al., 2015). CREB3L1 індукується стресом ER у клітинних лініях гліоми людини і бере участь у відповіді білків, що нездатні формувати нативну структуру, продукції позаклітинного матриксу і міграції клітин (Vellanki et al., 2013). При раку сечового міхура спостерігається епігенетичний сайленсинг CREB3L1, що прискорює розповсюдження і міграцію пухлинних клітин (Rose et al., 2014). CREB3L1 відіграє важливу роль у пригніченні пухлиногенезу при раку молочної залози. Для розвитку метастатичного фенотипу необхідна втрата експресії (Mellor et al., 2013).

CSTF1 кодує фактор стимуляції розщеплення, 3' пре-РНК, субодиницю 1, 50 кДа. Він задіяний у поліаденілуванні і розщепленні 3'-кінця молекул пре-іРНК (RefSeq, 2002). Було виявлено, що відхилення у CSTF1 асоціюються з ризиком розвитку раку молочної залози у носіїв мутації BRCA2 (Blanco et al., 2015).

CTHRC1 кодує потрійно спіральний колаген 1, що містить повтори. CTHRC1 може відігравати роль у клітинній відповіді на пошкодження артерій шляхом залучення до ремоделювання судин. Мутації у цьому локусі асоціювалися зі стравоходом Барета і аденокарциномою стравоходу (RefSeq, 2002). CTHRC1 демонструє підвищену експресію при раку шлунка і карциномі протоків молочної залози (Kim et al., 2013b; Yu et al., 2015a; Song et al., 2015). Активність CTHRC1 підвищена у хворих на колоректальний рак (Yan et al., 2015a; Yan et al., 2015b). Експресія CTHRC1 має високий рівень кореляції з прогресуванням гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В. CTHRC1 підвищує утворення колоній та міграцію і інвазію клітин гепатоми (Tameda et al., 2014; Zhang et al., 2015b). CTHRC1 надмірно експресується при недрібноклітинному раку легенів. Його надмірна експресія асоціюється з агресивністю пухлини і несприятливим прогнозом (Ke et al., 2014b). Активність CTHRC1 підвищена при пласкоклітинній карциномі стравоходу і аденокарциномі Барета (Timme et al., 2014). CTHRC1 сприяє адгезії і виживанню клітин при меланомі (Ip et al., 2011).

CXCL5 кодує ліганд 5 хемокіну, що містить С-Х-С мотив. Припускається, що цей білок зв'язує G-білок-зв'язаний рецептор 2 хемокіну, що містить С-Х-С мотив, для залучення нейтрофілів, для сприяння ангіогенезу і для ремоделювання сполучних тканин. Цей білок, як вважається, відіграє роль у проліферації, міграції і інвазії ракових клітин (RefSeq, 2002). CXCL5 відіграє вирішальну роль у виживанні, рості і метастазуванні нирковоклітинної карциноми (Parihar and Tunuguntla, 2014). CXCL5 залучений до переходу хронічного запалення у рак стравоходу і шлунка (Verbeke et al., 2012). CXCL5 асоціюється з гострим мієлоїдним лейкозом (Kittang et al., 2010).

Ген DCBLD2 кодує дискоїдин, білок 2, що містить домени CUB і LCCL, який також має назву нейропідібний ендотеліальний та гладеньком'язовий білок, трансмембранний корецепторний білок (RefSeq, 2002). Експресія DCBLD2 є підвищеною у гліобlastомах у ракових пухлинах голови та шиї (РГШ), і він є необхідним для EGFR-стимульованого пухлиногенезу (Feng et al., 2014). Крім того, експресія DCBLD2 є підвищеною у сублініях клітин і зразках тканин раку легенів із високим метастатичним потенціалом (Koshikawa et al., 2002). Навпаки, експресія DCBLD2 пригнічується шляхом гіперметилування його промотору при раку шлунка (Kim et al., 2008).

DDX43 кодує поліпептид 43 сімейства DEAD-box (Asp-Glu-Ala-Asp). DDX43 є АТФ-залежною РНК-геліказою і виявляє пухлиноспецифічну експресію (RefSeq, 2002). DDX43 надмірно експресується у клітинах увеальної меланоми і при гострому і хронічному мієлоїдному лейкозі (Chen et al., 2011a; Lin et al., 2014b; Ambrosini et al., 2014). DDX43 є біомаркером для прогнозу перебігу раку молочної залози (Wiese and Pajeva, 2014). DDX43 експресується у лініях клітин гліоми (Akiyama et al., 2014).

DDX53 кодує поліпептид 53 сімейства DEAD-box (Asp-Glu-Ala-Asp). DDX53 містить декілька доменів, які знайдені в геліказах, членах сімейства DEAD-box (RefSeq, 2002). Раково-тестикулярний антиген DDX53 здійснює негативну регуляцію експресії p53 через HDAC2 і надає резистентність до дії протиракових лікарських засобів (Kim et al., 2010b). miR-200b і раково-тестикулярний антиген DDX53 утворюють ланцюг зворотного зв'язку для регуляції інвазії і пухлиногенних і ангіогенних відповідей ліній ракових клітин на дію лікарських препаратів, мішенню яких є мікротрубочки (Kim et al., 2013c). miR-217 і DDX53 утворюють ланцюг

зворотного зв'язку для регуляції відповіді на протиракові лікарські препарати через EGFR і HER2 (Kim et al., 2016). DDX53 є одним із декількох генів з аномальним статусом гіпометилування ДНК у лейоміомі матки (Maekawa et al., 2011). Широкий профіль експресії іРНК спостерігався для DDX53 у клітинних лініях, отриманих із 21 В-клітинних і 4 Т-клітинних злюкисних новоутворень (Liggins et al., 2010).

DNAJC7 кодує гомолог DnaJ (Hsp40), підсімейство С, члена 7, члена сімейства білків теплового шоку (HSP) 40 (DNAJ). Цей білок зв'язує білки-шаперони HSP70 і HSP90 у АТФ-залежний спосіб і може діяти як кошаперон (RefSeq, 2002). DNAJC7 підсилює стабільність і активність р53 шляхом блокування утворення комплексу між р53 і MDM2 (Kubo et al., 2013).

DPP9 кодує дипептидилпептидазу 9. Ймовірно, що DPP9 бере участь у регуляції активності його субстратів і він пов'язувався з різними захворюваннями, включаючи цукровий діабет 2 типу, ожиріння і рак (RefSeq, 2002). Можливо, що DPP9 відіграє роль при раку молочної залози і яєчника (Wilson and Abbott, 2012). DPP9 відіграє важливу сигнальну роль у регуляції сигнальних шляхів виживання та проліферації клітин (Yao et al., 2011). Рівні іРНК DPP9 підвищені у пухлинах яєчка (Yu et al., 2010). DPP9 надмірно експресується у менінгіомах (Stremenova et al., 2010).

DPYD (також відомий під назвою DPD) кодує дигідропіримідин-дегідрогеназу, фермент катаболізму піримідинів і первинний і лімітуючий швидкість фактор шляху катаболізму урацилу і тимідину. Мутації у цьому гені призводять до дефіциту дигідропіримідин-дегідрогенази, помилки у метаболізмі піримідинів, асоційованої з тимін-урацилурією, і з підвищеним ризиком токсичності для ракових пацієнтів, які отримують хіміотерапію 5-фторурацилом (RefSeq, 2002). Рівень експресії DPYD може використовуватися як фактор передбачення ефективності хіміотерапії раку шлунка (Wan et al., 2016). Статистично значущі асоціації були виявлені між варіантами DPYD і підвищеною частотою виникнення побічних явищ, пов'язаних із прийомом фторурацилу, зі ступенем тяжкості 3 або вище у пацієнтів, які отримували ад'ювантну комбіновану хіміотерапію на основі фторурацилу (Cavalcante et al., 2015; Lee et al., 2016; Boige et al., 2016). Існує кореляція між поліморфізмом DPYD і експресією KRAS дикого типу при колоректальному раку (Kleist et al., 2015). Позитивна регуляція експресії DPYD призводить до токсичності фторпіримідину при колоректальному раку (Chai et al., 2015; Falvella et al., 2015; van Staveren et al., 2015; Nakamura et al., 2015; Chen et al., 2015c; Hu et al., 2015b). Поліморфна експресія DPYD може виявитися важливою при визначенні відповіді на лікування у пацієнтів із раком голови та шиї, раком підшлункової залози, пласкоклітинною карциномою стравоходу, раком органів травлення, раком шлунка, гепатоцелюлярною карциномою і колоректальним раком (Kim et al., 2015; Toffoli et al., 2015; Ishizuka et al., 2015; Baba et al., 2015; Launay et al., 2016; Kikuchi et al., 2015; Li et al., 2016; Shimamoto et al., 2016; Bai et al., 2015; Dhawan et al., 2016).

DROSHA, один із двох найважливіших ферментів біосинтезу мікроРНК, надмірно експресується клітинами декількох видів раку, включаючи пухлини шлунково-кишкового тракту, рак молочної залози і рак шийки матки, і, очевидно, прискорює проліферацію, утворення колоній і міграцію пухлинних клітин (Avery-Kiejda et al., 2014; Havens et al., 2014; Zhou et al., 2013).

DSEL кодує подібний до дерматансульфатепімерази білок і локалізується на хромосомі 18q22.1 (RefSeq, 2002). DSE є важливим паралогом DSEL. DSE є імуногенною мішенню для імунотерапії гепатоцелюлярної карциноми і колоректальної карциноми (Mizukoshi et al., 2011; Sasatomi et al., 2002).

DST (також відомий як антиген 1 бульозного пемфігоїду (BPAG1)) кодує дистонін, члена сімейства плакінових білків у складі білків бляшок зчеплення. Ізоформа повної довжини досі невизначена, але існує декілька ізоформ, що експресуються у нервовій і м'язовій тканинах або у епітеліальній тканині, які заякорюють або проміжні мікрофіламенти нервових клітин на актиновому цитоскелеті, або проміжні мікрофіламенти, які містять кератин, на гемідесмосомах (RefSeq, 2002; Bouameur et al., 2014; Li et al., 2007). DST може бути пов'язаним з метастазами раку молочної залози (Sun et al., 2006). Аутоантитіла проти DST можна виявити при лімфоцитарному лейкозі і у фолікулярних лімфомах (Aisa et al., 2005; Taintor et al., 2007). Активність DST підвищена у клітинах 5-8F (з високою пухлиногенною і метастатичною активністю) у порівнянні з клітинами 6-10B (з високою пухлиногенною активністю, але з відсутністю метастатичної активності) при назофарингеальній карциномі (Fang et al., 2005). DST є високо експресованим у пласкоклітинній карциномі голови та шиї (Lin et al., 2004). Існують аутоантитіла проти DST у паранеопластичних пухирчатках, які асоціюються з новоутвореннями (Yong and Tey, 2013; Wang et al., 2005; Preisz and Karpati, 2007; Zhu and Zhang, 2007). Спостерігається чітка зворотна кореляція між експресією DST при раку передміхурової залози і прогресуванням захворювання (Vanaja et al., 2003). Аутоантитіла проти DST можуть служити

багатообіцяючим маркером для діагностики меланоми (Shimbo et al., 2010). DST можна виявити у сечі пацієнтів з раковою кахексією (Skipworth et al., 2010). DST диференційно експресується у аденокарциномах і плоскоклітинних карциномах легенів (McDoniels-Silvers et al., 2002). Активність DST помітно підвищується з початком інвазивного росту клітин (Herold-Mende et al., 2001).

DYNC1H1 кодує важкий ланцюг динеїну 1, субодиниці головного моторного білка для ретроградного транспорту вздовж мікротрубочок. Дослідження повноекзомного секвенування виявило соматичні мутації в гені DYNC1H1 у пацієнтів з інтрадуктальною папілярно-муцинозною неоплазією підшлункової залози (Furukawa et al., 2011).

EIF3C кодує еукаріотичний фактор ініціації трансляції 3, субодиницю C, і локалізується на хромосомі 16p11.2 (RefSeq, 2002). EIF3C надмірно експресується у клітинах U-87 MG людини і сприяє їх проліферації (Hao et al., 2015). Експресія EIF3C значно підвищена у хворих на рак товстої кишки (Song et al., 2013). iPHK EIF3C надмірно експресується у семіномах яєчка (Rothe et al., 2000).

EIF3CL кодує еукаріотичний фактор ініціації трансляції 3, подібний до субодиниці C. Він локалізується на хромосомі 16p11.2 (RefSeq, 2002).

EIF3E кодує еукаріотичний фактор ініціації трансляції 3, субодиницю E, і локалізується на хромосомі 8q22-q23 (RefSeq, 2002). EIF3E може відігравати роль у канцерогенезі плоскоклітинної карциноми порожнини рота (Yong et al., 2014). EIF3E є суттєвим для проліферації і виживання клітин гліобластоми (Sesen et al., 2014). EIF3E відіграє онкогенну роль у прогресуванні раку молочної залози. Знижений рівень експресії EIF3E викликає епітеліально-мезенхімальний перехід у клітинах епітелію молочної залози (Gillis and Lewis, 2013; Grzmil et al., 2010). Рівень експресії EIF3E значуще підвищений при раку сечового міхура (Chen et al., 2011b). EIF3E задіяний у недрібноклітинній карциномі легенів (Marchetti et al., 2001).

EXT2 кодує екзостозин-глікозилтрансферазу 2, одну з двох глікозилтрансфераз, які беруть участь у стадії елонгації ланцюга в процесі біосинтезу гепаринсульфату. Мутації у цьому гені спричиняють виникнення множинних екзостозів типу II (RefSeq, 2002). Мутація EXT2 відіграє роль у хондросаркомі (Samuel et al., 2014). Мутація EXT2 викликає синдром множинних остеохондром (Jochmann et al., 2014). Мутація EXT2 спричиняє множинні вроджені екзостози, призводячи до дефіциту гепарансульфату (Huegel et al., 2013).

F2R (також відомий під назвою PAR1) кодує рецептор фактора коагуляції II (тромбіну), трансмембранний рецептор, який бере участь у регуляції тромботичної відповіді (RefSeq, 2002). F2R зв'язується з доменом Etk/Bmx, гомологічним до плекстрину (PH-доменом). Мутантна форма F2R, яка нездатна зв'язуватися з PH-доменом, зменшує пухлини молочної залози і інвазію позаворсинчатого трофобласту (Kancharla et al., 2015). Вважається, що F2R сприяє інвазії і метастазуванню раку шляхом прискорення міграції, ангиогенезу пухлинної клітини і її взаємодій з клітинами судин організму-хазяїна (Wojtukiewicz et al., 2015). Інгібування експресії F2R веде до загибелі ракових клітин (Burns and Thevenin, 2015). Поліморфізми у F2R асоціюються з гострим ураженням у пацієнтів із ректальним раком (Zhang et al., 2015a). F2R корелює з несприятливим прогнозом для пацієнтів з ER-негативним раком молочної залози (Lidfeldt et al., 2015). F2R-дефіцитні миші демонструють знижений ріст аденокарциноми товстої кишки (Adams et al., 2015). Матрична металопротеїназа (MMP)-1 активує F2R, викликаючи ангиогенез (Fan et al., 2015). F2R бере участь у зниженні рівня експресії PTEN при раку легенів (Xu et al., 2015). Активація F2R індукуює сигнальний шлях Hippo-YAP, що корелює з епітеліально-мезенхімальним переходом (Jia et al., 2015; Owens et al., 2015; Yang et al., 2015a; Fujimoto et al., 2015). Інгібування активації F2R знижує міграцію і інвазію клітин при HER-2негативному раку молочної залози, гепатоцелюлярній карциномі і раку шлунка (Mussbach et al., 2015; Wang et al., 2015g; Gonda et al., 2015).

Ген FADS2 кодує десатуразу жирних кислот 2, і є членом сімейства генів десатураз жирних кислот. Ферменти десатурази регулюють ненасиченість жирних кислот шляхом введення подвійних зв'язків між певними атомами вуглецю жирнокислотного ланцюга (RefSeq, 2002). 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).

FADS3 кодує десатуразу жирних кислот 3. Ферменти десатурази регулюють ненасиченість жирних кислот шляхом введення подвійних зв'язків між певними атомами вуглецю жирнокислотного ланцюга (RefSeq, 2002).

FAM83D кодує сімейство зі схожістю послідовностей 83, член D, і локалізується на хромосомі 20q11.23 (RefSeq, 2002). Підвищена експресія FAM83D впливає на проліферацію і

інвазію клітин гепатоцелюлярної карциноми (Wang et al., 2015a; Liao et al., 2015). Рівень FAM83D є значуще підвищеним у лініях клітин раку молочної залози і у первинних пухлинах раку молочної залози людини (Wang et al., 2013e).

FN1 кодує фібронектин 1, глікопротеїн, що присутній у розчинній димерній формі у плазмі і у димерній або мультимерній формі на поверхні клітин і у позаклітинному матриксі. Він бере участь у процесах адгезії і міграції клітин, включаючи ембріогенез, загоєння ран, коагуляцію крові, імунний захист і утворення метастазів (RefSeq, 2002). FN1 є важливим пухлино-асоційованим засобом, мішенню якого є ангиогенез (Sollini et al., 2015). FN1 є одним із декількох біомаркерів раку підшлункової залози (Ansari et al., 2014). FN1 є одним із багатьох факторів, відповідальних за резистентність до ендокринної терапії при раку молочної залози. FN1 є значуще дерегульованим і сприяє прогресуванню пухлини і розповсюдженню метастазів при раку молочної залози (Oskarsson, 2013; Zheng et al., 2014). Він є біомаркером епітеліально-мезенхімального переходу у плоскоклітинній карциномі (Scanlon et al., 2013) FN1 відіграє важливу роль у множинній мієломі (Neri and Bahlis, 2012).

FUCA2, секретована α -L-фукозидаза 2 людини, була ідентифікована як ключовий фермент, відповідальний за перенесення L-фукози. Було виявлено, що цей гідролітичний фермент є суттєвим для адгезії *H. pylori* до клітин раку шлунка людини і демонструє великий потенціал як діагностичний маркер і мішень для терапевтичного лікування раку шлунка, асоційованого з *H. pylori* (Liu et al., 2009).

GCG кодує глюкагон. Це гормон підшлункової залози, який протидіє дії інсуліну, який знижує рівень глюкози, шляхом стимулювання глікогенолізу і гліконеогенезу. Він є лігандом специфічного рецептора, зв'язаного з G-білком, сигнальний шлях якого контролює проліферацію клітин (RefSeq, 2002). Візуалізація рецептора GCG, ймовірно, є потенційним інструментом оцінки маси бета-клітин підшлункової залози. Він може також бути мішенню для візуалізації інших пухлин, таких як гастронома, феохромоцитома і медулярний рак щитоподібної залози (Hubalewska-Dydejczyk et al., 2015). GCG відіграє ключову роль у канцерогенезі товстої кишки (Kannen et al., 2013). GCG є новим індикатором нейроендокринних пухлин (Reubi and Maescke, 2008).

GFPT2 кодує глутамінфруктозо-6-фосфат-трансaminaзу 2 і локалізується на хромосомі 5q34-q35 (RefSeq, 2002). GFPT2 відіграє важливу роль у раку молочної залози і лімфоцитарному лейкозі (Kuang et al., 2008; Simpson et al., 2012).

GPN1 кодує ГТФазу 1 GPN-петлі і локалізується на хромосомі 2p23.3 (RefSeq, 2002). GPN1 є цитоплазматичною ГТФазою, задіяною у ядерній локалізації гена XPA репарації ДНК, критичного фактора контролю сигнальних шляхів ексцизійної репарації нуклеотидів (Nitta et al., 2000).

GRIK2 кодує кайнатний рецептор 2, іонотропний рецептор глутамату. Мутації у цьому гені були пов'язані з аутосомно-рецесивною розумовою відсталістю (RefSeq, 2002). TRMT11-GRIK2 є одним із декількох химерних транскриптів, знайдених у раку передміхурової залози. Він асоціюється з агресивністю пухлин (Yu et al., 2014). Однонуклеотидні поліморфізми у GRIK2 асоціюються з підвищеним ризиком схильності до раку порожнини рота (Bhatnagar et al., 2012). GRIK2 є потенційним біомаркером при раку легенів (Rauch et al., 2012). Інактивація GRIK2 за допомогою хромосомних делецій може бути однією з причин розвитку Т-клітинних лімфом. Інактивація GRIK2 відіграє роль у канцерогенезі шлунка (Resende et al., 2011; Lopez-Nieva et al., 2012).

GRIK3 кодує кайнатний рецептор 3, іонотропний рецептор глутамату. Він належить до сімейства глутаматних рецепторів, які є домінуючими рецепторами збуджуючих нейротрансмітерів у головному мозку ссавців, вони активуються у багатьох нормальних нейрофізіологічних процесах (RefSeq, 2002). GRIK3 асоціюється з аденокарциномою легенів (метилування, функціональні модифікації), пухлинами центральної нервової системи у дітей, лімфоцитарним лейкозом і нейробластою (Pradhan et al., 2013). GRIK3 диференційно експресується у декількох видах пухлин центральної нервової системи у дітей (Brocke et al., 2010).

GSK3B кодує кіназу глікоген-синтазу 3 бета. Він бере участь у енергетичному обміні, розвитку нервових клітин і формуванні структури тіла (RefSeq, 2002). Було показано, що аберантна регуляція GSK3B сприяє росту клітин у деяких видах раку, у той же час пригнічує його у інших, і може відігравати важливу роль при раку стравоходу (Gao et al., 2014b). GSK3B є дерегульованим у мультиформній гліобластомі (Atkins et al., 2013). Дерегульований GSK3B сприяє розвитку раку органів шлунково-кишкового тракту, підшлункової залози і печінки (Miyashita et al., 2009).

HLA-A кодує головний комплекс гістосумісності IA класу, який відіграє центральну роль у імунній системі, презентуючи пептиди, отримані з порожнини ендоплазматичного ретикулу (RefSeq, 2002). Втрата антигенів HLA-A є характерною рисою пухлин людини. Зниження відсоткової долі HLA-A, HLA-B і HLA-C-позитивних клітин, вибіркова втрата конкретних антигенів і загальна втрата експресії молекул 1 класу задокументовано для меланом, карцином, лімфом, нейробластом і гострих лейкозів (Garrido and Ruiz-Cabello, 1991; Salerno et al., 1990). Експресія HLA-A переважно регулюється MAPK-шляхом при раку шлунка і стравоходу і частково на неї впливає Akt сигнальний шлях з чіткою зворотною кореляцією між експресією p-Erk і експресією HLA I класу у клінічних зразках пухлин (Mimura et al., 2013).

HNRNPU (який також має назву SAF-A) кодує гетерогенний ядерний рибонуклеопротейн U, який належить до підсімейства гетерогенних ядерних рибонуклеопротейнів, що зв'язують РНК (гяРНП), і який асоціюється з процесингом пре-іРНК та іншими аспектами метаболізму іРНК і її транспорту у ядро. Вважають, що HNRNPU бере участь у пакуванні гяРНП у великі рибонуклеопротейнові комплекси (RefSeq, 2002). Підвищена експресія miR-193a-3p, яка інгібує метастази клітин раку легенів, знижує рівні експресії HNRNPU (Deng et al., 2015b). Довга некодуюча H19 РНК – через асоціацію з білковим комплексом HNRNPU/PCAF/RNAPol II – активує шлях miR-200, у такий спосіб роблячи свій внесок у епітеліально-мезенхімальний перехід і в пригнічення метастазів пухлини у гепатоцелюлярній карциномі (Zhang et al., 2013d). HNRNPU взаємодіє з SOX2, ключовим геном для підтримання стовбурості ембріональних і дорослих стовбурових клітин, який, ймовірно, повторно активується при декількох ракових захворюваннях людини (Fang et al., 2011).

HSPA2 кодує специфічний для сім'яників білок теплового шоку 70-2, суттєвий для росту сперматоцитів і ракових клітин. Результати різних досліджень надають можливість припустити важливу роль HSPA2 у прогресуванні хвороби на рак шийки матки, нирково-клітинну карциному і рак сечового міхура. Поліморфізм гену зв'язаний з розвитком раку шлунка (Ferrer-Ferrer et al., 2013; Garg et al., 2010a; Garg et al., 2010b; Singh and Suri, 2014).

Було показано, що HSPA8 надмірно експресується у плоскоклітинній карциномі стравоходу. Високі рівні експресії HSPA8 у клітинах раку стравоходу протидіють апоптозу цих клітин *in vitro*, індукованому окислювальним стресом. Більш того, HSPA8 надмірно експресується у множинній мієломі і карциномі товстої кишки, а індукована 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., 2013a).

HSPA8P8 є псевдогеном (RefSeq, 2002).

HSPA9 кодує білок теплового шоку 9, 70 кДа. Цей білок відіграє роль у проліферації клітин, відповіді на стрес і підтримці функцій мітохондрій (RefSeq, 2002). HSPA9 регулює клітинні процеси, від вірусної інфекції до нейродегенерації, які також включають канцерогенез (Flachbartova and Kovacech, 2013). HSPA9 експресується у високих кількостях у гепатоцелюлярній карциномі і пухлинах колоректального раку (Rozenberg et al., 2013; Chen et al., 2014a; Kuramitsu and Nakamura, 2005). HSPA9 відіграє роль у розвитку раку шлунка (Ando et al., 2014). HSPA9 є потенційною терапевтичною мішенню для покращеного лікування резистентного до лікарських препаратів раку яєчника (Yang et al., 2013).

IGDCC4 кодує члена 4 суперсімейства імуноглобулінів, підклас DCC, і локалізується на хромосомі 15q22.31 (RefSeq, 2002). GDCC4 експресується у гепатоцелюлярній карциномі (Joy and Burns, 1988; Marquardt et al., 2011). GDCC4 відіграє роль у гострому лімфобластному лейкозі (Taylor et al., 2007).

IGF2BP3 кодує зв'язувальний білок 3 іРНК гена, що кодує інсуліноподібний фактор росту II, онкофетальний білок, який пригнічує трансляцію інсуліноподібного фактора росту II (RefSeq, 2002). У декількох дослідженнях було показано, що IGF2BP3 відіграє роль у різних важливих аспектах клітинних функцій, таких як поляризація, міграція, морфологія, метаболізм, проліферація і диференціація клітин. Дослідження *in vitro* показали, що IGF2BP3 сприяє проліферації, адгезії і інвазії пухлинних клітин. Більш того, було показано, що IGF2BP3 асоціюється з агресивними формами раку і з поширеною формою раку (Bell et al., 2013; Gong et al., 2014). Надмірну експресію IGF2BP3 було описано у багатьох видах раку. Вона корелює з несприятливим прогнозом, пізніми стадіями розвитку пухлини і наявністю метастазів, наприклад, при нейробластомі, колоректальній карциномі, внутрішньопечінковій холангіокарциномі, гепатоцелюлярній карциномі, раку передміхурової залози і нирково-клітинній карциномі (Bell et al., 2013; Findeis-Hosey and Xu, 2012; Hu et al., 2014a; Szarvas et al., 2014; Jeng et al., 2009; Chen et al., 2011c; Chen et al., 2013; Hoffmann et al., 2008; Lin et al., 2013b; Yuan et al., 2009).

IPO5 кодує імпортин 5, члена сімейства імпортинів бета. Імпортини суттєві для транслокації білків крізь комплекс ядерних пор (RefSeq, 2002).

IPO7 кодує імпортин 7. Комплекс імпортин альфа/бета і ГТФаза Ran опосередковує ядерний імпорту білків із класичним сигналом ядерної локалізації (RefSeq, 2002). IPO7 часто надмірно експресується при ракових захворюваннях (Golomb et al., 2012). IPO7 є дерегульованим у гліобластомі, лімфомі Ходжкіна і раковій пухлині молочної залози (Jung et al., 2013; Ju et al., 2013; Nagel et al., 2014; Xue et al., 2015). IPO7 є мішенню мікроРНК, активність якого знижена у карциномі передміхурової залози (Szczyrba et al., 2013). Підвищені рівні іРНК IPO7 у колоректальній карциномі асоціюються з підвищеною проліферацією (Li et al., 2000).

IQGAP3 кодує члена сімейства GAP, що містить IQ-мотив і діє як інтерфейс між каскадом клітинного сигналіну та цитоскелетом. IQGAP3 регулює відростання нейритів, якому сприяє Rac1/Cdc42, і безпосередньо взаємодіє з кальмодуліном і легким ланцюгом міозину (Wang et al., 2007; Atcheson et al., 2011). IQGAP3 надлишково експресується у пухлинах раку легенів і асоціюється з ростом, міграцією і інвазією пухлинних клітин. Більш того, його експресія підвищується під дією ампліфікації хромосом у гепатоцелюлярній карциномі, і експресія IQGAP3 підвищується у пацієнтів з колоректальним раком і з мутацією p53 із низькою виживаністю (Katkoori et al., 2012; Yang et al., 2014b; Skawran et al., 2008). IQGAP3 модулює сигнальний каскад EGFR/Ras/ERK і взаємодіє з Rac/Cdc42 (Yang et al., 2014b; Kunitomo et al., 2009).

KDELRL1 кодує рецептор KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) 1 утримання білка у ендоплазматичному ретикулумі. KDELRL1 є структурно і функціонально подібним до продукту гена ERD2 дріжджів (RefSeq, 2002). KDELRL1 відіграє роль у пухлиногенезі (Yi et al., 2009). Знижені рівні KDELRL1 виявлені у клітинах гепатоми (Hou et al., 2015). Інгібування експресії KDELRL спостерігається при гострому мієлоїдному лейкозі (Caldarelli et al., 2013).

KPNA2 кодує каріоферин альфа 2. KPNA2 може брати участь у ядерному транспорті білків (RefSeq, 2002). Експресія KPNA2 є дерегульованою при раку епітелію яєчника (Lin et al., 2015). Активність KPNA2 знижена у великих пухлинах плоскоклітинної карциноми порожнини рота у порівнянні з невеликими пухлинами (Diniz et al., 2015). KPNA2 сприяє аберантній локалізації ключових білків і асоціюється з невтішним прогнозом раку молочної залози (Alshareeda et al., 2015). Експресія KPNA2 значуще підвищена при уротеліальній карциномі верхніх сечовивідних шляхів і ракових пухлинах ендометрію (Ikenberg et al., 2014; Shi et al., 2015). KPNA2 сприяє росту пухлини гепатоцелюлярної карциноми (Hu et al., 2014b).

KRT19 кодує члена сімейства кератинів. Кератини є білками проміжних філаментів, відповідальними за структурну цілісність клітин епітелію. Їх поділяють на цитокератини і кератини волосся. KRT19 специфічно експресується у перидермі, тимчасовому поверхневому шарі, який обгортає епідерміс, що розвивається (RefSeq, 2002). Експресія KRT19 у пухлинних клітинах є прогностичним маркером для декількох видів пухлин, таких як ракові пухлини молочної залози, легенів, яєчника і гепатоцелюлярного раку (Skondra et al., 2014; Gao et al., 2014a; Liu et al., 2013a; Lee et al., 2013). Було показано, що KRT19 є незалежним прогностичним фактором розвитку нейроендокринних пухлин підшлункової залози, особливо інсулін-негативних пухлин. KRT19-позитивні пухлини асоціюються з несприятливим клінічним результатом незалежно від встановлених показників патології, таких як розмір, мітоз, лімфоваскулярна інвазія і некроз (Jain et al., 2010).

KRT8 (який також має назву СК8) кодує члена сімейства кератинів типу II, який димеризується із кератином 18 з утворенням проміжного філаменту в клітинах одношарового епітелію. KRT8 відіграє роль у підтриманні структурної цілісності клітин і також здійснює функції у передачі сигналу і диференціації клітин (RefSeq, 2002). KRT8 експресується у високих кількостях і секретується клітинами різних ракових пухлин, включаючи рак легенів, передміхурової залози і молочної залози. Високі рівні KRT8 корелюють з підвищеною міграцією і інвазією (Gonias et al., 2001; Kuchma et al., 2012; Fukunaga et al., 2002; Takei et al., 1995). Каскад MEK/ERK регулює індуковане сфінгозилфосфорилхоліном фосфорилування KRT8 за залишком Ser431. Це призводить до реорганізації кератинового цитоскелету і в результаті підвищує міграцію пухлинних клітин (Busch et al., 2012). Супресор пухлини SMAR знижує рівні експресії KRT8, і це веде до зниженої міграції та інвазивності клітин (Pavithra et al., 2009; Mukhopadhyay and Roth, 1996).

KRT8P44 кодує псевдоген 44 кератину 8, який локалізується на хромосомі 6q26 (RefSeq, 2002).

MACC1 кодує шлях рецептора ключового регулятора фактора росту гепатоцитів (HGF), який задіяний у рості клітин, епітеліально-мезенхімальному переході, ангіогенезі, рухливості клітин, інвазивності і метастазуванні (RefSeq, 2002). MACC1 надмірно експресується при багатьох видах ракових пухлин, включаючи рак шлунка, колоректальний рак, рак легенів і рак молочної

залози, і асоціюється з прогресуванням раку, метастазуванням і низькою виживаністю пацієнтів (Huang et al., 2013b; Ma et al., 2013; Stein, 2013; Wang et al., 2015b; Wang et al., 2015m; Ilm et al., 2015). MACC1 сприяє канцерогенезу шляхом націлювання на бета-катеніновий сигнальний шлях і сигнальний шлях PI3K/Akt, що призводить до підвищення рівню c-Met і бета-катеніну і їх низхідних генів-мішеней, включаючи c-Мус, циклін D1, caspase9, BAD і MMP9 (Zhen et al., 2014; Yao et al., 2015).

MAGED2 кодує сімейство меланомних антигенів D, 2, члена нещодавно визначеного кластера MAGE-D у Хр11.2, гарячої точки для зв'язаної з Х-хромосомою розумової відсталості. MAGED2 експресується повсюдно, з високими рівнями експресії у конкретних ділянках головного мозку і в інтерстиції яєчок. MAGED2 є потенційним негативним регулятором активності p53 дикого типу (Langnaese et al., 2001; Parageorgio et al., 2007). Надмірна експресія MAGED2 асоціюється з меланою, раком молочної залози і раком товстої кишки (Li et al., 2004; Strekalova et al., 2015).

MAN2A1 кодує члена 1 альфа-манозидази класу 2A, який локалізується в апараті Гольджі і каталізує кінцеву стадію гідролізу шляху синтезу аспарагін-зв'язаного олігосахариду (RefSeq, 2002). Свейнсонін інгібує MAN2A1, що веде до інгібування продукції N-зв'язаних бета-1,6 гліканів із розгалуженими ланцюгами, які пов'язані зі злоякісним фенотипом клітин пухлини (Yagel et al., 1990; Gerber-Lemaire and Juillerat-Jeanneret, 2010; Santos et al., 2011; Przybylo et al., 2005; Dennis and Laferte, 1987; Baptista et al., 1994; Goss et al., 1994; Fujieda et al., 1994; Korczak and Dennis, 1993; Roberts et al., 1998; Goss et al., 1997; Goss et al., 1995; Seftor et al., 1991). SNP у MAN2A1 чітко пов'язаний з гострим лімфобластним лейкозом дітей (Han et al., 2010).

MAP1A кодує асоційований з мікротрубочками білок 1A, що бере участь у збірці мікротрубочок, суттєвому етапі нейрогенезу (RefSeq, 2002). MAP1A накопичується у клітинах ембріональної карциноми P19, індукованої ретиноевою кислотою (Vaillant and Brown, 1995). Активність MAP1A знижена у прилеглий до пухлини стромі раку передміхурової залози (Zhu et al., 2015b). MAP1A може відігравати роль у проліферації клітин (Matsuno et al., 2004). Данусертиб значуще підвищує рівень експресії зв'язаного з мембраною MAP1A при раку молочної залози (Li et al., 2015c). Байкалейн підвищує експресію MAP1A у лінії клітин гепатоцелюлярної карциноми HepG2 (Wang et al., 2015l). Спостерігається зворотна кореляція MAP1A із p62 у пласкоклітинній карциномі шкіри (Yoshihara et al., 2014). Гамма-токотриєнол викликає підвищене перетворення MAP1A з цитозольної на ліпидовану ізоформу (Tiwari et al., 2014).

MAT2A кодує метіонінаденозилтрансферазу 2A, яка каталізує утворення S-аденозилметіоніну з метіоніну і АТФ (RefSeq, 2002). MAT2A експресується у високих кількостях у тамоксифен-резистентних клітинах MCF-7 раку молочної залози (Phuong et al., 2015). Вищі рівні сумоїлованого і загального MAT2A спостерігаються при раку товстої кишки. Взаємодія між Ubc9, Bcl2 і MAT2A підвищує ріст і виживання ракових клітин (Tomasi et al., 2015). Експресія MAT2A знижена у нирковоклітинній карциномі і у лінії клітин WCH17 гепатоцелюлярної карциноми, лікованої S-аденозилметіоніном (Kuang et al., 2014; Wang et al., 2014b). Перемикач MAT1A:MAT2A асоціюється з глобальним гіпометилуванням ДНК, зниженням репарації ДНК, нестабільністю геному і дерегуляцією сигнального шляху при гепатоцелюлярній карциномі (Woodburn et al., 2013; Frau et al., 2013). Активність MAT2A підвищена при гепатоцелюлярній карциномі, раку шлунка і раку товстої кишки (Frau et al., 2012; Zhang et al., 2013e; Tomasi et al., 2013; Frau et al., 2013; Lo et al., 2013). MAT2A корелює з класифікацією пухлин, метастатичним ураженням лімфатичних вузлів і низьким ступенем диференціювання пухлини у пацієнтів, хворих на рак шлунка (Liu et al., 2011b; Zhang et al., 2013e). MAT2A є корепресором транскрипції онкобілка MafK (Kato et al., 2011). MAT2A має зв'язок із ростом пухлини і прогресуванням при раку печінки (Vazquez-Chantada et al., 2010; Liu et al., 2011a; Lu and Mato, 2008).

MBTPS2 є вбудованою у мембрану металопроїназою, яка активує сигнальний шлях білків, задіяних у контролі транскрипції стеринами і відіграє роль у відповіді ER на стрес (Oeffner et al., 2009).

MCM4 кодує мініхромосомний компонент 4 комплексу обслуговування, який є суттєвим фактором ініціації реплікації геному еукаріотичних клітин (RefSeq, 2002). Експресія MCM4 асоціюється з підвищеною активністю карбоангідази IX, трансмембранним глікопротеїном, що корелює зі зниженою виживаністю і прогресуванням раку у декількох видах пухлин, включаючи рак стравоходу (Huber et al., 2015). Has-miR-615-3p може буди причетним до назофарингеальної карциноми, регулюючи MCM4 (Chen et al., 2015b). MCM4 може відігравати роль у розвитку раку сечового міхура (Zekri et al., 2015). Мутант p53 з "мутацією набуття функції" підвищує експресію MCM4 при раку молочної залози (Polotskaia et al., 2015). Існує мутація MCM4 при раку шкіри людини, яка показує знижену активність ДНК-геліази (Ishimi and Irie,

2015). Сама лише надмірна експресія MCM4 тільки слабо асоціювалася з коротшим виживанням пацієнтів з раком молочної залози. Надмірна експресія усіх шести частин комплексу MCM4 тісно асоційована з коротшим виживанням (Kwok et al., 2015). MCM4 диференційно експресується у аденокарциномі легенів і пласкоклітинній карциномі гортані (Lian et al., 2013; Zhang et al., 2014c). Експресія MCM4 значуще підвищена при раку шийки матки (Das et al., 2013; Das et al., 2015). MCM4 може використовуватися як біомаркер колоректального раку (Fijneman et al., 2012).

MIER1 (який також має назву MI-ER1) кодує регулятор транскрипції, який спочатку був ідентифікований у *Xenopus leavis* (RefSeq, 2002). Експресія MIER1 підсилюється при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) і раку молочної залози, при яких втрата ядерного транскрипційного фактора-альфа асоціюється з прогресуванням раку і проліферацією (McCarthy et al., 2008; Ding et al., 2003; Mascarenhas et al., 2014). Репресор транскрипції MIER1 здійснює свої функції через взаємодію з HDAC1 (Ding et al., 2003).

MIR2861 є короткою некодуючою РНК, яка бере участь у посттранскрипційній регуляції генної експресії шляхом дії як на стабільність, так і на трансляцію різних іРНК (RefSeq, 2002). Експресія MIR2861 підсилюється у папілярній карциномі щитоподібної залози (ПКЩПЗ) із метастатичним ураженням лімфатичних вузлів у порівнянні з ПКЩПЗ без метастатичного ураження лімфатичних вузлів (Wang et al., 2013f).

MLEC кодує малектин, який є мембрано-заякореним білком ER типу I. MLEC має спорідненість до Glc2Man9GlcNAc2 (G2M9) N-гліканів і бере участь у регуляції глікозилювання у ER. Було також показано, що MLEC взаємодіє з рибोфорином I і може брати участь у спрямуванні деградації білків, що нездатні формувати нативну структуру (RefSeq, 2002; Pierce and Taniguchi, 2009). MLEC є дерегульованим при колоректальному раку і його активність підвищена у гліобластомі (Sethi et al., 2015; Demeure et al., 2016). MLEC може бути біомаркером папілярної карциноми щитоподібної залози (Ban et al., 2012).

MVP кодує головний компартмент комплексу vault, білок, який може відігравати роль у багатьох клітинних процесах шляхом регуляції сигнальних шляхів MAPK, JAK/STAT і PI3K/Akt. Він також відіграє роль у множинній лікарській стійкості, вродженому імунітеті, виживанні і диференціації клітин, і експресія цього гена може бути прогностичним маркером декількох видів раку (RefSeq, 2002; Tucci et al., 2009; Lara et al., 2011; Scagliotti et al., 1999; van den Heuvel-Eibrink MM et al., 2000; Perez-Tomas, 2006; Scheffer et al., 2000; Ramachandran, 2007; Sekine et al., 2007; Lu and Shervington, 2008). MVP характеризується високим рівнем експресії у декількох пухлинах центральної нервової системи (Yang et al., 2012a). 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).

MYBBP1A (який також має назву p160) кодує ядерцевий регулятор транскрипції, який був вперше ідентифікований завдяки його здатності зв'язувати білок-протоонкоген Myb. MYBBP1A може відігравати роль у багатьох клітинних процесах, включаючи відповідь на ядерцевий стрес, пригнічення розвитку пухлин і синтез рибосомної ДНК (RefSeq, 2002). MYBBP1A є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак легенів, молочної залози і голови та ший. Він асоціюється з проліферацією клітин і метастазуванням (Bidkhorі et al., 2013; George et al., 2015; Acuna Sanhueza et al., 2012; Akaogi et al., 2013). MYBBP1A сприяє транскрипційній активності через активацію p53, а також через зв'язування Myb, і регулює клітинний цикл і мітоз, що призводить до зупинки клітинного циклу під час фази G2/M або до аномального мітозу шляхом дії на контроль сегрегації хромосом (Tavner et al., 1998; Tsuchiya et al., 2011; Mori et al., 2012; Ono et al., 2013).

NCAPD2 (також відомий під назвою CNAP1) кодує не-SMC субодиницю D2 комплексу конденсину I, який бере участь у конденсації хромосом і асоціюється з хворобою Альцгеймера (Ball, Jr. et al., 2002; Zhang et al., 2014b). Надмірна експресія NCAPD2 була виявлена при розвитку раку яєчника разом із його ампліфікацією і мутацією у процесі прогресування пухлини (Emmanuel et al., 2011).

NCAPG кодує не-SMC субодиницю G комплексу конденсину I, який забезпечує конденсацію і стабілізацію хромосом під час мітозу і мейозу (RefSeq, 2002). Активність NCAPG знижена у пацієнтів із множинною мієломою, гострим мієлоїдним лейкозом і у лейкозних клітинах із крові або мієломних клітин (Cohen et al., 2014). NCAPG може служити геном множинної лікарської стійкості при колоректальному раку (Li et al., 2012). NCAPG експресується на надзвичайно високому рівні у хромофобному підтипі клітинної карциноми людини, але не у звичайній нирковоклітинній карциномі людини (Kim et al., 2010a). Підвищення експресії NCAPG асоціюється з прогресуванням меланоми (Ryu et al., 2007). NCAPG асоціюється з увеаліної

меланомою (Van Ginkel et al., 1998). NCAPG показує варіабельну експресію у клітинах різних пухлин (Jager et al., 2000).

NLE1 кодує гладенький гомолог і члена сімейства білків, що містять повтори WD40, який бере участь у розвитку ембріону через різні сигнальні шляхи і, очевидно, відіграє роль у

визріванні рибосом (Beck-Cormier et al., 2014; Romes et al., 2016; Lossie et al., 2012).
NOMO1 (який також має назву PM5) кодує Nodal модулятор 1, білок, який може бути частиною білкового комплексу, який бере участь у сигнальному каскаді Nodal у процесі розвитку організму хребетних (RefSeq, 2002). NOMO1 є дерегульованим при раку передміхурової залози і у клітинах Т-клітинної лімфоми (Stubbs et al., 1999; Lange et al., 2009).

NOMO2 кодує Nodal модулятор 2, білок, який може бути частиною білкового комплексу, який бере участь у сигнальному каскаді Nodal у процесі розвитку організму хребетних (RefSeq, 2002). Експресія NOMO2 підсилюється на межі клітинного поділу епітелій/стромы при переході у інтраепітеліальну неоплазію шийки матки (CIN) 3 і у рак шийки матки як частина проінвазивного генетичного підпису, який може бути відповіддю на скупченість клітин епітелію пухлини (Gius et al., 2007).

NOMO3 кодує Nodal модулятор 3, білок, який може бути частиною білкового комплексу, який бере участь у сигнальному каскаді Nodal у процесі розвитку організму хребетних (RefSeq, 2002). NOMO3 є дерегульованим внаслідок метилювання ДНК при недрібноклітинному раку легенів (Mullapudi et al., 2015). NOMO3 є збагаченим мембранним білком, асоційованим із глікозилуванням тканин раку яєчника (Allam et al., 2015).

NONO (також відомий під назвою p54nrb) кодує білок, що не містить домену POU і зв'язує октамери. NONO є РНК-зв'язувальним білком, який відіграє різні ролі у ядрі, включаючи регуляцію транскрипції і сплайсинг РНК. Перегрупування між цим геном і фактором транскрипції E3 спостерігалось у папілярній формі нирково-клітинної карциноми (RefSeq, 2002; Macher-Goeppinger et al., 2012). Експресія NONO чітко корелює з судинною інвазією і зниженою виживаністю (Barboro et al., 2008). Фуроспіносулін селективно інгібує ріст адаптованих до гіпоксії ракових клітин, можливо, через безпосереднє зв'язування з NONO (Arai et al., 2016). NONO опосередковує дію MIA/CD-RAP зі сприяння хондрогенезу і прогресування злоякісної меланоми (Schmid et al., 2013). Експресія NONO корелює з експресією с-Мус, цикліну D1 і CDK4 (Nelson et al., 2012). Нокаут NONO у пухлинах колоректального раку, які надмірно експресують YB-1, може сенсibiliзувати їх до дії оксалиплатину (Tsoufack et al., 2011). Сімвастатин значно знижує рівні експресії NONO і знижує прогресування меланоми (Schiffner et al., 2011; Zanfardino et al., 2013). NONO надмірно експресується при раку молочної залози і меланомі (Schiffner et al., 2011; Zhu et al., 2015d).

NPC1 кодує великий білок хвороби Німана-Піка типу C1, який знаходиться у пограничній мембрані ендосом і лізосом і опосередковує внутрішньоклітинний транспорт холестерину шляхом прив'язування холестерину до свого N-кінцевого домену (RefSeq, 2002). Промотор NPC1 є гіпометильованим і експресія NPC1 підвищена при раку стравоходу (Singh et al., 2015). NPC1 диференційно експресується в ізогених лініях клітин метастатичного раку, ембріональних стовбурових клітинах людини і клітинах ембріональної карциноми людини (Lund et al., 2015; Dormeyer et al., 2008). Деградація NPC1 регулюється Akt. Таким чином, існує зв'язок між NPC1 і проліферацією і міграцією клітин при раку шийки матки (Du et al., 2015). Лікування силденафілом знижує експресію NPC1 і знищує стовбурові клітини раку головного мозку (Booth et al., 2015). Вважається, що інгібітори метаболізму холестерину, включаючи NPC1 для поглинання холестерину, корисні для лікування раку (Ali-Rahmani et al., 2014). Експресія NPC1 підвищена у клітинах MCF-7 TNF-альфа-резистентної аденокарциноми молочної залози (Vincent et al., 2010; Moussay et al., 2011).

NPC2 кодує білок із доменом, здатним розпізнавати ліпіди, який може виконувати функції регуляції транспорту холестерину через систему пізні ендосоми/лізосоми. Мутації у цьому гені асоціюються з хворобою Німана-Піка і атрофією лобових відділів (RefSeq, 2002). NPC2 є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак молочної залози, товстої кишки, легенів, нирки і печінки (McDonald et al., 2004; Garcia-Lorenzo et al., 2012; Liao et al., 2013). Пов'язані з NPC розлади холестеринового обміну індують аномальні сигнальні шляхи, які ведуть до активації p38 MAPK, Mdm2-залежної деградації p53, активації ROCK і підвищення синтезу RhoA (Qin et al., 2010).

NUP160 кодує нуклеопорин 160 кДа, що є складовою комплексу ядерних пор, який опосередковує нуклеоплазматичний транспорт (RefSeq, 2002). NUP160-SLC43A3 є гібридним онкогеном із рекурентними мутаціями в ангіосаркомі і асоціюється з прогресуванням пухлини (Shimozono et al., 2015).

NUP205 кодує нуклеопорин 205 кДа (RefSeq, 2002). NUP205 стабілізується під дією TMEM209. Ця взаємодія є критичним активатором проліферації при раку легенів (Fujitomo et al., 2012).

NUP98 кодує нуклеопорин 98 кДа, який бере участь у багатьох клітинних процесах, включаючи ядерний імпорт, ядерний експорт, проходження мітозу і регуляцію генної експресії. Транслокації між цим геном і багатьма іншими генами-партнерами спостерігалися при різних видах лейкозу. Перебудови зазвичай призводять до утворення хімерних генів із N-кінцевого домену GLGF цього гена з C-кінцем гена-партнера (RefSeq, 2002). Перебудова NUP98 викликає лейкоз у мишей. Вона підсилює проліферацію і порушує диференціацію первинних кровотворних попередників людини (Takeda and Yaseen, 2014). Дерегуляція генів, що містять гомеобокс, які викликають перебудову NUP98, призводить до лейкозної трансформації (Gough et al., 2011; De et al., 2014; Sape and Aplan, 2004; Grier et al., 2005; Abramovich et al., 2005; Nakamura, 2005; Shimada et al., 2000; Argiropoulos and Humphries, 2007). NUP98 перебудовується з кількома партнерами при гематологічних злоякісних захворюваннях, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний мієлоїдний лейкоз у бластній фазі, мієлодиспластичний синдром, гострий лімфобластний лейкоз і білінійний/біфенотиповий лейкоз (Tosic et al., 2009; Haznedaroglu and Beyazit, 2010; Shi et al., 2011; Gough et al., 2011; Panagopoulos et al., 2003; Morerio et al., 2006; Moore et al., 2007; Ahuja et al., 2001; McCormack et al., 2008; Lam and Aplan, 2001). Існує зв'язок між NUP98 і пухлинногенезом (Xu and Powers, 2009; Simon and Rout, 2014). NUP98 є модулятором геномної стабільності і супресором розвитку пухлин (Rao et al., 2009).

OXSRI кодує Ser/Thr протеїнкіназу, яка регулює нижче розташовані кінази у відповідь на окислювальний стрес і може відігравати роль у регуляції актинового цитоскелету (RefSeq, 2002). Експресія OXSRI підвищена у стромі пухлини, отриманої у пацієнтів із раком молочної залози, і асоціюється з рецидивом (Pavlidis et al., 2010).

PCSK9 кодує члена сімейства субтилізин-подібних пропротеїнконевертаз, що включає протеази, які здійснюють процесинг попередників білків і пептидів за регуляторним або конститутивним секреторним механізмом. Він відіграє роль у метаболізмі холестерину і жирних кислот (RefSeq, 2002). PCSK9 є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак печінки, легенів і шлунка (Bhat et al., 2015; Marimuthu et al., 2013; Demidyuk et al., 2013). Дефіцит PCSK9 знижує метастазування у печінку за рахунок його здатності знижувати рівні холестерину і підсилення TNFальфа-опосередкованого апоптозу. У протилежність цьому, в інших дослідженнях показана відсутність впливу рівня холестерину на ризик виникнення раку (Folsom et al., 2007; Sun et al., 2012).

PDAP1 кодує фосфопротеїн, який може підсилювати PDGFA-стимульований ріст фібробластів і також знижувати мітогенність PDGFB (RefSeq, 2002). PDAP1 надмірно експресується у різних видах ракових пухлин, включаючи рак шлунка і рак прямої кишки, і може, таким чином, відігравати роль біомаркера (Choi et al., 2011; Marimuthu et al., 2013).

PDIA3 (який також має назву ERp57) кодує білок сімейства А дисульфідізомераза, члена 3, білок ендоплазматичного ретикулуму, який взаємодіє з шаперонами лектинової природи, кальректикуліном і калнексином, призводячи до модуляції фолдингу щойно синтезованих глікопротеїнів (RefSeq, 2002; Coe and Michalak, 2010). 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).

PFDN1 кодує субодиницю 1 префолдину, одну з шести субодиниць префолдину, комплексу молекулярного шаперону, який зв'язує і стабілізує щойно синтезовані поліпептиди, таким чином забезпечуючи їх правильний фолдинг (RefSeq, 2002). PFDN1 бере участь у прогресуванні колоректального раку, і спостерігається його позитивна кореляція з розміром і інвазивністю пухлин (Wang et al., 2015e). PFDN1 експресується у великих кількостях у декількох видах раку, включаючи колоректальний рак (Wang et al., 2015e). PFDN1 може використовуватися як контрольний ген у назофарингеальній карциномі (Guo et al., 2010).

PHB кодує прогібітин, який, як припускається, відіграє роль у клітинному старінні і пригніченні розвитку пухлин у людини (RefSeq, 2002; Mishra et al., 2010; Theiss and Sitaraman, 2011; Zhou and Qin, 2013; Mishra et al., 2005; McClung et al., 1995; Rajalingam and Rudel, 2005). 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). PNB 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 PNB 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). PNB диференційно експресується у гліомах (Deighton et al., 2010).

PKM2 кодує м'язову піруваткіназу, білок, задіяний у гліколізі. PKM2 взаємодіє з тиреоїдним гормоном і у такий спосіб опосередковує ефекти клітинного метаболізму, викликані тиреоїдними гормонами. Також існує думка, що він бере участь у бактеріальному патогенезі (RefSeq, 2002; Israelsen and Vander Heiden, 2015). Було показано, що PKM2 є критичним фактором для проліферації ракових клітин і росту пухлин (Chen et al., 2014b; Li et al., 2014c; DeLaBarre et al., 2014). N-трус діє як регулятор транскрипції по відношенню до PKM2 у медулобластомі (Tech et al., 2015). Очевидно, PKM2 відіграє роль при гепатоканцерогенезі, епітеліально-мезенхімальному переході і ангіогенезі (Nakao et al., 2014). PKM2 є одним із двох ключових факторів у ефекті Варбурга в онкології (Tamada et al., 2012; Warner et al., 2014; Ng et al., 2015). Експресія PKM2 у ракових клітинах підвищена (Chaneton and Gottlieb, 2012; Luo and Semenza, 2012; Wu and Le, 2013). У злویкісних клітинах PKM2 бере участь у гліколізі як коактиватор транскрипції і як протеїнкіназа. У другій із цих функцій він переходить у ядро і фосфорилує гістон 3, який кінець кінцем викликає проходження клітин через клітинний цикл у гліобластомах (Semenza, 2011; Luo and Semenza, 2012; Tamada et al., 2012; Venneti and Thompson, 2013; Yang and Lu, 2013; Gupta et al., 2014; Iqbal et al., 2014; Chen et al., 2014b; Warner et al., 2014). Димерний PKM2 з низькою активністю може відігравати роль у виникненні раку на відміну від активної тетрамерної форми (Mazurek, 2011; Wong et al., 2015; Iqbal et al., 2014; Mazurek, 2007).

PKP3 кодує плакофілін, член 3а білків сімейств, що містять мотиви "arm repeat" і плакофілінів, який локалізується у десмосомах і ядрах і бере участь у з'єднанні кадгеринів із проміжними мікрофіламентами цитоскелету. PKP3 може брати участь у клітинній адгезії, залежній від десмосом, а також у сигнальних шляхах (RefSeq, 2002). Підвищений рівень iPHK PKP3 у крові пацієнтів з раком шлунково-кишкового тракту може використовуватися як біомаркер і фактор прогнозу результату лікування захворювання (Valladares-Ayerbes et al., 2010). Надмірна експресія PKP3 корелювала з несприятливим перебігом раку молочної залози, легенів і передміхурової залози, у той час як знижені рівні експресії при раку сечового міхура пов'язані з інвазивною активністю (Furukawa et al., 2005; Breuninger et al., 2010; Demirag et al., 2012; Takahashi et al., 2012). Втрата PKP3 веде до підвищення рівнів білків MMP7 і PRL3, які необхідні для міграції клітин і формування пухлини (Khapare et al., 2012; Basu et al., 2015b).

PLEC кодує члена сімейства плакінів, плектин, білок, який бере участь у утворенні перехресних зв'язків і організації цитоскелету і комплексів адгезії (Bouaume et al., 2014). PLEC надмірно експресується у колоректальній аденокарциномі, пласкоклітинній карциномі голови та шиї і пухлинах раку підшлункової залози (Lee et al., 2004; Katada et al., 2012; Bausch et al., 2011).

PLXNA2 кодує плексин A2, який є корецептором семафорину. Існує думка, що PLXNA2 передає сигнали від семафорину 3A і 3C (RefSeq, 2002). KIAA1199 зв'язується з PLXNA2, що призводить до інгібування клітинної смерті, опосередкованої семафорини 3A, через стабілізацію EGFR і сигнальний шлях за його участі (Shostak et al., 2014). PLXNA2 експресується у високих кількостях при TMPRSS2-ERG-позитивному раку передміхурової залози і метастатичному раку передміхурової залози, що призводить до підвищеної міграції і інвазії клітин (Tian et al., 2014). PLXNA2 має вищі рівні експресії при агресивнішому раку молочної залози і асоціюється з пухлиногенезом (Gabrovska et al., 2011).

POLA2 кодує додаткову субодиницю ДНК-полімерази альфа (яка також має назву 70/68 кДа або В-субодиниці), яка відіграє важливу роль в ініціації реплікації ДНК шляхом зв'язування каталітичної субодиниці А і праймзного комплексу (Collins et al., 1993; Pollok et al., 2003). POLA2 є дерегульованим при різних видах раку, включаючи пухлини строми шлунково-кишкового тракту і недрібноклітинний рак легенів (Mah et al., 2014; Kang et al., 2015). Під час фази S POLA2 приєднується до теломер. Він асоціюється з теломеразною активністю і є важливим для належного процесингу випинаючої одноланцюгової ділянки теломеру шляхом її заповнення (Diotti et al., 2015).

PPM1G кодує протеїнфосфатазу, Mg^{2+}/Mn^{2+} -залежну, 1G. Цей білок, як було визначено, відповідає за дефосфорилування факторів сплайсингу пре-iPHK, що є важливим для формування функціональних сплайсеосом (RefSeq, 2002). PPM1G регулює E3 лігазу WWP2, яка диференційно регулює клітинні p73 і DeltaNp73 (Chaudhary and Maddika, 2014). PPM1G має здатність зв'язувати білки p53, які стимулюють апоптоз і які унікально надмірно експресується у

різних видах пухлин (Skene-Arnold et al., 2013). PPM1G знижує рівні USP7S шляхом дефосфорилування, що веде до накопичення p53 (Khoronenkova et al., 2012).

PPP1R15B кодує білок, що взаємодіє з протеїнфосфатазою-1 (PP1). PPP1R15B сприяє дефосфорилуванню фактора ініціації транскрипції EIF2-альфа через залучення каталітичних субодиниць PP1 (RefSeq, 2002). Зниження рівня експресії PPP1R15B веде до перешкоджання проліферації внаслідок невдалого переходу клітини від фази G1 до S-фази клітинного циклу, індукції апоптозу через підвищену активність каспази 3/7 і регуляції активності ERальфа (Shahmoradgoli et al., 2013).

PPY кодує білок, який синтезується як попередник поліпептиду довжиною у 95 амінокислот у острівцях Лангерганса підшлункової залози. Він розщеплюється на два пептидних продукти: активний гормон із 36 амінокислот та ікозапептид з невідомою функцією. Гормон відіграє роль регулятора панкреатичної і шлунково-кишкової функції і може бути важливим для регуляції засвоєння їжі (RefSeq, 2002). Пацієнти, хворі на цукровий діабет, вторинний до раку підшлункової залози, дають послаблену відповідь PPY на змішану їжу у порівнянні з пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу. Однак послаблена відповідь PPY спостерігається лише у тих пацієнтів із карциномою підшлункової залози, у яких пухлина локалізується у головці підшлункової залози (Hart et al., 2015).

PRKDC кодує каталітичну субодиницю ДНК-залежної протеїнкінази (ДНК-ПК) (RefSeq, 2002). 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., 2016b).

PSEN1 кодує пресенілін 1, зв'язаний із хворобою Альцгеймера. Він є частиною гамма-секретазного комплексу, необхідного для активації Notch-каскаду (RefSeq, 2002; Ponnurangam et al., 2015). Гіперекспресія PSEN1 малими інтерферуючими РНК сенситивізує хіміорезистентні клітини раку сечового міхура до індукованої ліками загибелі клітин (Deng et al., 2015a). PSEN1 відіграє ключову роль у епітеліально-мезенхімальному переході і хіміорезистентності внаслідок інгібування Е-кадгерину (Sehrawat et al., 2014; Dinicola et al., 2016). TRAF6-опосередкована активація PSEN1 призводить до сприяння інвазивності пухлин (Gudey et al., 2014; Sundar et al., 2015). Вважається, що знижена експресія гамма-секретазного комплексу є фактором ризику смертності від раку молочної залози (Peltonen et al., 2013). PSEN1 диференційно експресується при Т-клітинному гострому лімфобластному лейкозі, викликаному дерегуляцією Notch1 (Paryan et al., 2013). PSEN1 надмірно експресується у лініях клітин пласкоклітинної карциноми порожнини рота і первинних кератоцитах порожнини рота, виділених із тканин пласкоклітинної карциноми порожнини рота. Гіперекспресія PSEN1 веде до зниження адгезії клітин при пласкоклітинній карциномі порожнини рота за рахунок дії на Р-кадгерин (Bauer et al., 2013). Ендоканнабіноїд анандамід підвищує експресію і залучення PSEN1 при холангіокарциномі (Frampton et al., 2010). p53 має здатність регулювати експресію PSEN1 (Checler et al., 2010). PSEN1 бере участь у реверсії пухлини (Telerman and Amson, 2009).

PSEN2 кодує пресенілін 2, зв'язаний із хворобою Альцгеймера. Він є частиною гамма-секретазного комплексу, необхідного для активації Notch-каскаду (RefSeq, 2002). Окислювальний стрес і рівень експресії p53 підвищуються у клітинах PC12, що несуть мутований ген PSEN2 (Nguyen et al., 2007). PSEN2 є корисним прогностичним фактором для раку молочної залози. Нові алелі PSEN2 R62H і R71W впливають на функцію PSEN2 і потенційно можуть створювати помірний ризик схильності до раку молочної залози (To et al., 2006; Xu et al., 2006). PSEN2 є частиною сигнатурою групи 10 генів, яка асоціюється з часом безрецидивного виживання, але не з часом загального виживання при карциномі яєчника (Chen and Liu, 2015). Втрата PSEN2 може викликати розвиток пухлини легенів внаслідок підвищення активності iPLA2 (Yun et al., 2014). Вважається, що знижена експресія гамма-секретазного комплексу є фактором ризику смертності від раку молочної залози (Peltonen et al., 2013). PSEN2 диференційно експресується при мегакаріоцитарному лейкозі і раку шлунка. Рівень експресії PSEN2 корелює з видом пухлини, стадією пухлини за класифікацією UICC, ступенем злоякісності пухлини і показником виживаності пацієнтів (Warneke et al., 2013; Hao et al., 2006). Промотор PSEN2 є деметильованим у тканинах гліоми, що призводить до гіперекспресії PSEN2 (Liu et al., 2012). 2-арахідонідглицерин підвищує експресію і залучення PSEN2 при холангіокарциномі (Frampton et al., 2010). PSEN2 викликає проліферацію пухлинних клітин при раку підшлункової залози у щурів в результаті розщеплення EpC (Maetzel et al., 2009; Thuma and Zoller, 2013).

PTGS1 (також відомий під назвою Cox1) кодує простагландин-ендопероксид-синтетазу 1 (простагландин G/H синтетазу і циклооксигеназу). PTGS1 експресується конститутивно і

каталізує перетворення арахідонату у простагландин. Кодований ним білок регулює ангиогенез у клітинах ендотелію і інгібується нестероїдними протизапальними лікарськими засобами такими як аспірин. Виходячи з його спроможності діяти як циклогеназа, так само як і пероксидаза, PTGS1 був ідентифікований як поліфункціональний (так званий moonlighting) білок. Цей білок може сприяти проліферації клітин у процесі прогресування пухлини (RefSeq, 2002; Tietz et al., 2013). PTGS1 може брати участь у пухлиногенезі (Rouzer and Marnett, 2009). Прискорений ріст пухлини підтримується підвищенням експресії PTGS1, який відіграє роль простагландину і бере участь у продукції VEGF (Campioni et al., 2015). PTGS1 асоціюється зі зниженою виживаністю при рецидивуючих карциномах малих слинних залоз (Haymerle et al., 2015). PTGS1 асоціюється з канцерогенезом молочної залози (Basu et al., 2015a; Serra et al., 2016). PTGS1 часто є deregulovanim при прогресуванні раку (Karnezis et al., 2012). Делеція PTGS1 веде до стійкого зменшення проявів базальноклітинної карциноми (Arbiser, 2010). Аспірин інгібує PTGS1-індуковану активацію тромбоцитів, яка, як вважається, причетна до розвитку запалення і раку, включаючи колоректальну карциному, рак голови та шиї, рак органів шлунково-кишкового тракту і рак підшлункової залози (Pereira et al., 2009; Perrone et al., 2010; Schror, 2011; Garcia Rodriguez et al., 2013; Bruno et al., 2012; Yue et al., 2014; Sostres et al., 2014; Schror and Rauch, 2013; Guillem-Llobat et al., 2014; Patrignani and Patrono, 2015; Patrono, 2015; Dovizio et al., 2015; Jimenez et al., 2007; Klass and Shin, 2007).

PTGS2 (також відомий під назвою COX-2) кодує простагландин-ендопероксид-синтетазу 2 (циклооксигеназу), ключовий фермент біосинтезу простагландинів, який діє як диоксигеназа і як пероксидаза (RefSeq, 2002). Експресія PTGS2 і простагландинів асоціюється з різними видами раку, включаючи пухлини молочної залози, легенів, шлунка, підшлункової залози, передміхурової залози і колоректальні пухлини. Рівень його експресії також прямо пропорційний агресивності пухлини, включаючи утворення метастазів (Shao et al., 2012; Kunzmann et al., 2013; Misra and Sharma, 2014; Aziz and Qiu, 2014; Thill et al., 2014; Knab et al., 2014; Huang and Huang, 2014; Wang et al., 2014c). Протизапальні засоби з активністю проти PTGS2 мають значний потенціал хіміопрофілактики раку (Harris, 2009; Ghosh et al., 2010).

RTPN14 кодує тирозинову протеїнфосфатазу нерецепторного типу 14, яка, ймовірно, регулює розвиток лімфатичної системи у ссавців. Мутації з втратою функції була виявлена при спадкоємній лімфедема-атрезії хоан (RefSeq, 2002). RTPN14 індукує сигнальний шлях TGF-бета, регулює ендотеліально-мезенхімальний перехід і органогенез (Wyatt and Khew-Goodall, 2008). Активність RTPN14 знижена у холангіокарциномі і зворотно корелює зі клініко-патологічними особливостями і виживаністю (Wang et al., 2015d; Wang et al., 2015c). RTPN14 інгібує транспорт розчинних і зв'язаних з мембраною білків, приводячи до попередження утворення метастазів (Belle et al., 2015). RTPN14 гальмує за негативним зворотнім зв'язком онкобілок Yes-асоційований білок (YAP), ключовий білок сигнального шляху Hippo, який несе відповідальність за розмір органів і пухлиногенез (Liu et al., 2013b; Huang et al., 2013a; Lin et al., 2013a). Мутації RTPN14 з втратою функції залучені до рецидивів нейроblastом, до раку молочної залози і колоректального раку (Laczmanska and Sasiadek, 2011; Wang et al., 2004; Schramm et al., 2015; Wyatt and Khew-Goodall, 2008).

RABGGTB є бета-субодиницею Rab-геранілгеранілтрансферази, яка каталізує посттрансляційне геранілгеранілування Rab-ГТФаз (Pylypenko et al., 2003). RABGGTB надлишково експресується у рефрактерній до хіміотерапії дифузних В-великоклітинних лімфом (Linderoth et al., 2008).

RAC1 кодує субстрат 1 ботулінічного токсину C3, пов'язаного з Ras (білок Rac1сімейства малих ГТФ-зв'язувальних білків Rho), ГТФази, яка належить до суперсімейства RAS малих ГТФ-зв'язувальних білків. Ймовірно, члени цього суперсімейства регулюють різноманітні клітинні процеси, включаючи контроль росту клітин, реорганізацію цитоскелету і активацію протеїнкіназ (RefSeq, 2002) RAC1 є важливим чинником розвитку нервового гребінця і може попередити виникнення меланоми (Shakhova, 2014). RAC1 може активуватися фактором росту гепатоцитів і рецептором Met тирозинових кіназ, що приводить до проліферації і міграції ендотеліальних клітин (Barrow-McGee and Kermorgant, 2014; Gallo et al., 2015). RAC1 індукує ROS при вірусному онкогенезі саркоми Капоші (Mesri et al., 2013). RAC1 бере участь у ініціації і прогресуванні меланоми, у раку молочної залози і у раку голови та шиї (Alan and Lundquist, 2013; Imianitov, 2013; Meierjohann, 2014). Tiam1 має здатність до регуляції RAC1, що у свою чергу регулює сигнальні шляхи, пов'язані з активністю цитоскелету, полярністю клітин, ендцитозом і мембранним транспортом, міграцією, адгезією і інвазією клітин, ростом і виживанням клітин, утворенням метастазів, ангиогенезом і канцерогенезом (Bid et al., 2013; Boissier and Huynh-Do, 2014). Вважається, що RAC1 є онкогеном (Kunz, 2013; Kunz, 2014). Мутації у RAC1 можуть викликати різні розлади, включаючи злоякісне переродження (Read, 2013; Chi et al., 2013).

Активізація Rac1 веде до формування актинових стрес-фібрил, мембранних зморшок (рафлів), ламеліподій і філоподій (Klorocka et al., 2013; van and van Buul, 2012; Lane et al., 2014). Активність RAC1 знижена в астроцитних пухлинах, але він надмірно експресується у пухлинах медулобластомах (Khalil and El-Sibai, 2012).

5 RAC3 кодує субстрат 3 ботулінічного токсину C3, пов'язаного з Ras (білок Rac3 сімейства Rho ГТФ-зв'язувальних білків), ГТФази, яка належить до суперсімейства RAS малих ГТФ-зв'язувальних білків. Ймовірно, члени цього суперсімейства регулюють різноманітні клітинні процеси, включаючи контроль росту клітин, формування цитоскелету і активацію протеїнкіназ (RefSeq, 2002). Надмірна експресія RAC3 зв'язана з несприятливим прогнозом при карциномі
10 ендометрію (Balmer et al., 2006). RAC3 є мішенню ARHGAP6, який діє як ген-супресор раку шийки матки (Li et al., 2015b). RAC3 бере участь у організації цитоскелету, міграції і інвазії клітин (Liu et al., 2015c). RAC3 диференційно експресується при лейкозі і недрібноклітинному раку легенів і бере участь у рості пухлин (Tan and Chen, 2014; Liu et al., 2015c; Koldehoff et al., 2008). RAC3 задіяний у пригніченні активності, що індукується TGF-бета, Е-кадгерину при раку
15 стравоходу (Dong et al., 2014; Xu et al., 2007). Rac3 індукує сигнальний шлях Rac3/ERK-2/NF-kappaB, який активує агресивність клітин раку молочної залози. Активність ендогенного Rac корелює з високим метастатичним потенціалом клітин раку молочної залози (Gest et al., 2013; Baugher et al., 2005). RAC3 експресується у високих кількостях у декількох видах раку, включаючи лейкоз, рак передміхурової залози і рак молочної залози (Fernandez Larrosa et al.,
20 2012; Liu et al., 2015c; Culig and Bartsch, 2006; Calaf and Roy, 2007; Engers et al., 2007; Colo et al., 2007a; Colo et al., 2007b). RAC3 є коактиватором NF-kappaB, який регулює експресію цикліну D1 (Rubio et al., 2012; Colo et al., 2007b). Гіперекспресія RAC3 при ERalpha-позитивному раку молочної залози призводить до підвищеної міграції клітин (Walker et al., 2011; Rubio et al., 2006).

RAD54 кодує білок, який належить до суперсімейства DEAD-подібних геліказ. Він схожий до
25 RAD54 і RDH54 дріжджів *Saccharomyces cerevisiae*, які обидва задіяні у гомологічній рекомбінації і репарації ДНК. Цей білок зв'язується з дволанцюговою ДНК і виявляє АТФазну активність у присутності ДНК. Цей ген характеризується високим рівнем експресії у яєчках і селезінці, що наводить на думку про його активну роль у мейотичній і мітотичній рекомбінації (RefSeq, 2002). Гомозиготні мутації RAD54B спостерігалися у первинній лімфомі і при раку
30 товстої кишки (Hiramoto et al., 1999). RAD54B протидіє дестабілізуючому ефекту на геном з боку безпосереднього зв'язування RAD51 із дволанцюговою ДНК (длДНК) у пухлинних клітинах людини (Mason et al., 2015).

RAI14 (який також має назву NORPEG) кодує білок 14, індукований ретиноєвою кислотою. Цей ген виявлений у клітинах пігментного епітелію сітківки, де він індукується повністю транс-ретиноєвою кислотою, яка повсюдно експресується у тканинах організму людини, і може
35 відігравати роль у розвитку яєчок у людини і у сперматогенезі (Kutty et al., 2001; Yuan et al., 2005). RAI14 є дерегульованим при раку шлунка і має зв'язок із проліферацією клітин. Він є прогностичним маркером безрецидивної виживаності хворих на рак легенів і молочної залози (Zhou et al., 2015a; Hsu et al., 2013).

40 RBM19 кодує ядерний білок, що містить шість РНК-зв'язувальних мотивів і може брати участь у біогенезі рибосом (RefSeq, 2002). RBM19 широко експресується при колоректальній карциномі людини (Lorenzen et al., 2005). Мутаційна інактивація RBM19 приводить до підвищеної активності p53 і підвищеного апоптозу у мишей (Zhang et al., 2008; Deisenroth and Zhang, 2010).

45 RPF1 (який також має назву BXDC5) кодує білок, що зв'язує ядерцеву РНК і який містить сигма(70)-подібний мотив і який є необхідним для біогенезу рибосом (Wehner and Baserga, 2002).

RPL13A кодує члена сімейства L13P рибосомних білків, який є компонентом 60S-субодиниці рибосоми. Цей кодований білок також грає роль у пригніченні про-запальних генів як компонент
50 комплексу інгібітору трансляції, який активується інтерфероном-гамма (GAIT) (RefSeq, 2002). RPL13A є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак передміхурової залози, печінки і колоректальний рак (Kasai et al., 2003; Ohl et al., 2005; Yoon et al., 2006). Виснаження RPL13A викликає значне зниження рівню метилювання рибосомальної РНК і кеп-незалежної трансляції, опосередкованої IRES-елементами, отриманими із iPHK p27, p53 і SNAT2 (Chaudhuri et al.,
55 2007).

RPL13AP20 кодує псевдоген рибосомний білок L13a, який локалізується на хромосомі 12p13.1 (Balasubramanian et al., 2009).

RPL13AP5 кодує псевдоген рибосомний білок L13a, який локалізується на хромосомі 10q24.1 (Balasubramanian et al., 2009).

RPL34 кодує рибосомний білок L34, що є компонентом 60S-субодиниці. Гіперекспресія цього гену спостерігалася у деяких видах ракових клітин (RefSeq, 2002). Гіперекспресія RPL34 призводить до злоякісної проліферації при недрібноклітинному раку легенів (Yang et al., 2016). RPL34 відіграє критичну роль у проліферації клітин, розподілі за клітинним циклом і апоптозі злоякісних клітин шлунка у людини (Liu et al., 2015a).

RPTOR (який також має назву RAPTOR) кодує регуляторний білок mTOR, комплекс 1. Цей білок є компартментом сигнального шляху, який регулює ріст клітин у відповідь на рівні нутрієнтів і інсуліну. Цей білок здійснює позитивну регуляцію нижче розташованого ефектору, рибосомного білка S6-кінази, і гальмує за негативним зворотнім зв'язком кіназу mTOR (RefSeq, 2002). За відсутності будь-якого із комплексів 1 або 2 туберозного склерозу сигнальний шлях mTOR-RPTOR стає конститутивно активованим, що веде до прискореного і дерегульованого синтезу білків і росту клітин (Avruch et al., 2005; Kwiatkowski and Manning, 2005). mTOR здійснює позитивну регуляцію ріст і виживання клітин головним чином шляхом безпосередньої взаємодії з RPTOR (Sun, 2013). У комплексі з mTOR RPTOR контролює кеп-залежну трансляцію, і ця функція є суттєвою для PI3K-ініційованого онкогенезу (Vogt et al., 2010). Рапалоги є агентами, які у першу чергу інгібують комплекс 1 mTOR-RPTOR (mTORC1, рапаміцин-чутливий) і використовуються для терапії раку молочної залози (Wyssocki, 2009; De et al., 2013; Vinayak and Carlson, 2013; Le et al., 2008).

SEC24D кодує SEC24 гомолог D, компонент комплексу COPII-оболонки. SEC24D має схожість із дріжджовим компонентом Sec24p із COPII. COPII є білковим комплексом оболонки, який відповідає за відбруньковування везикул від ER. Цей генний продукт задіяний у формуванні везикул, а також у виборі і концентруванні вантажу. Мутації у цьому гені були пов'язані з синдромом Коул-Карпентера, розладу, який впливає на формування кісток, який призводить до черепно-лицевих деформацій і до підвищеної ламкості кісток (RefSeq, 2002). Ступінь індукції SEC24D є підвищеним у лінії клітин LNCaP раку передміхурової залози людини (DePrimo et al., 2002; Zhao et al., 2004). SEC24D може фосфорилюватися під дією Akt (Sharpe et al., 2011).

SEPT10 кодує члена сімейства септинів, цитоскелетних ГТФаз, що формують філаменти. Він локалізується у цитоплазмі і ядрі і виявляє ГТФ-зв'язувальну і ГТФазну активність (RefSeq, 2002). Активність SEPT10 знижена при різних видах раку, включаючи рак сечового міхура, молочної залози, печінки, легенів, підшлункової залози і передміхурової залози, а також при меланомі і лейкозі. Він асоціюється з несприятливим прогнозом щодо виживаності (Kienle et al., 2010; Liu et al., 2010b).

SEPT11 кодує члена сімейства консервативних септинів, формуючих філаменти цитоскелетних ГТФаз, які беруть участь у різних клітинних функціях, включаючи цитокінез і транспорт везикул (RefSeq, 2002). SEPT11 надмірно експресується при різних видах раку, включаючи рак головного мозку, шийки матки, підшлункової залози і передміхурової залози, при меланомі і лейкозі (Liu et al., 2010b). Втрата геном SEPT11 гетерозиготності (LOH) асоціюється з несприятливим прогнозом при гепатоцелюлярних карциномах. Хімерний транскрипт із MLL був ідентифікований у мієлоїдній неоплазії (Huang et al., 2010; Cerveira et al., 2011).

SEPT8 кодує члена сімейства септинів, нуклеотид-зв'язувальних білків, який є високо консервативним і відіграє роль у регуляції формування цитоскелету і цитокінезі (RefSeq, 2002). Активність SEPT8 знижена при різних видах раку, включаючи рак сечового міхура, печінки, підшлункової залози і легенів, а також при лейкозі (Liu et al., 2010b).

SERPINB2 (який також має назву PAI2) кодує інгібітор серпінпептидази, клади В (овальбумін), члена 2, і локалізується на хромосомі 18q21.3. Він є незвичайним інгібітором серпінпептидази (SERPIN), який впливає на експресію гена, проліферацію і диференціацію клітин і апоптоз (RefSeq, 2002; Medcalf and Stasinopoulos, 2005). SERPINB2 кодує інгібітор серпінпептидази, клади В (овальбумін), члена 2, який інгібує дію активатору плазміногену – позаклітинної протеази урокіназного типу, і тканинного активатору плазміногену (Schroder et al., 2014). SERPINB2 експресується у декількох різних видах пухлин. Експресія SERPINB2 асоціюється зі сприятливим прогнозом при раку молочної залози і підшлункової залози, але з несприятливим прогнозом при раку ендометрію і яєчника і при колоректальному раку (Schroder et al., 2014). SERPINB2 є геном, пов'язаним з інвазією і метастазуванням (Pucci et al., 2016). SERPINB2 регулює дію активатору плазміногену урокіназного типу (uPA), який запускає перетворення плазміногену в плазмін. Плазмін здатний руйнувати позаклітинний матрикс (ECM). Це є важливим процесом прогресування пухлини (Gershtein and Kushlinskii, 1999; Ulisse et al., 2009; Berger, 2002; Baldini et al., 2012; Mekkawu et al., 2014; Andreassen et al., 2000). Руйнування ECM призводить до прогресування пухлини, розростання пухлинної тканини, вивільнення фактора росту пухлини, активації цитокінів, проліферації, міграції і інвазії клітин

пухлини (Hildenbrand et al., 2010; Magdolen et al., 2003; Halamkova et al., 2012; Duffy, 2004; Mekkawu et al., 2014; Dass et al., 2008). Багато пухлин демонструють кореляцію між компонентами системи uPA і агресивністю пухлини та виживаністю (Mekkawu et al., 2014; Duffy and Duggan, 2004; Han et al., 2005). Високі рівні SERPINB2 знижують ріст пухлини і метастазування (Croucher et al., 2008).

SH3BP4 кодує білок 4, що зв'язує SH3-домен, який залучений до специфічного для "вантажу" контролю клатрин-опосередкованого ендоцитозу, специфічно контролюючи інтерналізацію конкретного білкового рецептора (RefSeq, 2002). Експресія SH3BP4 у 7 разів підвищена у лінії клітин ретинобластоми Y79 (Khanobdee et al., 2004). Стимуляція рецептора фактора 10 росту фібробластів SH3BP4 у SH3BP4-виснажених клітинах призводить до зниженої міграції клітин раку молочної залози і інгібування розгалуження епітеліального тяжа у експлантатах мишачої легені (Francavilla et al., 2013).

SHCBP1 кодує білок, який асоціюється з централспіндліном людини і є одним із критичних факторів, що беруть участь у організації екваторіальної пластинки і завершенні цитокінезу (Asano et al., 2014). SHCBP1 експресується у високих кількостях у гепатоцелюлярній карциномі людини. Націлювання на SHCBP1 інгібує проліферацію клітин у клітинних лініях гепатоцелюлярної карциноми людини (Tao et al., 2013). Серед 16 генів із супутніми генетичними змінами SHCBP1 може бути задіяним у пухлиногенезі і у процеси інвазії і прогресування із преінвазивної протокової карциноми *in situ* у інвазивну протокову карциному (Colak et al., 2013).

SIGMAR1 (відомий також під назвою OPRS1 або SIG-1R) кодує внутрішньоклітинний неопіодний сигма-рецептор, який взаємодіє з різними психоміметиками, включаючи кокаїн і амфетаміни. Мутації у цьому гені асоціюються з ювенільним бічним аміотрофічним склерозом (RefSeq, 2002). SIGMAR1 надмірно експресується у лініях пухлинних клітин і пухлинах різних ракових тканин, включаючи рак легенів, товстої кишки, шкіри і молочної залози. Гіперекспресія SIGMAR1 асоціюється з проліферацією клітин (Vilner et al., 1995; Aydar et al., 2004; Aydar et al., 2006; Bem et al., 1991; Skrzycki and Czezcot, 2013) SIGMAR1 стимулює сигнальний шлях hERG/бета1-інтергін, запускає активацію сигнального шляху PI3K/Akt і індукуює фосфорилування білків-регуляторів трансляції, таких як p70S6K, S6 і 4E-BP1. SIGMAR1 підвищує рухливість і секрецію VEGF, у такий спосіб підвищуючи агресивність пухлинних клітин (Crottes et al., 2016; Kim et al., 2012a).

SLC16A3 кодує члена 3 сімейства переносників розчинених речовин 16, переносник монокарбоксилату у симпорті з протоном (RefSeq, 2002). У більшості солідних пухлин, як відомо, вироблення енергії базується на гліколізі. Високі швидкості гліколізу призводять до підвищеної продукції лактату, який асоціювався з несприятливим клінічним результатом і прямим внеском у ріст і прогресію пухлин. SLC16A є одним з небагатьох монокарбоксилатних переносників, які прискорюють експорт лактату з ракових клітин (Dhur et al., 2012; Draoui and Feron, 2011). Експресія SLC16A3 асоціювалася з несприятливим прогнозом у пацієнтів з гепатоцелюлярним раком і підвищеною проліферацією, міграцією і інвазією клітин у експериментах на клітинних лініях (Gao et al., 2015). Функціональна причетність SLC16A3 до пухлиногенезу була продемонстрована для підгрупи ракових захворювань підшлункової залози (Baek et al., 2014).

SLC1A4 (також відомий під назвою ASCT1) кодує члена 4 сімейства переносників розчинених речовин (переносник глутамату/нейтральних амінокислот), який локалізується на хромосомі 2p15-p13 (RefSeq, 2002). У лінії клітин гепатоцелюлярної карциноми C3A експресія SLC1A4 підвищується після цистеїнового дефіциту (Lee et al., 2008b). SLC1A4 забезпечує рекрутинг амінокислот при аденокарциномі стравоходу (Younes et al., 2000). Нокдаун ASCT2 підвищує рівні iPHK SLC1A4 у клітинах гепатоми людини (Fuchs et al., 2004). Активація гена гомолога онкогена v-тус вірусу мієлоцитоматозу веде до підвищення експресії SLC1A4 у клітинній лінії Hs683 гліоми людини (Jiang et al., 2012). Дефіцит глутаміну не веде до підвищення експресії SLC1A4 у нейробластомі (Wasa et al., 2002).

SLC1A5 (який також має назву ASCT2) кодує члена 5 сімейства переносників розчинених речовин (переносник глутамату/нейтральних амінокислот), що є натрій-залежним переносником нейтральних амінокислот, який може діяти як рецептор ретровірусу RD114/типу D (RefSeq, 2002). Активація c-Myc підвищує експресію SLC1A5 (Perez-Escuredo et al., 2016). Надмірна експресія SLC1A5 пов'язана з несприятливим прогнозом при світлоклітинній нирково-клітинній карциномі (Liu et al., 2015d). Високий рівень експресії CD147 має значущий зв'язок із SLC1A5 у пацієнтів, хворих на рак підшлункової залози (Kaira et al., 2015). SLC1A5 може використовуватися як біомаркер недрібноклітинного раку легенів (Hassanein et al., 2015; Hassanein et al., 2016). Убіквітинліаза RNF5 регулює SLC1A5 при раку молочної залози (Jeon et

al., 2015). SLC1A5 надмірно експресується при декількох видах раку, включаючи поширений рак гортані, рак передміхурової залози і аденокарциному карциному (Koo and Yoon, 2015; Wang et al., 2015f; Bhutia et al., 2015; Nikkuni et al., 2015; Ganapathy et al., 2009). Інгібування SLC1A5 при раку молочної залози веде до зниженого поглинання глутаміну і проліферації (Chen et al., 2015d; van et al., 2015). SLC1A5 може стимулювати ріст пухлини шляхом регуляції mTOR (Nakanishi and Tamai, 2011; Fuchs and Bode, 2005; Corbet et al., 2016; McGivan and Bungard, 2007).

SLC26A6 кодує члена сімейства переносників розчинених речовин 26, яке складається з білків, що забезпечують транспорт аніонів. SLC26A6 задіяний у транспорті хлоридних, оксалатних, сульфатних і бікарбонатних іонів (RefSeq, 2002). Мутації у SLC26A6 були виявлені у різних клітинних лініях колоректального раку (Donnard et al., 2014). Експресія гена SLC26A6 і промоторна активність інгібуються інтерфероном-гамма (Saksena et al., 2010).

SLC52A3 (що також має назву RFT2 або C20orf54) кодує члена сімейства переносників розчинених речовин 52. Він є білком-переносником рибофлавіну, який, ймовірно, відіграє роль у поглинанні рибофлавіну у кишці (RefSeq, 2002). SLC52A є deregulovanim при різних видах раку, включаючи рак шлунка, пласкоклітинну карциному стравоходу і рак шийки матки. Однуклеотидні поліморфізми у гені SLC52A3 корелюють із ризиком виникнення раку при пласкоклітинній карциномі стравоходу і аденокарциномах кардіального відділу шлунка (Jiang et al., 2014b; Duan et al., 2015; Matnuri et al., 2015; Eli et al., 2012; Aili et al., 2013). Нокдаун SLC52A3 підвищує рівні білків p21 і p27 і знижує рівні їх низхідних мішеней цикліну E1 і Cdk2, що веде до зупинки клітинного циклу на G1-G1/S-фазі. Нокдаун SLC52A3 також веде до активації каспази-3 і апоптозу (Jiang et al., 2014b).

SLC6A15 кодує члена сімейства переносників розчинених речовин 6, яке забезпечують транспорт нейтральних амінокислот. SLC6A15 може відігравати роль у транспорті нейронних амінокислот і може асоціюватися з великою депресією (RefSeq, 2002). SLC6A15 є гіперметильованим і у зв'язку з цим його експресія є зниженою при колоректальному раку, і він може бути кандидатом у біомаркери при аналізі фекальних мас (Kim et al., 2011b; Mitchell et al., 2014).

SMIM10 (що також має назву CXorf69 або LOC644538) кодує інтегральний мембранний білок з малою молекулярною масою, і локалізується на хромосомі Xq26.3 (RefSeq, 2002).

SNX14 кодує члена сімейства сортувальних нексинів і містить регулятор домену сигнального шляху G-білка (RGS) (RefSeq, 2002). Активність SNX14 знижена в результаті трансформації фібробластних клітин ембріонів мишей, викликаній *rasV12/E1A*, і це може асоціюватися з розвитком пухлини (Vasseur et al., 2005).

SSH1 (що також має назву SSH1L) кодує члена сімейства фосфатаз "slingshot homolog" (SSH). Очевидно, сімейство SSH відіграє роль у динаміці актину шляхом реактивації білків кофілінів (RefSeq, 2002). SSH1 надлишково експресується у пухлинах раку підшлункової залози і асоціюється з міграцією пухлинних клітин (Wang et al., 2015k). Інгібування SSH1 нейрегуліном веде до локалізації SSH1 на F-актині, підвищеної активності кофіліну і підвищення реорганізації актинового цитоскелету і міграції клітин. SSH1-залежна активація кофіліну індукуюється за сигнальним шляхом PI3K/Akt (Wang et al., 2010; Doppler et al., 2013).

STAT2 діє як позитивний регулятор у відповідь на активацію транскрипції, яку викликають інтерферони (Steen and Gamero, 2012). STAT2 може регулювати відповідь клітин пухлини на дію інтерферонів (Shodeinde et al., 2013). Зв'язок між STAT2 і пухлиногенезом спостерігався у трансгенних мишей з дефіцитом STAT2 (Yue et al., 2015) або конститутивно експресуючих IFN-альфа у головному мозку (Wang et al., 2003).

SUPT16H кодує субодиницю FACT (фактора, що підсилює транскрипцію хроматину), допоміжного фактора, необхідного для транскрипції ДНК, упакованої у хроматин (RefSeq, 2002). SUPT16H є deregulovanim у компонентах ендотелію і строми ювенільної назофарингеальної ангіофіброми (JNA) і може у зв'язку з цим відігравати роль потенційного молекулярного маркера (Silveira et al., 2012). SUPT16H бере участь у репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом ремоделювання хроматину. SUPT16H активує p53 за рахунок утворення комплексу з CK2 (Keller et al., 2001; Kari et al., 2011).

SUSD1 кодує білок, що містить sushi домен, і асоціюється з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії (Tang et al., 2013). Гетерозиготний хімерний транскрипт SUSD1-ROD1/PTBP3 експресується у лінії клітин раку молочної залози людини (Newman et al., 2013).

TAF6L кодує білок, структурно схожий на фактор 6 (TAF6), асоційований із гістоноподібним білком, що зв'язує TATA-бокс. Він є компонентом комплексу PCAF гістоацетилази, який є необхідним для транскрипції міогенних факторів і диференціації (RefSeq, 2002). Експресія miR-145 і miR-196a негативно корелює з експресією TAF6L (Havelange et al., 2011). TAF6L

інактивується у лінії клітин дрібноклітинного раку легенів H187 в результаті утворення хімерного транскрипту TAF6L-GNG3 (Fernandez-Cuesta et al., 2015).

TEP1 кодує перший теломеразний білок, компонент рибонуклеопroteїнового комплексу, відповідального за теломеразну активність, який каталізує додавання нових теломер до кінців хромосоми (RefSeq, 2002; Szaflarski et al., 2011). TEP1 є головною частиною склепіння, до якого належить також головний білок vault (MVP) (Lara et al., 2011; Mossink et al., 2003). TEP1 експресується у карциномі щитоподібної залози (Hoang-Vu et al., 2002).

TEP1 кодує інгібітор шляху тканинного фактора, інгібітор протеаз, який регулює сигнальний шлях коагуляції крові, залежний від тканинного фактора (TF) (RefSeq, 2002). TEP1 експресується у клітинних лініях раку молочної залози, колоректального раку і раку підшлункової залози (Kurer, 2007). TEP1 індукує HIF1альфа, c-Myc, c-SRC і HDAC2 при раку молочної залози (Davies et al., 2014). Рівень експресії TEP1 знижений у саркомах у порівнянні з незлоякісними ураженнями (Savitskaya et al., 2012). TEP1 інгібує протеазну активність комплексу TF-VIIa, який відіграє роль в утворенні метастазів (Fischer et al., 1999; Sandset and Abildgaard, 1991; Lindahl et al., 1991).

TFPI2 кодує інгібітор 2 шляху тканинного фактора, який може пригнічувати різні серинпротеази, включаючи фактор VIIa/тканинний фактор, фактор Ха, плазмін, трипсин, хімотрипсин і калікреїн плазми. Цей ген був охарактеризований як ген-супресор пухлин у декількох видах раку (RefSeq, 2002; Sierko et al., 2007). TFPI2 може використовуватися як біомаркер для передбачення рецидивів карциноми підшлункової залози (Zhai et al., 2015c). Метилування ДНК TFPI2 може використовуватися як біомаркер колоректального раку в аналізі калу на приховану кров (Koga et al., 2015). TFPI2 індукує апоптоз і інгібує інвазивність, ріст неоплазій, утворення метастазів і ангиогенез (Ghilardi et al., 2015; Amirkhosravi et al., 2007; Sierko et al., 2007). TFPI2 є гіперметильованим і його експресія є зниженою при раку, і рівень експресії корелює зі ступенем розвитку раку, раннім рецидивом пухлини і несприятливим прогнозом (Sun et al., 2016a; Sierko et al., 2007). Активність TFPI2 знижена при раку підшлункової залози і холангіокарциномі (Chu et al., 2015; Zhai et al., 2015a; Zhai et al., 2015b). TFPI2 є метильованим при раку шлунка, дифузній В-великоклітинній лімфомі у собак, гострому мієлоїдному лейкозі, недрібноклітинному раку легенів, раку шийки матки, плоскоклітинній карциномі порожнини рота, раку товстої кишки, пов'язаному із запаленням і гепатоцелюлярній карциномі (Qu et al., 2013; Ferraresso et al., 2014; Liu et al., 2014b; Shao et al., 2014; Lai et al., 2014; Hamamoto et al., 2015; Li et al., 2015d; Gerecke et al., 2015; Dong et al., 2015; Sun et al., 2016a). TFPI2 є добре підтвердженим біомаркером метилування ДНК при раку (Fukushige and Horii, 2013; Huisman et al., 2015).

TGFB1 кодує білок, що містить RGD, який зв'язується з колагенами типів I, II і IV, індукується трансформуючим фактором росту бета, який бере участь у взіємодії клітин із колагеном і діє як інгібітор клітинної адгезії (RefSeq, 2002). Було показано, що рівень експресії TGFB1 підвищений при холангіокарциномі, карциномі печінки, карциномі шлунка, плоскоклітинній карциномі стравоходу і світлоклітинній нирково-клітинній карциномі. Крім цього, було показано, що TGFB1 асоціюється з колоректальним раком (Lebdai et al., 2015; Ozawa et al., 2014; Zhu et al., 2015a; Han et al., 2015).

TGIF2-C20orf24 кодує злитий білок, який має однакову послідовність із TGIF2 і C20orf24 (RefSeq, 2002).

TMEM154 кодує трансмембранний білок, асоційований з підвищеним ризиком захворіти на цукровий діабет 2 типу і який, ймовірно, відіграє роль у функціонуванні бета-клітин (Harder et al., 2015).

TRAM2 кодує асоційований з транслокаціями мембранний білок 2. Він є компонентом транслокону, гейтованого макромолекулярного каналу, який контролює посттрансляційний процесинг секреторних і мембранних білків, що ростуть, на мембрані ендоплазматичного ретикулуму (ER) (RefSeq, 2002). Runx2 може регулювати експресію TRAM2 (Pregizer et al., 2007). Однонуклеотидні поліморфізми у TRAM2 підвищують ризик переломів кісток у пацієнтів із ER-позитивним раком молочної залози (Liu et al., 2014a).

TRPV2 кодує іонний канал, який активується при температурі вище 52 градусів за Цельсієм. Він може бути задіяним у трансдукції відповідей на нагрів до високих температур у сенсорних гангліях (RefSeq, 2002). TRPV2 є дерегульованим при різних видах раку, включаючи рак стравоходу, передміхурової залози, печінки і сечового міхура та лейкоз. Результатом втрати або порушень гена TRPV2 є неконтрольована проліферація і нечутливість до апоптотичної стимуляції (Liberati et al., 2014a; Zhou et al., 2014; Liberati et al., 2014b; Liu et al., 2010a; Morelli et al., 2013). Пригнічення експресії TRPV2 у клітинах гліоми веде до зниження активності Fas і прокаспазы 8, а також до підвищення активності цикліну E1, CDK2 E2F1 і Bcl-2-асоційованого X

білка. Надмірна експресія TRPV2 у клітинах раку сечового міхура приводить до підвищеної міграції і інвазії клітин (Nabissi et al., 2010; Liu and Wang, 2013).

5 TSEN15 кодує субодиницю 15 ендонуклеази, яка здійснює сплайсинг тРНК. Ця ендонуклеаза каталізує видалення інтронів із попередників тРНК (RefSeq, 2002; Trotta et al., 2006). TSEN15 є мішенню міРНК-449а, яка здійснює функції супресора пухлин при нейробластомі. TSEN15 відіграє важливу роль у опосередкуванні функції індукції диференціації міРНК-449а (Zhao et al., 2015). TSEN15 асоціюється з потенціалом для диференціації клітин у клітинах, отриманих із стегна ембріона людини (Mirmalek-Sani et al., 2009).

10 UBE2C (що також має назву UBCH10) кодує члена сімейства ферментів, що кон'югують з убіквітином E2. Він необхідний для руйнування мітотичних циклінів і проходження клітин через клітинний цикл (RefSeq, 2002). Активність UBE2C часто є підвищеною в результаті ампліфікації гена, що спостерігається у пацієнтів із раком молочної залози, легенів і колоректальним раком. Підвищена активність UBE2C корелює з несприятливим прогнозом і прогресуванням пухлини (Okamoto et al., 2003; Wagner et al., 2004; Fujita et al., 2009; Chen et al., 2010; Hao et al., 2012).

15 Активність UBE2C підвищена у клітинах гліоми U251 і у тканинах, отриманих у пацієнтів, хворих на колоректальну карциному (КРК). Нокдаун UBE2C індукуює апоптоз через індукцію Вах і р53, зниження експресії Bcl-2 і зупинку клітинного циклу під час фази G2/M. Пригнічення UBE2C призводить до дерегуляції цикліну B і ERK1 у КРК (Cacciola et al., 2015; Jiang et al., 2010).

20 UBIAD1 (що також має назву TERE1) кодує білок, що містить домен пренілтрансферази UbiA, який може брати участь у метаболізмі холестерину і фосфоліпідів (RefSeq, 2002). Активність супресора пухлин UBIAD1 знижена при різних видах раку, включаючи рак сечового міхура, передміхурової залози і нирки, і він асоціюється з регуляцією росту (McGarvey et al., 2001; Fredericks et al., 2011; McGarvey et al., 2003; Fredericks et al., 2013). UBIAD1 регулює фосфорилування кінази р42/44 MAP, пов'язаної з фактором росту. Належна локалізація

25 UBIAD1 у апараті Гольджі впливає на його активність як супресора пухлин, включаючи апоптоз (McGarvey et al., 2005; Wang et al., 2013d).

UBR1 кодує білок E3 убіквітинлігази, компонент N-рекогнін 1. Він зв'язується з дестабілізуючим N-кінцевим залишком білка-субстрату і бере участь у утворенні поліубіквітинового ланцюга, зв'язаного з субстратом, направляючи білок на убіквітин-залежний

30 протеолітичний шлях (RefSeq, 2002). Втрата або зниження експресії UBR1 асоціюється зі спонтанними лімфомами В-клітин і Т-клітинним гострим лімфобластним лейкозом (Chen et al., 2006). UBR1 регулює гомеостаз MGMT, ферменту репарації ДНК, який захищає клітини від канцерогенних ефектів алкілювальних агентів (Leng et al., 2015).

UBR2 кодує E3 убіквітин-лігазу N-кінцевого шляху протеолізу, мішенню якого є білки з дестабілізуючими N-кінцевими залишками для поліубіквітинізації і протеасома-опосередкованої

35 деградації (RefSeq, 2002). Аутоантитіла проти UBR2 виявлені у сироватці пацієнтів з аутоімунним панкреатитом і раком підшлункової залози (Frulloni et al., 2009). Експресія UBR2 підвищується під дією кахектичних стимулів, індукованих клітинами пухлини, через активацію р38beta/MAPK, C/EBPбета фосфорилування і зв'язування з промотором UBR2 (Zhang et al., 2013b).

40

URB1 необхідний для біогенезу рибосом під час раннього періоду дозрівання рибосомних 60S-субодиниць (Rosado and de la Cruz, 2004).

USP11 кодує специфічну до убіквітину пептидазу 11. Убіквітинування білків контролює багато внутрішньоклітинних процесів, включаючи проходження клітин через клітинний цикл,

45 активацію транскрипції і передачу сигналу (RefSeq, 2002). USP11 є новим регулятором р53, необхідним для активації р53 у відповідь на пошкодження ДНК (Ke et al., 2014a). USP11 відіграє головну роль у промієлоцитарному лейкозі і раку підшлункової залози (Burkhart et al., 2013; Wu et al., 2014).

USP22 кодує специфічну до убіквітину пептидазу 22 і локалізується на хромосомі 17p11.2 (RefSeq, 2002). Високий рівень експресії USP22 спостерігався у гепатоцелюлярній карциномі, карциномі товстої кишки, карциномі шлунка, ракових пухлинах епітелію яєчника, підшлункової

50 залози, гліоми, аденокістозній карциномі слинних залоз і папілярній карциномі щитоподібної залози (Wang et al., 2013b; Dai et al., 2014; Liang et al., 2014a; Liang et al., 2014b; Ji et al., 2015; He et al., 2015; Wang et al., 2015n; Tang et al., 2015) USP22 сприяє прогресуванню пухлин і активує епітеліально-мезенхімальний перехід у аденокарциномі легенів (Hu et al., 2015a). USP22 діє як онкоген шляхом регуляції стабільності циклооксигенази 2 при недрібноклітинному раку легенів (Xiao et al., 2015). USP22 відіграє вирішальну роль у регуляції патологічних процесів у назофарингеальній карциномі і може виявитися потенційною терапевтичною

55 мішенню (Zhuang et al., 2015). Гіперекспресія USP22 може відігравати роль у прогресії раку молочної залози (Zhang et al., 2011).

60

UTP20 є компонентом комплексу малої ядерної РНК U3 з білком і бере участь у процесингу 18S-pРНК (RefSeq, 2002). Експресія UTP20 знижена у лініях клітин метастатичного раку молочної залози людини (Schwirzke et al., 1998; Goodison et al., 2003). UTP20 експресується на високих рівнях у тканинах раку шлунка і передракових уражень, що дозволяє зробити

5 припущення про причетність UTP20 до трансформації клітин (Xing et al., 2005).
WLS (що також має назву EVI або GPR177) кодує медіатор секреції лігандів Wnt, який є асоційованим із геном Wntless. WLS являє собою, як це давно встановлено, партнера білків Wnt, його призначенням є сприяння їхній секреції в позаклітинний простір (Banziger et al., 2006). WLS надмірно експресується при різних видах раку, включаючи рак молочної залози, шлунка, 10 яєчника і колоректальний рак, а також лейкоз, і асоціюється з несприятливим клінічним результатом (Chiou et al., 2014; Stewart et al., 2015; Lu et al., 2015; Voloshanenko et al., 2013). WLS є важливим для секреції усіх білків Wnt. Він регулює експресію бета-катеніну і цикліну D1, таким чином впливаючи на проліферацію клітин (Yang et al., 2015b; Banziger et al., 2006).

YIF1A кодує гомолог А фактор, що взаємодіє з Yip1, він локалізується на хромосомі 11q13 15 (RefSeq, 2002). Декілька мутацій (ампліфікацій і делецій) були виявлені у гені YIF1A при гепатоцелюлярній карциномі (Nalesnik et al., 2012). Експресія YIF1A демонструє значну відмінність між нормальними зразками і зразками пласкоклітинної карциноми (Sugimoto et al., 2009).

ZRANB3 кодує білок 3, що містить домен "zinc finger" і RAN-зв'язувальний домен, і 20 локалізується на хромосомі 2q21.3 (RefSeq, 2002). ZRANB3 кодує білок, що містить домен "zinc finger", який є структурно-специфічною АТФ-залежною ендонуклеазою. Він бере участь у відповіді на реплікаційний стрес для підтримання цілісності геному (Ciccio et al., 2012; Weston et al., 2012). Однонуклеотидний поліморфізм rs4954256, розташований у гені ZRANB3 на хромосомі 2q21.3, асоціювався з підвищенням у 3,93 рази повної патологічної відповіді на 25 супутню хіміопроменеву терапію при лікуванні раку стравоходу (Chen et al., 2012). ZRANB3 часто є мутованим при раку ендометрію (Lawrence et al., 2014).

ПОВНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Стимуляція імунної відповіді залежить від присутності антигенів, що сприймаються імунною системою хазяїна як чужорідні. Відкриття пухлино-асоційованих антигенів зробило можливим 30 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 гістосумисності І класу (МНС). Ці пептиди зазвичай складаються з 8–10 амінокислотних залишків, що отримані з 40 білків або дефектних рибосомальних продуктів (DRIP), які містяться у цитозолі. Молекули МНС людини також визначаються як лейкоцитарні антигени людини (HLA).

Термін "Т-клітинна відповідь" означає специфічну проліферацію та активацію ефекторних функцій, індукованих пептидом *in vitro* чи *in vivo*. Для цитотоксичних Т-клітин, обмежених МНС І класу, ефекторними функціями можуть бути лізис клітин-мішеней, оброблених пептидом чи пептидним прекурсором чи клітин-мішеней, природно презентуючих пептид, секреція цитокінів, 45 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 50 амінокислот, але можуть бути такими короткими, як довжиною у 8 амінокислот, і такими довгими, як довжиною у 10, 11, 12 або 13 амінокислот або більшими по довжині, а у випадку пептидів, що зв'язані з молекулами МНС ІІ класу (подовжені варіанти пептидів за цим винаходом), вони можуть досягати такої довжини, як 14, 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*. 55

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 полінуклеотид, 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" І класу Т-клітини потребує короткого пептиду, який зв'язаний із рецептором молекули МНС І класу, утворюючи потрійний комплекс (альфа-ланцюг молекули МНС І 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 І 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 І 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 І класу, які можуть експресуватися з цих локусів.

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 невірніваженого зчеплення може бути збагаченою або збідненою у порівнянні з передбачуваною на основі індивідуальних частот виявлення. Докладну інформацію див. у Chanock і співавт. (Chanock et al., 2004).

Алель	Популяція	Фенотип, розрахований із частоти алелів
A*02	Європеїдна 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	Європеїдна раса (Північна Америка)	19,4 %
DR2	Європеїдна раса (Північна Америка)	28,2 %
DR3	Європеїдна раса (Північна Америка)	20,6 %
DR4	Європеїдна раса (Північна Америка)	30,7 %
DR5	Європеїдна раса (Північна Америка)	23,3 %
DR6	Європеїдна раса (Північна Америка)	26,7 %
DR7	Європеїдна раса (Північна Америка)	24,8 %
DR8	Європеїдна раса (Північна Америка)	5,7 %
DR9	Європеїдна 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 %

Алель	Популяція	Фенотип, розрахований із частоти алелів
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 %
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.allelefrequencies.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 олігонулеотидів з утворенням синтетичного гена, що

5 здатний експресуватися в рекомбінантній транскрипційній одиниці, що містить регуляторні елементи, які отримані з оперону 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,

10 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

15 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 ендогенних 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 присутніми 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

50 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 виділений 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 ендопептидаз, 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: 161 або їхній варіант, який на 88 % є гомологічним послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 161 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: 161. 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 161, 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 кислотою 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 досліджуватись з метою визначення, чи мають комбіновані заміщення додатковий чи синергічний вплив на антигенність пептиду. Як правило, в пептиді замінюються

5 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'язуватись з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу суттєво змінилася або піддалася

10

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'язуватись з молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС) людини I або II класу суттєво змінилася або

15

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

20

терміну автори винаходу відносять олігопептид чи поліпептид), котрий включає амінокислотні послідовності або їхню частину чи її варіант, як він є.

Таблиця 6

Переважаючі варіанти і мотив пептидів відповідно до SEQ ID NO: 7, 32, 46 і 76

Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 7	A	L	V	D	I	V	R	S	L
Варіанти									V
									I
									A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A
		V							V
		V							I
		V							
		V							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A

Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 32	Y	V	D	D	G	L	I	S	L
Варіанти		I							V
		I							I
		I							
		I							A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A
		L							V
		L							I
		L							
		L							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A
Позиція	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 46	T	M	V	E	H	N	Y	Y	V
Варіанти									L
									I
									A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		L							L
		L							I
		L							
		L							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	10	11
SEQ ID NO. 76	L	V	S	E	S	S	D	V	L	P	K
Варіанти		L									V
		L									I
		L									L
		L									A
		M									V
		M									I
		M									L
		M									A
		A									V
		A									I
		A									L
		A									A
											V
											I
											L
											A
		T									V
		T									I
		T									L
		T									A
		Q									V
		Q									I
		Q									L
		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, 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

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: 161.

"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 161, чи його варіант, містить додаткові N- і (або) C-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 (p33, надалі "Ii"), 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, щоб 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 рН, 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 метилглюксалю 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 Т.

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-гідроксиметилфеноксиоцтової кислоти. Всі амінокислотні похідні додають у вигляді задалегідь синтезованих симетричних ангідридних похідних за винятком аспарагіну і глютаміну, які додають з використанням зворотної N, N-дициклогексилкарбодімід/1-гідроксибесотриазол-опосередкованої реакції сполучення. Усі реакції сполучення і зняття захисту відслідковували за допомогою методів контролю з використанням нінгдрину, тринітробензолсульфонової 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 оцінки долі хибних відхилень (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 TUMAP, записаного для зразків раку підшлункової залози (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 пухлин, ці результати надали прямі докази природного процесингу і презентації ідентифікованих пептидів на тканинах раку підшлункової залози.

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 раку підшлункової залози, були очищені, і пептиди, зв'язані з молекулами HLA, були виділені і проаналізовані методом PX-MC (див. приклади). Усі TUMAP, включені у цю заявку, були за допомогою цього підходу ідентифіковані на зразках пухлин раку підшлункової залози, що підтвердило факт їх презентації на клітинах раку підшлункової залози.

Ідентифіковані на тканинах багатьох пухлин раку підшлункової залози 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.

Предметом цього винаходу є пептиди для лікування раку та інших пухлин, переважно раку підшлункової залози, які надмірно чи виключно презентують пептиди за цим винаходом. Ці пептиди, за даними мас-спектрометрії, презентуються природно молекулами HLA на зразках тканин раку підшлункової залози 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 здорової підшлункової залози, 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 ракової пухлини підшлункової залози, 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 підшлункової залози, 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 закорюють 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 пухлино-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 (сРРТ), 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 ендogenous 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 ендogenous 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 кислої 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, метансульфо кислота, етансульфо кислота, п-толуолсульфо кислота, 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:161, 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.

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.

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.

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 здатність 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.

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 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.

Як альтернатива, ген для такої вибраної ознаки може бути вбудованим в інший вектор, який використовується для спільної трансформації бажаної клітини-хазяїна.

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.

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 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 вектори pRS403, pRS404, pRS405 і pRS406 є дріжджовими інтегруючими плазмідами (YIp) і включають дріжджові селективні маркери HIS3, TRP1, LEU2 і URA3. Плазмідні вектори pRS413-416 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 pMB1 (похідне pBR322) 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 Джолла, 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 прокариотичних 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 HRPС (гормон-рефрактерного раку передміхурової залози), що протікає безсимптомно або з мінімально вираженими симптомами (сіпулейцел-Т) (Rini et al., 2006; Small et al., 2006).

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 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 вводитись 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 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 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 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 (наприклад, імунну відповідь на антиген, яку опосередковують CD8-позитивні Т-клітини і Т-хелпери (TH), 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 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 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 бактеріальних клітин, а також інші патентовані ад'юванти, наприклад, Ribl's Detox, 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 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 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 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. Активация 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 дволанцюгової РНК, 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-, анти-TNFα-рецептори) та SC58175, які можуть діяти терапевтично і (або) як ад'юванти. Кількості та концентрації ад'ювантів та добавок, прийнятних в контексті цього винаходу, можуть бути легко визначені досвідченим фахівцем без зайвого експериментування.

5 Переважними ад'ювантами є анти-CD40-антитіла, іміквімод, резиквімод, ГМ-КСФ, 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, 10 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 15 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, 20 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, 25 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.

30 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 35 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 40 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).

45 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 сайта-мішені, наприклад, до клітини конкретного виду пухлини або до строми пухлини, що несе антигенну детермінанту (наприклад, комплекс пептид-МНС відповідно до цього підходу). В іншому втіленні 50 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 домени 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) 55 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 60 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 і 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 протираккових 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 161 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; Denkborg 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: 161 або їхній варіант, який принаймні на 88 % є гомологічним (переважно ідентичним) послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 161 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: 161 або їхній варіант, який принаймні на 88 % є гомологічним (переважно ідентичним) послідовностям від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 161, 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: 161.

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 вектору експресії за цим винаходом для застосування в медицині, зокрема в лікуванні раку підшлункової залози.

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.

5 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: 161 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.

10 Цей винахід також стосується способу знищення клітин-мішеней в організмі пацієнта, клітини-мішені якого абераантно 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.

20 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 підшлункової залози або клітинами інших солідних або гематологічних пухлин, таких як рак легенів, рак нирки, рак головного мозку, рак шлунка, рак товстої або прямої кишки, 25 рак печінки, рак передміхурової залози, лейкоз, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля (ККМ), меланома, рак яєчника, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак ендометрію, рак жовчного міхура і 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 30 використовуватися в діагностиці і (або) визначенні прогнозу перебігу раку підшлункової залози. 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 35 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 підшлункової залози, доставка токсину до клітини раку підшлункової залози, що експресує ген-маркер раку легенів на підвищеному рівні, і (або) інгібування активності поліпептидного маркера раку підшлункової залози) 40 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 45 бути використані як повнорозмірні поліпептидні маркери раку підшлункової залози, 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: 161 або його варіант чи фрагмент, може експресуватися в 50 прокариотичних 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 підшлункової залози, що був використаний для отримання антитіл за цим винаходом.

55 Фахівцю в цій галузі відомо, що отримання двох або більше різних комплексів 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 імуноотоксинами). Антитіла досліджують на бажану активність добре відомими методами, 60 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 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 мкг/кг маси тіла або більше на добу, залежно від вищезгаданих факторів. Після введення антитіл, переважно з метою лікування раку підшлункової залози, 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 рТКР описана у заявці WO 2012/056407A1. Інші способи отримання розкриті у заявці WO 2013/057586A1.

Крім того, пептиди і (або) ТКР, або антитіла, або інші зв'язувальні молекули за цим винаходом можуть використовуватися для підтвердження діагнозу "рак", встановленому патоморфологом на основі дослідження біоптату.

Ці антитіла або ТКР 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 $1 \times 10 \text{ мкМ}$.

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.

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 дрогофіли. 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 дрогофіли Schneider 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 I класу. Також переважно клітина-стимулятор експресує молекулу, яка є важливою для забезпечення додаткового стимулюючого сигналу для Т-клітин, таку як будь-яка з молекул B7.1, B7.2, ICAM-1 і LFA 3. Послідовності нуклеїнових кислот багатьох молекул МНС I класу і коstimуляторних молекул є у вільному доступі в базах даних GenBank і EMBL.

У випадку, коли роль антигенів відіграють епітопи комплексу МНС I класу, Т-клітини є CD8-позитивними Т-клітинами.

Якщо антиген-презентуюча клітину 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: 161, 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. 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. 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 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 коstimулювальною 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 *Drosophila* і клітин T2, інші клітини можуть використовуватися для презентації антигенів, такі як клітини СНО, інфіковані бациловірусом клітин 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.

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 аберадно експресує поліпептид, який містить амінокислотну послідовність від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO 161.

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 аберадно експресують поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за винаходом, за яким пацієнту вводиться ефективна 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 строми, 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 аберадно експресують поліпептид, що містить амінокислотну послідовність за винаходом, причому спосіб включає введення пацієнту ефективної кількості Т-клітин згідно визначеному вище.

Під терміном "аберадно експресовані" автори винаходу мають на увазі, що поліпептид є надмірно експресованим у порівнянні з нормальними рівнями експресії або що ген є "мовчазним" у тканині, з якої походить пухлина, але він експресується в пухлині. 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 адоптивного 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).

За цим винаходом також пропонується комплект, що включає:

(а) контейнер, який містить фармацевтичну композицію як зазначено вище, у розчині або у ліофілізованій формі;

(б) необов'язково, другий контейнер, що містить розріджувач або розчин для відновлення ліофілізованої композиції, і

(в) 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 (vii) 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 надаватися 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 підшлункової залози, лікарський засіб за винаходом переважно застосовується для лікування раку підшлункової залози.

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 підшлункової залози пацієнтів із різними алелями HLA-A, HLA-B і HLA-C. Воно може містити пептиди, що зв'язані з молекулами MHC I класу і з молекулами MHC II класу або подовжені пептиди, що зв'язані з молекулами MHC I класу. На додаток до пухлино-асоційованих пептидів, отриманих із декількох зразків раку підшлункової залози, 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 дозволяють 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 імунокомпетентності 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 підшлункової залози 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 підшлункової залози) 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 свідоцтв, 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 підшлункової залози.

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; (b) порівняння пептидів, ідентифікованих в (а), зі сховищем (базою даних) пептидів як зазначено вище; і (с) вибір принаймні одного пептиду зі сховища (базис даних), який корелює з пухлино-асоційованим пептидом, ідентифікованим у пацієнта. Наприклад, TUMAP, які презентуються зразком пухлини, ідентифікуються за допомогою: (a1) 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 (a2) 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 (a1) 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 (a2) 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 мононуклеарних 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 °C 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 підшлункової залози 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 підшлункової залози. 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 1A–AF показана надмірна презентація різних пептидів у нормальних тканинах (білі стовпчики) і тканинах раку підшлункової залози (чорні стовпчики). Фігура 1A) Символ гена (символи генів): PTGS1, PTGS2, пептид: ILIGETIKI (SEQ ID NO.: 3) – тканини зліва направо: 1 жирова тканина, 3 надниркові залози, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочні залози, 1 нерв, 13 товстих кишок, 1 яєчник, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 21 печінка, 46 легенів, 3 лімфатичні вузли, 4 зразки лейкоцитів, 3 яєчника, 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, 7 підшлункових залоз, 20 зразків ліній раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 4 із 91 зразків тканин раку легенів, 1 із 20 – раку яєчника, 1 із 24 – колоректального раку, 1 із 18 – раку нирки і 1 із 4 – раку сечового міхура (не показані). Фігура 1B) Символ гена (символи генів): COL1A2, пептид: FVDTRTLL (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 нерв, 13 товстих кишок, 1 яєчник, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 21 печінка, 46 легенів, 3 лімфатичні вузли, 4 зразки лейкоцитів, 3 яєчника, 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, 7 підшлункових залоз, 20 зразків ліній раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 3 із 91 зразків тканин раку легенів і у 1 із 17 зразків раку стравоходу. Фігура 1C) Символ гена (символи генів): RPN14, пептид: AQYKFVYQV (SEQ ID NO.: 12) – тканини зліва направо: 1 жирова тканина, 3 надниркові залози, 6 артерій, 5 кісткових мозків, 7 головних мозків, 3 молочні залози, 1 нерв, 13 товстих кишок, 1 яєчник, 8 стравоходів, 2 жовчних міхури, 5 сердець, 16 нирок, 21 печінка, 46 легенів, 3 лімфатичні вузли, 4 зразки лейкоцитів, 3 яєчника, 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, 7 підшлункових залоз, 20 зразків ліній раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 20 зразків тканин раку яєчника, 2 із 17 – раку стравоходу, 1 із 46 – раку шлунка, 1 із 91 – раку легенів і 1 із 18 – раку нирки. Фігура 1D) Символ гена (символи генів): UBR1, пептид: SLMDPNKFLLL (SEQ ID NO.: 115) – тканини зліва направо: 13 ліній клітин підшлункової залози, 2 культури МКПК, 1 культура клітин передміхурової залози, 3 лінії клітин шкіри, 7 нормальних тканин (1 печінка, 2 легені, 2 селезінки, 1 шлунок, 1 трахея), 62 ракових тканин (8 раків головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 5 раків нирки, 3 лейкози, 6 раків печінки, 19 раків легенів, 5 раків яєчника, 1 рак підшлункової залози, 3 раки передміхурової залози, 3 раки прямої кишки, 1 рак шкіри, 2 раки сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин (відсутність захворювання) 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 нерву, 13 товстих кишок, 1 яєчника, 8 стравоходів, 2 жовчних міхурів, 5 сердець, 16 нирок, 21 печінки, 46 легенів, 3 лімфатичних вузлів, 4 зразків лейкоцитів, 3 яєчників, 4 периферичних нервів, 1 очеревини, 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, 7 підшлункових залоз, 20 клітинних ліній раку

підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 6 зразків тканин раку молочної залози, 5 із 24 – колоректального раку, 1 із 2 – раку жовчного міхура/ жовчних протоків, 6 із 16 – раку печінки, 1 із 2 – меланоми, 5 із 20 – раку яєчника, 1 із 17 – раку стравоходу, 3 із 12 – лейкозу, 7 із 29 – раку головного мозку, 16 із 91 – недрібноклітинної карциноми легенів, 3 із 33 – раку передміхурової залози, 3 із 18 – раку нирки, 3 із 14 – дрібноклітинної карциноми легенів і 1 із 4 – раку сечового міхура. Розбіжність між списками видів пухлин на Фігурі 1D і у Таблиці 4 можна пояснити більш суворими 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): NUP205, пептид: ALLTGIIISKA (SEQ ID NO.: 5) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 1 із 18 – раку молочної залози, 2 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 1 із 18 – раку стравоходу, 1 із 8 – раку голови та шиї, 2 із 21 – раку печінки, 8 із 107 – раку легенів, 1 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 20 – раку яєчника, 1 із 18 – раку шкіри, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1F) Символ гена (символи генів): NUP160, пептид: ALWHDAENQTVV (SEQ ID NO.: 19) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 17 зразків тканин раку жовчного міхура або жовчних протоків, 2 із 34 – раку головного мозку, 1 із 18 – раку молочної залози, 1 із 18 – раку стравоходу, 1 із 21 – раку печінки, 8 із 107 – раку легенів, 2 із 18 – раку шкіри, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1G) Символ гена (символи генів): C11orf80, пептид: ILSTEIFGV (SEQ ID NO.: 22) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 3 із 18 зразків тканин раку молочної залози, 1 із 17 – раку жовчного міхура, 1 із 8 – раку голови та шиї, 5 із 17 – раку лейкоцитів, 6 із 107 – раку легенів, 4 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 20 – раку яєчника, 1 із 19 – раку підшлункової залози, 1 із 18 – раку шкіри, 1 із 21 – раку шлунка. Фігура 1H) Символ гена (символи генів): FAM83D, пептид: FLNPDEVHAI (SEQ ID NO.: 37) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 серцець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очеревина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 17 зразків тканин раку жовчного міхура або жовчних протоків, 2 із 34 – раку головного мозку, 3 із 18 – раку молочної залози, 6 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 2 із 18 – раку стравоходу, 2 із 8 – раку голови та шиї, 1 із 23 – раку нирки, 5 із 21 – раку печінки, 25 із 107 – раку легенів, 4 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 7 із 20 – раку яєчника, 1 із 87 – раку передміхурової залози, 2 із 18 – раку шкіри, 2 із 45 – раку шлунка, 6 із 15 – раку сечового міхура, 3 із 16 – раку матки. Фігура 1I)

Символ гена (символи генів): DCBLD2, пептид: TMVEHNYV (SEQ ID NO.: 46) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровеносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 18 зразків тканин стравоходу, 1 із 17 – раку жовчного міхура, 1 із 8 – раку голови та шиї, 3 із 23 – раку нирки, 9 із 107 – раку легенів, 7 із 20 – раку яєчника, 1 із 19 – раку підшлункової залози, 1 із 18 – раку шкіри, 1 із 45 – раку шлунка, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1J)

Символ гена (символи генів): SHCBP1, пептид: RLSELGITQA (SEQ ID NO.: 57) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровеносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 1 із 18 – раку молочної залози, 2 із 18 – раку стравоходу, 2 із 8 – раку голови та шиї, 1 із 21 – раку печінки, 8 із 107 – раку легенів, 4 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 18 – раку мієлоїдних клітин, 4 із 20 – раку яєчника, 4 із 18 – раку шкіри, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1K)

Символ гена (символи генів): CTHRC1, пептид: VLFSGSLRL (SEQ ID NO.: 69) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровеносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 18 зразків тканин раку молочної залози, 1 із 18 – раку стравоходу, 1 із 17 – раку жовчного міхура, 9 із 107 – раку легенів і 1 із 20 – раку яєчника. Фігура 1L)

Символ гена (символи генів): CDC27, пептид: KISTITPQI (SEQ ID NO.: 123) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровеносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 2 із 8 – раку голови та шиї, 1 із 23 – раку нирки, 1 із 17 – раку лейкоцитів, 2 із 21 – раку печінки, 7 із 107 – раку легенів, 2 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 18 – раку мієлоїдних клітин, 1 із 18 – раку шкіри, 1 із 45 – раку шлунка, 2 із 15 – раку сечового міхура, 3 із 16 – раку матки. Фігура 1M)

Символ гена (символи генів): UBE2C, пептид: ALYDVRTILL (SEQ ID NO.: 128) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровеносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 18 зразків тканин раку молочної залози, 3 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 1 із 17 – раку лейкоцитів, 8 із 107 – раку легенів, 1 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 20 – раку яєчника, 1 із 15 – раку сечового міхура. Фігура 1N)

Символ гена (символи генів): MBTPS2, пептид: VLISGVVHEI (SEQ ID NO.: 146) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8

надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 7 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 1 із 18 – раку молочної залози, 2 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 1 із 18 – раку стравоходу, 1 із 23 – раку нирки, 3 із 21 – раку печінки, 5 із 107 – раку легенів, 1 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 2 із 20 – раку яєчника, 1 із 87 – раку передміхурової залози, 3 із 18 – раку шкіри, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1O) Символ гена (символи генів): PFDN1, пептид: KLADIQIEQL (SEQ ID NO.: 89) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 2 із 29 зразків тканин раку товстої або прямої кишки, 1 із 17 – раку лейкоцитів, 4 із 107 – раку легенів, 4 із 20 – раку яєчника, 4 із 16 – раку сечового міхура. Фігура 1P) Символ гена (символи генів): PKP3, пептид: ALVEENGIFEL (SEQ ID NO.: 101) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 17 зразків тканин раку жовчних протоків, 2 із 18 – раку молочної залози, 2 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 2 із 18 – раку стравоходу, 2 із 8 – раку голови та шиї, 1 із 21 – раку печінки, 7 із 107 – раку легенів, 6 із 20 – раку яєчника, 3 із 87 – раку передміхурової залози, 4 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1Q) Символ гена (символи генів): GFPT2, пептид: LMMSEDRISL (SEQ ID NO.: 113) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 3 із 17 зразків тканин раку жовчного міхура або жовчних протоків, 5 із 34 – раку головного мозку, 3 із 18 – раку молочної залози, 2 із 29 – раку товстої або прямої кишки, 2 із 18 – раку стравоходу, 1 із 8 – раку голови та шиї, 1 із 21 – раку печінки, 18 із 107 – раку легенів, 3 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 1 із 19 – раку підшлункової залози, 1 із 87 – раку передміхурової залози, 2 із 18 – раку шкіри, 2 із 15 – раку сечового міхура, 1 із 16 – раку матки. Фігура 1R) Символ гена (символи генів): CCT4, пептид: ALSDLALHFL (SEQ ID NO.: 127) – тканини зліва направо: 6 жирових тканин, 8 надниркових залоз, 24 зразки клітин крові, 15 кровоносних судин, 10 кісткових мозків, 14 головних мозків, 7 молочних залоз, 9 стравоходів, 2 ока, 3 жовчних міхури, 16 сердець, 17 нирок, 23 товсті кишки, 23 печінки, 49 легенів, 7 лімфатичних вузлів, 12 нервів, 2 яєчника, 6 парашитоподібних залоз, 1 очерешина, 6 гіпофізів, 7 плацент, 1 плевра, 3 передміхурові залози, 7 слинних залоз, 10 скелетних м'язів, 11 зразків шкіри, 8 тонких кишок, 12 селезінок, 7 шлунків, 5 сім'яників, 3 тимуси, 3 щитоподібні залози, 15 трахей, 7 сечоводів, 8 сечових міхурів, 6 маток, 10 підшлункових залоз, 20 зразків ліній клітин раку підшлункової залози і ксенотрансплантату. Цей пептид був додатково виявлений у 1 із 34 зразків тканин раку головного мозку, 2 із 18 – раку молочної залози, 2 із 8 – голови та шиї, 3 із 17 – раку лейкоцитів, 1 із 21 – раку печінки, 3 із 107 – раку легенів, 4 із 20 – раку лімфатичних вузлів, 2 із 18 – раку мієлоїдних клітин, 1 із 20 – раку яєчника, 3 із 18 – раку шкіри, 4 із 15 – раку сечового міхура. Фігура 1S) Символ гена (символи

генів): NUP205, пептид: ALLTGIIISKA (SEQ ID NO.: 5) – тканини зліва направо: 12 ліній ракових клітин, 1 нормальна тканина (1 селезінка), 22 ракових тканини (2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак голови та шиї, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак прямої кишки, 1 рак шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1T) Символ гена (символи генів): NUP160, пептид: ALWHDAENQTVV (SEQ ID NO.: 19) – тканини зліва направо: 13 ліній ракових клітин, 1 первинна культура, 1 нормальна тканина (1 селезінка), 20 ракових тканин (1 рак жовчних протоків, 2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1U) Символ гена (символи генів): C11orf80, пептид: ILSTEIFGV (SEQ ID NO.: 22) – тканини зліва направо: 1 лінія ракових клітин, 3 первинні культури, 1 нормальна тканина (1 лімфатичний вузол), 24 ракові тканини (3 раки молочної залози, 1 рак жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 5 раків лейкоцитів, 6 раків легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак підшлункової залози, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1V) Символ гена (символи генів): FAM83D, пептид: FLNPDEVHAI (SEQ ID NO.: 37) – тканини зліва направо: 16 ліній ракових клітин, 3 первинні культури, 1 нормальна тканина (1 трахея), 73 ракові тканини (1 рак жовчних протоків, 2 раки головного мозку, 3 раки молочної залози, 4 раки товстої кишки, 2 раки стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 2 раки голови та шиї, 1 рак нирки, 5 раків печінки, 25 раків легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 7 раків яєчника, 1 рак передміхурової залози, 2 раки прямої кишки, 2 раки шкіри, 2 раки шлунка, 6 раків сечового міхура, 3 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1W) Символ гена (символи генів): DCBLD2, пептид: TMVEHNYV (SEQ ID NO.: 46) – тканини зліва направо: 4 лінії ракових клітин, 1 первинна культура, 28 ракових тканин (1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 3 раки нирки, 9 раків легенів, 7 раків яєчника, 1 рак підшлункової залози, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1X) Символ гена (символи генів): SHCBP1, пептид: RLSELGITQA (SEQ ID NO.: 57) – тканини зліва направо: 20 ліній ракових клітин, 2 первинні культури, 2 нормальні тканини (1 кістковий мозок, 1 плацента), 31 ракова тканина (1 рак головного мозку, 1 рак молочної залози, 2 раки стравоходу, 2 раки голови та шиї, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 4 раків лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 4 раки яєчника, 4 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1Y) Символ гена (символи генів): CTHRC1, пептид: VLFSGSLRL (SEQ ID NO.: 69) – тканини зліва направо: 5 ліній ракових клітин, 14 ракових тканин (2 раки молочної залози, 1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 9 раків легенів, 1 рак яєчника). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1Z) Символ гена (символи генів): CDC27, пептид: KISTITPQI (SEQ ID NO.: 123) – тканини зліва направо: 19 ліній ракових клітин, 2 первинні культури, 3 нормальні тканини (1 надниркова залоза, 1 печінка, 1 плацента), 25 ракових тканин (2 раки головного мозку, 2 раки голови та шиї, 1 рак нирки, 1 рак лейкоцитів, 2 раки печінки, 7 раків легенів, 2 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка, 2 раки сечового міхура, 3 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AA) Символ гена (символи генів): UBE2C, пептид: ALYDVRTILL (SEQ ID NO.: 128) – тканини зліва направо: 10 ліній ракових клітин, 17 ракових тканин (2 раки молочної залози, 1 рак сліпої кишки, 2 раки товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 8 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AB) Символ гена (символи генів): MBTPS2, пептид: VLISGVVHEI (SEQ ID NO.: 146) – тканини зліва направо: 16 ліній ракових клітин, 2 первинні культури, 2 нормальні тканини (1 селезінка, 1 матка), 28 ракових тканин (7 раків головного мозку, 1 рак молочної залози, 2 раки товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак нирки, 3 раки печінки, 5 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 3 раки шкіри, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AC) Символ гена (символи генів): PFDN1, пептид: KLADIQIEQL (SEQ ID NO.: 89) – тканини зліва направо: 11 ліній ракових клітин, 2 нормальні тканини (2 надниркові залози), 15 ракових тканин (2 раки товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 4 раки легенів, 4 раки яєчника, 4 раки сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AD) Символ гена (символи генів): PKP3, пептид: ALVEENGIFEL (SEQ ID NO.: 101) – тканини зліва направо: 3 лінії ракових клітин, 3 первинні культури, 2 нормальні тканини (2 товсті кишки), 31 ракова тканина (1 рак жовчних протоків, 2 раки молочної залози, 1 рак сліпої кишки, 1 рак товстої кишки, 2 раки

стравоходу, 2 раки голови та шиї, 1 рак печінки, 7 раків легенів, 6 раків яєчника, 3 раки передміхурової залози, 4 раки сечового міхура, 1 рак матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AE) Символ гена (символи генів): GFPT2, пептид: LMMSEDRISL (SEQ ID NO.: 113) – тканини зліва направо: 8 ліній ракових клітин, 1 нормальна тканина (1 око), 45 ракових тканин (1 рак жовчних протоків, 5 раків головного мозку, 3 раки молочної залози, 1 рак товстої кишки, 2 раки стравоходу, 2 раки жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 1 рак печінки, 18 раків легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 1 рак підшлункової залози, 1 рак передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 раки матки). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R. Фігура 1AF) Символ гена (символи генів): CCT4, пептид: ALSDLALHFL (SEQ ID NO.: 127) – тканини зліва направо: 9 ліній ракових клітин, 26 ракових тканин (1 рак кісткового мозку, 1 рак головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки голови та шиї, 3 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 3 раки легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 1 рак яєчника, 3 раки шкіри, 4 раки сечового міхура). Панель досліджених нормальних тканин була така сама, як на Фігурах 1E–R.

На Фігурах 2A–C показані приклади профілів експресії (відносна експресія у порівнянні з нормальною підшлунковою залозою) вихідних генів за цим винаходом, які в значній мірі надмірно або виключно експресуються у пухлинах раку підшлункової залози, у панелі нормальних тканин (білі стовпчики) і 9 зразках раку підшлункової залози (чорні стовпчики). Тканини зліва направо: надниркова залоза, артерія, кістковий мозок, головний мозок (весь), молочна залоза, товста кишка, стравохід, серце, нирка (три паралельні вимірювання), лейкоцити, печінка, легеня, лімфатичний вузол, яєчник, підшлункова залоза, плацента, передміхурова залоза, слинна залоза, скелетний м'яз, шкіра, тонка кишка, селезінка, шлунок, сім'яник, тимус, щитоподібна залоза, сечовий міхур, шийка матки, матка, вена, 9 зразків раку підшлункової залози. Фігура 2A) SHCBP1; Фігура 2B) FN1 і Фігура 2C) PLEC.

На Фігурах 3A–D показані типові дані дослідження імуногенності: результати проточної цитометрії після пептид-специфічного мультимерного забарвлювання. CD8-позитивні Т-клітини були примовані з використанням штучних АПК, навантажених моноклональними антитілами проти CD28 і HLA-A*02 у комплексі з пептидом з послідовністю Seq ID No 125 (A, ліва панель), Seq ID No 148 (B, ліва панель), SeqID No 156 (C, ліва панель), SeqID No 178 (D, ліва панель, зверху) і SeqID No 177 (D, ліва панель, знизу), відповідно. Після трьох циклів стимуляції були проведені визначення клітин, що реагують із пептидом, за допомогою подвійного забарвлювання мультимерів з A*02/SeqID No 125 (A), A*02/SeqID No 148 (B) або A*02/SeqID No 156 (C). На правих панелях (A, B, C і D) 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 і клітинні лінії були отримані з Університетської клініки Тюбінгена, Німеччина, Університетської клініки Гейдельберга, Німеччина, NMI Reutlingen, Німеччина, MD Anderson Cancer Center, Хьюстон, Техас, США. Нормальні тканини 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; Tissue Solutions Ltd, Глазго, Шотландія, Велика Британія; Університетської клініки Женеви; Університетської клініки Гейдельберга; Медичного університету префектури Кіото (KPU); Університетської клініки Мюнхена; ProteoGenex Inc., Калвер Сіті, Каліфорнія, США; Університетської клініки Тюбінгена, Німеччина. До хірургічного видалення тканин або аутопсії була одержана письмова інформована згода від усіх донорів. Тканини були заморожені шокним способом безпосередньо після вирізування та зберігались до виділення TUMAP при температурі -70 °C або нижче.

Виділення пептидів HLA із зразків тканин

Пули пептидів HLA із заморожених зразків тканин були одержані імуним осадженням 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.

Аналіз методом мас-спектрометрії

Одержані пули пептидів HLA розділялися відповідно до їхньої гідрофобності із використанням зворотно-фазної хроматографії (nanoAcquity UPLC system, Waters), та елюювані пептиди були проаналізовані на гібридному мас-спектрометрі LTQ-velos (ThermoElectron) з джерелом іонів типу електроспрей (ESI). Пептидні пули були завантажені безпосередньо на аналітичну мікрокапілярну колонку з плавленого 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 точності маси на Orbitrap (R=30 000) з наступними сканами МС/МС 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.

Відносне кількісне визначення на основі даних РХ-МС без використання ізотопної мітки здійснювалось підрахунком іонів, тобто екстракцією і аналізом компонентів РХ-МС (Mueller et al., 2007). Цей метод базується на припущенні, що площі піків РХ-МС 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 РХ-МС були піддані обробці методом перехресних посилань з результатами ідентифікації послідовностей з метою об'єднати кількісні дані різних зразків і 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. Профіль зіставляє зразки раку підшлункової залози з фоновим рівнем зразків нормальних тканин. Профілі презентації типових надмірно презентованих пептидів показані на Фігурі 1. Показники презентації типових пептидів наведені у Таблиця 8.

Таблиця 8. Показники презентації. У таблиці наведений перелік пептидів, які 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 (+).

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
1	FVDTRTLL	+++
3	ILIGETIKI	+++
4	ALDPAAQAFLL	+++
5	ALLTGIISKA	+++
6	ALTGIPLPLI	+++
7	ALVDIVRSL	+++
8	ALYTGSALDFV	+++
10	VLLDKIKNL	+
11	ALYYNPHLL	+++
12	AQYKFVYQV	+++
14	FIIDNPQDLKV	+++
15	FILANEHNV	+++
16	GLIDYDTGI	+++
17	GLIDYDTGIRL	++

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
18	ALFVRLAL	+++
19	ALWHDAENQTVV	+++
21	GLVDGRDLVIV	+++
22	ILSTEIFGV	+++
23	KLDSSGGAVQL	++
24	KLSENAGIQSL	+++
25	LINPNIATV	+++
27	TLLAHPVTL	+
29	YILPFSEVL	+++
30	YIYKDTIQV	+++
31	YLDSMYIML	++
34	FLEDDDIAAV	+++
35	FLFPSQYVDV	+++
37	FLNPDEVHAI	+
39	FLTPSIFII	+++
40	GLAPQIHDL	+++
41	GLLAGNEKLTM	++
42	ILSDMRSQYEV	+++
43	HLGVKVFSV	+++
44	ILAQVGFSV	+++
45	ILYSDDGQKWTV	+++
46	TMVEHNYYV	+++
47	LIYKDLVSV	+
48	LLDENGVLKL	+++
49	LLDGFPRTV	+++
50	LLFGSDGYYV	+++
51	LLGPAGARA	+++
52	LLSDPIPEV	++
53	LLWDPSTGKQV	+++
54	LTQPGPIASA	+++
55	NLAPAPLNA	+++
56	NLIGVTAEL	+++
57	RLSELGITQA	++
58	RQYPWGVVQV	+++
59	SLSEFFMV	+
60	SLWEDYPHV	++
61	SMYDGLLQA	++
62	SVFPGARLL	+++
63	SVTGIIIGV	+++
64	TLFSEPKFAQV	++
67	VIWGTDVNV	++
68	VLFDVTGQV	+++
69	VLFGSLRL	+++
70	VLGVIWGV	+++
71	VLLPEGGITAI	+++
72	VMA SPGLSAV	+++
73	VMVDGKPVNL	+
74	YIDKDLEYV	+++
75	FSFVDLRL	+++
77	RLFPSSFL	+++
79	VVYEGQLISI	+
80	LLPGTEYVSV	+
81	VVYDDSTGLIRL	+++
82	ALIAEGIAL	++
83	ALSKEIYVI	+++
85	FLSDGTIISV	++
86	GLGDFIFYSV	+

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
88	IIDDTIFNL	++
90	KLLTPITTL	+
91	LLFNDVQTL	+
92	YLTNEGIAHL	+
93	SIDSEPALV	+++
94	VMMEEFVQL	+
95	ALADDDFLTV	++
96	ALAPATGGGSLLL	+
98	ALDQKVRSV	+
99	ALESFLKQV	+
100	ALFGAGPASI	+++
102	ALYPGTDYTV	+
104	FLQPDLDL	+++
105	FLSEVFHQA	+
106	FWWSGTAEA	+++
107	FVYGGPQVQL	+
108	IADGGFTEL	+++
109	ILASVILNV	++
111	LLLAARLAAA	+
114	SLFPHNPQFI	+++
115	SLMDPNKFLLL	++
116	SMMDPNHFL	++
118	TLWYRPPEL	++
119	VLGDDPQLMKV	+
120	VLVNDFFLV	++
122	MQAPRAALVFA	+
123	KISTITPQI	+++
124	ALFEESGLIRI	+++
125	ALLGKLDAINV	+++
126	ALLSLDPAAV	+++
128	ALYDVRTILL	+++
130	FLFGEEPSKL	+
131	FLIEEQKIVV	+++
132	FLWAGGRASYGV	+++
133	ILDDVSLTHL	+++
134	ILLAEGRLVNL	+++
135	KLDDTYIKA	+++
136	KLFPGFETV	+++
137	KLGPGEELL	+++
138	NIFPNPEATFV	++
140	SLLNPPETLNL	+++
142	SLYGYLRGA	+++
143	TADPLDYRL	++
144	TAVALLRLL	+++
145	TTFPRPVTV	+++
146	VLISGVVHEI	+++
147	YAFPKAVSV	+++
148	YLHNQGIGV	+
149	ILGTEDLIVEV	+
150	ALFQPHLINV	++
151	ALLDIIRSL	+++
153	ALPKEDPTAV	+
154	KVADLVML	+
155	LLDPDTAVLKL	++
156	LLPPPPCPA	+
157	MLLEIPYMAA	++
158	SLIEKYFSV	+

SEQ ID No.	Послідовність	Презентація пептидів
159	SLLDLHTKV	+
160	VLLPDERTISL	+++
162	NADPQAVTM	+++
163	VMAPRTLVL	++
164	YLGRLAHEV	++
165	YLLSYIQSI	++
166	SLFPGQVVI	+++
167	MLFGHPLLVS	+++
169	FMLPDPQNI	+++
171	LLLDVTPLSL	++
172	TMMSRPPVL	++
173	SLAGDVALQQL	+++
174	TLDPRSFL	++
175	ALLESSLRQA	++
176	YLMPGFIHL	+++

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.

- Тотальна РНК зі здорових тканин людей була одержана комерційним шляхом (Ambion, Хантингтон, Велика Британія; Clontech, Гейдельберг, Німеччина; Stratagene, Амстердам, Нідерланди; BioChain, Хейард, Каліфорнія, США). РНК від кількох осіб (від 2 до 123 осіб) були змішані таким чином, щоб РНК від кожної особи була рівнозважена.

- 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 використанням мікрочипів

- Аналіз генної експресії усіх зразків РНК пухлинних і нормальних тканин був виконаний з використанням олігонуклеотидних мікрочипів Affymetrix Human Genome (HG) U133A або HG-U133 Plus 2.0 (Affymetrix, Санта Клара, Каліфорнія, США). Усі етапи виконувались відповідно до посібника Affymetrix. Стисло, дволанцюгова кДНК була синтезована з 5–8 мкг тотальної РНК, з використанням SuperScript RTII (Invitrogen) та оліго-dT-T7-праймеру (MWG Biotech, Еберсберг, Німеччина), як описано в посібнику. Транскрипція In vitro була виконана з використанням комплекту маркування РНК-транскриптів BioArray High Yield RNA Transcript Labelling Kit (ENZO Diagnostics, Inc., Фармінгдейл, Нью-Йорк, США) для чипів U133A або комплекту GeneChip IVT Labelling Kit (Affymetrix) для чипів U133 Plus 2.0, після чого були здійснені фрагментація кРНК, її гібридизація та забарвлювання стрептавідин-фікоеритрином та біотинільованим анти-стрептавідиновим антитілом (Molecular Probes, Лейден, Нідерланди). Зображення були скановані приладом Agilent 2500A GeneArray Scanner (U133A) або Affymetrix Gene-Chip Scanner 3000 (U133 Plus 2.0). Дані аналізувалися за допомогою програми GCOS (Affymetrix), з використанням стандартних установок для усіх параметрів. Для нормалізації були застосовані 100 службових генів, наданих компанією Affymetrix. Відносні значення експресії були розраховані по відношенням логарифмів зареєстрованих сигналів, наданим комп'ютерною програмою, причому значення для нормального зразка тканин нирки було довільно встановлене на 1,0. Типові профілі експресії вихідних генів цього винаходу, які в значній мірі надмірно або

виключно експресуються при раку підшлункової залози, показані на На Фігурах 2. Показники презентації додаткових типових генів наведені у Таблиця 9.

Таблиця 9. Показники презентації

- 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 (+).

SEQ ID No	Назва гена	Послідовність	Експресія генів
1	COL1A2	FVDTRTLL	++
2	COL1A2	FGYDGDYFRA	++
3	PTGS1, PTGS2	ILIGETIKI	+++
6	CDK2	ALTGIPLPLI	+
7	FADS3	ALVDIVRSL	++
8	COL6A3	ALYTGSAIDFV	+
9	COL6A3	QIIDAINKV	+
10	COL6A3	VLLDKIKNL	+
11	IPO7	ALYYNPHLL	+
12	PTPN14	AQYKFVYQV	+
18	TGFB1	ALFVRLLAL	+++
24	RAI14	KLSENAGIQSL	+
26	MAN2A1	SLYTALTEA	+
31	ADAM9	YLDSEMYIML	+
34	GFPT2	FLEDDDIAAV	++
38	TFPI2	FLTEAALGDA	+
43	COL6A1	HLGVKVFSV	+++
44	SLC6A15	ILAQVGFSV	++
45	DCBLD2	ILYSDDGQKWTV	++
46	DCBLD2	TMVEHNYVY	++
53	NLE1	LLWDPSTGKQV	+
54	CXCL5	LTQPGPIASA	+
56	ARMC9	NLIGVTAEL	++
57	SHCBP1	RLSELGITQA	+++
58	SEPT10, SEPT8, SEPT11	RQYPWGVVQV	++
60	TRAM2	SLWEDYPHV	++
61	TRPV2	SMYDGLLQA	++
67	MCM4	VIWGTDVNV	+++
75	COL1A1	FSFVDLRL	+++
77	CREB3L1	RLFPSSSFL	++
79	FN1	VVYEGQLISI	+++
80	FN1	LLPGTEYVVS	+++
84	SLC1A4, SLC1A5	FILPIGATV	+
90	COL6A3	KLLTPITTL	+
91	PLEC	LLFNDVQTL	+++
92	PLEC	YLTNEGIAHL	+++
95	MCM4	ALADDDFLTV	+++
99	PRKDC	ALESFLKQV	+
105	SERPINB2	FLSEVFHQA	+
113	GFPT2	LMMSEDRISL	++
119	TAF6L	VLGDDPQLMKV	+
123	CDC27	KISTITPQI	+
124	CELSR3, SLC26A6	ALFEESGLIRI	+
126	PRKDC	ALLSLDPAAV	+
128	UBE2C	ALYDVRTILL	+
132	HNRNPU	FLWAGGRASYGV	+
136	ASNS	KLFPGEIETV	+++
137	SLC1A5	KLGPGEELL	+
139	STAT2	SIDRNPPQL	+

SEQ ID No	Назва гена	Послідовність	Експресія генів
140	CCNA2	SLLNPPETLNL	++
145	NONO	TTFPRPVTV	+
146	MBTPS2	VLISGVVHEI	+
151	FADS2	ALLDIIRSL	++
153	COPG1	ALPKEDPTAV	+
165	NCAPG	YLLSYIQSI	+++
166	POLA2	SLFPGQVVI	+
173	NCAPD2	SLAGDVALQQL	+
175	CCND1	ALLESSLRQA	+

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 (pMHC) 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 мікросфер, покритих pMHC і антитілами проти CD28, Т-клітинні стимуляції та зчитування виконувалися у добре вивченій системі *in vitro* з використанням чотирьох різних молекул pMHC для кожної стимуляції і 8 різних молекул pMHC 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).

pMHC, використаними як позитивний і негативний контроль, були A*0201/MLA-001 (пептид ELAGIGILTV (SEQ ID NO. 179) з модифікованого Melan-A/MART-1) та A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI з DDX5 (SEQ ID NO. 180), відповідно).

В 96-лункові планшети вносили 800 000 мікрогранул/200 мкл у присутності 4 × 12,5 нг різних біотинільованих комплексів pMHC, 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 × 10⁶ CD8+Т-клітин із 2 × 10⁵ промитих мікрогранул з покриттям у 200 мкл TCM з додаванням 5 нг/мл ІЛ-12 (PromoCell) протягом 3 днів за температури 37 °С. Половина середовища була потім замінена свіжим TCM з додаванням 80 Од/мл ІЛ-2, та інкубування продовжували 4 дні за 37 °С. Цей цикл стимуляції був виконаний загалом три рази. Для зчитування з pMHC-мультимерів з використанням 8 різних молекул pMHC 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 pMHC-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 стимуляцій 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 2 пептидів за винаходом показані на Фігурі 3, разом із відповідними негативними контролями. Результати для 4 пептидів за винаходом зведені у Таблиці 10.

Таблиця 10. Імуногенність *in vitro* 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 [%]
17	GLIDYDTGIRL	"+"
81	VVYDDSTGLIRL	"+"
122	MQAPRAALVFA	"++"
165	YLLSYIQSI	"++"
167	MLFGHPLLVS	"++"
172	TMMSRPPVL	"+"
173	SLAGDVALQQL	"+"
174	TLDPRSFL	"++"
119	VLGDDPQLMKV	"+"
125	ALLGKLDAINV	"+"
135	KLDDTYIKA	"+++"
137	KLGPGEGL	"+"
147	YAFPKAVSV	"+"
148	YLHNQGIGV	"+++"
149	ILGTEDLIVEV	"++"
156	LLLPPPPCPA	"++"

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 (β2m) стабілізованих комплексів із МНС. Аналіз проводили згідно з загальним описом у роботі Rodenko і співавт. (Rodenko et al., 2006).

96-лункові 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 BCA, що містить блокувальний буфер. Ренатуровані мономери HLA-A*02:01/MLA-001 використовувались як стандарти, охоплюючи діапазон 15–500 нг/мл.

- 5 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 β 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
- 10 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.

- 15 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 No	Послідовність	Обмін пептидів
1	FVDTRTLL	"++"
2	FGYDGDYFYRA	"+++"
3	ILIGETIKI	"+++"
4	ALDPAAQAFLL	"+++"
5	ALLTGIISKA	"+++"
6	ALTGIPLPLI	"+++"
7	ALVDIVRSL	"+++"
8	ALYTGSALDFV	"+++"
9	QIIDAINKV	"++"
10	VLLDKIKNL	"++"
11	ALYYNPHLL	"++"
12	AQYKFVYQV	"+++"
13	FIDSSNPGL	"++"
14	FIIDNPQDLKV	"+++"
15	FILANEHNV	"+++"
16	GLIDYDTGI	"+++"
17	GLIDYDTGIRL	"+++"
18	ALFVRLLAL	"++"
19	ALWHDAENQTVV	"+++"
20	GLIDIENPNRV	"+++"
21	GLVDGRDLVIV	"+++"
22	ILSTEIFGV	"+++"
23	KLDSSGGAVQL	"++"
24	KLSENAGIQSL	"++"
25	LINPNIA TV	"++"
26	SLYTALTEA	"+++"
27	TLLAHPVTL	"+++"
28	VLDEFYSSL	"+++"
29	YILPFSEVL	"++++"
30	YIYKDTIQV	"++"
31	YLD SMYIML	"+++"
32	YVDDGLISL	"++"
34	FLEDDDIAAV	"++"
35	FLFPSQYVDV	"+++"
36	FLGDLSHLL	"++"
37	FLNPDEVHAI	"++"
38	FLTEAALGDA	"+++"
39	FLTPSIFII	"++"
40	GLAPQIHDL	"++"
41	GLLAGNEKLTM	"++"
42	ILSDMRSQYEV	"+++"

SEQ ID No	Послідовність	Обмін пептидів
43	HLGVKVFVS	"++"
44	ILAQVGFSV	"+++"
45	ILYSDDGQKWT	"+++"
46	TMVEHNYYV	"+++"
47	LIYKDLVSV	"+++"
48	LLDENGVLKL	"+++"
49	LLDGFPRTV	"++"
50	LLFGSDGYV	"+++"
51	LLGPAGARA	"++"
52	LLSDPIPEV	"+++"
53	LLWDPSTGKQV	"+++"
54	LTQPGPIASA	"+++"
55	NLAPAPLNA	"++"
56	NLIGVTAEL	"++"
57	RLSELGITQA	"+++"
58	RQYPWGVVQV	"++"
59	SLSESFFMV	"+++"
60	SLWEDYPHV	"++++"
61	SMYDGLLQA	"++"
62	SVFPGARLL	"+"
63	SVTGIIVGV	"++++"
64	TLFSEPCKFAQV	"++++"
65	TLNEKLTAL	"+++"
67	VIWGTDVNV	"++++"
68	VLFDVTGQV	"+++"
69	VLFGSLRL	"+++"
70	VLGVIWGV	"++++"
71	VLLPEGGITAI	"+++"
72	VMASPGGLSAV	"+++"
73	VMVDGKPVNL	"++++"
74	YIDKDLEYV	"+++"
77	RLFPGSSFL	"++++"
78	SLQDTEEKSR	"+++"
79	VVYEGQLISI	"+++"
80	LLPGTEYVVS	"+++"
81	VVYDDSTGLIRL	"+++"
82	ALIAEGIAL	"+++"
83	ALSKEIYVI	"+++"
84	FILPIGATV	"++++"
85	FLSDGTIISV	"++++"
86	GLGDFIFYSV	"++++"
87	GLLPALVAL	"+++"
88	IIDDTIFNL	"+++"
89	KLADIQIEQL	"+++"
90	KLLTPITTL	"+++"
91	LLFNDVQTL	"+++"
92	YLTNEGIAHL	"++++"
93	SIDSEPALV	"+++"
94	VMMEEFVQL	"+++"
95	ALADDDFLTV	"+++"
96	ALAPATGGGSLLL	"+++"
97	ALDDMISTL	"+++"
98	ALDQKVRVS	"++"
99	ALSFLLKQV	"+++"
100	ALFGAGPASI	"+++"
101	ALVEENGIFEL	"+++"
102	ALYPGTDYTV	"+++"

SEQ ID No	Послідовність	Обмін пептидів
103	AVAAVLTVQV	"+++"
104	FLQPDLDL	"+++"
105	FLSEVFHQA	"+++"
106	FVWSGTAEA	"+++"
107	FVYGGPQVQL	"+++"
109	ILASVILNV	"++++"
110	ILLTGTPAL	"+++"
111	LLAAARLAAA	"+++"
112	LLSDVRFVL	"+++"
113	LMMSEDRISL	"+++"
114	SLFPHNPQFI	"+++"
115	SLMDPNKFLLL	"+++"
116	SMMDPNHFL	"++++"
117	SVDGVIKEV	"+++"
118	TLWYRPPPEL	"+++"
119	VLGDDPQLMKV	"+++"
121	YLDEDTIYHL	"++"
122	MQAPRAALVFA	"++++"
123	KISTITPQI	"++"
124	ALFEESGLIRI	"+++"
125	ALLGKLDAINV	"+++"
126	ALLSLDPAAV	"++++"
127	ALSDLALHFL	"++++"
128	ALYDVRTILL	"+++"
129	ALYEKDNTYL	"+++"
130	FLFGEEPSKL	"+++"
131	FLIEEQKIVV	"+++"
132	FLWAGGRASYGV	"+++"
133	ILDDVSLTHL	"++"
134	ILLAEGRLVNL	"+++"
135	KLDDTYIKA	"+++"
136	KLFPGFETIV	"++++"
137	KLGPGEGLL	"+++"
138	NIFPNPEATFV	"+++"
139	SIDRNPPQL	"+++"
140	SLLNPPETLNL	"+++"
141	SLTEQVHSL	"+++"
142	SLYGYLRGA	"+++"
144	TAVALLRLL	"++"
145	TTFPRPVTV	"+++"
146	VLISGVVHEI	"+++"
147	YAFPKAVSV	"++"
148	YLHNQGIGV	"++"
149	ILGTEDLIVEV	"+++"
150	ALFQPHLINV	"++++"
151	ALLDIIRSL	"++++"
152	ALLEPEFILKA	"++++"
153	ALPKEDPTAV	"+++"
154	KVADLVMLL	"+++"
155	LLDPDTAVLKL	"+++"
156	LLPPPPCPA	"+++"
157	MLLEIPYMAA	"+++"
158	SLIEKYFSV	"++++"
159	SLLDLHTKV	"+++"
160	VLLPDERTISL	"++++"
161	YLPDIKDQKA	"+++"

Список посилань

- Abele, R. et al., *Essays Biochem.* 50 (2011): 249-264
- Abramovich, C. et al., *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1044 (2005): 109-116
- Acuna Sanhueza, G. A. et al., *BMC.Cancer* 12 (2012): 72
- 5 Adams, G. N. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 4235-4243
- Agarwal, R., *Biochem.Pharmacol.* 60 (2000): 1051-1059
- Ahn, J. W. et al., *Genome Med.* 6 (2014): 18
- Aili, A. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e79937
- Aisa, Y. et al., *Int.J Hematol.* 82 (2005): 266-269
- 10 Akaogi, K. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 65
- Akiyama, Y. et al., *Oncol.Rep.* 31 (2014): 1683-1690
- Alagaratnam, S. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 306 (2009): 75-80
- Alan, J. K. et al., *Small GTPases.* 4 (2013): 159-163
- Ali-Rahmani, F. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e88724
- 15 Allam, H. et al., *J Proteome.Res* 14 (2015): 434-446
- Allison, J. P. et al., *Science* 270 (1995): 932-933
- Alshareeda, A. T. et al., *Br.J Cancer* 112 (2015): 1929-1937
- Ambrosini, G. et al., *Mol.Cancer Ther.* 13 (2014): 2073-2080
- Amirkhosravi, A. et al., *Semin.Thromb.Hemost.* 33 (2007): 643-652
- 20 Andersen, R. S. et al., *Nat.Protoc.* 7 (2012): 891-902
- Andersen, V. et al., *Aliment.Pharmacol.Ther.* 37 (2013): 383-391
- Ando, K. et al., *Gastric.Cancer* 17 (2014): 255-262
- Ansari, D. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015): 369-380
- Ansari, D. et al., *J Transl.Med.* 12 (2014): 87
- 25 Aoki, T. et al., *Science* 212 (1981): 463-465
- Appay, V. et al., *Eur.J Immunol.* 36 (2006): 1805-1814
- Arai, M. et al., *Chembiochem.* 17 (2016): 181-189
- Argiropoulos, B. et al., *Oncogene* 26 (2007): 6766-6776
- Asad, M. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1346
- 30 Asano, E. et al., *Cell Cycle* 13 (2014): 2744-2751
- Atcheson, E. et al., *Biosci.Rep.* 31 (2011): 371-379
- Atkins, R. J. et al., *J Clin Neurosci.* 20 (2013): 1185-1192
- Avery-Kiejda, K. A. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 253
- Avruch, J. et al., *Curr.Opin.Clin Nutr.Metab Care* 8 (2005): 67-72
- 35 Aydar, E. et al., *Cancer Lett.* 242 (2006): 245-257
- Aydar, E. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 5029-5035
- Aylon, Y. et al., *Mol.Oncol* 5 (2011): 315-323
- Aziz, F. et al., *Curr.Drug Targets.* 15 (2014): 469-476
- Baek, G. et al., *Cell Rep.* 9 (2014): 2233-2249
- 40 Balasubramanian, S. et al., *Genome Biol* 10 (2009): R2
- Baldwin, R. M. et al., *World J Biol Chem* 5 (2014): 115-129
- Ball, A. R., Jr. et al., *Mol.Cell Biol* 22 (2002): 5769-5781
- Balmer, N. N. et al., *Mod.Pathol.* 19 (2006): 1593-1605
- Ban, Y. et al., *J Thyroid Res* 2012 (2012): 815079
- 45 Banchereau, J. et al., *Cell* 106 (2001): 271-274
- Banziger, C. et al., *Cell* 125 (2006): 509-522
- Baptista, J. A. et al., *Clin Chem* 40 (1994): 426-430
- Barboro, P. et al., *Cell Oncol* 30 (2008): 13-26
- Barrow-McGee, R. et al., *Int.J Biochem.Cell Biol* 49 (2014): 69-74
- 50 Basu, S. et al., *PLoS.One.* 10 (2015a): e0138443
- Basu, S. et al., *PLoS.One.* 10 (2015b): e0123979
- Bausch, D. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 302-309
- Beatty, G. et al., *J Immunol* 166 (2001): 2276-2282
- Beck-Cormier, S. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e98507
- 55 Beggs, J. D., *Nature* 275 (1978): 104-109
- Bell, J. L. et al., *Cell Mol Life Sci.* 70 (2013): 2657-2675
- Belle, L. et al., *Sci.Signal.* 8 (2015): ra18
- Bem, W. T. et al., *Cancer Res* 51 (1991): 6558-6562
- Benjamini, Y. et al., *Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological)*, Vol.57
60 (1995): 289-300

- Bhat, M. et al., *BMC.Gastroenterol.* 15 (2015): 176
 Bhatnagar, R. et al., *Oral Oncol* 48 (2012): 831-835
 Bhutia, Y. D. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 1782-1788
 Bidkhor, G. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e67552
 5 Blanco, I. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0120020
 Blanco, M. A. et al., *Cell Res* 22 (2012): 1339-1355
 Boige, V. et al., *JAMA Oncol* (2016)
 Booth, L. et al., *J Cell Physiol* 230 (2015): 1661-1676
 Bouameur, J. E. et al., *J Invest Dermatol.* 134 (2014): 885-894
 10 Boulter, J. M. et al., *Protein Eng* 16 (2003): 707-711
 Braumuller, H. et al., *Nature* (2013)
 Breuninger, S. et al., *Am.J Pathol.* 176 (2010): 2509-2519
 Brocke, K. S. et al., *Cancer Biol Ther.* 9 (2010): 455-468
 Brossart, P. et al., *Blood* 90 (1997): 1594-1599
 15 Bruckdorfer, T. et al., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 5 (2004): 29-43
 Burkhart, R. A. et al., *Mol.Cancer Res* 11 (2013): 901-911
 Burns, K. E. et al., *Biochem.J* 472 (2015): 287-295
 Busch, T. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 2148-2159
 Cacciola, N. A. et al., *Mol.Carcinog* (2015)
 20 Cai, X. et al., *Lung Cancer* 65 (2009): 299-305
 Cai, Y. et al., *Oncogene* 33 (2014): 2157-2168
 Caldarelli, A. et al., *Leukemia* 27 (2013): 2301-2310
 Camos, M. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 6947-6954
 Campione, E. et al., *Drug Des Devel.Ther.* 9 (2015): 5843-5850
 25 Cance, W. G. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 35 (1995): 105-114
 Capurso, G. et al., *J Mol.Endocrinol.* 49 (2012): R37-R50
 Card, K. F. et al., *Cancer Immunol Immunother.* 53 (2004): 345-357
 Carvalho, B. et al., *Gut* 58 (2009): 79-89
 Cascon, A. et al., *Hum.Mutat.* 28 (2007): 613-621
 30 Cavalcante, G. C. et al., *Anticancer Res* 35 (2015): 6971-6977
 Cerveira, N. et al., *Biol Chem* 392 (2011): 713-724
 Chandramouli, A. et al., *Carcinogenesis* 28 (2007): 2028-2035
 Chaneton, B. et al., *Trends Biochem.Sci.* 37 (2012): 309-316
 Chanock, S. J. et al., *Hum.Immunol.* 65 (2004): 1211-1223
 35 Chatterjee, M. et al., *Haematologica* 98 (2013): 1132-1141
 Chaudhary, N. et al., *Mol.Cell Biol* 34 (2014): 3754-3764
 Chaudhuri, S. et al., *RNA.* 13 (2007): 2224-2237
 Chen, C. et al., *PLoS.One.* 10 (2015a): e0135074
 Chen, E. et al., *Oncogene* 25 (2006): 5752-5763
 40 Chen, F. et al., *Oncol Lett.* 10 (2015): 1704-1708
 Chen, J. et al., *Int.J Oncol* 44 (2014a): 247-255
 Chen, J. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015b): 2026-2032
 Chen, L. et al., *Int.J Mol.Sci.* 15 (2014b): 11435-11445
 Chen, P. C. et al., *Int.J Radiat.Oncol Biol Phys.* 82 (2012): 1996-2003
 45 Chen, Q. et al., *Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi.* 19 (2011a): 1171-1175
 Chen, R. et al., *J Int.Med.Res* 39 (2011b): 533-540
 Chen, S. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (2010): 419-426
 Chen, S. T. et al., *Cancer Sci.* 102 (2011c): 2191-2198
 Chen, Y. et al., *J Cell Biochem.* 100 (2007): 1337-1345
 50 Chen, Y. L. et al., *Int J Surg.* 11 (2013): 85-91
 Chen, Z. T. et al., *Int.J Mol.Sci.* 16 (2015c): 15497-15530
 Chiou, S. S. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 2357-2364
 Chohan, T. A. et al., *Curr.Med.Chem* 22 (2015): 237-263
 Choi, S. Y. et al., *Clin Exp.Med.* 11 (2011): 219-226
 55 Chu, X. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015): 328-336
 Chudnovsky, Y. et al., *Cell Rep.* 6 (2014): 313-324
 Ciccia, A. et al., *Mol.Cell* 47 (2012): 396-409
 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
 60 Cohen, C. J. et al., *J Immunol* 170 (2003b): 4349-4361

- Cohen, S. N. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 69 (1972): 2110-2114
- Cohen, Y. et al., *Hematology*. 19 (2014): 286-292
- Colak, D. et al., *PLoS.One*. 8 (2013): e63204
- Coligan, J. E. et al., *Current Protocols in Protein Science* (1995)
- 5 Collins, K. L. et al., *EMBO J* 12 (1993): 4555-4566
- Colombetti, S. et al., *J Immunol*. 176 (2006): 2730-2738
- Coppola, D. et al., *J Geriatr.Oncol* 5 (2014): 389-399
- Crottes, D. et al., *Cancer Res* 76 (2016): 607-618
- Cui, H. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 3345-3355
- 10 Dadkhah, E. et al., *Arch.Iran Med*. 16 (2013): 463-470
- Dai, W. et al., *PLoS.One*. 9 (2014): e87148
- Davies, G. F. et al., *PLoS.One*. 9 (2014): e84611
- De, Braekeleer E. et al., *Future.Oncol* 10 (2014): 475-495
- De, Falco G. et al., *Cancer Biol Ther*. 1 (2002): 342-347
- 15 De, P. et al., *Cancer Treat.Rev* 39 (2013): 403-412
- Deighton, R. F. et al., *Brain Pathol*. 20 (2010): 691-703
- Deisenroth, C. et al., *Oncogene* 29 (2010): 4253-4260
- DeLaBarre, B. et al., *Chem Biol* 21 (2014): 1143-1161
- Delas, A. et al., *Pathol.Res Pract*. 209 (2013): 115-119
- 20 Demeure, K. et al., *Mol.Cell Proteomics*. 15 (2016): 481-492
- Demidyuk, I. V. et al., *PLoS.One*. 8 (2013): e55752
- Demirag, G. G. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 1518-1522
- Deng, H. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1852 (2015a): 520-528
- Deng, W. et al., *Cell Physiol Biochem*. 35 (2015b): 1677-1688
- 25 Dengjel, J. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 4163-4170
- Denkberg, G. et al., *J Immunol* 171 (2003): 2197-2207
- Dennis, J. W. et al., *Cancer Metastasis Rev* 5 (1987): 185-204
- DePrimo, S. E. et al., *Genome Biol* 3 (2002): RESEARCH0032
- Derivery, E. et al., *PLoS.One*. 3 (2008): e2462
- 30 Dhup, S. et al., *Curr.Pharm.Des* 18 (2012): 1319-1330
- Ding, Z. et al., *Mol.Cell Biol* 23 (2003): 250-258
- Dinicola, S. et al., *Life Sci*. 145 (2016): 174-183
- Diniz, M. G. et al., *Tumour.Biol* (2015)
- Diotti, R. et al., *Mol.Cancer Res* 13 (2015): 402-410
- 35 Dong, S. et al., *Mol.Cancer* 13 (2014): 76
- Donnard, E. et al., *Oncotarget*. 5 (2014): 9199-9213
- Doppler, H. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 455-465
- Dormeyer, W. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 2936-2951
- Draoui, N. et al., *Dis.Model.Mech*. 4 (2011): 727-732
- 40 Du, X. et al., *Biochem.J* 471 (2015): 243-253
- Duan, F. et al., *Sci.Rep*. 5 (2015): 11961
- Duensing, S. et al., *Oncogene* 21 (2002): 6241-6248
- Dworakowska, D., *Pneumonol.Alergol.Pol*. 73 (2005): 297-300
- Ebrahimi, F. et al., *Exp.Mol.Pathol*. 96 (2014): 98-107
- 45 Efthimiou, E. et al., *Pancreatology*. 1 (2001): 571-575
- Elakoum, R. et al., *Biochimie* 97 (2014): 210-218
- Eli, M. et al., *World J Gastroenterol*. 18 (2012): 3112-3118
- Emmanuel, C. et al., *PLoS.One*. 6 (2011): e17617
- Er, T. K. et al., *J Mol.Med.(Berl)* (2016)
- 50 Erkan, M. et al., *Mol.Cancer* 9 (2010): 88
- Escobar, B. et al., *Cancer Res* 70 (2010): 9349-9359
- Fagin, J. A., *Mol.Endocrinol*. 16 (2002): 903-911
- Falk, K. et al., *Nature* 351 (1991): 290-296
- Fan, C. W. et al., *Scand.J Gastroenterol*. 39 (2004): 464-469
- 55 Fan, H. X. et al., *Onco.Targets.Ther*. 8 (2015): 1619-1626
- Fan, J. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2908-2918
- Fang, W. Y. et al., *Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai)* 37 (2005): 541-546
- Fang, X. et al., *Proteomics*. 11 (2011): 921-934
- Feldner, J. C. et al., *Exp.Cell Res* 272 (2002): 93-108
- 60 Feng, H. et al., *J Clin Invest* 124 (2014): 3741-3756

- Fernandez-Cuesta, L. et al., *Genome Biol* 16 (2015): 7
- Ferrer-Ferrer, M. et al., *Arch.Med.Res* 44 (2013): 467-474
- Findeis-Hosey, J. J. et al., *Biotech.Histochem.* 87 (2012): 24-29
- Fischer, E. G. et al., *J Clin Invest* 104 (1999): 1213-1221
- 5 Flachbartova, Z. et al., *Acta Virol.* 57 (2013): 3-15
- Folsom, A. R. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 16 (2007): 2455-2458
- Fong, L. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98 (2001): 8809-8814
- Foster, J. S. et al., *Trends Endocrinol.Metab* 12 (2001): 320-327
- Francavilla, C. et al., *Mol.Cell* 51 (2013): 707-722
- 10 Frau, M. et al., *J Hepatol.* 59 (2013): 830-841
- Frau, M. et al., *Hepatology* 56 (2012): 165-175
- Fredericks, W. J. et al., *DNA Cell Biol* 30 (2011): 851-864
- Fredericks, W. J. et al., *Int.J Oncol* 43 (2013): 638-652
- Frugniet, B. et al., *Breast Cancer (Dove.Med.Press)* 7 (2015): 99-109
- 15 Frulloni, L. et al., *N.Engl.J Med.* 361 (2009): 2135-2142
- Fuchs, B. C. et al., *Am.J Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 286 (2004): G467-G478
- Fujieda, S. et al., *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 120 (1994): 389-394
- Fujita, A. et al., *Genet.Mol.Res* 7 (2008): 371-378
- Fujita, T. et al., *Cancer Sci.* 100 (2009): 238-248
- 20 Fujitomo, T. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 4110-4118
- Fujiwara, K. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e107247
- Fukunaga, Y. et al., *Lung Cancer* 38 (2002): 31-38
- Furukawa, C. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 7102-7110
- Gabrilovich, D. I. et al., *Nat Med.* 2 (1996): 1096-1103
- 25 Gabrovskaa, P. N. et al., *Gene* 489 (2011): 63-69
- Gallo, S. et al., *Clin Sci.(Lond)* 129 (2015): 1173-1193
- Ganapathy, V. et al., *Pharmacol.Ther.* 121 (2009): 29-40
- Gao, H. J. et al., *J Cancer Res.Clin Oncol* 141 (2015): 1151-1162
- Gao, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014a): e101979
- 30 Gao, S. et al., *Arch.Immunol.Ther.Exp.(Warsz.)* 62 (2014b): 131-144
- Garcia-Lorenzo, A. et al., *Int.J Mol.Sci.* 13 (2012): 14401-14420
- Garg, M. et al., *Cancer* 116 (2010a): 3785-3796
- Garg, M. et al., *Eur.J Cancer* 46 (2010b): 207-215
- Garrido, F. et al., *Semin.Cancer Biol* 2 (1991): 3-10
- 35 Gattinoni, L. et al., *Nat Rev.Immunol* 6 (2006): 383-393
- Gautschi, O. et al., *Lung Cancer* 55 (2007): 1-14
- George, B. et al., *Cancer Lett.* 358 (2015): 191-199
- Georgitsi, M., *Best.Pract.Res Clin Endocrinol.Metab* 24 (2010): 425-437
- Gerber-Lemaire, S. et al., *Chimia (Aarau.)* 64 (2010): 634-639
- 40 Ghilardi, C. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 28389-28400
- Ghosh, N. et al., *Pharmacol.Rep.* 62 (2010): 233-244
- Gillis, L. D. et al., *Oncogene* 32 (2013): 3598-3605
- Gius, D. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 7113-7123
- Gnjatic, S. et al., *Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A* 100 (2003): 8862-8867
- 45 Godkin, A. et al., *Int.Immunol* 9 (1997): 905-911
- Golomb, L. et al., *Mol.Cell* 45 (2012): 222-232
- Gong, Y. et al., *Adv.Anat.Pathol.* 21 (2014): 191-200
- Gonias, S. L. et al., *Front Biosci.* 6 (2001): D1403-D1411
- Gonzalez-Exposito, R. et al., *Clin Transl.Oncol* (2015)
- 50 Goodison, S. et al., *BMC.Genomics* 4 (2003): 39
- Goss, P. E. et al., *Clin Cancer Res* 1 (1995): 935-944
- Goss, P. E. et al., *Cancer Res* 54 (1994): 1450-1457
- Goss, P. E. et al., *Clin Cancer Res* 3 (1997): 1077-1086
- Gough, S. M. et al., *Blood* 118 (2011): 6247-6257
- 55 Grady, W. M., *Cancer Metastasis Rev* 23 (2004): 11-27
- Graves, L. M. et al., *Nature* 403 (2000): 328-332
- Green, M. R. et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* 4th (2012)
- Greenfield, E. A., *Antibodies: A Laboratory Manual* 2nd (2014)
- Grier, D. G. et al., *J Pathol.* 205 (2005): 154-171
- 60 Grzmil, M. et al., *Oncogene* 29 (2010): 4080-4089

- Gudey, S. K. et al., *Sci.Signal.* 7 (2014): ra2
 Guillemette, S. et al., *Genes Dev.* 29 (2015): 489-494
 Guo, H. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 5299-5304
 Guo, S. et al., *Drug Des Devel.Ther.* 7 (2013): 1259-1271
 5 Guo, Y. et al., *Acta Pharmacol.Sin.* 31 (2010): 1487-1494
 Han, B. et al., *Mol.Cancer* 14 (2015): 64
 Han, S. et al., *Leuk.Res* 34 (2010): 1271-1274
 Hansen-Petrik, M. B. et al., *Cancer Lett.* 175 (2002): 157-163
 Hao, J. et al., *Oncol Lett.* 9 (2015): 2525-2533
 10 Hao, Z. et al., *Tumour.Biol* 33 (2012): 723-730
 Harder, M. N. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0120890
 Harris, R. E., *Inflammopharmacology.* 17 (2009): 55-67
 Hart, P. A. et al., *Pancreatology.* 15 (2015): 162-166
 Hassanein, M. et al., *Mol.Imaging Biol* 18 (2016): 18-23
 15 Hassanein, M. et al., *Int.J Cancer* 137 (2015): 1587-1597
 Havelange, V. et al., *Cancer* 117 (2011): 4696-4706
 Havens, M. A. et al., *PLoS.Genet.* 10 (2014): e1004312
 Haymerle, G. et al., *Eur.Arch.Otorhinolaryngol.* (2015)
 He, L. et al., *Toxicology* 312 (2013): 36-47
 20 He, Y. et al., *Transl.Res* 165 (2015): 407-416
 Hiramoto, T. et al., *Oncogene* 18 (1999): 3422-3426
 Hoang-Vu, C. et al., *Int.J Oncol* 21 (2002): 265-272
 Hoffmann, N. E. et al., *Cancer* 112 (2008): 1471-1479
 Hou, J. et al., *Mol.Oncol* 9 (2015): 1312-1323
 25 Hsu, Y. C. et al., *BMC.Med.* 11 (2013): 106
 Hu, J. et al., *Lung Cancer* 88 (2015): 239-245
 Hu, S. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 140 (2014a): 883-893
 Hu, X. T. et al., *Cell Prolif.* 47 (2014): 200-210
 Hu, Z. Y. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 33 (2014b): 61
 30 Huang, G. L. et al., *World J Gastroenterol.* 16 (2010): 2046-2054
 Huang, J. M. et al., *Oncogene* 32 (2013a): 2220-2229
 Huang, Q. C. et al., *Cancer Lett.* 354 (2014): 28-32
 Huang, Y. et al., *Cell Biosci.* 3 (2013b): 16
 Hubalewska-Dydejczyk, A. et al., *Q.J Nucl.Med.Mol.Imaging* 59 (2015): 152-160
 35 Huber, A. R. et al., *BMC.Gastroenterol.* 15 (2015): 80
 Huegel, J. et al., *Dev.Dyn.* 242 (2013): 1021-1032
 Hwang, M. L. et al., *J Immunol.* 179 (2007): 5829-5838
 Ikenberg, K. et al., *J Pathol.* 234 (2014): 239-252
 Ilm, K. et al., *Mol.Cancer* 14 (2015): 38
 40 Imianitov, E. N., *Arkh.Patol.* 75 (2013): 63-72
 Ip, W. et al., *J Cutan.Med.Surg.* 15 (2011): 103-110
 Ishimi, Y. et al., *J Biochem.* 157 (2015): 561-569
 Israelsen, W. J. et al., *Semin.Cell Dev.Biol* 43 (2015): 43-51
 Jager, D. et al., *Cancer Res* 60 (2000): 3584-3591
 45 Jain, R. et al., *Appl.Immunohistochem.Mol Morphol.* 18 (2010): 9-15
 Jeng, Y. M. et al., *Br.J Surg.* 96 (2009): 66-73
 Jeon, Y. J. et al., *Cancer Cell* 27 (2015): 354-369
 Ji, M. et al., *Oncol Rep.* 33 (2015): 133-140
 Jia, A. Y. et al., *Br.J Cancer* 110 (2014): 2945-2954
 50 Jiang, L. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (2010): 211-217
 Jiang, L. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014a): 12645-12654
 Jiang, X. R. et al., *Cancer Lett.* 353 (2014b): 78-86
 Jiang, Y. X. et al., *J Int.Med.Res* 40 (2012): 887-898
 Jochmann, K. et al., *Matrix Biol* 34 (2014): 55-63
 55 Jose-Eneriz, E. S. et al., *Br.J Haematol.* 142 (2008): 571-582
 Joy, R. M. et al., *Neurotoxicology* 9 (1988): 637-643
 Ju, J. H. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 4335-4346
 Jung, G. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (1987): 4611-4615
 Jung, J. H. et al., *Evid.Based.Complement Alternat.Med.* 2013 (2013): 879746
 60 Kaira, K. et al., *Am.J Transl.Res* 7 (2015): 356-363

- Kancharla, A. et al., Nat Commun. 6 (2015): 8853
- Kang, C. Y. et al., J Gastrointest.Surg. 18 (2014): 7-15
- Kang, G. et al., Oncotarget. (2015)
- Kannen, V. et al., Pharmacol.Ther. 139 (2013): 87-94
- 5 Karess, R. E. et al., Int.Rev Cell Mol.Biol 306 (2013): 223-273
- Kari, V. et al., Cell Cycle 10 (2011): 3495-3504
- Kasai, H. et al., J Histochem.Cytochem. 51 (2003): 567-574
- Katada, K. et al., J Proteomics. 75 (2012): 1803-1815
- Katkoori, V. R. et al., PLoS.One. 7 (2012): e30020
- 10 Katoh, M. et al., Int.J Mol.Med. 20 (2007): 405-409
- Ke, J. Y. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B 15 (2014a): 1032-1038
- Ke, Z. et al., Oncotarget. 5 (2014b): 9410-9424
- Keller, D. M. et al., Mol.Cell 7 (2001): 283-292
- Khanobdee, K. et al., Mol.Vis. 10 (2004): 933-942
- 15 Khapare, N. et al., PLoS.One. 7 (2012): e38561
- Khor, G. H. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 15 (2014): 8957-8961
- Khoronenkova, S. V. et al., Mol.Cell 45 (2012): 801-813
- Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients rd (2000)
- Kienle, D. et al., Haematologica 95 (2010): 102-109
- 20 Kim, D. S. et al., J Proteome.Res 9 (2010a): 3710-3719
- Kim, F. J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 426 (2012a): 177-182
- Kim, H. et al., PLoS.One. 8 (2013a): e63468
- Kim, H. E. et al., PLoS.One. 7 (2012b): e43223
- Kim, H. J. et al., J Proteome.Res 8 (2009): 1368-1379
- 25 Kim, J. H. et al., Pathol.Oncol Res 19 (2013b): 731-737
- Kim, M. et al., Mol Cancer Res 6 (2008): 222-230
- Kim, M. S. et al., Histopathology 58 (2011a): 660-668
- Kim, Y. et al., Oncotarget. (2016)
- Kim, Y. et al., J Biol Chem 288 (2013c): 36502-36518
- 30 Kim, Y. et al., J Biol Chem 285 (2010b): 25957-25968
- Kim, Y. H. et al., Ann.Surg.Oncol 18 (2011b): 2338-2347
- Kiniwa, Y. et al., Cancer Res 61 (2001): 7900-7907
- Kirkbride, K. C. et al., Cell Adh.Migr. 5 (2011): 187-198
- Kittang, A. O. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. 341 (2010): 149-172
- 35 Kleist, B. et al., J Clin Pathol. (2015)
- Knab, L. M. et al., World J Gastroenterol. 20 (2014): 10729-10739
- Koga, Y. et al., Rinsho Byori 63 (2015): 361-368
- Koike, K., Recent Results Cancer Res 193 (2014): 97-111
- Koldehoff, M. et al., Int.J Hematol. 87 (2008): 39-47
- 40 Kolla, V. et al., Cancer Res 74 (2014): 652-658
- Koo, J. S. et al., Am.J Clin Pathol. 143 (2015): 584-592
- Korczak, B. et al., Int.J Cancer 53 (1993): 634-639
- Koshikawa, K. et al., Oncogene 21 (2002): 2822-2828
- Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. 5 (2006): 471-484
- 45 Kuang, S. Q. et al., Leukemia 22 (2008): 1529-1538
- Kuang, Y. et al., Mol.Imaging Biol 16 (2014): 459-468
- Kubo, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 430 (2013): 1034-1039
- Kubota, H. et al., Cell Stress.Chaperones. 15 (2010): 1003-1011
- Kuchma, M. H. et al., Protein J 31 (2012): 195-205
- 50 Kunitomo, K. et al., J Cell Physiol 220 (2009): 621-631
- Kunzmann, A. T. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 22 (2013): 1490-1497
- Kuramitsu, Y. et al., Expert.Rev Proteomics. 2 (2005): 589-601
- Kurer, M. A., Mol.Biol Rep. 34 (2007): 221-224
- Kurisu, S. et al., Cancer Sci. 101 (2010): 2093-2104
- 55 Kutty, R. K. et al., J Biol Chem 276 (2001): 2831-2840
- Kwiatkowski, D. J. et al., Hum.Mol.Genet. 14 Spec No. 2 (2005): R251-R258
- Kwok, H. F. et al., Am.J Cancer Res 5 (2015): 52-71
- Laczmanska, I. et al., Acta Biochim.Pol. 58 (2011): 467-470
- Lambros, M. B. et al., Hum.Pathol. 38 (2007): 1105-1122
- 60 Lane, J. et al., Int.J Mol.Med. 12 (2003): 253-257

- Lange, A. et al., *Exp.Dermatol.* 18 (2009): 527-535
 Langnaese, K. et al., *Cytogenet.Cell Genet.* 94 (2001): 233-240
 Lara, P. C. et al., *Radiat.Oncol* 6 (2011): 148
 Lau, L. F., *Cell Mol.Life Sci.* 68 (2011): 3149-3163
 5 Lawrence, M. S. et al., *Nature* 505 (2014): 495-501
 Le, Tourneau C. et al., *Br.J Cancer* 99 (2008): 1197-1203
 Leal, J. F. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 2089-2095
 Lebdaï, S. et al., *Urol.Oncol* 33 (2015): 69-8
 Lee, A. M. et al., *Pharmacogenet.Genomics* 26 (2016): 133-137
 10 Lee, C. F. et al., *World J Gastroenterol.* 14 (2008a): 6072-6077
 Lee, C. W. et al., *World J Surg.Oncol* 11 (2013): 136
 Lee, H. J. et al., *Nat Cell Biol* 9 (2007): 1303-1310
 Lee, J. I. et al., *Physiol Genomics* 33 (2008b): 218-229
 Lee, K. Y. et al., *J Med.* 35 (2004): 141-149
 15 Lei, Y. et al., *Oncogene* 34 (2015): 485-495
 Leng, S. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 3108-3117
 Li, H. et al., *Biotechnol.Appl.Biochem.* (2015a)
 Li, J. et al., *J Invest Surg.* (2013)
 Li, J. et al., *Tumour.Biol* (2015b)
 20 Li, J. F. et al., *Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi.* 15 (2012): 388-391
 Li, J. P. et al., *Drug Des Devel.Ther.* 9 (2015c): 1027-1062
 Li, M. et al., *Int.J Oncol.* 24 (2004): 305-312
 Li, M. et al., *Gene* 542 (2014a): 134-140
 Li, Q. et al., *Mol.Biol Rep.* 41 (2014b): 2409-2417
 25 Li, S. R. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 271 (2000): 537-543
 Li, Y. et al., *J Cell Physiol* 212 (2007): 675-681
 Li, Z. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1846 (2014c): 285-296
 Liang, J. et al., *Med.Oncol* 31 (2014a): 899
 Liang, J. X. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014b): 2726-2734
 30 Liao, W. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 24132-24147
 Liao, Y. J. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e77586
 Liberati, S. et al., *Cells* 3 (2014a): 112-128
 Liberati, S. et al., *Curr.Protein Pept.Sci.* 15 (2014b): 732-737
 Liddy, N. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 980-987
 35 Lidfeldt, J. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0134932
 Liggins, A. P. et al., *Cancer Immun.* 10 (2010): 8
 Limm, K. et al., *Eur.J Cancer* 49 (2013): 1305-1313
 Lin, C. Y. et al., *Cancer Res* 74 (2014a): 5229-5243
 Lin, H. S. et al., *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130 (2004): 311-316
 40 Lin, J. et al., *Leuk.Res* 38 (2014b): 601-607
 Lin, J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 23793-23806
 Lin, J. I. et al., *Sci.Signal.* 6 (2013a): e4
 Lin, L. et al., *Oncol Lett.* 6 (2013b): 740-744
 Lin, S. T. et al., *J Proteomics.* 75 (2012): 5822-5847
 45 Lindahl, A. K. et al., *Thromb.Res* 64 (1991): 155-168
 Lindberg, J. et al., *Eur.Urol.* 63 (2013): 702-708
 Linderöth, J. et al., *Br.J Haematol.* 141 (2008): 423-432
 Liu, G. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 197 (2010a): 54-59
 Liu, H. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015a): 2267-2272
 50 Liu, M. et al., *Mol.Endocrinol.* 28 (2014): 1740-1751
 Liu, M. et al., *Reprod.Sci.* 20 (2013a): 605-615
 Liu, M. et al., *Mol.Biol Rep.* 37 (2010b): 3601-3608
 Liu, Q. et al., *Exp.Ther.Med.* 6 (2013): 1277-1282
 Liu, R. et al., *Clin Cancer Res* 21 (2015b): 854-863
 55 Liu, T. Q. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 16 (2015c): 3061-3065
 Liu, T. W. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 106 (2009): 14581-14586
 Liu, X. et al., *Oncogene* 32 (2013b): 1266-1273
 Liu, Y. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015d): 16954
 Liu, Z. et al., *Mol.Cancer Res* 3 (2005): 21-31
 60 Ljunggren, H. G. et al., *J Exp.Med.* 162 (1985): 1745-1759

- Lo, T. F. et al., PLoS.One. 8 (2013): e75628
- Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. 690 (1993): 276-291
- Lopez-Nieva, P. et al., Carcinogenesis 33 (2012): 452-458
- Lorenzen, J. A. et al., Gene Expr.Patterns. 6 (2005): 45-56
- 5 Lorenzi, P. L. et al., Mol.Cancer Ther. 7 (2008): 3123-3128
- Lorenzi, P. L. et al., Mol.Cancer Ther. 5 (2006): 2613-2623
- Lorenzi, P. L. et al., Drug News Perspect. 22 (2009): 61-64
- Lossie, A. C. et al., BMC.Genet. 13 (2012): 106
- Lu, C. et al., Mol.Cell Biochem. 312 (2008): 71-80
- 10 Lu, D. et al., Med.Oncol 32 (2015): 140
- Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 78 (1981): 2791-2795
- Lund, R. R. et al., Mol.Cell Proteomics. 14 (2015): 2988-2999
- Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification 3rd (2004)
- Luo, W. et al., Trends Endocrinol.Metab 23 (2012): 560-566
- 15 Ma, J. et al., Pathol.Oncol Res 19 (2013): 821-832
- Mac, S. M. et al., Mol.Carcinog. 27 (2000): 84-96
- Macher-Goeppinger, S. et al., Mod.Pathol. 25 (2012): 308-315
- Maekawa, R. et al., J Reprod.Dev. 57 (2011): 604-612
- Mah, T. L. et al., BMC.Genomics 15 Suppl 9 (2014): S20
- 20 Mak, G. W. et al., Cancer Res 71 (2011): 2949-2958
- Mak, G. W. et al., PLoS.One. 7 (2012): e42210
- 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
- Marchetti, A. et al., Int.J Oncol 18 (2001): 175-179
- 25 Marimuthu, A. et al., Proteomics.Clin Appl. 7 (2013): 355-366
- Marquardt, J. U. et al., Int.J Cancer 128 (2011): 2353-2363
- Mascarenhas, Cdo C. et al., Leuk.Lymphoma 55 (2014): 1861-1869
- Mason, J. M. et al., Nucleic Acids Res. 43 (2015): 3180-3196
- Matnuri, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. 8 (2015): 13339-13345
- 30 Matsuno, A. et al., Br.J Neurosurg. 18 (2004): 343-346
- McCarthy, P. L. et al., Br.J Cancer 99 (2008): 639-646
- McClung, J. K. et al., Exp.Gerontol. 30 (1995): 99-124
- McDonald, S. L. et al., Cancer Biol Ther. 3 (2004): 110-120
- McGarvey, T. W. et al., Prostate 54 (2003): 144-155
- 35 McGarvey, T. W. et al., Oncogene 20 (2001): 1042-1051
- McGarvey, T. W. et al., J Cell Biochem. 95 (2005): 419-428
- Medcalf, R. L. et al., FEBS J 272 (2005): 4858-4867
- Meierjohann, S., Eur.J Cell Biol 93 (2014): 36-41
- Mellor, P. et al., Mol.Cell Biol 33 (2013): 4985-4995
- 40 Mesri, E. A. et al., Immunol.Res 57 (2013): 159-165
- Meziere, C. et al., J Immunol 159 (1997): 3230-3237
- Midorikawa, Y. et al., Jpn.J Cancer Res 93 (2002): 636-643
- Mimura, K. et al., J Immunol. 191 (2013): 6261-6272
- Mirmalek-Sani, S. H. et al., J Cell Mol.Med. 13 (2009): 3541-3555
- 45 Mishra, S. et al., FEBS J 277 (2010): 3937-3946
- Mishra, S. et al., Trends Mol.Med. 11 (2005): 192-197
- Misra, S. et al., Curr.Drug Targets. 15 (2014): 347-359
- Mitchell, S. M. et al., BMC.Cancer 14 (2014): 54
- Miyashita, K. et al., Anticancer Agents Med.Chem 9 (2009): 1114-1122
- 50 Mizukoshi, E. et al., Hepatology 53 (2011): 1206-1216
- Morelli, M. B. et al., Curr.Mol.Pharmacol. 6 (2013): 137-148
- Morgan, R. A. et al., Science 314 (2006): 126-129
- Mori, M. et al., Transplantation 64 (1997): 1017-1027
- Mori, S. et al., PLoS.One. 7 (2012): e39723
- 55 Morin, A. et al., FASEB J 26 (2012): 460-467
- Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. 12 (2006): 3435-3443
- Mossink, M. H. et al., Oncogene 22 (2003): 7458-7467
- Moussay, E. et al., Autophagy. 7 (2011): 760-770
- Mueller, L. N. et al., J Proteome.Res 7 (2008): 51-61
- 60 Mueller, L. N. et al., Proteomics. 7 (2007): 3470-3480

- Muir, K. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 4722-4731
- Mukhopadhyay, T. et al., *Anticancer Res* 16 (1996): 105-112
- Mullapudi, N. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0143826
- Mumberg, D. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96 (1999): 8633-8638
- 5 Nabissi, M. et al., *Carcinogenesis* 31 (2010): 794-803
- Nagel, S. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 53 (2014): 917-933
- Nakamura, T., *Int.J Hematol.* 82 (2005): 21-27
- Nakao, K. et al., *J Gastroenterol.* 49 (2014): 589-593
- Nalesnik, M. A. et al., *Am.J Pathol.* 180 (2012): 1495-1508
- 10 Navarro, A. et al., *Semin.Hematol.* 48 (2011): 155-165
- Nelson, L. D. et al., *Mol.Cancer* 11 (2012): 38
- Nelson, M. A. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 108 (1999): 91-99
- Neri, P. et al., *Curr.Cancer Drug Targets.* 12 (2012): 776-796
- Newman, S. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e64991
- 15 Ng, S. K. et al., *Clin Experiment.Ophthalmol.* 43 (2015): 367-376
- Nguyen, H. N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 357 (2007): 174-180
- Nikkuni, O. et al., *Pathol.Oncol Res* 21 (2015): 1175-1181
- Nio, K. et al., *J Hepatol.* 63 (2015): 1164-1172
- Nitta, M. et al., *Nucleic Acids Res* 28 (2000): 4212-4218
- 20 Noorlag, R. et al., *Virchows Arch.* 466 (2015): 363-373
- Nurnberg, A. et al., *Nat Rev Cancer* 11 (2011): 177-187
- O'Shea, C. et al., *Int.J Cancer* 105 (2003): 754-761
- Oeffner, F. et al., *Am J Hum.Genet.* 84 (2009): 459-467
- Ohl, F. et al., *J Mol.Med.(Berl)* 83 (2005): 1014-1024
- 25 Okamoto, Y. et al., *Cancer Res* 63 (2003): 4167-4173
- Olakowski, M. et al., *Folia Histochem.Cytobiol.* 47 (2009): 249-255
- Ono, W. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 434 (2013): 659-663
- Osada, S. et al., *Oncol Rep.* 30 (2013): 1669-1674
- Oskarsson, T., *Breast* 22 Suppl 2 (2013): S66-S72
- 30 Otani, S. et al., *Br.J Ophthalmol.* 90 (2006): 773-777
- Ozawa, D. et al., *Ann.Surg.Oncol* (2014)
- Pandi, N. S. et al., *Gene* 545 (2014): 23-29
- Panosyan, E. H. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 694-702
- Papageorgio, C. et al., *Int.J Oncol.* 31 (2007): 1205-1211
- 35 Parihar, J. S. et al., *Rev Urol.* 16 (2014): 118-121
- Park, H. J. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 1138-1150
- Park, J. H. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 2804-2814
- Parker, L. P. et al., *Cancer Genomics Proteomics.* 6 (2009): 189-194
- Paryan, M. et al., *Mol.Biol Rep.* 40 (2013): 5531-5540
- 40 Pavithra, L. et al., *Int.J Biochem.Cell Biol* 41 (2009): 862-871
- Pavlidis, S. et al., *Cell Cycle* 9 (2010): 3485-3505
- Pawar, S. A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 107 (2010): 9210-9215
- Peltonen, H. M. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e79249
- Pender-Cudlip, M. C. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 760-764
- 45 Perez-Escuredo, J. et al., *Cell Cycle* 15 (2016): 72-83
- Perez-Fernandez, J. et al., *Nucleic Acids Res* 39 (2011): 8105-8121
- Perez-Tomas, R., *Curr.Med.Chem* 13 (2006): 1859-1876
- Peters, D. G. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 14 (2005): 1717-1723
- Phuong, N. T. et al., *Oncotarget.* (2015)
- 50 Pierce, J. M. et al., *Proteomics.* 9 (2009): 1738-1741
- Pinheiro, J. et al., *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models* (2015)
- Plebanski, M. et al., *Eur.J Immunol* 25 (1995): 1783-1787
- Pohler, E. et al., *Nat Genet.* 44 (2012): 1272-1276
- Pollok, S. et al., *Biochem.Soc.Trans.* 31 (2003): 266-269
- 55 Polotskaia, A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 112 (2015): E1220-E1229
- Ponnurangam, S. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Porta, C. et al., *Virology* 202 (1994): 949-955
- Pradhan, M. P. et al., *BMC.Syst.Biol* 7 (2013): 141
- Pregizer, S. et al., *J Cell Biochem.* 102 (2007): 1458-1471
- 60 Prieto-Granada, C. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 54 (2015): 28-38

- Przybylo, M. et al., *Biochimie* 87 (2005): 133-142
- Pucci, S. et al., *Oncotarget*. (2016)
- Pylypenko, O. et al., *Mol Cell* 11 (2003): 483-494
- Qin, Q. et al., *PLoS.One*. 5 (2010): e9999
- 5 Rajalingam, K. et al., *Cell Cycle* 4 (2005): 1503-1505
- Rajkumar, T. et al., *Indian J Biochem.Biophys.* 42 (2005): 271-278
- Ramachandran, C., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 8 (2007): 99-104
- Rammensee, H. G. et al., *Immunogenetics* 50 (1999): 213-219
- Rana, S. et al., *Expert.Rev Anticancer Ther.* 8 (2008): 1461-1470
- 10 Rao, C. V. et al., *Carcinogenesis* 30 (2009): 1469-1474
- Rappa, G. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1840-1850
- Raso, E. et al., *Magy.Onkol.* 57 (2013): 79-83
- Rauch, T. A. et al., *Tumour.Biol* 33 (2012): 287-296
- RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002),
- 15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/>
- Ren, Y. Q. et al., *Med.Sci.Monit.* 21 (2015): 1297-1303
- Resende, C. et al., *Helicobacter*. 15 Suppl 1 (2010): 34-39
- Resende, C. et al., *Helicobacter*. 16 Suppl 1 (2011): 38-44
- Reubi, J. C. et al., *J Nucl.Med.* 49 (2008): 1735-1738
- 20 Rini, B. I. et al., *Cancer* 107 (2006): 67-74
- Roberts, J. D. et al., *Cancer Detect.Prev.* 22 (1998): 455-462
- Rock, K. L. et al., *Science* 249 (1990): 918-921
- Roignot, J. et al., *Cell Adh.Migr.* 3 (2009): 167-170
- Romes, E. M. et al., *J Biol Chem* 291 (2016): 882-893
- 25 Ronkainen, H. et al., *Oncol Rep.* 25 (2011): 129-133
- Rosado, I. V. et al., *RNA*. 10 (2004): 1073-1083
- Rose, M. et al., *Epigenetics*. 9 (2014): 1626-1640
- Rothe, M. et al., *Am.J Pathol.* 157 (2000): 1597-1604
- Rouzer, C. A. et al., *J Lipid Res* 50 Suppl (2009): S29-S34
- 30 Roy, D. et al., *Oncol Rep.* 23 (2010): 1383-1391
- Rozenberg, P. et al., *Int.J Cancer* 133 (2013): 514-518
- Rucki, A. A. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014): 2237-2246
- Rummel, M. J. et al., *Leuk.Lymphoma* 45 (2004): 49-54
- Ryu, B. et al., *PLoS.One*. 2 (2007): e594
- 35 Ryu, S. J. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 13 (2009): 479-484
- S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 032-010OL, (2013)
- Saiki, R. K. et al., *Science* 239 (1988): 487-491
- Saksena, S. et al., *Am.J Physiol Gastrointest.Liver Physiol* 298 (2010): G159-G166
- Salerno, C. et al., *Ric.Clin Lab* 20 (1990): 85-93
- 40 Salman, B. et al., *Oncoimmunology.* 2 (2013): e26662
- Samuel, A. M. et al., *Cell Oncol (Dordr.)* 37 (2014): 95-105
- Sanchez, G. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 2299-2305
- Sander, B., *Semin.Diagn.Pathol.* 28 (2011): 245-255
- Sandset, P. M. et al., *Haemostasis* 21 (1991): 219-239
- 45 Santos, F. M. et al., *Phytomedicine.* 18 (2011): 1096-1101
- Sasatomi, T. et al., *Cancer* 94 (2002): 1636-1641
- Savitskaya, T. V. et al., *Pediatr.Hematol.Oncol* 29 (2012): 28-37
- Scagliotti, G. V. et al., *Ann.Oncol* 10 Suppl 5 (1999): S83-S86
- Scanlon, C. S. et al., *J Dent.Res* 92 (2013): 114-121
- 50 Scheffer, G. L. et al., *Curr.Opin.Oncol* 12 (2000): 550-556
- Schiffner, S. et al., *Carcinogenesis* 32 (2011): 1176-1182
- Schmid, R. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e82166
- Schramm, A. et al., *Nat Genet.* 47 (2015): 872-877
- Schrier, S. A. et al., *Curr.Opin.Ophthalmol.* 22 (2011): 325-331
- 55 Schroder, W. A. et al., *Cancer Med.* 3 (2014): 500-513
- Schwirzke, M. et al., *Anticancer Res* 18 (1998): 1409-1421
- Seeger, F. H. et al., *Immunogenetics* 49 (1999): 571-576
- Seftor, R. E. et al., *Melanoma Res* 1 (1991): 43-54
- Sehrawat, A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 146 (2014): 543-555
- 60 Sekine, I. et al., *Jpn.J Clin Oncol* 37 (2007): 329-336

- Serra, K. P. et al., *Acta Histochem.* (2016)
 Sesen, J. et al., *Int.J Mol.Sci.* 15 (2014): 2172-2190
 Sethi, M. K. et al., *J Proteomics.* 126 (2015): 54-67
 Setoodeh, R. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013): 155-167
 5 Shahmoradgoli, M. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 2714-2719
 Shaker, M. et al., *Pathobiology* 78 (2011): 149-161
 Shakhova, O., *Curr.Opin.Oncol* 26 (2014): 215-221
 Shao, N. et al., *Mol.Biol Rep.* 39 (2012): 10997-11004
 Sharma, A. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1205-1215
 10 Sharpe, L. J. et al., *Traffic.* 12 (2011): 19-27
 Sher, Y. P. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e94065
 Sherman, F. et al., *Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics* (1986)
 Shi, B. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 380
 Shimada, H. et al., *Br.J Haematol.* 110 (2000): 210-213
 15 Shimizu, S. et al., *Oncol Rep.* 18 (2007): 1489-1497
 Shimozono, N. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 4458-4465
 Shintani, Y. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 4190-4196
 Shishkin, S. S. et al., *Biochemistry (Mosc.)* 78 (2013): 1415-1430
 Shodeinde, A. et al., *J Mol Biochem.* 2 (2013): 18-26
 20 Shostak, K. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 5232
 Sierko, E. et al., *Semin.Thromb.Hemost.* 33 (2007): 653-659
 Silveira, S. M. et al., *Head Neck* 34 (2012): 485-492
 Simpson, N. E. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 133 (2012): 959-968
 Singh, S. et al., *Tumour.Biol.* (2014)
 25 Singh, V. et al., *OMICS.* 19 (2015): 688-699
 Singh-Jasuja, H. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 53 (2004): 187-195
 Skawran, B. et al., *Mod.Pathol.* 21 (2008): 505-516
 Skene-Arnold, T. D. et al., *Biochem.J* 449 (2013): 649-659
 Skondra, M. et al., *Anticancer Res* 34 (2014): 6691-6699
 30 Skrzycki, M. et al., *J Recept.Signal.Transduct.Res* 33 (2013): 313-318
 Slape, C. et al., *Leuk.Lymphoma* 45 (2004): 1341-1350
 Small, E. J. et al., *J Clin Oncol.* 24 (2006): 3089-3094
 Smith, K. A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94 (1997): 1816-1821
 Smith, K. A. et al., *Cell* 63 (1990): 1219-1227
 35 Sollini, M. et al., *Q.J Nucl.Med.Mol.Imaging* 59 (2015): 168-183
 Solomon, D. A. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 8657-8660
 Song, N. et al., *J Zhejiang.Univ Sci.B* 14 (2013): 451-459
 Song, Z. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0128943
 Sperlazza, J. et al., *Blood* 126 (2015): 1462-1472
 40 Steen, H. C. et al., *J Interferon Cytokine Res* 32 (2012): 103-110
 Stefansson, O. A. et al., *Breast Cancer Res* 16 (2014): 307
 Stein, U., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 17 (2013): 1039-1052
 Stewart, J. et al., *Mod.Pathol.* 28 (2015): 428-436
 Strekalova, E. et al., *Clin.Cancer Res.* (2015)
 45 Stremenova, J. et al., *Int.J Oncol* 36 (2010): 351-358
 Stubbs, A. P. et al., *Am.J Pathol.* 154 (1999): 1335-1343
 Sturm, M. et al., *BMC.Bioinformatics.* 9 (2008): 163
 Sugimoto, T. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 48 (2009): 132-142
 Sun, B. C. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 86 (2006): 1808-1812
 50 Sun, F. K. et al., *J Gastroenterol.Hepatol.* 31 (2016a): 484-492
 Sun, S. et al., *Gene* 584 (2016b): 90-96
 Sun, S. Y., *Cancer Lett.* 340 (2013): 1-8
 Sun, X. et al., *Neoplasia.* 14 (2012): 1122-1131
 Sundar, R. et al., *Cell Cycle* 14 (2015): 554-565
 55 Szaflarski, W. et al., *Postepy Biochem.* 57 (2011): 266-273
 Szarvas, T. et al., *Int J Cancer* 135 (2014): 1596-1604
 Szczyrba, J. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 775-784
 Taintor, A. R. et al., *J Am.Acad.Dermatol.* 56 (2007): S73-S76
 Takahashi, H. et al., *Urology* 79 (2012): 240-248
 60 Takeda, A. et al., *Semin.Cancer Biol* 27 (2014): 3-10

- Takei, H. et al., *Anticancer Res* 15 (1995): 1101-1105
- Tamada, M. et al., *Clin Cancer Res* 18 (2012): 5554-5561
- Tameda, M. et al., *Int.J Oncol* 45 (2014): 541-548
- Tamura, K. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 5117-5125
- 5 Tan, X. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014): 12189-12200
- Tang, B. et al., *Int.J Oncol* 47 (2015): 2208-2216
- Tang, W. et al., *Genet.Epidemiol.* 37 (2013): 512-521
- Tano, K. et al., *FEBS Lett.* 584 (2010): 4575-4580
- Tao, H. C. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013): 5645-5650
- 10 Tavner, F. J. et al., *Mol.Cell Biol* 18 (1998): 989-1002
- Taylor, K. H. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 2617-2625
- Tech, K. et al., *Cancer Lett.* 356 (2015): 268-272
- Teufel, R. et al., *Cell Mol Life Sci.* 62 (2005): 1755-1762
- Theiss, A. L. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1813 (2011): 1137-1143
- 15 Thill, M. et al., *Eur.J Gynaecol.Oncol* 35 (2014): 341-358
- Thorsen, K. et al., *Mol Cell Proteomics.* 7 (2008): 1214-1224
- Tian, T. V. et al., *Oncogene* 33 (2014): 2204-2214
- Tietz, O. et al., *Curr.Med.Chem* 20 (2013): 4350-4369
- Timme, S. et al., *Oncogene* 33 (2014): 3256-3266
- 20 Tiwari, R. V. et al., *Exp.Biol Med.(Maywood.)* 239 (2014): 33-44
- To, M. D. et al., *Oncogene* 25 (2006): 3557-3564
- Tomasi, M. L. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 37706-37723
- Tomasi, M. L. et al., *Exp.Cell Res* 319 (2013): 1902-1911
- Tran, E. et al., *Science* 344 (2014): 641-645
- 25 Trotta, C. R. et al., *Nature* 441 (2006): 375-377
- Tsofack, S. P. et al., *Mol.Cancer* 10 (2011): 145
- Tsuchiya, M. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 407 (2011): 378-382
- Tucci, M. et al., *Curr.Top.Med.Chem* 9 (2009): 218-224
- Vaillant, A. R. et al., *Biochem.Cell Biol* 73 (1995): 695-702
- 30 Valladares-Ayerbes, M. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 19 (2010): 1432-1440
- van den Heuvel-Eibrink MM et al., *Int.J Clin Pharmacol.Ther.* 38 (2000): 94-110
- Van Ginkel, P. R. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1448 (1998): 290-297
- van't Veer, M. B. et al., *Haematologica* 91 (2006): 56-63
- Vasseur, S. et al., *Mol.Cancer* 4 (2005): 4
- 35 Vellanki, R. N. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e54060
- Verbeke, H. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1825 (2012): 117-129
- Vilner, B. J. et al., *Cancer Res* 55 (1995): 408-413
- Vinayak, S. et al., *Oncology (Williston.Park)* 27 (2013): 38-44, 46, 48
- Vincent, M. et al., *PLoS.One.* 5 (2010): e12941
- 40 Vincent-Chong, V. K. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e54705
- Vogt, P. K. et al., *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 347 (2010): 79-104
- Voloshanenko, O. et al., *Nat Commun.* 4 (2013): 2610
- von Eyben, F. E., *Cancer Genet.Cytogenet.* 151 (2004): 93-138
- Von Hoff, D. D. et al., *N.Engl.J Med.* 369 (2013): 1691-1703
- 45 Vrabel, D. et al., *Klin.Onkol.* 27 (2014): 340-346
- Wagner, K. W. et al., *Oncogene* 23 (2004): 6621-6629
- Walker, E. J. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014): 2224-2236
- Walter, S. et al., *J Immunol* 171 (2003): 4974-4978
- Walter, S. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 1254-1261
- 50 Wan, Y. Y. et al., *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 38 (2016): 28-34
- Wang, B. S. et al., *Cell Stress.Chaperones.* 18 (2013a): 359-366
- Wang, D. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 458 (2015a): 313-320
- Wang, G. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015b): 1055-1065
- Wang, H. et al., *Tumour.Biol* 34 (2013b): 1635-1639
- 55 Wang, J. et al., *J Clin Invest* 112 (2003): 535-543
- Wang, J. L. et al., *Gene* 529 (2013c): 7-15
- Wang, L. et al., *World J Gastroenterol.* 17 (2011): 1434-1441
- Wang, L. et al., *Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi.* 31 (2015c): 1251-1254
- Wang, L. et al., *Cancer Cell* 25 (2014a): 21-36
- 60 Wang, L. J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015d): 5932-5946

- Wang, P. et al., *Med.Oncol* 32 (2015e): 264
- Wang, Q. et al., *J Pathol.* 236 (2015f): 278-289
- Wang, S. et al., *J Cell Sci.* 120 (2007): 567-577
- Wang, S. Y. et al., *Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci.* 19 (2015g): 1191-1197
- 5 Wang, T. et al., *Neurobiol.Aging* 36 (2015h): 527-535
- Wang, X. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014b): 196
- Wang, X. et al., *J Biol Chem* 290 (2015i): 3925-3935
- Wang, X. et al., *PLoS.One.* 8 (2013d): e72015
- Wang, Y. et al., *Cancer Lett.* 360 (2015j): 171-176
- 10 Wang, Y. F. et al., *Phytother.Res* 29 (2015k): 674-679
- Wang, Z. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015l): 1353-1361
- Wang, Z. et al., *Gastroenterol.Res Pract.* 2014 (2014c): 132320
- Wang, Z. et al., *Oncotarget.* 4 (2013e): 2476-2486
- Wang, Z. et al., *Science* 304 (2004): 1164-1166
- 15 Wang, Z. et al., *J Cell Physiol* 224 (2010): 559-565
- Wang, Z. et al., *Med.Oncol* 30 (2013f): 577
- Wang, Z. et al., *Hum.Pathol.* 46 (2015m): 1006-1014
- Warner, S. L. et al., *Future.Med.Chem* 6 (2014): 1167-1178
- Wasa, M. et al., *Am.J Physiol Cell Physiol* 282 (2002): C1246-C1253
- 20 Watanabe, M. et al., *Proteomics.Clin Appl.* 2 (2008): 925-935
- Waters, M. G. et al., *Nature* 349 (1991): 248-251
- Watson, P. J. et al., *Traffic.* 5 (2004): 79-88
- Wehner, K. A. et al., *Mol.Cell* 9 (2002): 329-339
- Westin, G. et al., *World J Surg.* 33 (2009): 2224-2233
- 25 Weston, R. et al., *Genes Dev.* 26 (2012): 1558-1572
- Wheler, J. J. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 442
- Wiese, M. et al., *Expert.Opin.Ther.Pat* 24 (2014): 723-725
- Willcox, B. E. et al., *Protein Sci.* 8 (1999): 2418-2423
- Wilson, C. H. et al., *Int.J Oncol* 41 (2012): 919-932
- 30 Wojtukiewicz, M. Z. et al., *Cancer Metastasis Rev* 34 (2015): 775-796
- Woodburn, K. W. et al., *Drug Metab Dispos.* 41 (2013): 774-784
- World Cancer Report, (2014)
- Wu, H. C. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 3214
- Wu, S. et al., *Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai)* 45 (2013): 27-35
- 35 Wyatt, L. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 2290-2295
- Wysocki, P. J., *Expert.Rev Mol.Diagn.* 9 (2009): 231-241
- Xiao, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 460 (2015): 703-708
- Xie, H. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e46990
- Xie, X. et al., *Oncol Lett.* 7 (2014): 1537-1543
- 40 Xing, X. et al., *Gene* 344 (2005): 161-169
- Xu, F. P. et al., *Cancer Lett.* 245 (2007): 69-74
- Xu, L. et al., *Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao.* 26 (2006): 231-233
- Xu, Z. et al., *Biomed.Res Int.* 2015 (2015): 459170
- Xue, J. et al., *J Biol Chem* 290 (2015): 18662-18670
- 45 Yagel, S. et al., *Clin Exp.Metastasis* 8 (1990): 305-317
- Yan, L. et al., *Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao.* 35 (2015a): 767-71, 776
- Yan, L. et al., *Am.J Cancer Res* 5 (2015b): 1447-1459
- Yang, H. et al., *Chem Biol Drug Des* 84 (2014a): 578-584
- Yang, J. et al., *Am.J Pathol.* 185 (2015): 2194-2205
- 50 Yang, J. et al., *Cancer* 113 (2008): 1532-1543
- Yang, J. et al., *Neurosurg.Clin N.Am.* 23 (2012a): 451-458
- Yang, L. et al., *Cancer Lett.* 336 (2013): 213-221
- Yang, S. et al., *Gene* 576 (2016): 421-428
- Yang, Y. et al., *PLoS.One.* 7 (2012b): e36813
- 55 Yang, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e97578
- Yao, T. W. et al., *Mol.Cancer Res* 9 (2011): 948-959
- Yao, Y. et al., *Cell Physiol Biochem.* 35 (2015): 983-996
- Yasui, W. et al., *Gastric.Cancer* 8 (2005): 86-94
- Yasui, W. et al., *Cancer Sci.* 95 (2004): 385-392
- 60 Yi, C. H. et al., *Cancer Lett.* 284 (2009): 149-156

- Yong, Z. W. et al., *Sci.Rep.* 4 (2014): 6073
- Yoo, K. Y. et al., *Breast Cancer* 10 (2003): 289-293
- Yoon, S. Y. et al., *Int.J Oncol* 29 (2006): 315-327
- Yoshihara, N. et al., *J Dermatol.* 41 (2014): 311-315
- 5 Younes, M. et al., *Anticancer Res* 20 (2000): 3775-3779
- Yu, B. et al., *Exp.Cell Res* 315 (2009): 3086-3098
- Yu, D. M. et al., *FEBS J* 277 (2010): 1126-1144
- Yu, J. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 3221-3229
- Yu, R. et al., *Brain Pathol.* 11 (2001): 328-341
- 10 Yu, Y. P. et al., *Am.J Pathol.* 184 (2014): 2840-2849
- Yuan, R. H. et al., *Ann Surg.Oncol* 16 (2009): 1711-1719
- Yuan, W. et al., *Asian J Androl* 7 (2005): 277-288
- Yue, C. et al., *Int.J Cancer* 136 (2015): 117-126
- Yun, H. M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 5193-5200
- 15 Zajac-Kaye, M., *Lung Cancer* 34 Suppl 2 (2001): S43-S46
- Zanfardino, M. et al., *Int.J Oncol* 43 (2013): 1763-1770
- Zaremba, S. et al., *Cancer Res.* 57 (1997): 4570-4577
- Zekri, A. R. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 16 (2015): 3543-3549
- Zhai, L. L. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015a): 682-691
- 20 Zhai, L. L. et al., *Onco.Targets.Ther.* 8 (2015b): 2827-2834
- Zhai, L. L. et al., *Am.J Transl.Res* 7 (2015c): 2412-2422
- Zhang, B. et al., *Br.J Cancer* 109 (2013a): 14-23
- Zhang, G. et al., *FASEB J* 27 (2013b): 2893-2901
- Zhang, H. et al., *Onco.Targets.Ther.* 8 (2015a): 2291-2301
- 25 Zhang, J. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 140 (2014a): 1441-1449
- Zhang, J. et al., *BMC.Dev.Biol* 8 (2008): 115
- Zhang, J. et al., *Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi.* 42 (2013c): 810-814
- Zhang, L. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013d): 577-586
- Zhang, P. et al., *Genome* 57 (2014b): 253-257
- 30 Zhang, R. et al., *Mol.Carcinog* 54 (2015b): 1554-1566
- Zhang, T. et al., *Acta Histochem.* 115 (2013e): 48-55
- Zhang, Y. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 137 (2011): 1245-1253
- Zhao, G. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 408 (2011): 154-159
- Zhao, H. et al., *Mol.Biol Cell* 15 (2004): 506-519
- 35 Zhao, Z. et al., *RNA.Biol* 12 (2015): 538-554
- Zhen, T. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 3756-3769
- Zheng, L. H. et al., *Climacteric.* 17 (2014): 522-528
- Zhou, J. et al., *Oncol Rep.* 30 (2013): 2229-2237
- Zhou, J. et al., *Carcinogenesis* 36 (2015a): 441-451
- 40 Zhou, K. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 17
- Zhou, T. B. et al., *J Recept.Signal.Transduct.Res* 33 (2013): 28-36
- Zhou, W. et al., *Mol.Cell Biochem.* 398 (2015b): 11-19
- Zhu, J. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015a): 702-710
- Zhu, J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015b): 16757-16765
- 45 Zhu, Y. P. et al., *Oncotarget.* 6 (2015c): 14488-14496
- Zhuang, Y. J. et al., *Cancer Biol Ther.* 16 (2015): 88-96
- Zubel, A. et al., *Gynecol.Oncol* 114 (2009): 332-336

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> immatics biotechnologies GmbH

<120> Пептиди та комбінації пептидів для застосування при
імунотерапії і способи отримання каркасів для застосування
при лікуванні раку підшлункової залози та інших видів раку

<130> I32845WO

<150> GB1510771.7

<151> 2015-06-19

<150> US62/182,026

<151> 2015-06-19

<160> 180

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Phe Val Asp Thr Arg Thr Leu Leu
1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Phe Gly Tyr Asp Gly Asp Phe Tyr Arg Ala
1 5 10

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ile Leu Ile Gly Glu Thr Ile Lys Ile
1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Ala Leu Asp Pro Ala Ala Gln Ala Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Leu Leu Thr Gly Ile Ile Ser Lys Ala
 1 5 10

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Leu Thr Gly Ile Pro Leu Pro Leu Ile
 1 5 10

<210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Leu Val Asp Ile Val Arg Ser Leu
 1 5

<210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Ala Leu Tyr Thr Gly Ser Ala Leu Asp Phe Val
 1 5 10

<210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Ile Ile Asp Ala Ile Asn Lys Val
 1 5

<210> 10
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 10

Val Leu Leu Asp Lys Ile Lys Asn Leu
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Ala Leu Tyr Tyr Asn Pro His Leu Leu
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Ala Gln Tyr Lys Phe Val Tyr Gln Val
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Phe Ile Asp Ser Ser Asn Pro Gly Leu
1 5

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Phe Ile Ile Asp Asn Pro Gln Asp Leu Lys Val
1 5 10

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Phe Ile Leu Ala Asn Glu His Asn Val
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Leu Ile Asp Tyr Asp Thr Gly Ile
1 5

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Gly Leu Ile Asp Tyr Asp Thr Gly Ile Arg Leu
1 5 10

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Ala Leu Phe Val Arg Leu Leu Ala Leu
1 5

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ala Leu Trp His Asp Ala Glu Asn Gln Thr Val Val
1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Gly Leu Ile Asp Ile Glu Asn Pro Asn Arg Val
1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Leu Val Asp Gly Arg Asp Leu Val Ile Val
1 5 10

<210> 22

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Leu Ser Thr Glu Ile Phe Gly Val
 1 5

<210> 23
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 23

Lys Leu Asp Ser Ser Gly Gly Ala Val Gln Leu
 1 5 10

<210> 24
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Leu Ser Glu Asn Ala Gly Ile Gln Ser Leu
 1 5 10

<210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25

Leu Ile Asn Pro Asn Ile Ala Thr Val
 1 5

<210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

Ser Leu Tyr Thr Ala Leu Thr Glu Ala
 1 5

<210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 27

Thr Leu Leu Ala His Pro Val Thr Leu
 1 5

<210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 28

Val Leu Asp Glu Phe Tyr Ser Ser Leu
 1 5

<210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 29

Tyr Ile Leu Pro Phe Ser Glu Val Leu
 1 5

<210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30

Tyr Ile Tyr Lys Asp Thr Ile Gln Val
 1 5

<210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 31

Tyr Leu Asp Ser Met Tyr Ile Met Leu
 1 5

<210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32

Tyr Val Asp Asp Gly Leu Ile Ser Leu
 1 5

<210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 33

Phe Leu Ala Asp Pro Asp Thr Val Asn His Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Phe Leu Glu Asp Asp Asp Ile Ala Ala Val
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Phe Leu Phe Pro Ser Gln Tyr Val Asp Val
1 5 10

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Phe Leu Gly Asp Leu Ser His Leu Leu
1 5

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Phe Leu Asn Pro Asp Glu Val His Ala Ile
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Phe Leu Thr Glu Ala Ala Leu Gly Asp Ala
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Phe Leu Thr Pro Ser Ile Phe Ile Ile
1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Gly Leu Ala Pro Gln Ile His Asp Leu
1 5

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Gly Leu Leu Ala Gly Asn Glu Lys Leu Thr Met
1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ile Leu Ser Asp Met Arg Ser Gln Tyr Glu Val
1 5 10

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

His Leu Gly Val Lys Val Phe Ser Val
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Ile Leu Ala Gln Val Gly Phe Ser Val
1 5

<210> 45
 <211> 12
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 45

Ile Leu Tyr Ser Asp Asp Gly Gln Lys Trp Thr Val
 1 5 10

<210> 46
 <211> 9
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 46

Thr Met Val Glu His Asn Tyr Tyr Val
 1 5

<210> 47
 <211> 9
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 47

Leu Ile Tyr Lys Asp Leu Val Ser Val
 1 5

<210> 48
 <211> 10
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 48

Leu Leu Asp Glu Asn Gly Val Leu Lys Leu
 1 5 10

<210> 49
 <211> 9
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 49

Leu Leu Asp Gly Phe Pro Arg Thr Val
 1 5

<210> 50
 <211> 10
 <212> FRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50

Leu Leu Phe Gly Ser Asp Gly Tyr Tyr Val

1 5 10

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Leu Leu Ser Asp Pro Ile Pro Glu Val
1 5

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Leu Leu Trp Asp Pro Ser Thr Gly Lys Gln Val
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Leu Thr Gln Pro Gly Pro Ile Ala Ser Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Asn Leu Ala Pro Ala Pro Leu Asn Ala
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Asn Leu Ile Gly Val Thr Ala Glu Leu
1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Arg Leu Ser Glu Leu Gly Ile Thr Gln Ala
1 5 10

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Arg Gln Tyr Pro Trp Gly Val Val Gln Val
1 5 10

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Leu Ser Glu Ser Phe Phe Met Val
1 5

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ser Leu Trp Glu Asp Tyr Pro His Val
1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Ser Met Tyr Asp Gly Leu Leu Gln Ala
1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Ser Val Phe Pro Gly Ala Arg Leu Leu
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Ser Val Thr Gly Ile Ile Val Gly Val
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Thr Leu Phe Ser Glu Pro Lys Phe Ala Gln Val
1 5 10

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Thr Leu Asn Glu Lys Leu Thr Ala Leu
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Thr Val Asp Asp Pro Tyr Ala Thr Phe Val
1 5 10

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Val Ile Trp Gly Thr Asp Val Asn Val
1 5

<210> 68
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68

Val Leu Phe Asp Val Thr Gly Gln Val
 1 5

<210> 69
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 69

Val Leu Phe Ser Gly Ser Leu Arg Leu
 1 5

<210> 70
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 70

Val Leu Gly Val Ile Trp Gly Val
 1 5

<210> 71
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 71

Val Leu Leu Pro Glu Gly Gly Ile Thr Ala Ile
 1 5 10

<210> 72
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72

Val Met Ala Ser Pro Gly Gly Leu Ser Ala Val
 1 5 10

<210> 73
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 73

Val Met Val Asp Gly Lys Pro Val Asn Leu
1 5 10

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Tyr Ile Asp Lys Asp Leu Glu Tyr Val
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Phe Ser Phe Val Asp Leu Arg Leu Leu
1 5

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val Leu Pro Lys
1 5 10

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Arg Leu Phe Pro Gly Ser Ser Phe Leu
1 5

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Leu Gln Asp Thr Glu Glu Lys Ser Arg Ser
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Val Val Tyr Glu Gly Gln Leu Ile Ser Ile
1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Leu Leu Pro Gly Thr Glu Tyr Val Val Ser Val
1 5 10

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Val Val Tyr Asp Asp Ser Thr Gly Leu Ile Arg Leu
1 5 10

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Ala Leu Ile Ala Glu Gly Ile Ala Leu
1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

Ala Leu Ser Lys Glu Ile Tyr Val Ile
1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Phe Ile Leu Pro Ile Gly Ala Thr Val
1 5

<210> 85

```

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Phe Leu Ser Asp Gly Thr Ile Ile Ser Val
1             5             10

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Leu Gly Asp Phe Ile Phe Tyr Ser Val
1             5             10

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Leu Leu Pro Ala Leu Val Ala Leu
1             5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Ile Ile Asp Asp Thr Ile Phe Asn Leu
1             5

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Lys Leu Ala Asp Ile Gln Ile Glu Gln Leu
1             5             10

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Lys Leu Leu Thr Pro Ile Thr Thr Leu
1             5

```

<210> 91
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 91

Leu Leu Phe Asn Asp Val Gln Thr Leu
 1 5

<210> 92
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 92

Tyr Leu Thr Asn Glu Gly Ile Ala His Leu
 1 5 10

<210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Ile Asp Ser Glu Pro Ala Leu Val
 1 5

<210> 94
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94

Val Met Met Glu Glu Phe Val Gln Leu
 1 5

<210> 95
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95

Ala Leu Ala Asp Asp Asp Phe Leu Thr Val
 1 5 10

<210> 96
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 96

Ala Leu Ala Pro Ala Thr Gly Gly Gly Ser Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Ala Leu Asp Asp Met Ile Ser Thr Leu
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Leu Asp Gln Lys Val Arg Ser Val
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Leu Glu Ser Phe Leu Lys Gln Val
1 5

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Ala Leu Phe Gly Ala Gly Pro Ala Ser Ile
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Ala Leu Val Glu Glu Asn Gly Ile Phe Glu Leu
1 5 10

<210> 102
<211> 10
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Ala Leu Tyr Pro Gly Thr Asp Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Ala Val Ala Ala Val Leu Thr Gln Val
1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Phe Leu Gln Pro Asp Leu Asp Ser Leu
1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Phe Leu Ser Glu Val Phe His Gln Ala
1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Phe Val Trp Ser Gly Thr Ala Glu Ala
1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu
1 5 10

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 108

Ile Ala Asp Gly Gly Phe Thr Glu Leu
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 109

Ile Leu Ala Ser Val Ile Leu Asn Val
 1 5

<210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 110

Ile Leu Leu Thr Gly Thr Pro Ala Leu
 1 5

<210> 111
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 111

Leu Leu Leu Ala Ala Ala Arg Leu Ala Ala Ala
 1 5 10

<210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 112

Leu Leu Ser Asp Val Arg Phe Val Leu
 1 5

<210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 113

Leu Met Met Ser Glu Asp Arg Ile Ser Leu

1 5 10

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Ser Leu Phe Pro His Asn Pro Gln Phe Ile
1 5 10

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Ser Leu Met Asp Pro Asn Lys Phe Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Ser Met Met Asp Pro Asn His Phe Leu
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ser Val Asp Gly Val Ile Lys Glu Val
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Thr Leu Trp Tyr Arg Pro Pro Glu Leu
1 5

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Val Leu Gly Asp Asp Pro Gln Leu Met Lys Val
1 5 10

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Val Leu Val Asn Asp Phe Phe Leu Val
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Tyr Leu Asp Glu Asp Thr Ile Tyr His Leu
1 5 10

<210> 122

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Met Gln Ala Pro Arg Ala Ala Leu Val Phe Ala
1 5 10

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Lys Ile Ser Thr Ile Thr Pro Gln Ile
1 5

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Ala Leu Phe Glu Glu Ser Gly Leu Ile Arg Ile
1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 125
 Ala Leu Leu Gly Lys Leu Asp Ala Ile Asn Val
 1 5 10

<210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 126
 Ala Leu Leu Ser Leu Asp Pro Ala Ala Val
 1 5 10

<210> 127
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 127
 Ala Leu Ser Asp Leu Ala Leu His Phe Leu
 1 5 10

<210> 128
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 128
 Ala Leu Tyr Asp Val Arg Thr Ile Leu Leu
 1 5 10

<210> 129
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 129
 Ala Leu Tyr Glu Lys Asp Asn Thr Tyr Leu
 1 5 10

<210> 130
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 130
 Phe Leu Phe Gly Glu Glu Pro Ser Lys Leu
 1 5 10

<210> 131
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 131

Phe Leu Ile Glu Glu Gln Lys Ile Val Val
 1 5 10

<210> 132
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 132

Phe Leu Trp Ala Gly Gly Arg Ala Ser Tyr Gly Val
 1 5 10

<210> 133
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133

Ile Leu Asp Asp Val Ser Leu Thr His Leu
 1 5 10

<210> 134
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 134

Ile Leu Leu Ala Glu Gly Arg Leu Val Asn Leu
 1 5 10

<210> 135
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 135

Lys Leu Asp Asp Thr Tyr Ile Lys Ala
 1 5

<210> 136
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 136

Lys Leu Phe Pro Gly Phe Glu Ile Glu Thr Val
1 5 10

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Leu Gly Pro Glu Gly Glu Leu Leu
1 5

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Asn Ile Phe Pro Asn Pro Glu Ala Thr Phe Val
1 5 10

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Ser Ile Asp Arg Asn Pro Pro Gln Leu
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Ser Leu Leu Asn Pro Pro Glu Thr Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Ser Leu Thr Glu Gln Val His Ser Leu
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Ser Leu Tyr Gly Tyr Leu Arg Gly Ala
1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Thr Ala Asp Pro Leu Asp Tyr Arg Leu
1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Thr Ala Val Ala Leu Leu Arg Leu Leu
1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Thr Thr Phe Pro Arg Pro Val Thr Val
1 5

<210> 146

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Val Leu Ile Ser Gly Val Val His Glu Ile
1 5 10

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Tyr Ala Phe Pro Lys Ala Val Ser Val
1 5

<210> 148

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 148

Tyr Leu His Asn Gln Gly Ile Gly Val
 1 5

<210> 149
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 149

Ile Leu Gly Thr Glu Asp Leu Ile Val Glu Val
 1 5 10

<210> 150
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 150

Ala Leu Phe Gln Pro His Leu Ile Asn Val
 1 5 10

<210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 151

Ala Leu Leu Asp Ile Ile Arg Ser Leu
 1 5

<210> 152
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 152

Ala Leu Leu Glu Pro Glu Phe Ile Leu Lys Ala
 1 5 10

<210> 153
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 153

Ala Leu Pro Lys Glu Asp Pro Thr Ala Val
 1 5 10

<210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 154

Lys Val Ala Asp Leu Val Leu Met Leu
 1 5

<210> 155
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 155

Leu Leu Leu Asp Pro Asp Thr Ala Val Leu Lys Leu
 1 5 10

<210> 156
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 156

Leu Leu Leu Pro Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10

<210> 157
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 157

Met Leu Leu Glu Ile Pro Tyr Met Ala Ala
 1 5 10

<210> 158
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 158

Ser Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Ser Val
 1 5

<210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 159

Ser Leu Leu Asp Leu His Thr Lys Val
1 5

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Val Leu Leu Pro Asp Glu Arg Thr Ile Ser Leu
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Tyr Leu Pro Asp Ile Ile Lys Asp Gln Lys Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Asn Ala Asp Pro Gln Ala Val Thr Met
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Tyr Leu Gly Arg Leu Ala His Glu Val
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Tyr Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Ser Ile
1 5

<210> 166

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Ser Leu Phe Pro Gly Gln Val Val Ile
1 5

<210> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

Met Leu Phe Gly His Pro Leu Leu Val Ser Val
1 5 10

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ser Glu Trp Gly Ser Pro His Ala Ala Val Pro
1 5 10

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Phe Met Leu Pro Asp Pro Gln Asn Ile
1 5

<210> 170

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

Ile Leu Ala Pro Ala Gly Ser Leu Pro Lys Ile
1 5 10

<210> 171
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 171

Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu
 1 5 10

<210> 172
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 172

Thr Met Met Ser Arg Pro Pro Val Leu
 1 5

<210> 173
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Leu Ala Gly Asp Val Ala Leu Gln Gln Leu
 1 5 10

<210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 174

Thr Leu Asp Pro Arg Ser Phe Leu Leu
 1 5

<210> 175
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 175

Ala Leu Leu Gln Ser Ser Leu Arg Gln Ala
 1 5 10

<210> 176
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 176

Tyr Leu Met Pro Gly Phe Ile His Leu

```

1                               5

<210>  177
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  177

Ser Leu Tyr Lys Gly Leu Leu Ser Val
1                               5

<210>  178
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  178

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1                               5

<210>  179
<211>  10
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  179

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1                               5               10

<210>  180
<211>  9
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  180

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1                               5

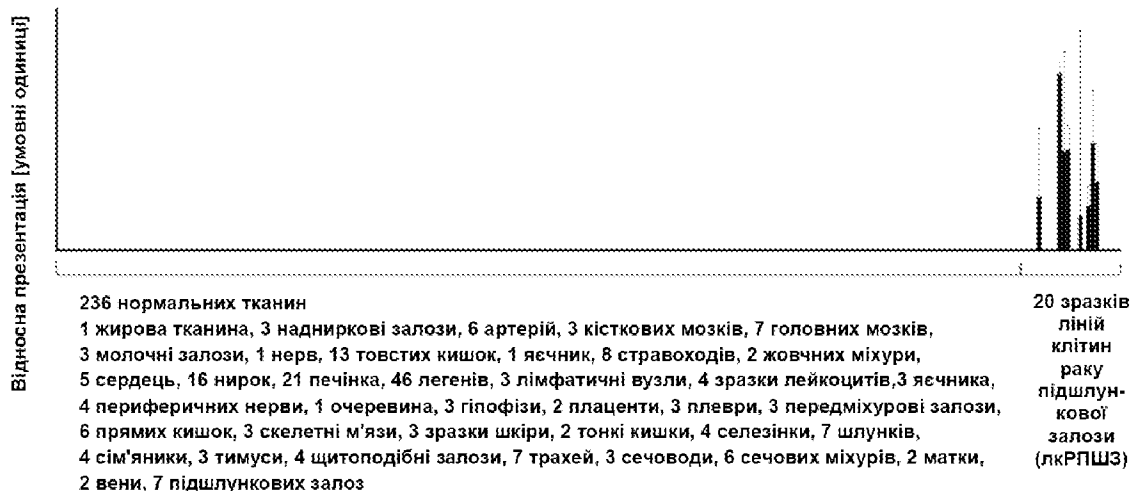
```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Пептид, придатний для лікування та/або діагностики раку, довжиною до 30 амінокислот, що містить амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 37, або його фармацевтично прийнятна сіль.
2. Пептид за п. 1, що має загальну довжину до 16 амінокислот.
3. Пептид за п. 1 або 2, де пептид включає непептидні зв'язки.
4. Пептид за будь-яким з пп. 1-3, де згаданий пептид є частиною злитого білка, зокрема який
- 10 містить N-термінальні амінокислоти антигенасоційованого інваріантного ланцюга (Ii) HLA-DR.
5. Пептид за п. 1, що має амінокислотну послідовність SEQ ID NO: 37.
6. Т-клітинний рецептор - ТКР, придатний для лікування та/або діагностики раку, що реагує з лігандом HLA, де згаданий ліганд складається з амінокислотної послідовності SEQ ID NO: 37.
7. Т-клітинний рецептор за п. 6, у якому зазначений ліганд є частиною комплексу пептид-MHC.
- 15 8. Т-клітинний рецептор за п. 6 або 7, який є розчинним або зв'язаним з мембраною.

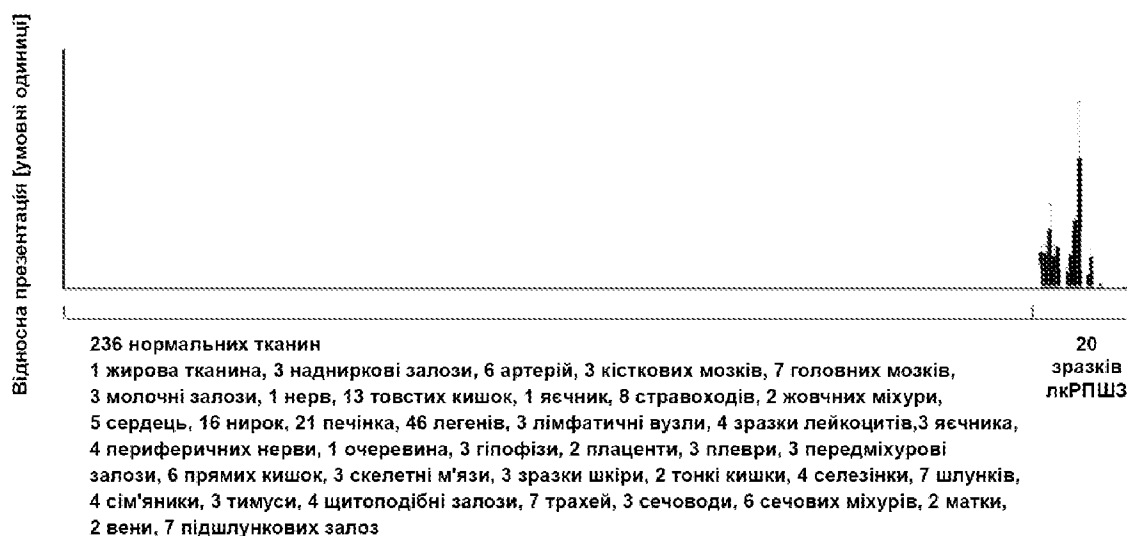
9. Т-клітинний рецептор за будь-яким з пп. 6-8, який має додаткову ефекторну функцію, таку як імуностимулюючий домен або токсин.
10. Нуклеїнова кислота, що кодує пептид за будь-яким з пп. 1-5.
11. Нуклеїнова кислота, що кодує ТКР за будь-яким з пп. 6-9.
- 5 12. Нуклеїнова кислота за п. 10 або 11, яка зв'язана з гетерологічною послідовністю промотору.
13. Вектор експресії, здатний експресувати нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 10-12.
14. Рекombінантна клітина-хазяїн, що містить пептид за будь-яким з пп. 1-5.
15. Рекombінантна клітина-хазяїн, що містить нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 10-12 або вектор експресії за п. 13.
- 10 16. Рекombінантна клітина-хазяїн за п. 14 або 15, яка є антигенпрезентуючою клітиною.
17. Рекombінантна клітина-хазяїн за п. 16, яка є дендритною клітиною.
18. Спосіб отримання пептиду за будь-яким з пп. 1-5, де спосіб включає культивування рекombінантної клітини-хазяїна за будь-яким з пп. 14-17 і виділення пептиду з клітини-хазяїна або її культурального середовища.
- 15 19. Спосіб отримання Т-клітинного рецептора за будь-яким з пп. 6-9, де спосіб включає культивування рекombінантної клітини-хазяїна за будь-яким з пп. 14-17 і виділення Т-клітинного рецептора з клітини-хазяїна або її культурального середовища.
- 20 20. Активована Т-клітина, придатна для лікування та/або діагностики раку, одержана способом, який включає контактування *in vitro* Т-клітин з навантаженими антигенами молекулами МНС людини I або II класу, експресованими на поверхні придатної антигенпрезентуючої клітини, протягом періоду часу, достатнього для активації згаданих Т-клітин шляхом набуття ними специфічності до антигену, де згаданий антиген є пептидом відповідно до п. 1 або 4, який селективно розпізнає клітину, що презентує поліпептид, що містить амінокислотну послідовність, визначену в будь-якому з пп. 1 або 4.
- 25 21. Застосування активної речовини, вибраної з групи, що включає пептид за будь-яким з пп. 1-5, ТКР за будь-яким з пп. 6-9, нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 10-12, вектор експресії за п. 13, рекombінантну клітину-хазяїна за будь-яким з пп. 14-17 та активовану Т-клітину за п. 20 в діагностиці та/або лікуванні раку.
- 30 22. Застосування активної речовини, вибраної з групи, що включає пептид за будь-яким з пп. 1-5, ТКР за будь-яким з пп. 6-9, нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 10-12, вектор експресії за п. 13, рекombінантну клітину-хазяїна за будь-яким з пп. 14-17 або активовану Т-клітину за п. 20 у виробництві лікарського засобу проти раку.
- 35 23. Застосування за п. 21 або 22, де рак вибраний з групи, що включає рак легенів, рак нирки, рак головного мозку, рак шлунка, рак товстої або прямої кишки, рак печінки, рак передміхурової залози, лейкоз, рак молочної залози, карциному з клітин Меркеля (ККМ), меланому, рак яєчника, рак стравоходу, рак сечового міхура, рак ендометрія, рак жовчного міхура і рак жовчних протоків і інші пухлини, які виявляють надмірну експресію білка FAM83D, з якого походить пептид з послідовністю SEQ ID NO: 37.
- 40 24. Фармацевтична композиція, що містить активний інгредієнт, вибраний з групи, що включає пептид за будь-яким з пп. 1-5, ТКР за будь-яким з пп. 6-9, нуклеїнову кислоту за будь-яким з пп. 10-12, вектор експресії за п. 13, рекombінантну клітину-хазяїна за будь-яким з пп. 14-17 та активовану Т-клітину за п. 20, і фармацевтично прийнятний носій.
- 45 25. Фармацевтична композиція за п. 24, яка додатково містить фармацевтично прийнятну допоміжну речовину і/або стабілізатор.
26. Терапевтичний комплект, що містить контейнер, який містить фармацевтичну композицію за п. 24 або 25 у розчині або у ліофілізованій формі.
27. Терапевтичний комплект за п. 26, який додатково містить другий контейнер, що містить розріджувач або розчин для відновлення ліофілізованої композиції.
- 50 28. Терапевтичний комплект за п. 26 або 27, який додатково містить принаймні ще один пептид, що містить послідовність, вибрану з групи від SEQ ID NO: 1 до SEQ ID NO: 178.
29. Терапевтичний комплект за будь-яким з пп. 26-28, який додатково містить інструкції із (i) застосування розчину або (ii) відновлення і/або застосування ліофілізованої композиції.

Пептид: ILIGETIKI (A*02), SEQ ID No. 3



Фіг. 1A

Пептид: FVDTRTLL (A*02) SEQ ID No. 1



Фіг. 1B

Пептид: AQYKFVVQV (A*02) SEQ ID No. 12

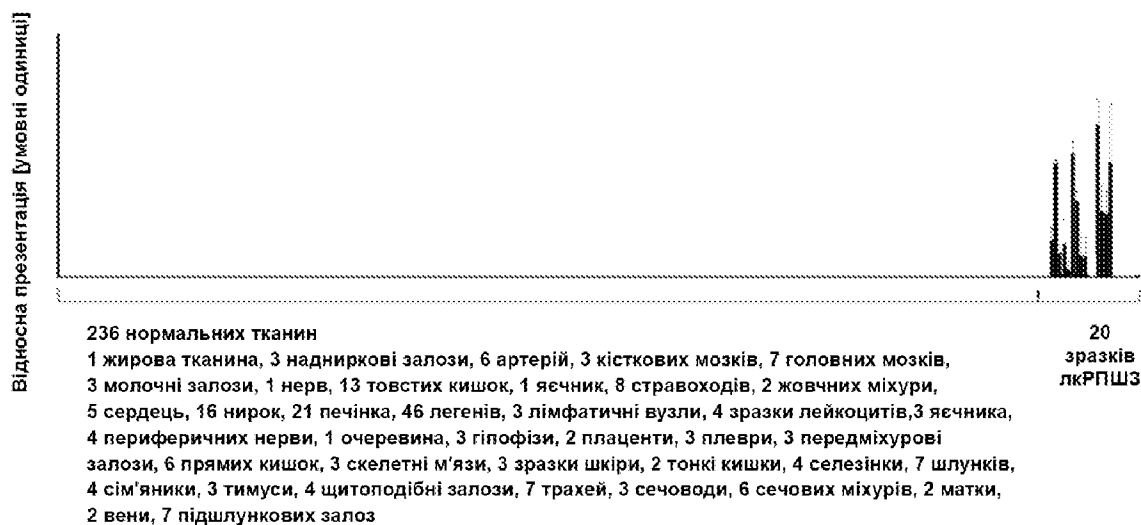


Fig. 1C

Пептид: SLMDPNKFLLL (A*02) SEQ ID No. 115

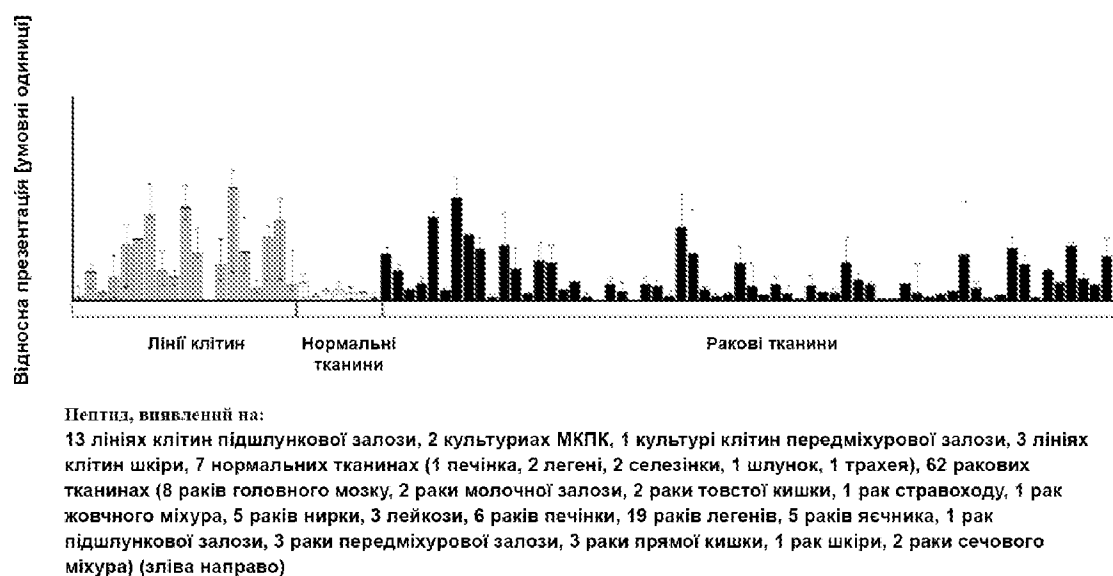
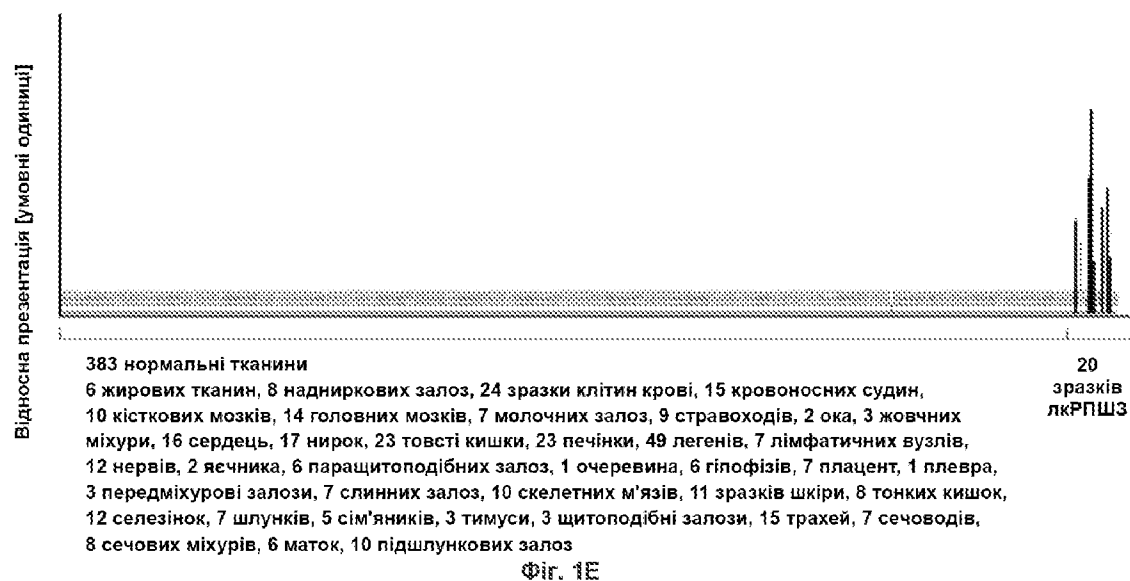
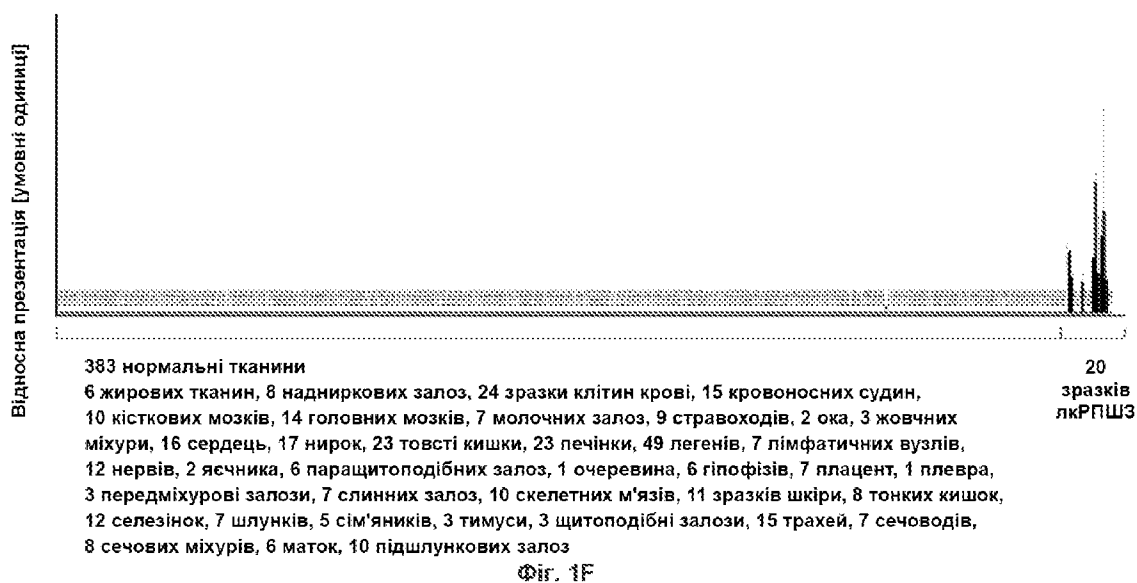


Fig. 1D

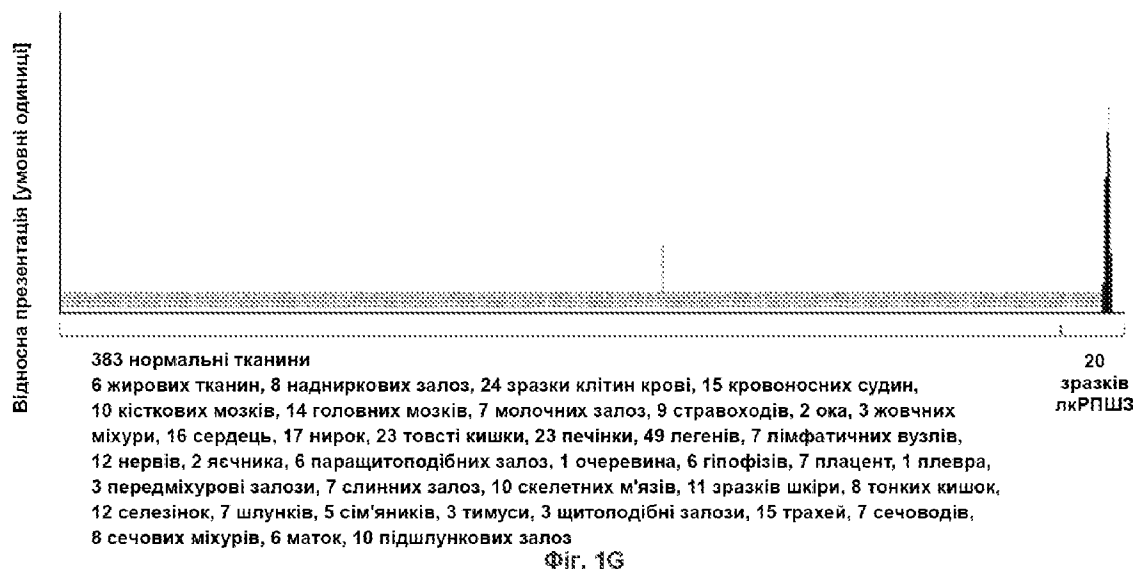
Пептид: ALLTGIISKA (A*02)
Seq ID NO: 5



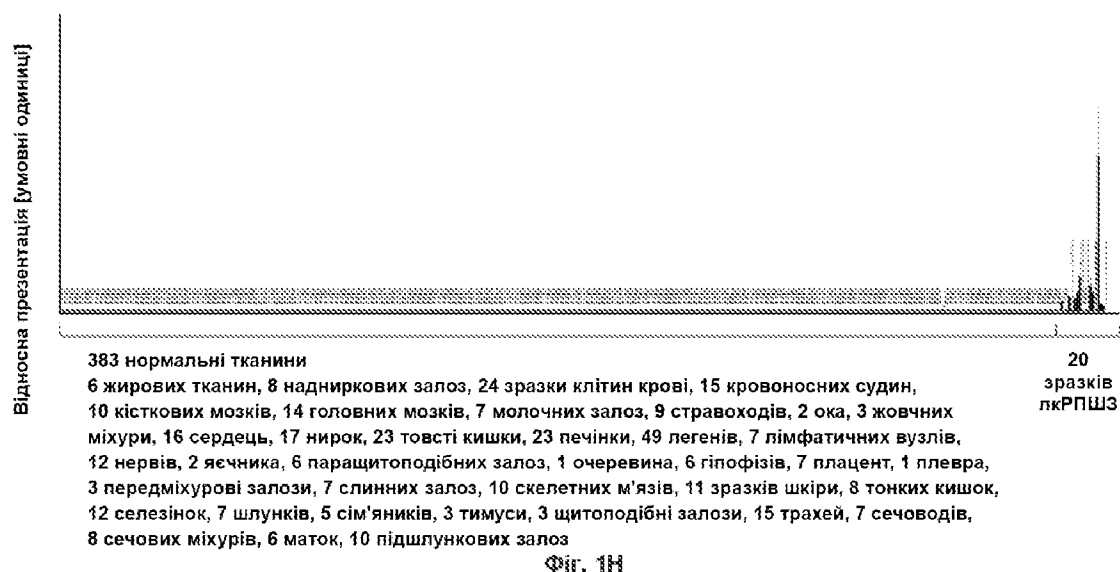
Пептид: ALWHDAENQTVV (A*02)
Seq ID NO: 19



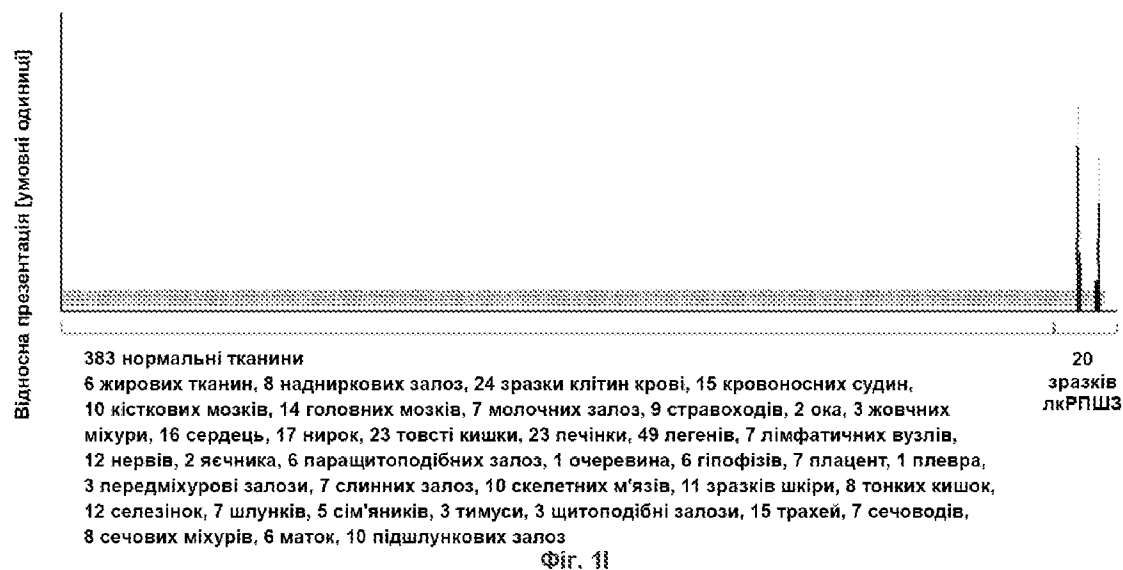
Пептид: ILSTEIFGV (A*02)
Seq ID NO: 22



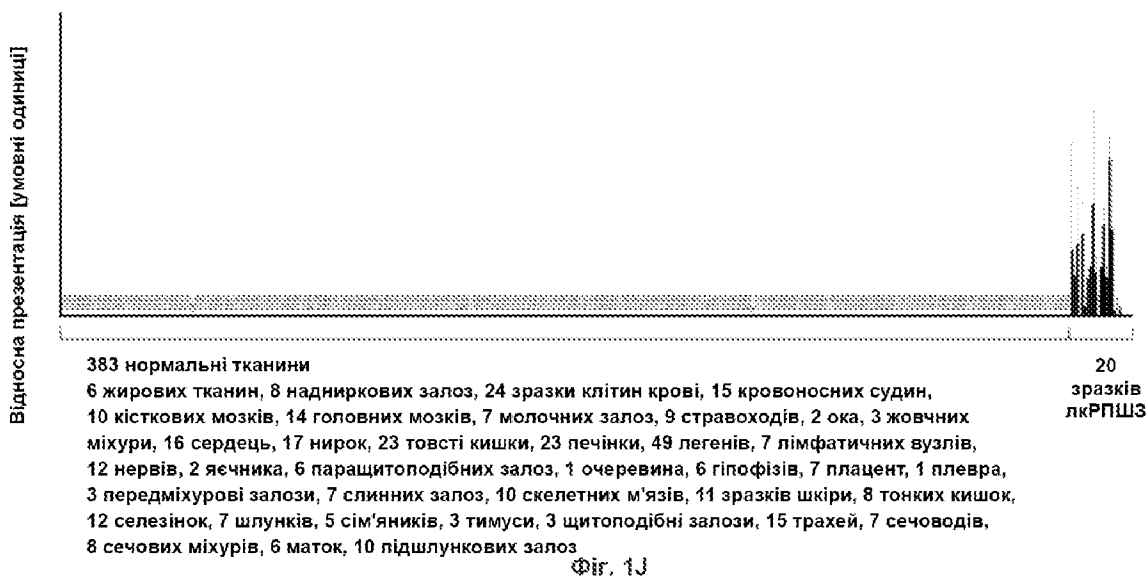
Пептид: FLNPDEVHAI (A*02)
Seq ID NO: 37



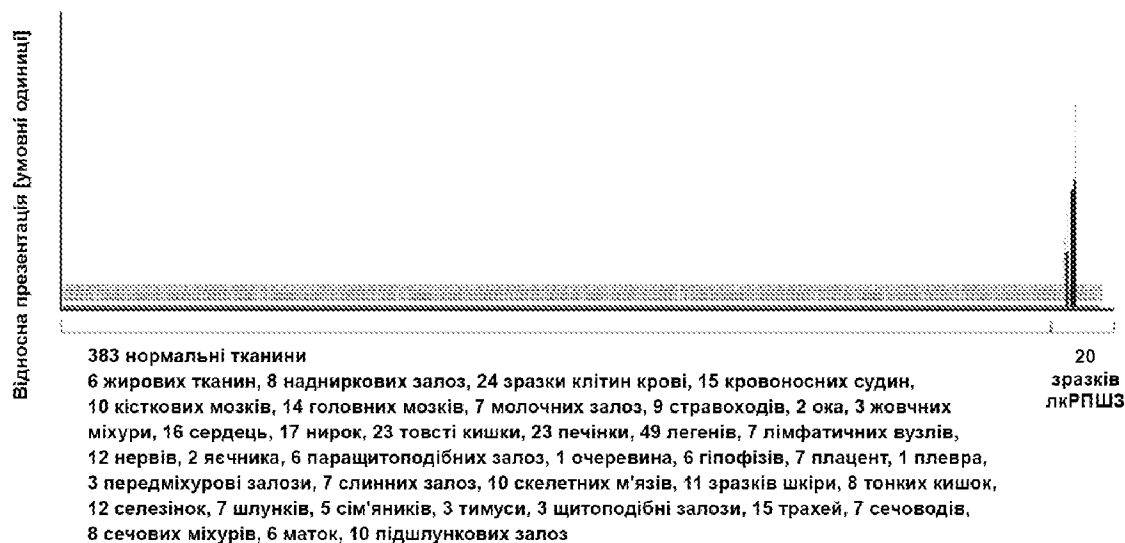
Пептид: TMVEHNYV (A*02)
Seq ID NO: 46



Пептид: RLSELGITQA (A*02)
Seq ID NO : 57

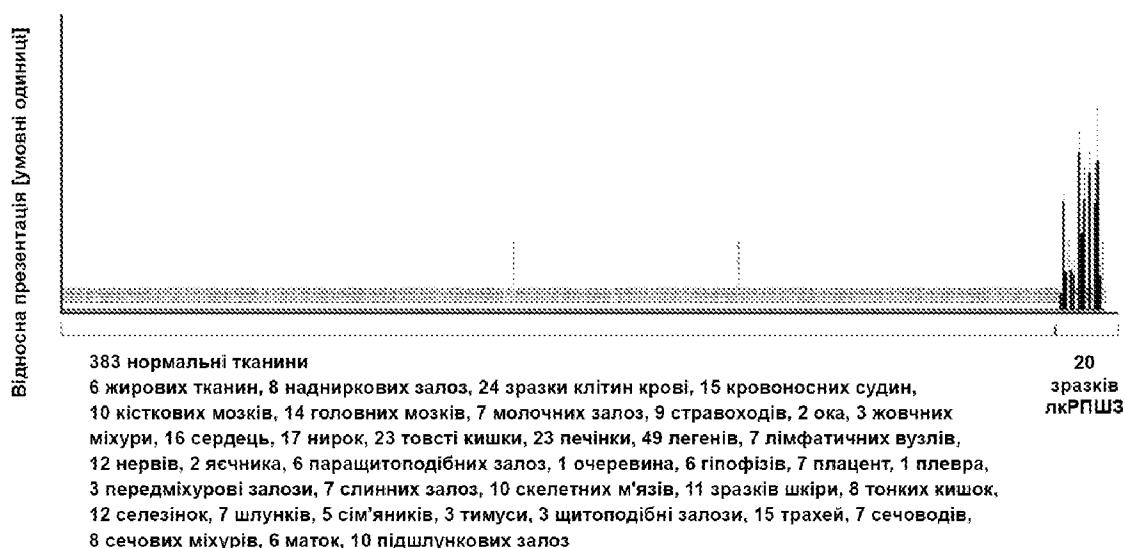


Пептид: VLFSGSLRL (A*02)
Seq ID NO: 69



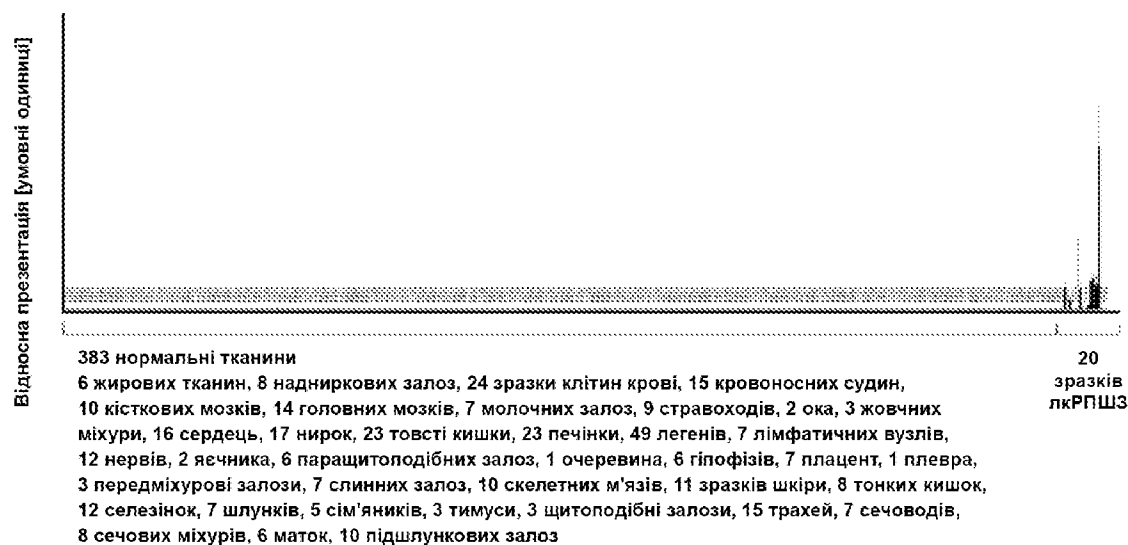
Фіг. 1K

Пептид: KISTITPQI (A*02)
Seq ID NO: 123



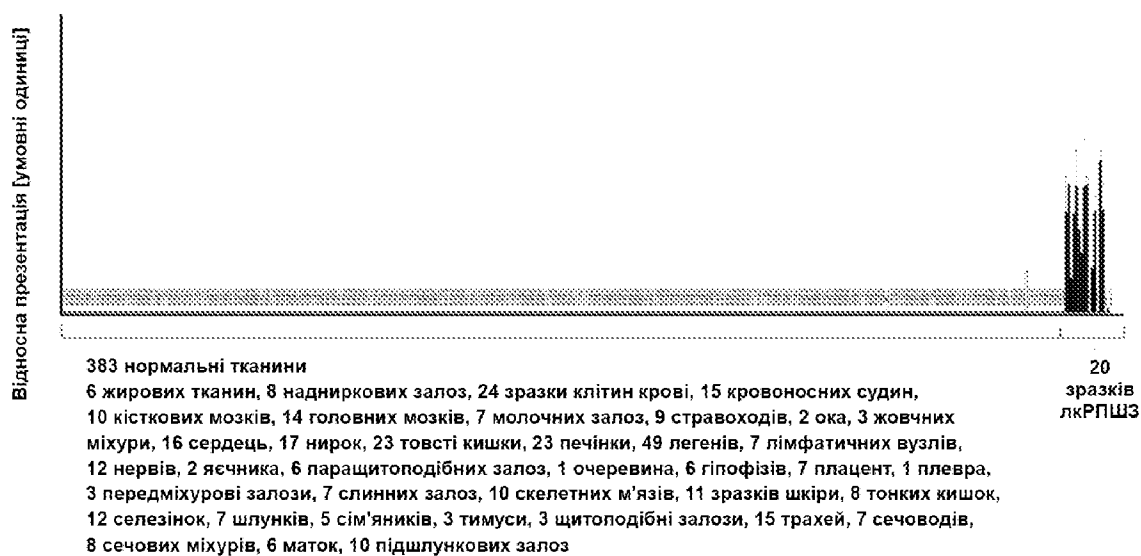
Фіг. 1L

Пептид: ALYDVRTILL (A*02)
Seq ID NO: 128



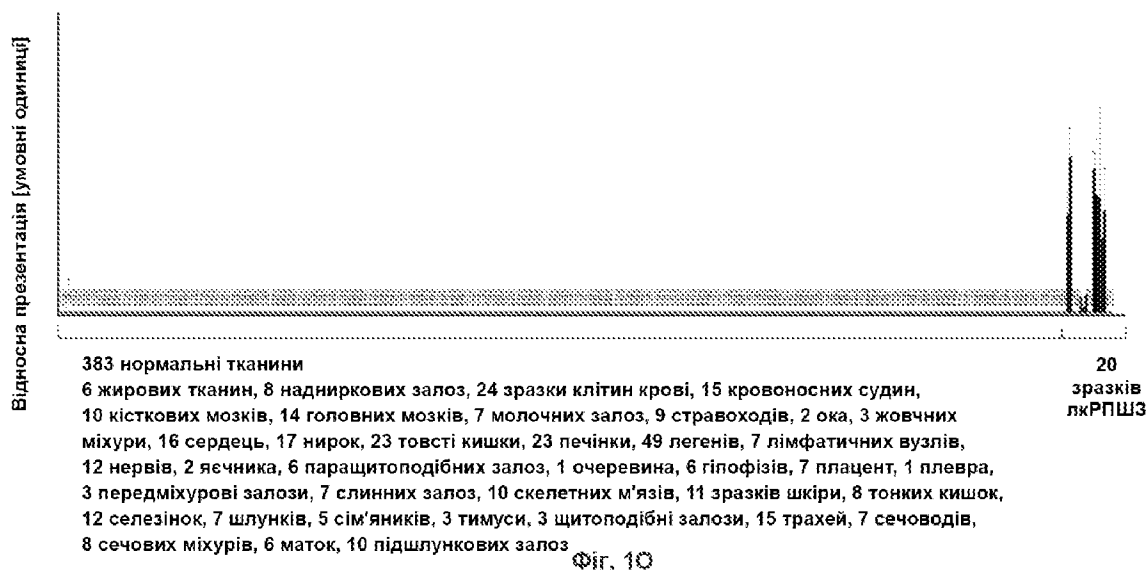
Фіг. 1M

Пептид: VLISGVVHEI (A*02)
Seq ID NO: 146

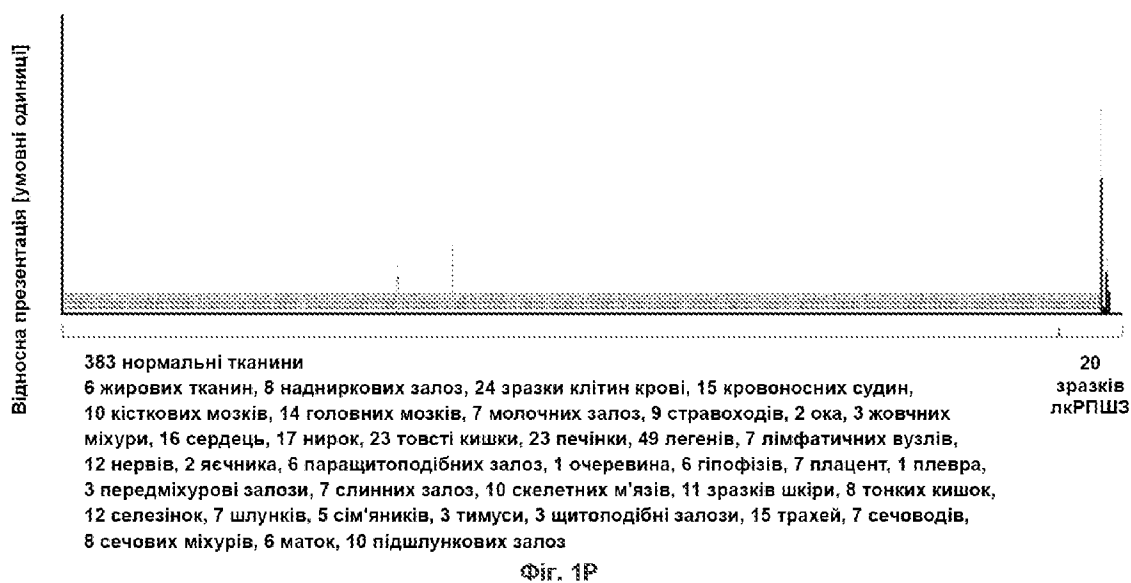


Фіг. 1N

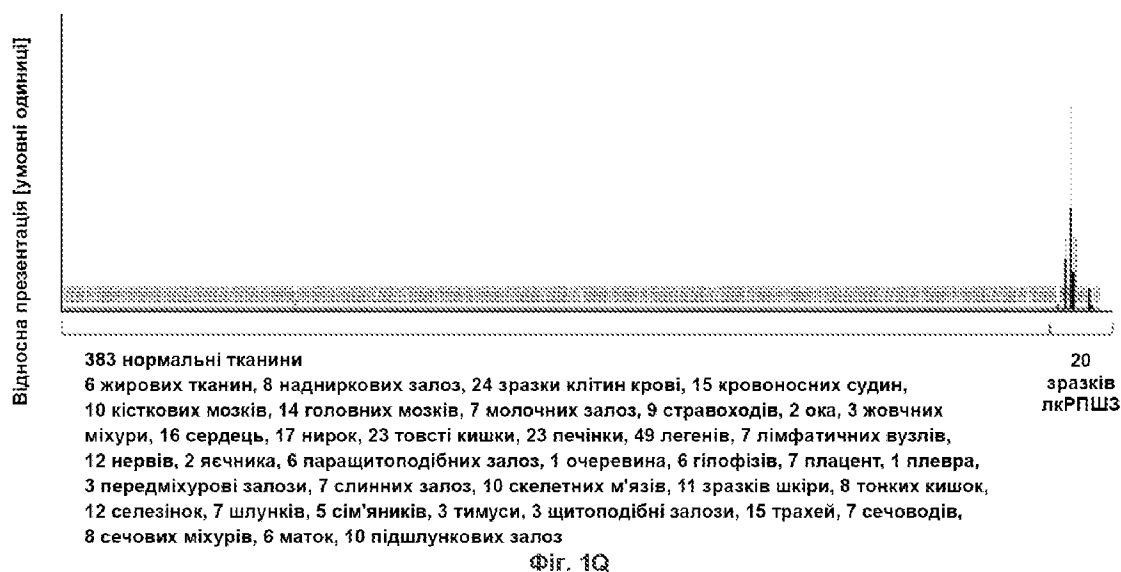
Пептид: KLADIQIEQL (A*02)
Seq ID NO: 89



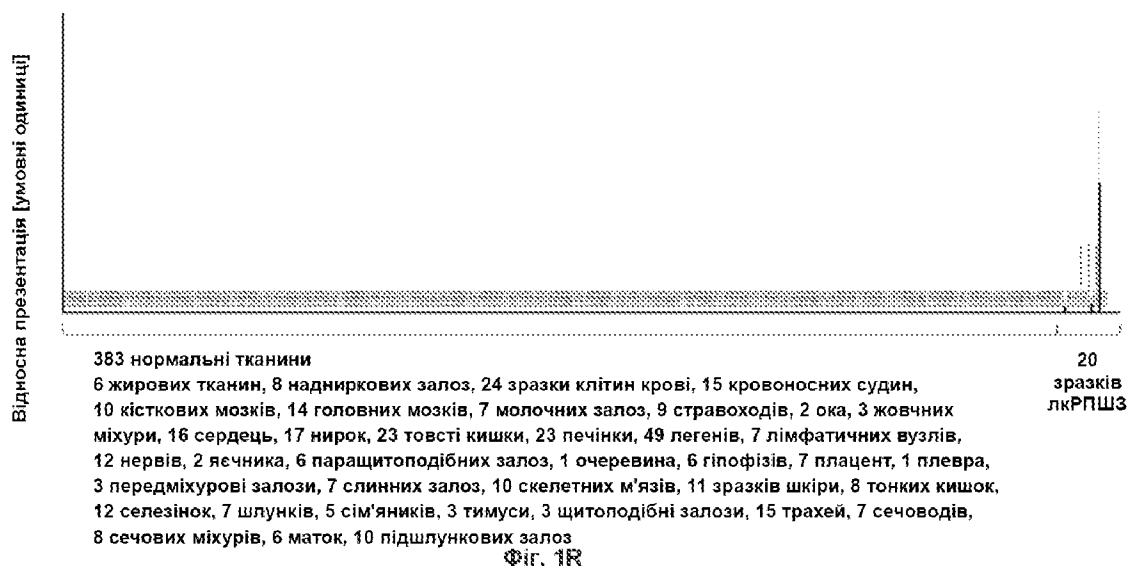
Пептид: ALVEENGIFEL (A*02)
Seq ID NO: 101



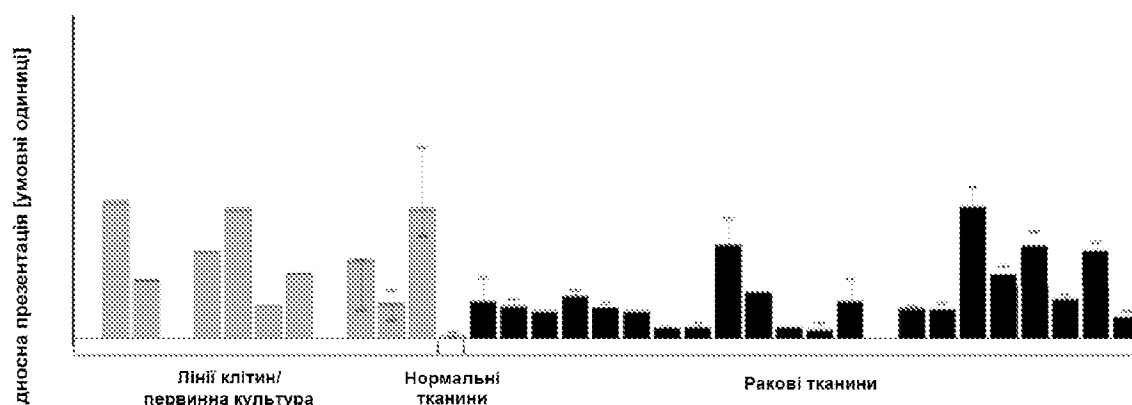
Пептид: LMMSEDRISL (A*02)
Seq ID NO: 113



Пептид: ALSDLALHFL (A*02)
Seq ID NO: 127



Пептид: ALLTGIISKA (A*02)
SEQ ID NO: 5

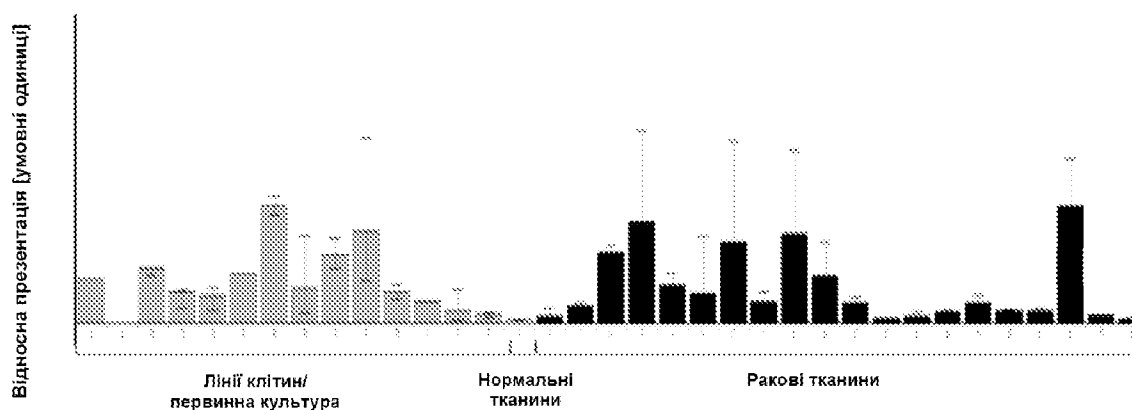


Пептид, виявлений на:

12 лініях ракових клітин, 1 нормальних тканинах (1 селезінка), 22 ракових тканинах (2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак голови та шиї, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак прямої кишки, 1 рак шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1S

Пептид: ALWHDAENQTVV (A*02)
SEQ ID NO: 19

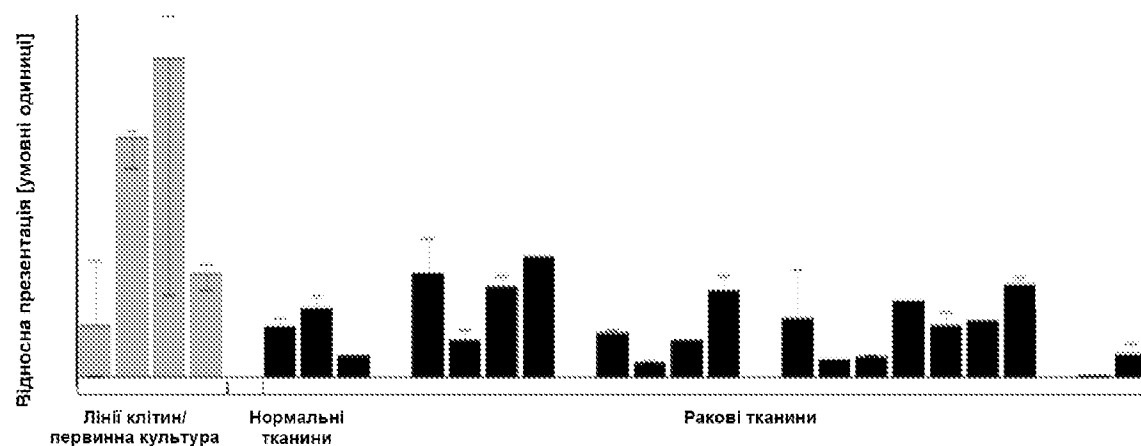


Пептид, виявлений на:

13 лініях ракових клітин, 1 первинній культурі, 1 нормальній тканині (1 селезінка), 20 ракових тканинах (1 рак жовчних протоків, 2 раки головного мозку, 1 рак молочної залози, 1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1T

Пептид: ILSTEIFGV (A*02)
SEQ ID NO: 22

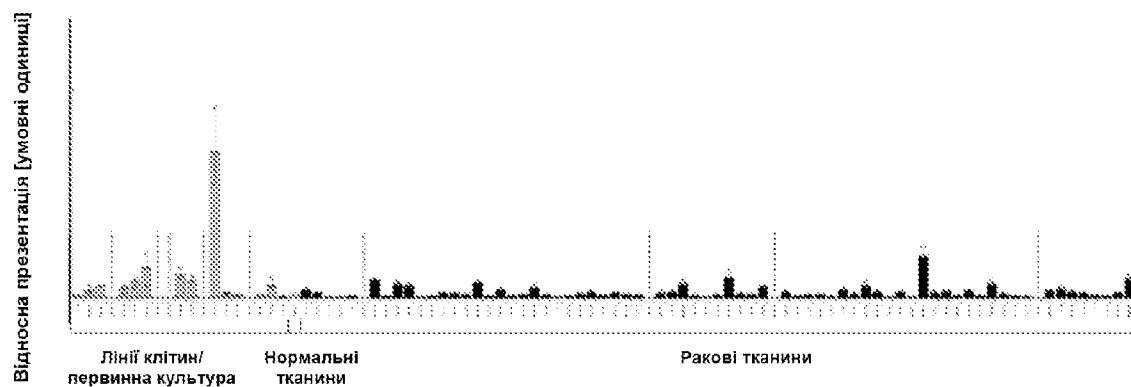


Пептид, виявлений на:

1 лінії ракових клітин, 3 первинних культурах, 1 нормальній тканині (1 лімфатичний вузол), 24 ракових тканинах (3 раки молочної залози, 1 рак жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 5 раків лейкоцитів, 6 раків легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак підшлункової залози, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка) (зліва направо)

Фіг. 1U

Пептид: FLNPDEVHAI (A*02)
SEQ ID NO: 37

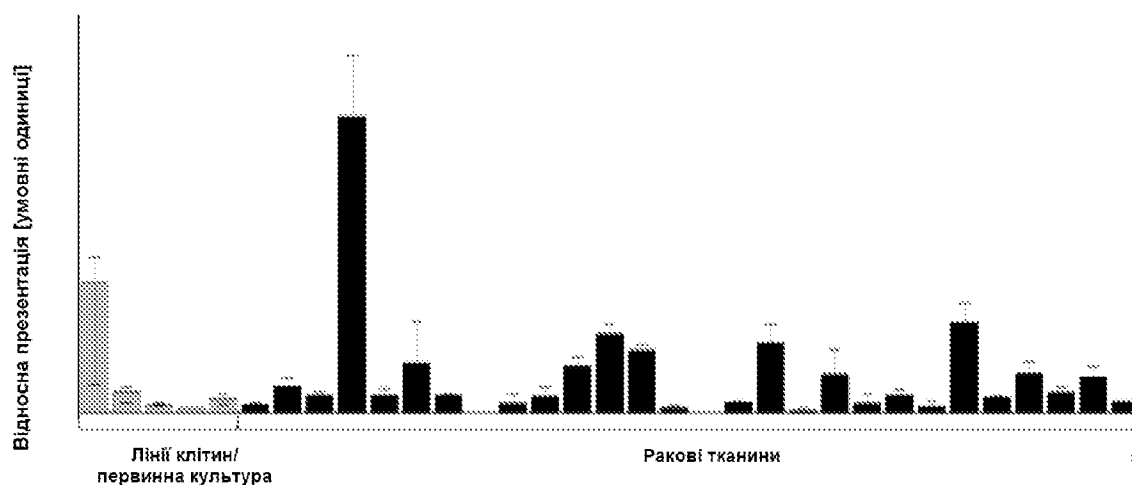


Пептид, виявлений на:

16 лініях ракових клітин, 3 первинних культурах, 1 нормальній тканині (1 трахея), 73 ракових тканинах (1 рак жовчних протоків, 2 раки головного мозку, 3 раки молочної залози, 4 раки товстої кишки, 2 раки стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 2 раки голови та шиї, 1 рак нирки, 5 раків печінки, 25 раків легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 7 раків яєчника, 1 рак передміхурової залози, 2 раки прямої кишки, 2 раки шкіри, 2 раки шлунка, 6 раків сечового міхура, 3 раки матки) (зліва направо)

Фіг. 1V

Пептид: TMVEHNYV (A*02)
SEQ ID NO: 46

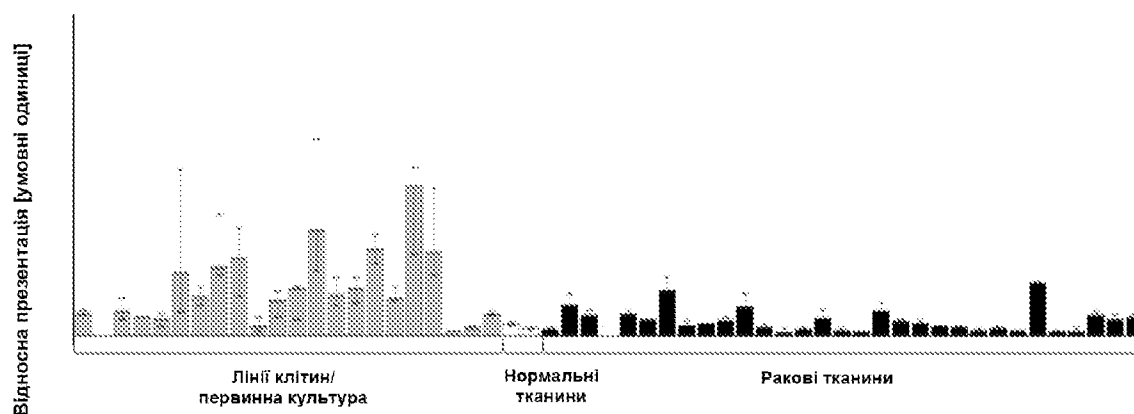


Пептид, виявлений на:

4 лініях ракових клітин, 1 первинній культурі, 28 ракових тканинах (1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 3 раки нирки, 9 раків легенів, 7 раків яєчника, 1 рак підшлункової залози, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1W

Пептид: RLSELGITQA (A*02)
SEQ ID NO: 57

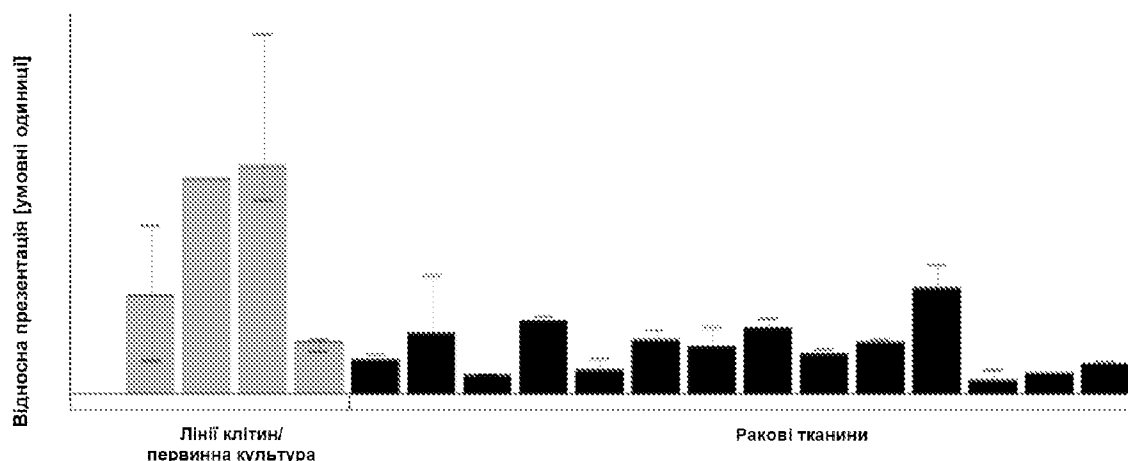


Пептид, виявлений на:

20 лініях ракових клітин, 2 первинних культурах, 2 нормальних тканинах (1 кістковий мозок, 1 плацента), 31 раковій тканині (1 рак головного мозку, 1 рак молочної залози, 2 раки стравоходу, 2 раки голови та шиї, 1 рак печінки, 8 раків легенів, 4 раків лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 4 раки яєчника, 4 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1X

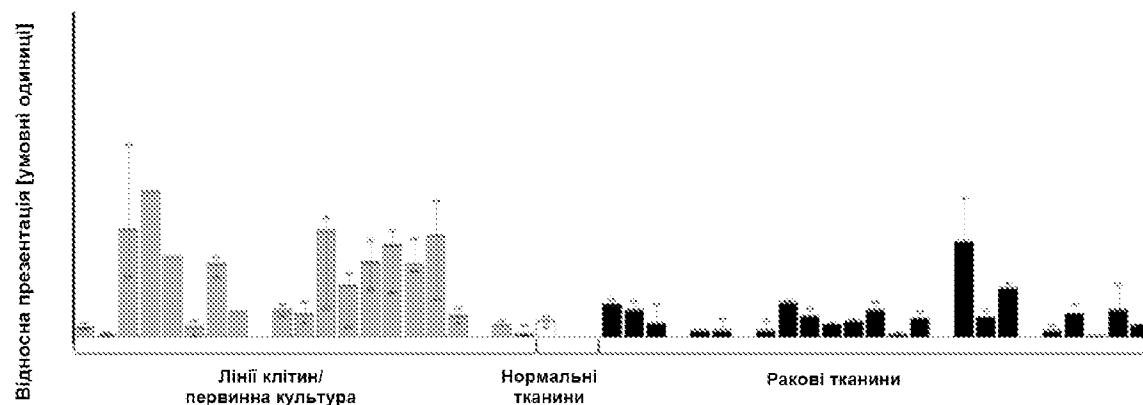
Пептид: VLFSGSLRL (A*02)
SEQ ID NO: 69



Пептид, виявлений на:
5 ліній ракових клітин, 14 ракових тканинах (2 раки молочної залози, 1 рак стравоходу, 1 рак жовчного міхура, 9 раків легенів, 1 рак яєчника) (зліва направо)

Dr. 14

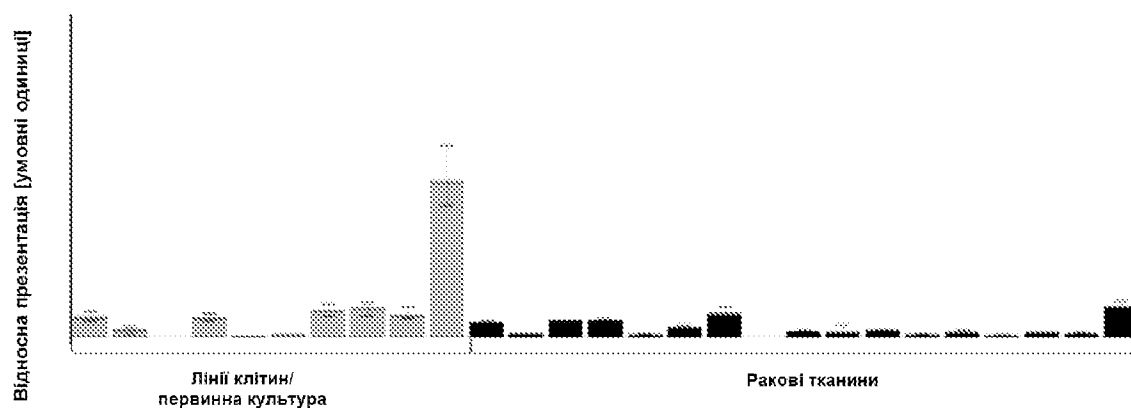
Пептид: KISTITPQI (A*02)
SEQ ID NO: 123



Пептид, виявлений на:
19 лініях ракових клітин, 2 первинних культурах, 3 нормальних тканинах (1 надниркова залоза, 1 печінка, 1 плацента), 25 ракових тканинах (2 раки головного мозку, 2 раки голови та шиї, 1 рак нирки, 1 рак лейкоцитів, 2 раки печінки, 7 раків легенів, 2 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 1 рак шкіри, 1 рак шлунка, 2 раки сечового міхура, 3 раки матки) (зліва направо)

Dir. 12

Пептид: ALYDVRTILL (A*02)
SEQ ID NO: 128

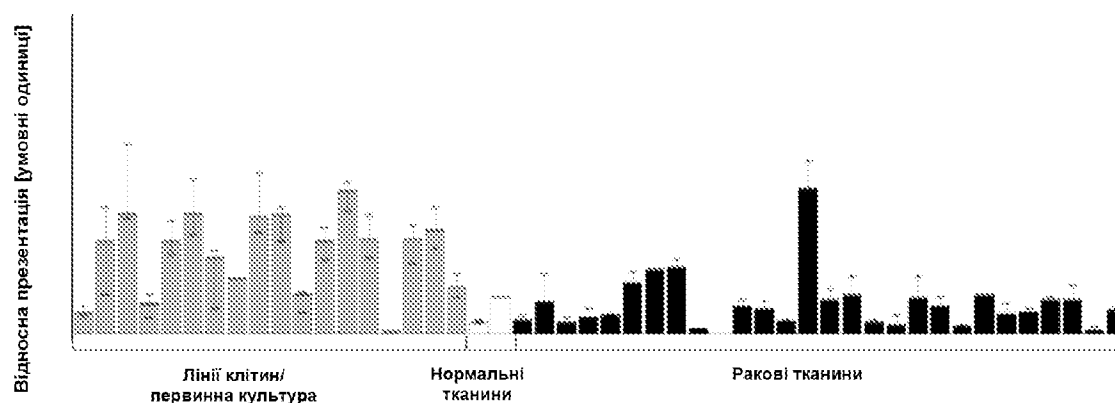


Пептид, виявлений на:

10 лініях ракових клітин, 17 ракових тканинах (2 раки молочної залози, 1 рак сліпої кишки, 2 раки товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 8 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 1 рак яєчника, 1 рак сечового міхура) (зліва направо)

Фіг. 1AA

Пептид: VLISGVVHEI (A*02)
SEQ ID NO: 146

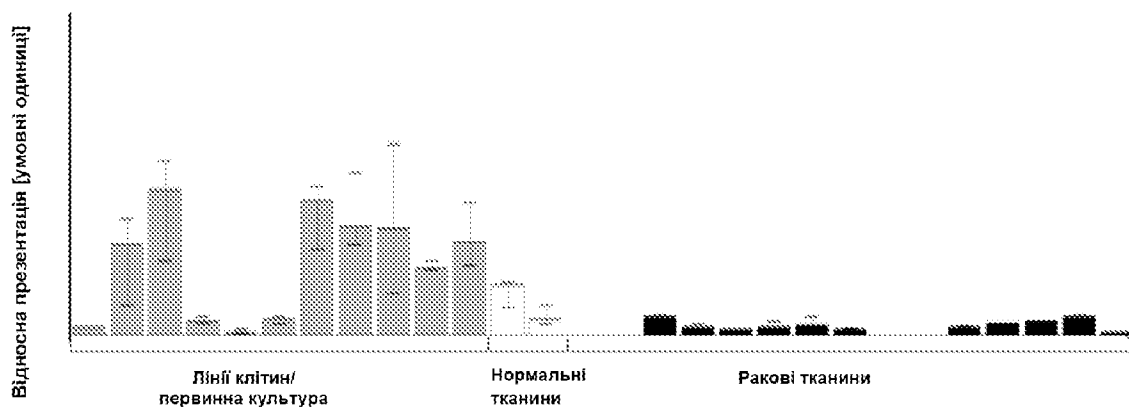


Пептид, виявлений на:

16 лініях ракових клітин, 2 первинних культурах, 2 нормальних тканинах (1 селезінка, 1 матка), 28 ракових тканинах (7 раків головного мозку, 1 рак молочної залози, 2 раки товстої кишки, 1 рак стравоходу, 1 рак нирки, 3 раки печінки, 5 раків легенів, 1 рак лімфатичних вузлів, 2 раки яєчника, 1 рак передміхурової залози, 3 раки шкіри, 1 рак матки) (зліва направо)

Фіг. 1AB

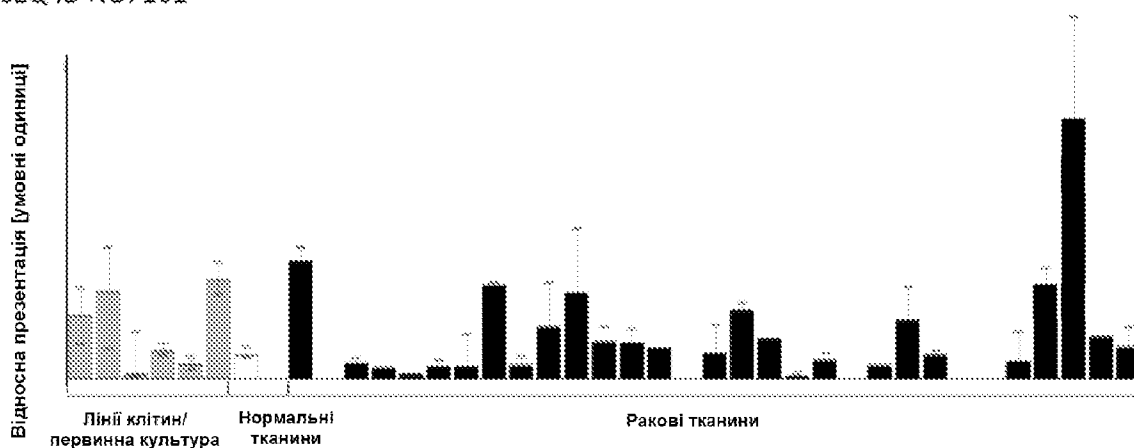
Пептид: KLADIQIEQL (A*02)
SEQ ID NO: 89



Пептид, виявлений на:
11 ліній ракових клітин, 2 нормальних тканинах (2 надниркові залози), 15 ракових тканинах (2 раки товстої кишки, 1 рак лейкоцитів, 4 раки легенів, 4 раки яєчника, 4 раки сечового міхура) (зліва направо)

Qir, 1AC

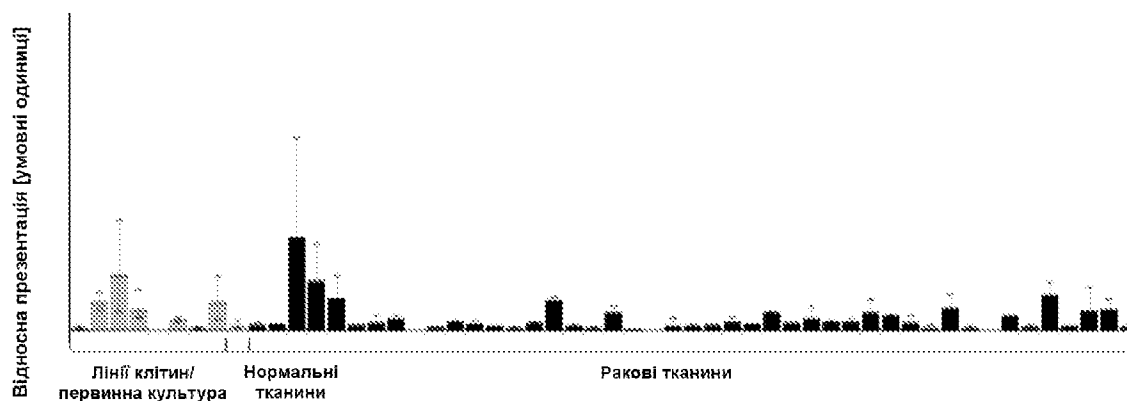
Пептид: ALVEENGIFEL (A*02)
SEQ ID NO: 101



Пептид, виявлений на:
3 лініях ракових клітин, 3 первинних культурах, 2 нормальних тканинах (2 товсті кишки), 31 раковій тканині (1 рак жовчних протоків, 2 раки молочної залози, 1 рак сліпої кишки, 1 рак товстої кишки, 2 раки стравоходу, 2 раки голови та ший, 1 рак печінки, 7 раків легенів, 6 раків яєчника, 3 раки передміхурової залози, 4 раки сечового міхура, 1 рак матки) (зліва направо)

Qir, 1AD

Пептид: LMMSEDRISL (A*02)
SEQ ID NO: 113

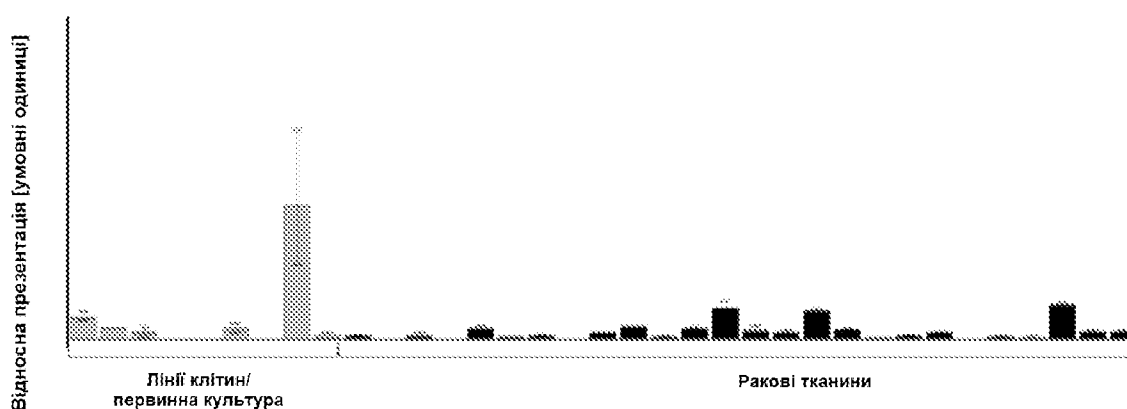


Пептид, виявлений на:

8 лініях ракових клітин, 1 нормальній тканині (1 око), 45 ракових тканинах (1 рак жовчних протоків, 5 раків головного мозку, 3 раки молочної залози, 1 рак товстої кишки, 2 раки стравоходу, 2 раки жовчного міхура, 1 рак голови та шиї, 1 рак печінки, 18 раків легенів, 3 раки лімфатичних вузлів, 1 рак підшлункової залози, 1 рак передміхурової залози, 1 рак прямої кишки, 2 раки шкіри, 2 раки сечового міхура, 1 раки матки) (зліва направо)

Фіг. 1AE

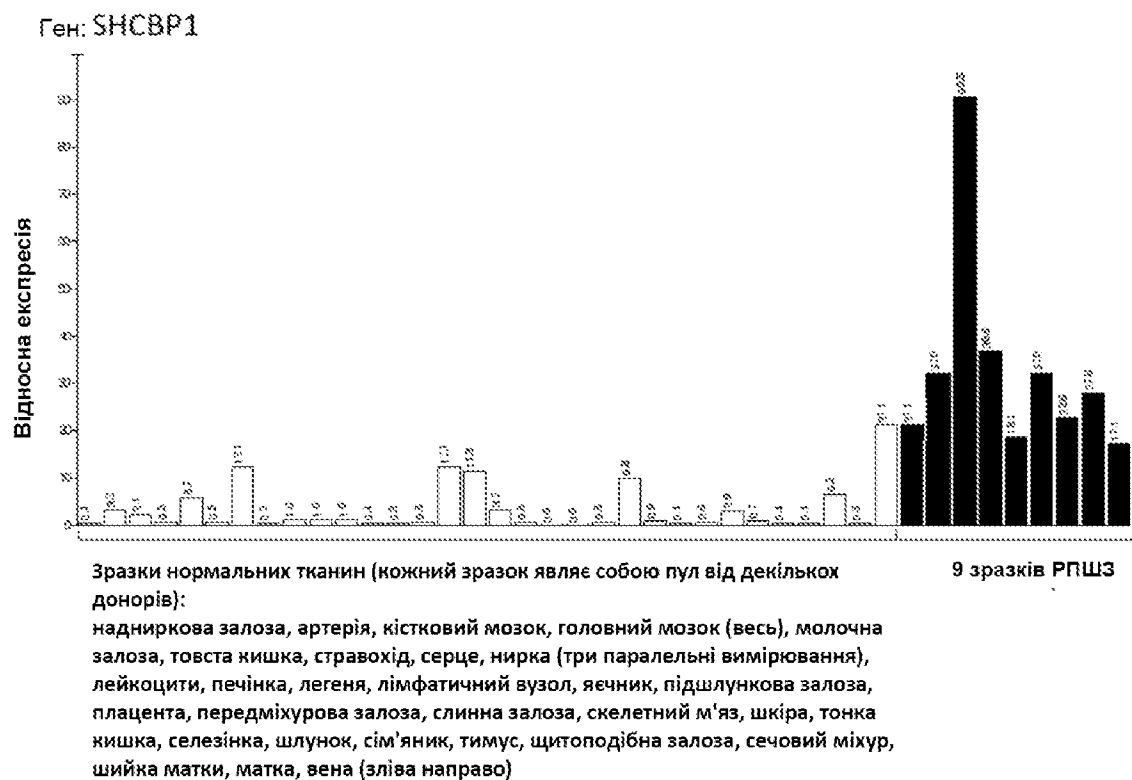
Пептид: ALSDLALHFL (A*02)
SEQ ID NO: 127



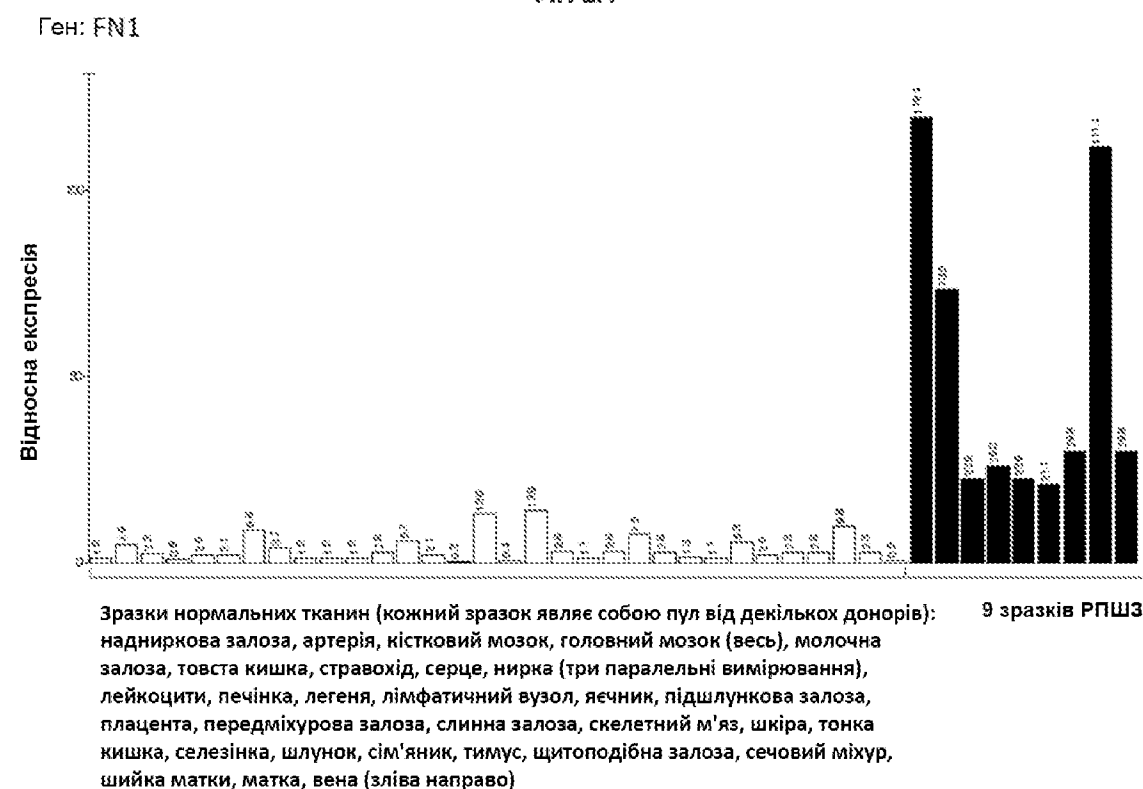
Пептид, виявлений на:

9 лініях ракових клітин, 26 ракових тканинах (1 рак кісткового мозку, 1 рак головного мозку, 2 раки молочної залози, 2 раки голови та шиї, 3 раки лейкоцитів, 1 рак печінки, 3 раки легенів, 4 раки лімфатичних вузлів, 1 рак мієлоїдних клітин, 1 рак яєчника, 3 раки шкіри, 4 раки сечового міхура)

Фіг. 1AF

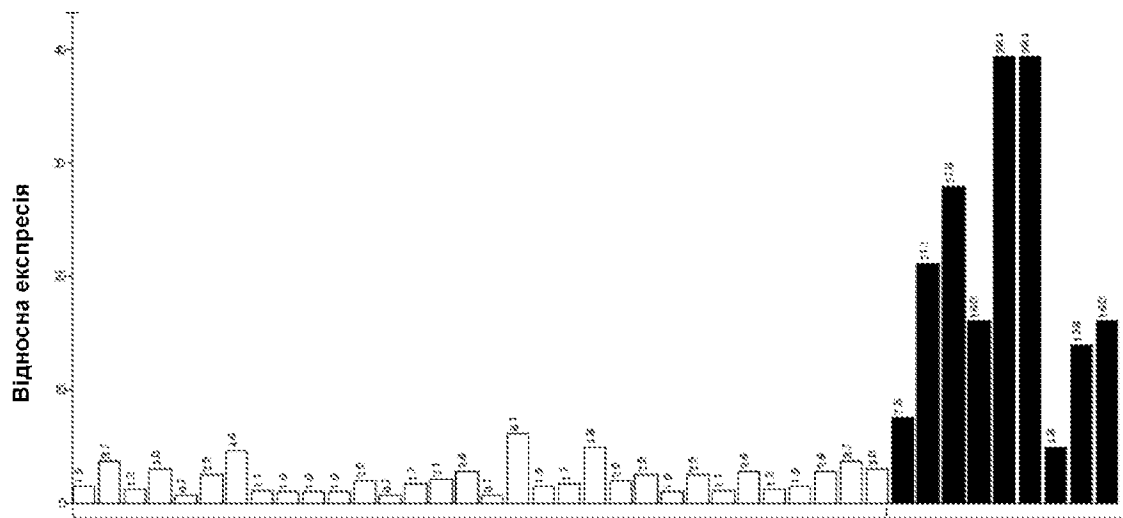


Фіг. 2А



Фіг. 2Б

Ген: PLEC

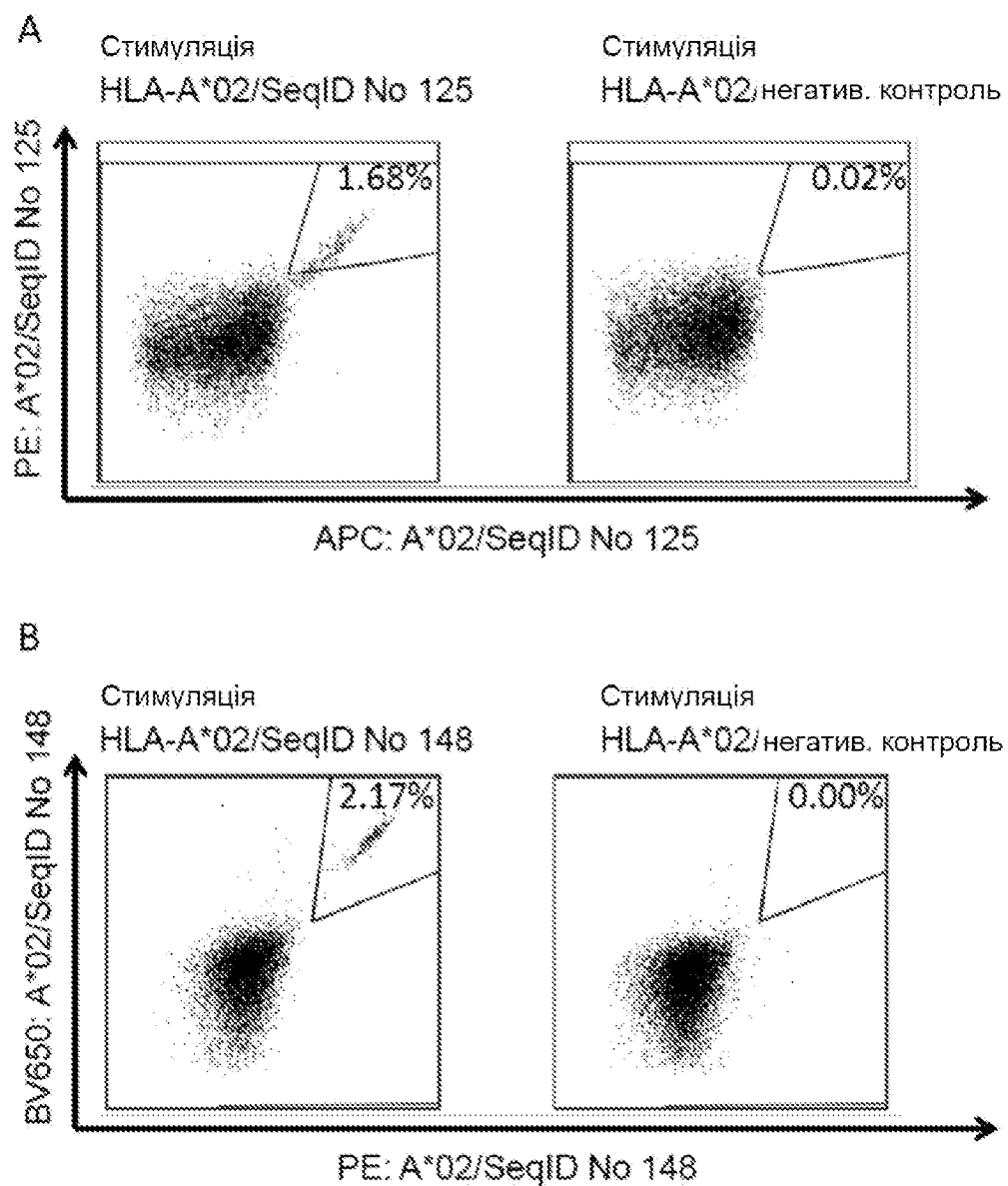


Зразки нормальних тканин (кожний зразок являє собою пул від декількох донорів):

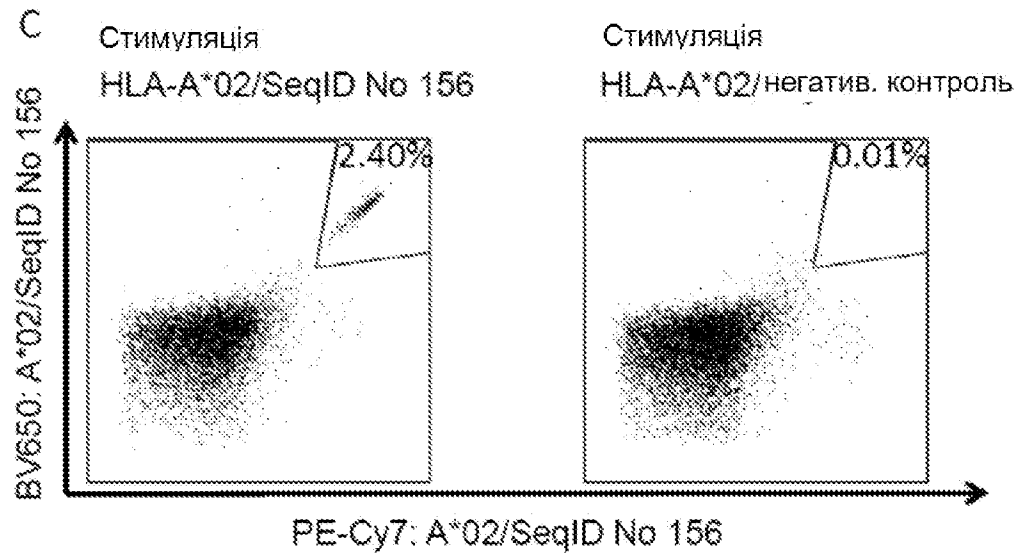
надниркова залоза, артерія, кістковий мозок, головний мозок (весь), молочна залоза, товста кишка, стравохід, серце, нирка (три паралельні вимірювання), лейкоцити, печінка, легеня, лімфатичний вузол, яєчник, підшлункова залоза, плацента, передміхурова залоза, слинна залоза, скелетний м'яз, шкіра, тонка кишка, селезінка, шлунок, сім'яник, тимус, щитоподібна залоза, сечовий міхур, шийка матки, матка, вена (зліва направо)

9 зразків РПШЗ

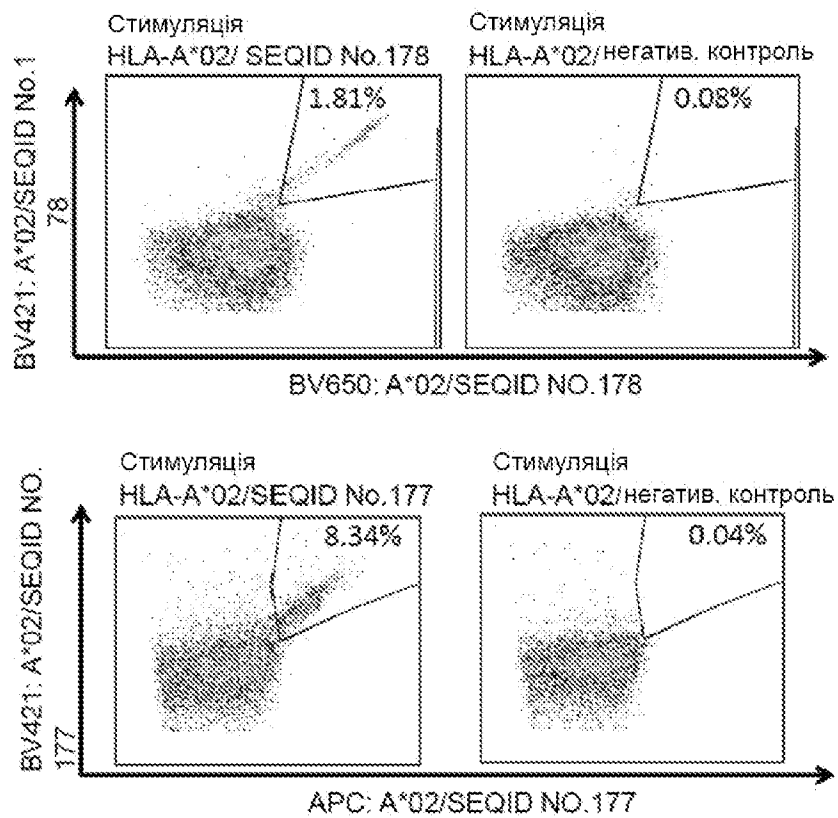
Фіг. 2С



Фиг. 3



D



Фіг. 3 (продовження)