

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036517

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.11.18

(21) Номер заявки

201690868

(22) Дата подачи заявки

2014.11.03

(51) Int. Cl. C07K 14/47 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

(54) ПЕПТИД, КОТОРЫЙ СВЯЗЫВАЕТСЯ С МОЛЕКУЛОЙ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ ЧЕЛОВЕКА I КЛАССА; АНТИТЕЛО; НУКЛЕИНОВАЯ КИСЛОТА; ВЕКТОР ЭКСПРЕССИИ; АКТИВИРОВАННЫЙ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ Т-ЛИМФОЦИТ; КЛЕТКА-ХОЗЯИН И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 1319446.9; 61/899,680

(56) WO-A1-0206338

(32) 2013.11.04

WO-A2-2006091734

(33) GB; US

EP-A1-2111867

(43) 2016.08.31

WO-A1-2011128448

(86) PCT/EP2014/073588

WO-A2-2010037514

(87) WO 2015/063302 2015.05.07

WO-A2-2009015842

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

WO-A1-0066734

ИММАТИКС БАЙОТЕКНОЛОДЖИЗ
ГМБХ (DE)

WO-A2-03016475

(72) Изобретатель:

Вайншенк Тони, Фритше Йенс,
Вальтер Штеффен, Хильф Норберт,
Шор Оливер, Сингх Харпреет,
Куттруфф-Кокви Сабрина, Сонг
Колетт (DE)

(74) Представитель:

Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Гизатуллина
Е.М., Глухарёва А.О., Дементьев
В.Н., Карпенко О.Ю., Клюкин В.А.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.
(RU)

036517
B1

B1

036517

(57) Настоящее изобретение относится к пептиду, который связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека I класса, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична SEQ ID NO: 28; или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный пептид имеет общую длину от 9 до 30 аминокислот. Изобретение также относится к активированному цитотоксическому Т-лимфоциту и способу его получения, антителу, Т-клеточному рецептору, нуклеиновым кислотам, вектору экспрессии, клетке-хозяину, фармацевтической композиции и набору для лечения рака.

Настоящее изобретение относится к пептидам, нуклеиновым кислотам и клеткам для применения в иммунотерапевтических методах. В частности, настоящее изобретение относится к иммунотерапии рака. Настоящее изобретение относится далее к опухолеассоциированным цитотоксическим пептидным эпипотапам Т-клеток (ЦТЛ), в отдельности или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, которые служат в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцинных композиций, стимулирующих противоопухолевые иммунные ответы. Настоящее изобретение относится к специфическим пептидным последовательностям и их вариантам, образованным из молекул HLA I и II классов человеческих опухолевых клеток, которые могут быть использованы в вакцинных композициях для вызывания противоопухолевых иммунных ответов, а также к способу получения оптимальных вакцин для лиц, нуждающихся в них.

Уровень техники

Глиомы являются опухолями головного мозга, возникающими из глиальных клеток нервной системы. Глиальные клетки, называемые обычно нейроглия или просто глия, являются ненейрональными клетками, которые обеспечивают поддержку и питание, поддерживают гомеостаз, формируют миелин и участвуют в передаче сигналов в нервной системе. Две наиболее важные подгруппы глиом - это астроцитомы и олигодендроглиомы, называемые в соответствии с видами нормальных глиальных клеток, из которых они образуются (астроциты или олигодендроциты, соответственно). Относящаяся к подгруппе астроцитом, мультиформная глиобластома (называемая далее глиобластомой) является наиболее распространенной злокачественной опухолью головного мозга взрослых людей и на ее счет приходится прибл. 40% всех злокачественных опухолей головного мозга и прибл. 50% глиом. Она агрессивно поражает центральную нервную систему и имеет наивысший уровень злокачественности (степень IV) среди всех глиом. Хотя наблюдается постоянный прогресс в их лечении благодаря усовершенствованию нейровизуализации, микрохирургии, различным возможностям лечения, таким как Темозоломид или облучение, глиобластомы остаются неизлечимыми. Процент летальных исходов при этой опухоли головного мозга очень высок: средняя ожидаемая продолжительность жизни после постановки первого диагноза составляет 9-12 месяцев. 5-летняя выживаемость в течение периода наблюдения с 1986 по 1990 составила 8,0%. На данный момент пятилетняя выживаемость после агрессивной терапии, включая полную резекцию опухоли, все еще ниже 10%. Соответственно, существует высокая потребность медицины в альтернативном и эффективном методе лечения.

Опухолевые клетки глиобластомы являются наиболее недифференцированными среди опухолей головного мозга, так что опухолевые клетки имеют высокий потенциал для миграции и пролиферации и являются высоконивязивными, приводя к крайне неблагоприятному прогнозу. Глиобластомы приводят к смерти из-за быстрого, агрессивного и инфильтрирующего роста в головном мозге. Паттерны инфильтрирующего роста являются причиной нерезектабельности этих опухолей. Глиобластомы также относительно резистентны к облучению и химиотерапии, и поэтому высок процент рецидивов после лечения. Кроме того, иммунный ответ на неопластические клетки довольно неэффективен для полного устранения всех неопластических клеток после резекции и лучевой терапии.

Глиобластома подразделяется на первичную глиобластому (de novo) и вторичную глиобластому в зависимости от различий в генном механизме во время злокачественной трансформации недифференцированных астроцитов или глиальных клеток-предшественников. Вторичная глиобластома возникает в более молодом возрасте, до 45 лет. В течение 4-5 лет в среднем вторичная глиобластома развивается из астроцитомы низкой степени злокачественности, проходя стадию недифференцированной астроцитомы. Первичная глиобластома, напротив, возникает в более пожилом возрасте, в среднем это 55 лет. В целом, первичная глиобластома возникает как молниеносная глиобластома, характеризуясь прогрессированием опухоли в течение 3 месяцев, начиная с состояния без клинических или патологических отклонений (Pathology and Genetics of the Nervous Systems. 29-39 (IARC Press, Lyon, France, 2000)).

Глиобластома мигрирует вдоль миелинизированных нервов и широко распространяется по центральной нервной системе. В большинстве случаев хирургическое вмешательство приводит лишь к ограниченно устойчивому терапевтическому эффекту. Злокачественные клетки глиомы ускользают от обнаружения иммунной системой хозяина за счет выработки иммуноподавляющих веществ, которые препятствуют пролиферации Т-клеток и выработке иммуностимулирующего цитокина ИЛ-2.

Внутричерепные новообразования могут возникнуть из любых структур или видов клеток, присутствующих в ЦНС, включая головной мозг, мягкие мозговые оболочки, мозговой придаток, череп и даже остаточную эмбриональную ткань. Общая ежегодная частота заболеваемости первичными опухолями головного мозга в Соединенных Штатах составляет 14 случаев на 100 000. Наиболее распространенные первичные опухоли головного мозга - менингиомы, составляющие 27% всех первичных опухолей головного мозга, и глиобластомы, составляющие 23% всех первичных опухолей головного мозга (причем на счет глиобластомы приходятся 40% всех случаев злокачественных опухолей головного мозга взрослого населения). Многие из этих опухолей агрессивны и имеют высокую степень злокачественности. Первичные опухоли головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей и второй по частоте причиной смерти от рака после лейкемии у детей.

Поиск методов эффективного лечения пациентов с глиобластомами продолжается и сейчас. Была

изучена иммунотерапия или лечение посредством стимуляции иммунной системы, в целях борьбы с данными неопластическими клетками.

В Великобритании сейчас проводится клиническое исследование препарата IMA950, мультипептидной вакцины, компанией *immatics biotechnologies* (Тюбинген, Германия). Пептиды этой вакцины являются исключительно пептидами, которые связываются с HLA-A*02.

До сих пор существует потребность в новом, эффективном и безопасном способе лечения глиобластомы и медуллобластомы, а также других видов опухолей, демонстрирующих избыточную экспрессию белков по настоящему изобретению, который улучшал бы самочувствие пациентов с другими аллелями HLA или комбинациями аллелей без применения химиотерапевтических средств или других веществ, которые могут вызывать серьезные побочные эффекты.

Сущность изобретения

Согласно одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к пептиду, который связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I класса, включающему аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична SEQ ID NO: 28; или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный пептид имеет общую длину от 9 до 30 аминокислот.

В частном варианте воплощения изобретения пептид состоит из SEQ ID NO: 28.

В еще одном частном варианте воплощения пептид по изобретению включает непептидные связи.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к способу получения активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vitro*, включающему контактирование ЦТЛ *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами МНС человека I класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигепрезентирующей клетки или искусственной конструкции, имитирующей антигепрезентирующую клетку, в течение периода времени, достаточного для активации указанных ЦТЛ антиген-специфическим образом, где указанный антиген является пептидом по изобретению.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к активированному цитотоксическому Т-лимфоциту (ЦТЛ), полученному вышеуказанным способом, который селективно распознает клетку, аберрантноэкспрессирующую полипептид, включающий аминокислотную последовательность согласно изобретению.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к антителу, которое специфически распознает пептид по изобретению.

В частном варианте воплощения изобретения антитело специфически распознает вышеуказанный пептид, связанный с молекулой МНС человека I класса.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к Т-клеточному рецептору, реагирующему с пептидом по изобретению.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей пептид по изобретению. Изобретение также относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей вышеуказанный Т-клеточный рецептор. Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к вектору экспрессии, экспрессирующему нуклеиновую кислоту по изобретению. Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии по изобретению. В частном варианте воплощения изобретения клетка-хозяин является антигепрезентирующей клеткой или дендритной клеткой.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака, содержащей эффективное количество активного ингредиента, выбранного из пептида, активированного цитотоксического Т-лимфоцита, антитела, Т-клеточного рецептора, нуклеиновой кислоты, вектора экспрессии, либо клетки по изобретению; и фармацевтически приемлемый носитель. В частном варианте воплощения изобретения фармацевтическая композиция предназначена для лечения рака, такого как: астроцитома, пилоидная астроцитома, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, олигодендроглиомы, эпендимома, мультиформная глиобластома, смешанные глиомы, олигоастроцитомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома, тератома, ганглиоглиомы, ганглиоцитома, центральная ганглиоцитома, примитивные нейроэктодермальные опухоли PNET (медуллобластома, медуллоэпителиома, нейробластома, ретинобластома, эпендимобластома), опухоли паренхимы шишковидной железы (пинеоцитома, пинеобластома), опухоли, развивающиеся из эпендимных клеток, опухоли хориоидного сплетения, нейроэпителиальные опухоли неопределенного происхождения (глиоматоз головного мозга, астробластома), глиобластома, опухоль предстательной железы, рак молочной железы, рак пищевода, колоректальный рак, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, рак легких, рак ЦНС, рак яичника, меланома, рак поджелудочной железы, плоскоклеточная карцинома, лейкемия или медуллобластома, опухоли толстого кишечника, прямой кишки, желудка, почек, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и другие опухоли, проявляющие избыточную экспрессию белка, включающего SEQ ID NO: 28.

Согласно еще одному варианту осуществления, настоящее изобретение относится к набору для лечения рака, содержащему: (а) контейнер, включающий фармацевтическую композицию, содержащую

пептид, активированный цитотоксический Т-лимфоцит, антитело, нуклеиновую кислоту, вектор экспрессии, либо клетку по изобретению, в виде раствора или в лиофилизированной форме; и (б) второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава. В частном варианте воплощения изобретения набор дополнительно содержит по меньшей мере один пептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 1-27, 29-131. В еще одном частном варианте воплощения изобретения набор дополнительно содержит инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению и применению лиофилизированного состава.

Подробное описание изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к пептиду, включающему аминокислотную последовательность, выбранную из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, или его варианту, который по меньшей мере на 90% гомологичен последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, где указанный вариант индуцирует перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом; или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный пептид не является полипептидом полной длины.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду по настоящему изобретению, включающему последовательность, которая выбрана из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129 или его варианту, который по меньшей мере на 90% гомологичен последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71, и с SEQ ID NO: 74 по 129, где указанный пептид или его вариант имеет общую длину от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30 и, наиболее предпочтительно, от 8 до 14 аминокислот.

В последующих таблицах представлены пептиды в соответствии с настоящим изобретением, соответствующие им SEQ ID NO: и потенциальные исходные белки для данных пептидов. Все пептиды, представленные в табл. 1а, 1б и 1с, связываются с аллелем HLA A*02, пептиды из табл. 1д и 1е связываются с аллелями HLA-DR.

Пептиды, связанные с молекулами МНС II класса, в табл. 1д и 1е в частности пригодны для лечения тех видов раковых заболеваний, при которых избыточно экспрессируются и/или презентируются полипептиды BCAN, BIRC5 и/или PTPRZ1.

Таблица 1а: Пептиды настоящего изобретения

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
1	CSRP2-001	RLGIKPESV	CSRP2
2	SLC10A4-001	ALAFKLDEV	SLC10A4
3	ELOVL2-001	YLPTFFLTV	ELOVL2
4	MTSS1L -001	GLPSGAPPGV	MTSS1L
5	PTP-013	MWEHNVEV	PTPRZ1
6	KIF1A-001	LLWGNAIFL	KIF1A
7	PCDHGC5-001	GLDPSSGAIHV	PCDHGC5
8	GRIK3-001	LLYDAVHIV	GRIK3
9	SEZ6L-001	LLLGPAAA	SEZ6L
10	ANKRD40-001	ALGDIREV	ANKRD40
11	NLGN4Y-001	SLDTLMTYV	NLGN4Y
12	KCN-002	ALSVRISNV	KCNJ10
13	BCA-003	FLWSDGVPL	BCAN
14	MAGI2-001	AVAPGPWKV	MAGI2
15	PTP-012	FLLPDTDGLTAL	PTPRZ1
16	SCARA3-001	SLGLFLAQV	SCARA3
17	GRI-002	VLIQDVPTL	GRIA4
18	CLU-001	KLFDSDPITVTV	CLU
19	CERS1-001	FLHDISDVQL	CERS1
20	SLC10A4-002	RVADYIVKV	SLC10A4
21	GPR98-001	ALFNKGGSVFL	GPR98
22	GYG2-001	KVFDEVIEV	GYG2
23	CPT1C-001	GLMEKIKEL	CPT1C
24	SLC35E1-002	GMMTAILGV	SLC35E1
25	PTP-002	FLYKVILSL	PTPRZ1
26	PTP-001	ALTTLMHQL	PTPRZ1
27	ASIC4-001	EILDYIYEV	ASIC4
28	COL20-001	FLVDGSWSI	COL20A1
29	EGFR-008	YQDPHSTAV	EGFR
30	JAK-001	KLTDIQIEL	JAKMIP2/JAKMIP3
31	WLS-002	TMMSRPPVL	WLS/MIER1
32	IRS-001	RVAS*PTSGV	IRS2
33	NAT8L-001	SLAERLFFQV	NAT8L
34	TNC-001	AMTQLLAGV	TNC
35	MAP1B-002	GLSEFTEYL	MAP1B
36	NCAN-001	VLCGPPPAV	NCAN
37	ADORA3-001	ALADIAVGV	ADORA3
38	NPAS3-001	LLYTGDLEAL	NPAS3
39	NLGN4X-002	GLLDQIQAL	NLGN4Y/NLGN3/N LGN4X/NLGN2
40	GRI-001	NILEQIVSV	GRIA4
41	DPP3-001	FLYNEALYSL	DPP3/BBS1

S* = факультативно фосфорилированный серин

Таблица 1б: Дополнительные пептиды настоящего изобретения

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
42	USP11-001	MLFGHPLLVS	USP11
43	EIF4E-001	RLISKFD	EIF4E
44	PLEKHA4-001	LLQDRLVS	PLEKHA4
45	CCT-001	TLLAAEFLKQV	CCT7
46	NOC4-001	LTAPPEALLMV	NOC4L
47	MAP1B-001	FLDSKFYLL	MAP1B
48	CHCHD2-005	KLCEGFNEV	CHCHD2
49	SOX-001	KLADQYPHL	SOX8/ SOX9/ SOX10

Таблица 1с: Дополнительные пептиды, избыточно экспрессируемые при глиобластоме

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
50	PTP-005	KVFAGIPTV	PTPRZ1
51	BCA-002	ALWAWPSEL	BCAN
52	CDK4-001	TLWYRAPEV	CDK4/CDK6
53	MAGEF1-001	ILFPDIHARA	MAGEF1
54	PTP-003	AIIDGVESV	PTPRZ1
55	NLGN4X-001	NLDLMLTYV	NLGN4X
56	VPS13B-001	SLWGGDVVL	VPS13B
57	NRCAM-001	GLWHHHQTEV	NRCAM
58	RAD54B-001	SLYKGLLSV	RAD54B
59	FABP7-001	LTFGDVVAV	FABP7
60	CSP-001	TMLARLASA	CSPG4
61	ORMDL1-002	TLTNIIHNL	ORMDL1
62	TACC3-001	KLVEFDLGA	TACC3
63	DCA-001	KLGDFGLATVV	DCLK2
64	PCNXL3-001	GVLENIFGV	PCNXL3
65	DPYSL4-001	NLLAEIHGV	DPYSL4
66	IGF2BP3-001	KIQEILTQV	IGF2BP3
67	DROSHA-001	AVVEFLTSV	DROSHA
68	ABCA13-001	ILFEINPKL	ABCA13
69	CCNB1-002	ILIDWLVQV	CCNB1
70	CNOT1-002	SLADFMQEV	CNOT1

Таблица 1д: Пептиды МНС II класса настоящего изобретения

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
71	BCA-005	VKVNEAYRFRVALPA YPA	BCAN

Таблица 1е: Дополнительные пептиды, связанные с молекулами МНС II класса

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
72	BIR-002	TLGEFLKLDRERAKN	BIRC5
73	PTP-010	EIGWSYTGALNQKN	PTPRZ1

В табл. 2а и б описаны пептиды в соответствии с настоящим изобретением, соответствующие им SEQ ID NO: и исходные белки, из которых могут быть образованы данные пептиды. Все пептиды в табл. 2 связываются с аллелями HLA A*24.

Таблица 2а: Дополнительные пептиды настоящего изобретения

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
74	TMEM255A-001	YYPGVILGF	TMEM255A
75	ST8SIA5-001	VYYFHPQYL	ST8SIA5
76	FAM120C-001	MYPYIYHVL	FAM120C
77	GRIK3-002	YYHFIFTTL	GRIK3
78	PTP-014	YYTVRNFTL	PTPRZ1
79	PTP-019	NYTSLLVTW ⁻⁴	PTPRZ1
80	FABP7-002	EYMKALGVGF	FABP7
81	ZNF3-001	KYNDFGNSF	ZNF3
82	DOCK7-002	LYIYPQSLNF	DOCK7
83	LOC72839-001	IFTYIHLQL	LOC728392
84	PJA2-001	RYQESLGNTVF	PJA2
85	HEATR1-001	KYNEFSVSL	HEATR1
86	GPM-002	TYNYAVLKF	GPM6B
87	CRB1-001	SYFENVHGF	CRB1
88	PTP-016	VYDTMIEKF	PTPRZ1
89	PTP-015	QYVFIHDTL	PTPRZ1
90	PTP-018	NYTSLLVTW	PTPRZ1
91	OLIG2-001	IYGGHHAGF	OLIG2
92	VCAN-003	TYVDSSHTI	VCAN
93	SMOX-001	VYNLTQEFFF	SMOX
94	EXOC7-001	YYQIRSSQL	EXOC7
95	LZTS1-001	RYSDGLLRF	LZTS1
96	FADS2-003	QYQIIMTMI	FADS2
97	TMEM231-001	TYIPPLLVAF	TMEM231
98	ASCL1-001	EYIRALQQL	ASCL1
99	UNKN-003	TYIJKSVEF	TXN2

100	NKA-001	QWAPILANF	NKAIN1/NKAIN2/N KAIN4
101	PCD-002	RYGPQFTL	PCDHG-Family
102	ARHGAP21-001	RYIPLIVDI	ARHGAP21
103	PNMA2-001	AYVLRLETL	PNMA2
104	FADS2-002	PYNHQHEYF	FADS2
105	APC-001	VLPDADTLLHF	APC
106	WASL-001	FYGPQVNNI	WASL/ASB15
107	SLC-002	KYFSFPGEL	SLC1A3/SLC1A6
108	TENM4-001	AYSDGHFLF	TENM4
109	ZNF749-001	RYLPSSVFL	ZNF749
110	EFCAB7-001	VYLTIKPLNL	EFCAB7
111	DOCK7-003	PYLDKFFAL	DOCK7
112	BMP7-001	VYQVLQEHL	BMP7
113	ITGA7-001	AFSPDSHYLLF	ITGA7
114	RPL-001	NYNDRYDEI	RPL7A
115	HS2-001	KYNLINEYF	HS2ST1
116	VIM-002	NYQDTIGRL	VIM
117	IFT17-001	AYLIDIKTI	IFT172
118	GAB-001	AYPRLSLSF	GABRB1/ GABRB3
119	CDCA7L-001	KFAEEFYSF	CDCA7L
120	SCARA3-002	YYLDKSVSI	SCARA3
121	SSR1-001	NYKDLNGNVF	SSR1
122	NR0B1-001	AYLKGTVLF	NR0B1
123	LNX1-001	NYIDNVGNLHF	LNX1
124	EP4-001	PFAKPLPTF	EP400
125	KIF1B-001	VYLKEANAI	KIF1B
126	RHOBTB3-001	KYFGGVLEYF	RHOBTB3
127	KIF7-001	KYFDKVVTL	KIF7
128	KIF1B-002	VYNDIGKEMLL	KIF1B
129	MAPK6-001	TYTSYLDKF	MAPK6

Пептид в соответствии с SEQ ID NO: 101 может быть получен из любого из следующих белков: PCDHGA12, PCDHGC3, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA, PCDHGB4 или PCDHGA8. Пептид в соответствии с SEQ ID NO: 109 представляет собой продукт сдвига рамки считываивания EVPSKQCVS; хромосома 19, рамка 2+: 57954686-57954712. W⁺⁴: Кинуренин ((S)-2-амино-4-(2-аминофенил)-4-оксо-бутановая кислота). Пептид с последовательностью SEQ ID NO: 99 является частью первого интрана TXN2 (на основе совпадения по базе данных маркерных экспрессируемых последовательностей (EST), BG169743.1).

Таблица 2b: Дополнительные пептиды, избыточно экспрессируемые при глиобластоме

SEQ ID NO:	Код пептида	Последовательность	Исходный белок (белки)
130	ASPM-002	SYNPLWLRI	ASPM
131	SMC4-001	HYKPTPLYF	SMC4

Таблица 2c: Дополнительные показания к применению (например, подлежащие лечению раковые заболевания) на основании пептидов в соответствии с изобретением, избыточно экспрессируемых и/или презентируемых при данных показаниях

Ид. № посл-ти	Последовательность	Код пептида	Дополнительное(ые) показание(я)
1	RLGIKPESV	CSRP2-001	Печень, предстательная железа
2		SLC10A4-001	Легкие
3	YLPTFFLTV	ELOVL2-001	Почки, печень
4	GLPSGAPPGV	MTSS1L-001	Почки, печень
8	LLYDAVHIV	GRIK3-001	Лейкемия
9	LLLGSPIAA	SEZ6L-001	Поджелудочная железа
10	ALGDIREV	ANKRD40-001	Почки, толстый кишечник, прямая кишка, печень
11		NLGN4Y-001	Толстый кишечник, прямая кишка, предстательная железа, лейкемия
12	ALSVRISNV	KCN-002	Почки, печень, поджелудочная железа
14	AVAPGPWKV	MAGI2-001	Печень
18		KLFDSDPITV	Печень
	TV	CLU-001	Печень

24	GMMTAILGV	SLC35E1-002	Печень
29	YQDPHSTAV	EGFR-008	Почки, печень
30	KLTDIQIEL	JAK-001	Предстательная железа
32	RVASPTSGV	IRS-001	Печень
34	AMTQLLAGV	TNC-001	Легкие, толстый кишечник, прямая кишка
35	GLSEFTEYL	MAP1B-002	Почки, предстательная железа
37	ALADIAVGV	ADORA3-001	Легкие, почки, поджелудочная железа, предстательная железа
40	NILEQIVSV	GRI-001	Почки
42	MLFGHPLLVSV	USP11-001	Легкие, почки, печень, поджелудочная железа, предстательная железа
43	RLISKFDTV	EIF4E-001	Легкие, толстый кишечник, прямая кишка, печень, предстательная железа
44	LLQDRLVSV	PLEKHA4-001	Толстый кишечник, прямая кишка, печень
45	TLLAAEFLKQV	CCT-001	Легкие, печень
46	LTAPPEALLMV	NOC4-001	Легкие, почки, толстый кишечник, прямая кишка, печень, поджелудочная железа
47	FLDSKFYLL	MAP1B-001	Почки, печень, предстательная железа
48	KLCEGFNEV	CHCHD2-005	Толстый кишечник, прямая кишка, печень
52	TLWYRAPEV	CDK4-001	Легкие, почки, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень
53	ILFPDIIARA	MAGEF1-001	Легкие, почки, толстый кишечник, прямая кишка, печень, лейкемия
56	SLWGGDVVL	VPS13B-001	Легкие, толстый кишечник, прямая кишка, печень, предстательная железа
58	SLYKGLLSV	RAD54B-001	Легкие, почки, толстый кишечник, прямая кишка, предстательная железа
59	LTFGDVVAV	FABP7-001	Желудок
60	TMLARLASA	CSP-001	Почки
61	TLTNIIHNL	ORMDL1-002	Легкие, почки, печень, лейкемия
62	KLVEFDLGA	TACC3-001	Легкие, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень
64	GVLENIFGV	PCNXL3-001	Легкие, печень, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень, предстательная железа
65	NLLAEIHGV	DPYSL4-001	Почки
66	KIQEILTQV	IGF2BP3-001	Легкие, почки, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень, поджелудочная железа, лейкемия
67	AVVEFLTSV	DROSHA-001	Легкие, почки, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень, поджелудочная железа
68	ILFEINPKL	ABCA13-001	Легкие, лейкемия
69	ILIDWLVQV	CCNB1-002	Легкие, почки, желудок, толстый кишечник, прямая кишка, печень, поджелудочная железа
70	SLADFMQEV	CNOT1-002	Легкие, почки, толстый кишечник, прямая кишка, поджелудочная железа
74	YYPGVILGF	TMEM255A-001	Легкие

81	KYNDFGNF	ZNF3-001	Легкие, печень
82	LYIYPQLNF	DOCK7-002	Легкие, почки, печень
83	IFTYIHLQL	LOC72839-001	Печень
92	TYVDSSHTI	VCAN-003	Легкие, желудок, печень
93	VYNLTQEFF	SMOX-001	Легкие, почки, желудок
94	YYQIRSSQL	EXOC7-001	Легкие, желудок, печень
96	QYQIIMTMI	FADS2-003	Печень
97	TYIPPLLVAF	TMEM231-001	Легкие, почки, желудок, печень
103	AYVRLLETL	PNMA2-001	Легкие
104	PYNHQHEYF	FADS2-002	Легкие, печень
105	VLPDADTLLHF	APC-001	Печень
108	AYSDGHFLF	TENM4-001	Легкие, почки, желудок, предстательная железа
109	RYLPSSVFL	ZNF749-001	Легкие, желудок, печень
110	VYLTIKPLNL	EFCAB7-001	Легкие, желудок, печень
112	VYQVLQEHL	BMP7-001	Желудок
113	AFSPDSHYLF	ITGA7-001	Легкие, почки, печень
115	KYNLJNEYF	HS2-001	Легкие, почки, печень
116	NYQDTIGRL	VIM-002	Почки
117	AYLIDIKTI	IFT17-001	Легкие, почки, печень
118	AYPRLSLSF	GAB-001	Печень
119	KFAEEFYSF	CDCA7L-001	Легкие, почки, желудок
122	AYLKGTVLF	NR0B1-001	Легкие
124	PFAKPLPTF	EP4-001	Легкие, почки, желудок, печень
126	KYFGGVLEYF	RHOBTB3-001	Легкие, желудок, печень
127	KYFDKVVTL	KIF7-001	Легкие, печень, предстательная железа
129	TYTSYLDKF	MAPK6-001	Легкие, печень
130	SYNPLWLRI	ASPM-002	Легкие, желудок, печень
131	HYKPTPLYF	SMC4-001	Легкие, желудок, печень, предстательная железа

Таким образом, другой предпочтительный аспект настоящего изобретения относится к применению пептидов в соответствии с настоящим изобретением для предпочтительно, в комбинации - предпочтительной иммунотерапии раковых заболеваний в соответствии с табл. 2с, приведенной выше, по аналогии со способами применения, описываемыми в настоящем документе, например, глиобластомы.

Пептиды в соответствии с настоящим изобретением обладают способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (MHC) I или II класса.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанные пептиды состоят или состоят, по существу, из аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанный пептид модифицирован и/или включает непептидные связи.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам в соответствии с настоящим изобретением, где указанный пептид является частью слитого белка, в частности, слитого с N-терминальными аминокислотами антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii) HLA-DR.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей пептиды в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением, которая является ДНК, кДНК, ПНК, РНК или их комбинациями.

Настоящее изобретение далее относится к вектору экспрессии, способному экспрессировать нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду в соответствии с настоящим изобретением, к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением или к вектору экспрессии в соответствии с настоящим изобретением для применения в медицине.

Настоящее изобретение далее относится к антителам в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к растворимым Т-клеточным рецепторам (ТКР) в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением или вектор экспрессии, описанный ранее.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, которая является антиген-презентирующей клеткой. Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, где антиген-презентирующая клетка является дендритной клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения пептида в соответствии с настоящим изобретением, причем способ включает культивацию клетки-хозяина в соответствии с настоящим изобретением и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vitro*, причем способ включает контактирование ЦТЛ *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами человеческого МНС I или II класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки в течение периода времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом указанных ЦТЛ, где указанный антиген является любым пептидом в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариант, который по меньшей мере на 90% гомологичен последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или указанный вариант аминокислотной последовательности.

Настоящее изобретение далее относится к активированным цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ), полученным способом в соответствии с настоящим изобретением, которые селективно распознают клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением, причем способ включает введение пациенту эффективного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к применению любого описанного пептида, нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением, вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки в соответствии с настоящим изобретением, антитела в соответствии с настоящим изобретением или активированного цитотоксического Т-лимфоцита в соответствии с настоящим изобретением в качестве медикамента или в производстве медикамента.

Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с настоящим изобретением, где медикамент является вакциной. Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с настоящим изобретением, где медикамент проявляет противораковую активность.

Настоящее изобретение далее относится к конкретным белкам-маркерам и биомаркерам, основанным на пептидах в соответствии с настоящим изобретением, которые могут быть использованы при постановке диагноза и/или составлении прогноза течения глиобластомы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этих новых мишеней для лечения рака.

Далее настоящее изобретение относится к способу обеспечения и приготовления вакцин для совокупности пациентов со специфическим набором аллелей и/или специфическими для пациентов аллелями.

То есть настоящее изобретение далее относится к пептиду в соответствии с настоящим изобретением в соответствии с последовательностью с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, к нуклеиновой кислоте в соответствии с настоящим изобретением или к вектору экспрессии в соответствии с настоящим изобретением для применения в медицине.

Настоящее изобретение относится также к антителам, описываемым в настоящем документе, в соответствии с настоящим изобретением, которые являются специфическими для пептида в соответствии с последовательностью, выбранной из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, и способам получения таковых.

Настоящее изобретение далее относится к Т-клеточным рецепторам (ТКР), в частности, растворимым ТКР, на которые нацелен, в частности специфически нацелен пептид в соответствии с последовательностью, выбранной из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, и/или комплексы указанных пептидов в соответствии с настоящим изобретением с МНС, и способам получения таких ТКР.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением или вектор экспрессии, описанный ранее. Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, которая является антиген-презентирующей клеткой. Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину в соответствии с настоящим изобретением, где антиген-презентирующая клетка является дендритной клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения пептида в соответствии с настоящим изобретением, причем способ включает культивацию клетки-хозяина в соответствии с настоящим изобретением и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vitro*, причем способ включает контактирование ЦТЛ *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами человеческого МНС I или II класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки в течение периода времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом указанных ЦТЛ, где указанный антиген является любым пептидом в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой. Настоящее изобретение далее относится к способу в соответствии с настоящим изобретением, где указанная антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать указанный пептид, содержащий по меньшей мере одну последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или вариант их аминокислотной последовательности.

Настоящее изобретение далее относится к активированным цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ), описываемым в данном документе, полученным способом в соответствии с настоящим изобретением, которые селективно распознают клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий любую аминокислотную последовательность в соответствии с настоящим изобретением (т.е. по меньшей мере одну последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129), причем способ включает введение пациенту эффективного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) в соответствии с настоящим изобретением.

Настоящее изобретение далее относится к применению любого пептида в соответствии с настоящим изобретением, нуклеиновой кислоты в соответствии с настоящим изобретением, вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки-хозяина в соответствии с настоящим изобретением или активированного цитотоксического Т-лимфоцита в соответствии с настоящим изобретением в качестве медикамента или в производстве медикамента. Настоящее изобретение далее относится к способу применения в соответствии с настоящим изобретением, где медикамент является вакциной.

Настоящее изобретение далее относится к конкретным белкам-маркерам и биомаркерам, основанным на пептидах в соответствии с настоящим изобретением, которые могут быть использованы при постановке диагноза и/или составлении прогноза течения гематологических злокачественных заболеваний, в частности хронической лимфоцитарной лейкемии (ХЛЛ).

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этих новых мишеней для лечения рака.

Далее настоящее изобретение относится к способу получения персонализированной противораковой вакцины, включающей по меньшей мере один пептид в соответствии с настоящим изобретением, нуклеиновую кислоту в соответствии с настоящим изобретением, вектор экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетку-хозяина или клетку в соответствии с настоящим изобретением или активированный цитотоксический Т-лимфоцит в соответствии с настоящим изобретением, который был разработан и переведен в лекарственную форму для применения у отдельного пациента, где данная конструкция включает применение банка данных ("хранилище") предварительно выбранных и/или предварительно прошедших скрининг опухолеассоциированных пептидов, являющихся специфическими для пациента и/или группы пациентов и/или ракового заболевания.

Пептиды настоящего изобретения могут использоваться для выработки, получения и разработки специфических антител к комплексам МНС/пептид по настоящему изобретению (т.е. включающим по меньшей мере одну последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129). Эти антитела могут быть использованы в терапии, нацеливающей токсины или радиоактивные вещества на пораженную ткань, например, опухоль. Другим видом использования данных антител может быть "нацеливание" радионуклидов на пораженную ткань в целях визуализации, такой как ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография).

Таким образом, в другом аспекте изобретения предложен способ получения рекомбинантного антитела, специфически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или

II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном (т. е. включающим по меньшей мере одну последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129), причем способ включает: иммунизацию измененного методом генной инженерии, не являющегося человеком млекопитающим, содержащего клетки, экспрессирующие молекулы указанного главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса с растворимой формой молекулы МНС I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного не являющегося человеком млекопитающего; создание библиотеки фагового отображения, отображающего белковые молекулы, за-кодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный, по меньшей мере, один фаг, экспонирует на по-верхности указанное антитело, специфически связывающееся с указанным главным комплексом гисто-совместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном.

В другом аспекте изобретения предложено антитело, которое специфически связывается с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном, где антитело предпочтительно является поликлональным антителом, моноклональным антителом, биспецифичным антителом и/или химерным антителом.

Кроме того, в другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения антитела, спе-цифически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном (т.е. включающим по меньшей мере одну последовательность, выбранную из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129), причем способ включает: иммунизацию измененного методом генной инженерии, не являющегося человеком млекопитающего, содержащего клетки, экспрессирующие молекулы указанного главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса с растворимой фор-мой молекулы МНС I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного не являющегося человеком млекопитающего; создание библиотеки фагового отображения, отображающего белковые молекулы, за-кодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный, по меньшей мере, один фаг, экспонирует на по-верхности указанное антитело, специфически связываемое с указанным главным комплексом гистосов-местимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA анти-геном. Соответствующие способы получения таких антител и одноцепочечных главных комплексов гис-тосовместимости I класса, в равной степени как и другие инструменты.

В другом аспекте изобретения предложен способ получения растворимого Т-клеточного рецептора, распознающего конкретный комплекс пептида и МНС в соответствии с изобретением. Такие раствори-мые Т-клеточные рецепторы могут быть получены из специфических Т-клеточных клонов, и их аффин-ность может быть повышена за счет мутагенеза, направленного на определяющие комплементарность участки.

Стимуляция иммунных ответов зависит от присутствия антигенов, распознающихся иммунной сис-темой хозяина как чужеродные. Открытие существования опухолеассоциированных антигенов повысило возможность использования иммунной системы хозяина для вмешательства в рост опухоли. Различные механизмы управления обеими ветвями иммунной системы, как гуморальной, так и клеточной, исследу-ются в настоящее время для иммунотерапии рака.

Специфические элементы клеточных иммунных ответов способны к специальному распознава-нию и уничтожению опухолевых клеток. Выделение цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ) из популяций опухоль-инфильтирующих клеток или из периферической крови предполагает, что такие клетки играют важную роль в естественной иммунной защите против рака. В частности, CD8-положительные Т-клетки, которые распознают пептиды, связанные с молекулами I класса главного комплекса гистосовместимости (МНС), играют важную роль в этом ответе. Эти пептиды обычно состоят из 8-10 аминокислотных остат-ков, образованных из белков или дефектных рибосомных продуктов (DRIP), находящихся в цитозоле. Молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA).

Существуют два класса молекул МНС: молекулы МНС I класса, встречающиеся на большинстве клеток, имеющих ядро. Молекулы МНС состоят из альфа-тяжелой цепи и бета-2-микроглобулина (ре-цепторы МНС I класса) или альфа- и бета-цепи (рецепторы МНС II класса), соответственно. Их трехмер-ная форма образует связывающую бороздку, которая используется для нековалентного взаимодействия с пептидами. МНС I класса презентируют пептиды, образующиеся при протеолитическом расщеплении преимущественно эндогенных белков, DRIP и более крупных пептидов. Молекулы МНС II класса могут встречаться преимущественно на профессиональных антигенпрезентирующих клетках (АПК) и, в пер-вую очередь, презентировать пептиды экзогенных или трансмембранных белков, которые поглощаются АПК в период эндоцитоза и впоследствии процессируются. Комплексы из пептида и молекул МНС I класса распознаются CD8-положительными цитотоксическими Т-лимфоцитами, несущими подходящий ТКР (Т-клеточный рецептор), тогда как комплексы из пептида и молекул МНС II класса распознаются

CD4-положительными хелперными Т-клетками, несущими подходящий ТКР. Хорошо известно, что ТКР, пептид и МНС встречаются в стехиометрическом соотношении 1:1:1.

CD4-положительные хелперные Т-клетки играют важную роль в индуцировании и поддержании эффективных ответов CD8-положительных цитотоксических Т-клеток (Wang and Livingstone, 2003; Sun and Bevan, 2003; Shedlock and Shen, 2003). Идентификация CD4-положительных Т-клеточных эпитопов, образованных из опухолеассоциированных антигенов (ТАА), может быть чрезвычайно важна для разработки фармацевтических препаратов для инициации противоопухолевых иммунных ответов (Kobayashi et al., 2002; Qin et al., 2003; Gnjatic et al., 2003). В области опухоли Т-хелперные клетки поддерживают благоприятное для ЦТЛ цитокиновое окружение (Qin and Blankenstein, 2000; Mortara et al., 2006) и привлекают эффекторные клетки, к примеру, ЦТЛ, естественные киллерные клетки (NK), макрофаги (Marzo et al., 2000; Hwang et al., 2007).

При отсутствии воспаления экспрессия молекул МНС II класса преимущественно ограничена клетками иммунной системы, в особенности профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), например, моноцитами, образованными из моноцитов клетками, макрофагами, дендритными клетками. Неожиданно было обнаружено, что опухолевые клетки раковых пациентов экспрессируют молекулы МНС II класса (Dengjel et al., 2006).

На моделях млекопитающих животных, например, мышах, было показано, что даже при отсутствии эффекторных клеток, таких как ЦТЛ (т.е. CD8-положительных Т-лимфоцитов), CD4-положительных Т-клеток достаточно для ослабления клинических проявлений опухолей посредством ингибирования антигенеза при секреции интерферон-гамма (IFN γ).

К тому же было показано, что CD4-положительные Т-клетки, распознающие пептиды из опухолеассоциированных антигенов, презентированные молекулами HLA II класса, могут препятствовать опухолевой прогрессии посредством индукции ответов антител (Ab) (Kennedy et al., 2003).

В отличие от опухолеассоциированных пептидов, связывающихся с молекулами HLA I класса, до сих пор было описано лишь небольшое число лигандов II класса для опухолеассоциированных антигенов (ТАА).

Так как конститутивная экспрессия молекул HLA II класса обычно ограничена клетками иммунной системы, то выделение пептидов II класса непосредственно из первичных опухолей считалось невозможным. Тем не менее, Dengjel с соавторами недавно удалось идентифицировать ряд эпитопов МНС II класса напрямую из опухолей (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1; (Dengjel et al., 2006).

Антигены, которые распознаются опухолевыми специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами, то есть их эпитопами, могут быть молекулами, образованными из любого класса белков, таких как ферменты, рецепторы, факторы транскрипции и т.д., которые экспрессируются и, по сравнению с не измененными клетками того же происхождения, находятся в повышенном количестве в клетках соответствующей опухоли.

Так как оба вида ответов, зависящие от CD8 и от CD4, вносят свой вклад в противоопухолевый эффект сообща и синергически, то идентификация и характеристика опухолеассоциированных антигенов, распознаваемых как CD8+ ЦТЛ (лиганд: молекула МНС I класса + пептидный эпитоп), так и CD4-положительными хелперными Т-клетками (лиганд: молекула МНС II класса + пептидный эпитоп) являются важными при разработке противоопухолевых вакцин.

Настоящее изобретение также относится к очень полезному пептиду МНС II класса (см. SEQ ID NO: 71). Данный пептид применим для борьбы с глиобластомой и другими видами раковых заболеваний, избыточно экспрессирующими и/или презентирующими BCAN.

Для того чтобы пептид инициировал (вызывал) клеточный иммунный ответ, он должен связываться с молекулой МНС. Этот процесс зависит от аллеля молекулы МНС и специфических полиморфизмов аминокислотной последовательности пептида. Пептиды, связывающиеся с МНС I класса, как правило, имеют 8-12 аминокислотных остатков в длину и обычно содержат два консервативных остатка ("якори") в их последовательности, которые взаимодействуют с соответствующей связывающей бороздкой молекулы МНС. Таким образом, каждый аллель МНС имеет "связывающий мотив", определяющий, какие пептиды могут специфически связываться со связывающей бороздкой.

В зависящей от МНС I класса иммунной реакции пептиды не только должны быть в состоянии связываться с конкретными молекулами МНС I класса, экспрессируемыми опухолевыми клетками, но они также должны распознаваться Т-клетками, несущими специфические Т-клеточные рецепторы (ТКР).

Антигены, которые распознаются опухолевыми специфическими цитотоксическими Т-лимфоцитами, то есть их эпитопами, могут быть молекулами, образованными из любого класса белков, таких как ферменты, рецепторы, факторы транскрипции и т.д., которые экспрессируются и, по сравнению с не измененными клетками того же происхождения, находятся в повышенном количестве в клетках соответствующей опухоли.

Современная классификация опухолеассоциированных антигенов включает следующие основные группы:

а) Раково-тестикулярные антигены: первые в истории идентифицированные ТАА, которые могут распознаваться Т-клетками, принадлежащими к этому классу, называвшемуся первоначально "раково-

"тестикулярные антигены" (CT), так как его члены экспрессируются в отличных по гистологической структуре опухолях человека, а среди нормальных тканей - только в сперматоцитах/сперматогониях семеника и, изредка, в плаценте. Так как клетки семеника не экспрессируют молекулы HLA I и II класса, то эти антигены не могут быть распознаны Т-клетками в нормальных тканях, и поэтому могут рассматриваться как иммунологически опухолеспецифические. Хорошо известными примерами антигенов CT являются члены семейства MAGE или NY-ESO-1.

б) Антигены дифференциации: данные ТАА встречаются в опухолевых и нормальных тканях, из которых образуется опухоль; большинство из них обнаружено в меланомах и нормальных меланоцитах. Многие из этих линиеспецифических белков меланоцитов участвуют в биосинтезе меланина, и поэтому не являются опухолеспецифическими, однако, несмотря на это, они широко применяются в противораковой терапии. Примеры включают, но не ограничиваются, тирозиназой и Melan-A/MART-1 для меланомы или PSA для рака предстательной железы.

в) Экспрессированные в избытке ТАА: гены, кодирующие широко экспрессированные ТАА, были обнаружены в различных по гистологической структуре опухолях, а также во многих нормальных тканях, в основном, с более низким уровнем экспрессии.

Возможно, что многие эпитопы, процессируемые и потенциально презентируемые нормальными тканями, находятся ниже порогового уровня для распознавания Т-клетками, в то время как их избыточная экспрессия в опухолевых клетках может инициировать противораковый ответ, нарушая установившуюся ранее толерантность. Известными примерами ТАА этого класса являются Her-2/neu, сурвибин, теломераза или WT1.

г) Опухолеспецифические антигены: данные уникальные ТАА образуются в результате мутаций нормальных генов (таких как β -катенин, CDK4 и т.д.). Некоторые из этих молекулярных изменений ассоциированы с неопластической трансформацией и/или прогрессией. Опухолеспецифические антигены, в основном, способны индуцировать сильные иммунные ответы, не заключая в себе риска аутоиммунных реакций по отношению к нормальным тканям. С другой стороны, данные ТАА в большинстве случаев релевантны только для определенной опухоли, на которой они были идентифицированы, и обычно не являются общими для многих отдельных опухолей.

д) ТАА, образующиеся в результате аномальных пост-трансляционных модификаций: такие ТАА могут образоваться из белков, которые не являются ни специфическими, ни избыточно экспрессируемыми в опухолях, однако, несмотря на это, становятся опухолеассоциированными в ходе посттрансляционных процессов, происходящих преимущественно в опухолях. Примеры для этого класса возникают в результате изменения характера гликозилирования, приводящему к появлению новых эпитопов в опухолях, как в случае MUC1, или при таких событиях как белковый сплайсинг во время деградации, которые могут или не могут быть опухолеспецифическими.

е) Онковирусные белки: данные ТАА являются вирусными белками и могут играть ведущую роль в онкогенном процессе, и, так как они являются чужеродными (не человеческого происхождения), они могут провоцировать Т-клеточный ответ. Примерами таких белков являются вирусные белки человеческой папилломы типа 16, E6 и E7, которые экспрессированы в карциноме шейки матки.

Для того чтобы белки были распознаны цитотоксическими Т-лимфоцитами в качестве опухолеспецифического или -ассоциированного антигена и чтобы они могли использоваться в терапии, должны выполняться особые предварительные требования. Антиген должен экспрессироваться преимущественно опухолевыми клетками и не экспрессироваться или экспрессироваться в сравнительно малом количестве здоровыми тканями; или в другом варианте осуществления пептид должен избыточно презентироваться опухолевыми клетками по сравнению с нормальными здоровыми тканями. Кроме того, желательно, чтобы соответствующий антиген не только присутствовал в каком-либо виде опухоли, но и также имел высокую концентрацию (т.е. число копий соответствующего пептида на клетку). Опухолеспецифические и опухолеассоциированные антигены часто образованы из белков, напрямую задействованных в трансформации нормальной клетки в опухолевую, в связи с функцией, например, при контроле клеточного цикла или подавлении апоптоза. Кроме того, нисходящие мишени белков, напрямую являющиеся причиной трансформации, могут быть представлены в повышенном количестве и, таким образом, быть косвенно опухолеассоциированными. Такие косвенно опухолеассоциированные антигены могут также быть мишениями вакцинационного подхода. В обоих случаях необходимо, чтобы эпитопы присутствовали в аминокислотной последовательности антигена, поскольку такой пептид ("иммуногенный пептид"), который образован из опухолеассоциированного антигена, должен вести *in vitro* или *in vivo* к Т-клеточному ответу.

В сущности, любой пептид, способный связываться с молекулой МНС может выполнять функцию Т-клеточного эпитопа. Предварительным условием для индукции Т-клеточного ответа *in vitro* или *in vivo* является присутствие Т-клетки с соответствующим ТКР и отсутствие иммунологической толерантности к данному конкретному эпитопу.

Поэтому опухолеассоциированные антигены (ТАА) являются отправным пунктом для разработки противораковой вакцины. Методы идентификации и определения характеристики ТАА основаны на использовании ЦТЛ, которые могут быть выделены из организма пациентов или здоровых субъектов, или

же они могут быть основаны на генерировании различающихся транскрипционных профилей или различающихся паттернов экспрессии пептидов между опухолевыми и нормальными тканями.

Однако идентификация генов, избыточно экспрессированных в опухолевых тканях или человеческих опухолевых клеточных линиях или же селективно экспрессированных в таких тканях или клеточных линиях, не дает точной информации об использовании антигенов, транскрибированных с данных генов, в иммунотерапии. Это обусловлено тем, что только отдельная субпопуляция эпитопов этих антигенов подходит для такого применения, так как Т-клетка с соответствующим ТКР должна быть в наличии, и необходимо, чтобы отсутствовала или была минимальной иммунологическая толерантность к этому конкретному эпитопу. Поэтому в наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения важно выбрать только те пептиды, презентируемые в избытке или селективно, против которых может быть обнаружена функциональная и/или пролиферирующая Т-клетка. Такая функциональная Т-клетка определяется как Т-клетка, которая при стимуляции специфическим антигеном может быть распространена посредством клонирования и способна к выполнению эффекторных функций ("эффекторная Т-клетка").

В случае ТКР и антител в соответствии с изобретением иммуногенность базовых пептидов является второстепенной. Для ТКР и антител в соответствии с изобретением определяющим фактором является презентация.

Т-хелперные клетки играют важную роль в управлении эффекторной функцией ЦТЛ в противоопухолевом иммунитете. Эпитопы Т-хелперных клеток, инициирующие ответы Т-хелперных клеток типа Т_{H1}, поддерживают эффекторные функции CD8-положительных киллерных Т-клеток, которые включают цитотоксические функции, направленные против опухолевых клеток, экспонирующих комплексы опухолеассоциированного пептида и МНС на их клеточной поверхности. Таким образом, опухолеассоциированные пептидные эпитопы Т-хелперных клеток, одни или в комбинации с другими опухолеассоциированными пептидами, могут служить в качестве активных фармацевтических ингредиентов вакцины композиций, которые стимулируют противоопухолевые иммунные ответы.

Способы применения против других видов рака раскрыты в последующем описании полипептидов, лежащих в основе пептидов в соответствии с изобретением.

Белок 2, богатый цистеином и глицином (CSRP2)

CSRP2 является членом семейства генов CSRP, кодирующих группу белков с LIM-доменом, которые могут быть задействованы в регуляторных процессах, важных для развития клеточной дифференциации. CSRP2 был картирован на участке хромосомы 12q21.1, участке, часто подвергающемуся влиянию делеций или разрывов при многих видах опухолей (Weiskirchen et al., 1997). Экспрессия CSRP2 существенно повышена при умеренно дифференцированной форме опухоли гепатоклеточной карциномы (ГКК). CSRP2, скорее всего, ассоциирован с дедифференциацией ГКК (Midorikawa et al., 2002).

Семейство транспортеров растворенных веществ 10 (семейство ко-транспортеров натрия/жёлчных кислот), член 4 (SLC10A4)

Ген SLC10A4 кодирует описанный недавно белок-транспортер, присутствующий в предсинаптических терминалях холинергических и моноаминергических нейронов (Zelano et al., 2013). мРНК, кодирующая SLC10A4, повсеместно экспрессируется в человеческих тканях с наибольшими уровнями экспрессии мРНК в головном мозге, плаценте и печени. С помощью анализа методами иммунного blotting и иммунофлуоресцентных меток SLC10A4-трансфицированных клеток СНО был обнаружен белок массой 49 кДа, экспрессированный на плазматической мембране и внутриклеточных компартментах (Splinter et al., 2006). SLC10A4 может участвовать в депонировании в везикулах или экзоцитозе нейротрансмиттеров или медиаторов мастоцитов (Claro da et al., 2013).

ELOVL элонгаза жирных кислот 2 (ELOVL2)

ELOVL2 является членом семейства ферментов реакций с участием жирных кислот ELOVL, локализованных в микросомах клеток млекопитающих, которые задействованы в индукции окислительного стресса и биосинтеза липидов и отвечают за элонгацию жирных кислот с очень длинной цепью, включая полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), требующиеся для различных клеточных функций у млекопитающих (Aslibekyan et al., 2012; Zadravec et al., 2011). А именно, ELOVL2 является необходимым ферментом для образования ПНЖК с очень длинной цепью в семеннике (Casado et al., 2013). Как было показано, отсутствие ELOVL2 было ассоциировано с полным прекращением сперматогенеза, при этом с семявыносящих канальцах отображались лишь сперматогонии и первичные сперматоциты без образования других зародышевых клеток (Zadravec et al., 2011). ELOVL2 характеризуется прогрессивным ростом при метилировании, начинающимся с самой первой стадии жизни, и, по всей видимости, является очень многообещающим биомаркером старения (Garagnani et al., 2012). О его повышенном уровне сообщалось при гепатоклеточной карциноме (Zekri et al., 2012).

Супрессор метастазов 1-подобный (MTSS1L)

Радиальная глия играет ведущую роль в процессах миграции нейронов, аксональном наведении и нейрогенеза во время развития центральной нервной системы. В одном из последних исследований ген MTSS1L (также известный под названием ABBA) был идентифицирован в качестве нового регулятора актина и динамики плазматической мембраны в клетках радиальной глии. Интересно отметить, что AB-

ВА располагается на границе раздела плазматической мембраны и актинового цитоскелета в клетках C6-R, подобных радиальной глие, и его истощение приводит к дефектам динамики плазматической мембраны и удлинению процесса (Saarikangas et al., 2008). Избыточная экспрессия Abba с GFP (зеленый флуоресцентный белок)-метками в мышиных фибробластах (клетки NIH3T3) потенцировала опосредованное тромбоцитарным фактором роста (PDGF) формирование мембранных складок и ламеллоподий. Некоторые данные указывают, что взаимодействие между Abba полной длины и Rac1 причастно к деформации мембраны (Zheng et al., 2010).

Белок тирозин-fosфатаза, рецепторный тип, Z полипептид 1 (PTPRZ1)

PTPRZ1 (белок тирозин-фосфатаза, рецепторный тип, Z полипептид 1) является членом семейства белковых тирозинфосфатаз рецепторного типа и кодирует мембранный однопроходной белок I типа с двумя доменами цитоплазматической тирозин-фосфатазы, одним доменом альфа-карбоангидразы и доменом фибронектина III типа. PTPRZ1 экспрессируется, в первую очередь, в нервной системе и синтезируется предшественниками глиальных клеток и астроцитами (Canoll et al., 1993; Milev et al., 1994; Engel et al., 1996; Meyer-Puttlitz et al., 1996; Sakurai et al., 1996). PTPRZ1 экспрессируется в избытке при глиобластоме и, как считается, задействован в подвижности клеток глиобластомы (Muller et al., 2003; Ulbricht et al., 2003; Lu et al., 2005; Wellstein, 2012). Кроме того, PTPRZ1 часто амплифицирован на уровне геномной ДНК в глиобластоме (Mulholland et al., 2006). Повышенный уровень экспрессии PTPRZ1 при астроцитомах также коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом (Ulbricht et al., 2003). Подавление экспрессии PTPRZ1 с помощью трансфекции малой интерферирующей РНК ингибирует рост глиомы *in vitro* и *in vivo* (Ulbricht et al., 2006).

Член семейства кинезинов 1А (KIF1A)

KIF1A является мономерным моторным белком семейства кинезинов 3. Он описывается как белок, специфический для головного мозга, основная функция которого касается быстрого антероградного аксонального транспорта синаптических везикул в нейронах. KIF1A жизненно необходим для функционирования и выживания нейронов (Hirokawa and Noda, 2008). Аберрантное гиперметилирование KIF1A является частым событием при различных видах раковых опухолей, таких как плоскоклеточная карцинома головы и шеи (Demokan et al., 2010; Kaur et al., 2010; Loyo et al., 2011; Pattani et al., 2010; Guertero-Preston et al., 2011), рак легких (Loyo et al., 2011), рак щитовидной железы и молочной железы (Brait et al., 2012; Ostrow et al., 2009). Как было обнаружено, KIF1A является одним из восьми маркеров минимальной остаточной болезни (МОБ) и повсеместно экспрессируется на IV стадии нейробластомы и имеет низкий уровень вплоть до невозможности обнаружения в нормальном костном мозге/образцах крови. У пациентов IV стадии уровни экспрессии KIF1A в костном мозге носили высоко прогностический характер для выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (Cheung et al., 2008). В отношении минимальной остаточной болезни при нейробластоме KIF1A был одним из 11 генов, избыточная экспрессия которых в клетках, инициирующих опухоль, коррелирует с МОБ (Hartomo et al., 2013).

Протокадхерин-гамма, подсемейство C, 5 (PCDHGC5)

Протокадхерин-гамма, подсемейство C, 5 (PCDHGC5) является одним из 22 членов семейства PCDHG. Протокадхерины (PCDH) являются подгруппой кадхеринов, которые экспрессируются преимущественно в центральной нервной системе (Kallenbach et al., 2003; Hirayama and Yagi, 2006). Кластер гамма-генов организован аналогично иммуноглобулиновому кластеру: 22 вариабельных экзона, которые кодируют эктодомен (повторы кадхерина, трансмембранный и проксимальный внутриклеточный домен), и 3 константных экзона, которые кодируют обычный дистальный компонент цитоплазматического домена, присоединены посредством сплайсинга РНК (Morishita and Yagi, 2007; Wang et al., 2002). PCDH задействованы в морфогенезе ткани в ходе развития и формировании и моделировании синапсов (Frank and Kemler, 2002), а также выработке спинно-мозговой жидкости во время постнатального развития головного мозга (Lobas et al., 2012). Было показано, что несколько белков PCDH, таких как PCDHGC5, взаимодействуют с внутриклеточным адапторным белком PDCD10 (белок запрограммированной гибели клетки 10), который определяет апоптоз в нейронах (Lin et al., 2010a).

Белок-рецептор глутаматный ионотропный кainатный 3 (GRIK3)

Рецепторы глутамата преимущественно являются рецепторами возбуждающих нейротрансмиттеров в головном мозге млекопитающих и активируются в ходе многих обычных нейрофизиологических процессов. GRIK3 (GluR7) принадлежит к семейству кainатов рецепторов глутамата, которое сформировано четырьмя субъединицами и выполняют функцию лиганд-активируемых ионных каналов (Pinheiro et al., 2007). Субъединицы GluR5-7 экспрессируются в клетках глионейрональных опухолей человека (Aronica et al., 2001). Клетки глиобластомы экспрессировали GluR7 на более высоком уровне, чем клетки головного мозга человека (Brocke et al., 2010). Различная экспрессия GluR7 была также обнаружена в нескольких опухолевых клеточных линиях человека (рабдомиосаркома/ медуллобластома, нейробластома, карцинома щитовидной железы, карцинома легких, астроцитома, множественная миелома, глиома, карцинома легких, аденокарцинома толстой кишки, клетки Т-клеточной лейкемии, карцинома молочной железы и аденокарцинома толстой кишки) (Stepulak et al., 2009).

Подобный белку 6, связанному с эпилептическими приступами, гомолог (мышиный) (SEZ6L)

кДНК SEZ6L содержит открытую рамку считываивания из 3072 пар оснований, кодирующую состоя-

щий из 1024 аминокислот трансмембранный белок с несколькими доменами, задействованными в межбелковом взаимодействии и трансдукции сигналов. SEZ6L избыточно экспрессировался в головном мозге, а также в различных тканях человека, включая эпителиальные клетки легких. Поэтому белок SEZ6L рассматривают в качестве трансмембранного белка, выполняющего роль внутриклеточного передатчика сигналов за счет межбелковых взаимодействий в различных клетках человека (Nishioka et al., 2000). Генетические варианты гена SEZ6L ассоциируются с биполярным расстройством I типа у пациентов женского пола (Xu et al., 2013). Полиморфный вариант SEZ6L может быть связан с повышенным риском заболевания раком легких (Raji et al., 2010; Gorlov et al., 2007). Статус метилирования SEZ6L может также быть маркером карциномы желудка (Kang et al., 2008). В исследовании, проведенном Suzuki et al. (2002), было сделано предположение, что ген SEZ6L может также влиять на развитие и прогрессирование колоректального рака. Авторы установили, что SEZ6L был одним из немногих высоко гиперметилированных генов при первичных колоректальных опухолях (Suzuki et al., 2002).

Анкириновый повтор, домен 40 (ANKRD40)

ANKRD40 является членом семейства белков, содержащих анкириновый повтор. ANKRD40 локализован на хромосоме 17q21.33. Функция ANKRD40 неизвестна. Тем не менее, анкириновый повтор является мотивом из 33 остатков в белках, состоящих из двух альфа-спиралей, разделяемых петлями. Впервые он был обнаружен в сигнальных белках дрожжей Cdc10 и Notch-рецепторах дрозофил (Breeden and Nasmyth, 1987). Домены, состоящие из анкириновых повторов, опосредуют межбелковые взаимодействия и являются одними из наиболее распространенных структурных мотивов в известных белках (Mosavi et al., 2004). Белки, содержащие анкириновый повтор, были ассоциированы с многочисленными заболеваниями человека. Эти белки включают ингибитор клеточного цикла p16, ассоциированный с раком, и белок Notch (ключевой компонент сигнальных путей в клетке), который способен вызывать неврологическое расстройство CADASIL, если домен повтора нарушается мутациями. (Mosavi et al., 2004).

Нейролигин 4, связанный с Y-хромосомой (NLGN4Y)

Нейролигины, такие как NLGN4Y, являются молекулами клеточной адгезии, находящимися на постсинаптической стороне синапса, и они могут быть необходимыми для образования функциональных синапсов (Jainain et al., 2003). Skaletsky и соавт. (2003) установили, что NLGN4Y, Y-хромосомный гомолог NLGN4, был экспрессирован в головном мозге плода и взрослого человека, предстательной железе и семеннике (Skaletsky et al., 2003). Некоторые данные позволяют предположить, что варианты последовательности NLGN4Y могут быть ассоциированы с аутизмом и умственной отсталостью (Ylisaukko-oja et al., 2005; Yan et al., 2008).

Калиевый канал внутреннего выпрямления, подсемейство J, член 10 (KCNJ10)

KCNJ10 кодирует одну из 16 субъединиц калиевого (Kir) канала внутреннего выпрямления, которые сгруппированы в 7 подсемейств по гомологии. KCNJ10 - это крупнейшая субъединица, образующая поры в глиальных клетках, и большинство данных указывает на гомомерные каналы. Мутации в KCNJ10 были ассоциированы с предрасположенностью к приступам обычной идиопатической генерализованной эпилепсии и эпилептических синдромов (Olsen and Sontheimer, 2008). В нормальном головном мозге с помощью иммуногистохимического анализа (ИХС) наличие KCNJ10 было обнаружено вокруг микрососудов, в пограничной глиальной мемbrane/мягкой мозговой оболочке и в отдельных нейронах (Saadoun et al., 2003). В тканях различных опухолей головного мозга человека (астроцитомы низкой и высокой степени злокачественности и олигодендроглиомы) KCNJ10 имеет необычную локализацию по сравнению со здоровой тканью, что может нарушать буферную емкость глиальных клеток, приводя к поступлению воды (цитотоксическому отеку) (Warth et al., 2005). Повышенный уровень KCNJ10 наблюдался также в астроцитах поврежденного головного мозга (клетки карциномы, олигодендроглиомы и глиобластомы). Была выдвинута гипотеза, что это является ответом на повышение уровня аквапорина 4 (Saadoun et al., 2003). KCNJ10 может использоваться как новый биомаркер и в качестве терапевтической мишени при астроцитоме (Tan et al., 2008).

Бревикан (BCAN)

Бревикан (BCAN) является специфическим для головного мозга членом лектинового семейства хондроитинсульфатпротеогликанов. Сообщалось о двух изоформах BCAN: изоформе с целью полной длины, секретируемой во внеклеточный матрикс, и более короткой изоформе с последовательностью, которая предсказывает наличие гликофосфатидилинозитольного (GPI) "якоря" (Gary et al., 2000). BCAN демонстрирует разительно высокое повышение уровня в клетках глиом, где может быть установлено приблизительно 7-кратное повышение экспрессии по сравнению с нормальными уровнями (Gary et al., 2000; Gary et al., 1998). Повышенный уровень BCAN был также зафиксирован при олигодендроглиомах биологически более агрессивной II степени злокачественности (Rostomily et al., 2010). Кроме того, описывалось, что BCAN селективно экспрессирован в избыточке в одном виде стволовых раковых клеток глиобластомы, которые проявляют наиболее высокую плорипотентность и онкогенность *in vivo* (Gunther et al., 2008). В клинических случаях повышение уровня BCAN соотносится с низкой выживаемостью пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (Liang et al., 2005).

Ассоциированная с мембраной гуанилаткиназа, содержащая домены WW и PDZ 2 (MAGI2)

Белок MAGI2 был локализован на участке хромосомы 7q21, который удаляется при лейомиомах

матки, раке предстательной железы и глиобластоме (Cui et al., 1998; Cunningham et al., 1996; Ishwad et al., 1995; Kim et al., 1995). MAGI2 является специфическим для головного мозга (Shoji et al., 2000; Wood et al., 1998; Yamada et al., 2003) и, как было показано, он взаимодействует с рецепторами NMDA в возбудительных синапсах (Hirao et al., 1998). MAGI2 участвует в задействовании рецепторов нейротрансмиссии, таких как глутаматные рецепторы типа AMPA и NMDA (Koide et al., 2012). MAGI2 взаимодействует с несколькими различными лигандами головного мозга, включая PTEN (Deng et al., 2006). Связывание супрессора опухоли PTEN с доменом PDZ-2 белка MAGI2 усиливало стабильность белка PTEN (Valiente et al., 2005). Избыточная экспрессия MAGI2 повышает чувствительность раковых клеток, несущих эктопический PTEN, к вызываемому STS апоптозу (Li et al., 2013b). Была обнаружена существенная взаимосвязь MAGI2 с риском развития болезни Альцгеймера (Kohannim et al., 2012).

Скевенджер-рецептор класса А, член 3 (SCARA3)

При использовании предсказанных экзонных последовательностей из космиды с установленной, локализацией на хромосоме 8p21, Han и соавт. (1998) произвели скрининг библиотеки фетального головного мозга человека и выделили новый ген, подобный скевенджер-рецептору макрофагов, SCARA3, который они назвали CSR1 (Han et al., 1998). CSR1 локализован на участке 8p21-22, локусе, зачастую удаленном при некоторых злокачественных заболеваниях человека, включая рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному головы и шеи и рак легких (Coon et al., 2004; Gallucci et al., 2006; Kurimoto et al., 2001). Высокие уровни SCARA3 в тканях первичных карцином яичника и его повышенные уровни по мере прогрессирования болезни от постановки диагноза до рецидива позволяют сделать предположение о его роли в биологических процессах при раке яичника (Bock et al., 2012). В одном исследовании было выдвинуто предположение, что CSR1 (SCARA3) защищает клетки от мутационных повреждений со стороны свободных радикалов, оказывающих окислительное действие, повышая их метаболизм (Han et al., 1998). Кроме того, CSR1, недавно охарактеризованный как ген-супрессор опухоли, подвергается гиперметилированию при более 30% случаев рака предстательной железы и вызывает гибель клеток за счет нового механизма посредством захвата важнейшего фермента процессинга РНК (Zhu et al., 2009).

Глутаматный рецептор, ионотропный, AMPA 4 (GRIA4)

GRIA4 (известный также как GLUR4) принадлежит к семейству AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат)-чувствительных глутаматных рецепторов и подвергается редактированию РНК (AGA->GGA; R->G). Субъединица GluR4 (GRIA4) может играть ведущую роль в регулировании свойств каналов, а также в транспорте рецепторов AMPA в головном мозге взрослого человека (Kawahara et al., 2004). Появляющиеся свидетельства подтверждают, что глутамат играет роль в биологических процессах при раковых заболеваниях. Нокдаун GLUR4 оказывал влияние на экспрессию и функции генов, задействованных в инвазии и развитии метастазов, генов-супрессоров опухоли и генов адгезии (Luksch et al., 2011). GRIA4 играет ведущую роль в росте глиобластом. Блокада Ca(2+)-проницаемых рецепторов, содержащих субъединицы GRIA4, может быть подходящей терапевтической стратегией для предупреждения инвазии глиобластомы (Ishiiuchi et al., 2002). Клетки глиобластомы экспрессируют Ca(2+)-проницаемые AMPAR, собранные из субъединиц GluR1 и/или GluR4. Избыточная экспрессия Ca(2+)-проницаемых рецепторов AMPA способствовала миграции и пролиферации опухолевых клеток (Ishiiuchi, 2009).

Кластерин (CLU)

Кластерин - это загадочный гетеродимерный гликопротеин с практическим повсеместным распространением в тканях. Он играет важные роли в различных патофизиологических процессах, включая remodeling и репродукцию тканей, транспорт липидов, регулирование активности комплемента и апоптоз (Li et al., 2010; Niu et al., 2012). Продукт гена CLU способствует или ингибирует онкогенез в зависимости от обстоятельств. Была выдвинута гипотеза, что различные изоформы CLU имеют различные, и даже противоположные, биологические функции (Chaiwatanasirikul and Sala, 2011). Проапоптический CLU является, по-видимому, ядерной изоформой (ядерный кластерин; nCLU), а секреторный CLU (sCLU), как считается, оказывает антиапоптическое воздействие (Kim et al., 2012b). Являясь плейотропным молекулярным шапероном, кластерин способствует выживаемости и пролиферации раковых клеток (Shioota et al., 2012) и, являясь стабилизирующим мембранным белком, он, видимо, задействован в ограничении аутофагической гибели (лизиса) эпителиальных клеток во время апоптоза (Bruchovsky et al., 1996). Избыточная экспрессия sCLU была обнаружена в клетках первичного рака желудка (Bi et al., 2010), рака яичника (Yang et al., 2009), рака молочной железы (Niu et al., 2012), рака легких (Panico et al., 2013), гепатоклеточной карциномы (Chen et al., 2012a) и была ассоциирована с плохой выживаемостью и метастазированием.

Церамид-сингтаза 1 (CERS1)

Церамид, биологически активный сфинголипид, находится сейчас в центре внимания онкологических исследований. Обычно считается, что церамид вызывает гибель, ингибирует рост и вызывает старение раковых клеток (Saddoughi and Ogretmen, 2013). Церамид-сингтаза 1 (CerS1) ацилирует сфинганин (дигидросфингозин) с образованием дигидроцерамида, сфингозина - с образованием церамида (Futerman and Riezman, 2005). Jiang и соавт. (1998) анализировали экспрессию CerS1 в человеческих тканях с помощью метода Нозерн-блот и обнаружили наивысший уровень экспрессии в головном мозге, скелетных

мышцах и семеннике (Jiang et al., 1998). Воздействие С(18)-пиридин-церамидом или получение эндогенного С(18)-церамида за счет экспрессии CerS1 опосредует аутофагическую гибель клеток, вне зависимости от процесса апоптоза в человеческих раковых клетках (Sentelle et al., 2012). Несколько независимых свидетельств указывают на роль CerS1 в регулировании чувствительности к химиотерапевтическим средствам и лучевой терапии при лечении рака (Min et al., 2007; Separovic et al., 2012). Другие эксперименты продемонстрировали ингибирование роста и проапоптотическое действие избыточной экспрессии CerS1 и выработки С18:0-церамида в клетках плоскоклеточной карциномы головы и шеи (Senkal et al., 2007).

Рецептор, связанный с G-белком 98 (GPR98)

Рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), являются крупнейшим надсемейством родственных белков. Ген GPR98 кодирует члена надсемейства рецепторов, связанных с G-белком. Кодируемый белок содержит гептаспиральный домен рецептора, связывает кальций и экспрессируется в центральной нервной системе. С помощью анализа связей клонов YAC, FISH и анализа радиационных гибридов Nikkila и соавт. (2000) картировали ген GPR98 на участке хромосомы 5q14.1 (Nikkila et al., 2000). При анализе геномной последовательности McMillan и соавт. (2002) определили, что ген GPR98 содержит 90 экзонов и имеет размер не менее 600 т.п.о. (McMillan et al., 2002). Мутации в крупном гене GPR98 ассоциируются с синдромом Ушера типа 2C (Ebermann et al., 2009) и наследственными фебрильными судорогами (Nakayama et al., 2000). В исследовании была установлена связь GPR98 с выживаемостью пациентов с мультиформной глиобластомой (Sadeque et al., 2012).

Гликогенин 2 (GYG2)

Гликогенин - это самогликозилирующийся белок, задействованный в фазе инициации биосинтеза гликогена. Он выступает в роли праймера, полимеризуя несколько первых молекул глюкозы, после чего в дело вступают другие ферменты. В ходе клонирования человеческого гена гликогенина-2 GYG2 было обнаружено присутствие 11 экзонов и гена размером более 46 т.п.о. (Zhai et al., 2000). С помощью методов FISH Mu и Roach (1998) картировали ген GYG2 на участке Xp22.3. Уровень гликогенина-2 может определять накопление гликогена и, следовательно, потенциал для контроля синтеза гликогена (Mu and Roach, 1998).

Карнитин-пальмитоилтрансфераза 1C (CPT1C)

Ген CPT1C кодирует члена семейства карнитин/холин-ацетилтрансфераз (Jogl and Tong, 2003). Закодированный белок регулирует бета-окисление и транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрию и может играть роль в регулировании пищевого поведения и энергетическом гомеостазе всего организма (Bonnefont et al., 2004), (Wolfgang et al., 2006). CPT1C - это идентифицированный недавно и плохо изученный гомолог CPT1, специфический для головного мозга (Reamy and Wolfgang, 2011). Недавние доклинические исследования позволяют предположить, что ген, обычно экспрессируемый только в головном мозге, CPT1C, способствует выживаемости раковых клеток и росту опухоли. Ввиду того, что экспрессия гена CPT1C ограничивается обычно головным мозгом, и большинство лекарственных средств не способны пройти через гематоэнцефалический барьер, CPT1C может быть идеальным кандидатом для специфичного ингибирования малых молекул (Reilly and Mak, 2012).

Семейство транспортера растворенных веществ 35, член E1 (SLC35E1)

Семейство транспортера растворенных веществ SLC35 у человека состоит из не менее 17 молекулярных видов. Члены семейства, охарактеризованные до сего дня, кодируют нуклеотидные переносчики Сахаров, находящиеся в аппарате Гольджи и/или эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) (Ishida and Kawakita, 2004). SLC35E1 был картирован на участке хромосомы 19p13.11 (Gerhard et al., 2004). Среди пациентов с локально распространенным раком прямой кишки по сигнатуре генной экспрессии из 42 генов, которая включает SLC35E1, можно отличать пациентов, дающих ответ на терапию от не дающих его. Таким образом, предтерапевтическое предсказание ответа карцином прямой кишки относительно неодъюнктуантной химиотерапии осуществимо и может стать новым ценным и практическим инструментом терапевтической стратификации (Rimkus et al., 2008).

Протон-активируемый ионный канал, член 4 семейства (ASIC4)

ASIC4 принадлежит к супер семейству генов амилорид-чувствительных натриевых каналов. До сих пор было клонировано пять различных генов ASIC из тканей млекопитающих. ASIC4 экспрессируется по всему головному мозгу, в спинном мозге и внутреннем ухе (Grander et al., 2000). Гены ASIC были задействованы в синаптической трансмиссии, восприятии боли, а также в механическом восприятии. ASIC4 экспрессируется по всей центральной нервной системе с наибольшим уровнем экспрессии в мозговом придатке. Сам по себе ASIC4 активностью не обладает и его функция неизвестна. Мутации в субъединицах ионных каналов, гомологичных ASIC, у нематоды *Caenorhabditis elegans* ведут к нейродегенерации. Поэтому было сделано предположение, что подобные мутации генов ASIC могут быть причиной нейродегенерации у человека (Grunder et al., 2001). Кроме того, в костях экспрессия ASIC4 всегда была на очень низком уровне (Jahr et al., 2005).

Коллаген, тип XX, альфа 1 (COL20A1)

Ген COL20A1 является геном коллагена. Ген COL20A1 был картирован на хромосоме 20q13.33 (Deloukas et al., 2001). Функция этого гена до сих пор не известна. Недавно в одном из исследований были

идентифицированы подклассы сопутствующих генов, ассоциированных с рецидивами рака молочной железы, метастазированием или смертностью при анализе сроков выживаемости. С участием пациентов народности хань в Китае, страдающих раком молочной железы, при исследовании выживаемости без признаков заболевания была определена сигнатура из 16 генов, включая COL20A1 (Huang et al., 2013a).

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

EGFR являетсяprotoонкогеном erbB. EGFR задействован в активации спектра сигнальных путей, которые регулируют фенотип клеток-предшественников. Активированная EGFR тирозино-киназная активность улучшает миграционные процессы, пролиферацию нейтральных стволовых клеток и выживаемость. Избыточная экспрессия EGFR может усиливать рост клеток из-за увеличения формирования активных комплексов лиганд-рецептор. Амплификация генов - это механизм, лежащий в основе избыточной экспрессии рецепторов EGF при мультиформной глиобластоме (Thompson and Gill, 1985). Так как известно, что сигнальный путь с участием EGFR играет роль при глиобластоме, то можно сделать заключение, что глиобластома образуется из стволовых раковых клеток, и что сигналы от EGFR обычно изменены в этих клетках-предшественниках (yuso-Sacido et al., 2006). В настоящее время в разработке или в фазе клинических испытаний находится ряд потенциальных методов лечения мультиформной глиобластомы, мишенью которых является EGFR или его конститутивно активная мутантная форма, AEGFR, включая ингибиторы тирозинкиназы (TKI), моноклональные антитела, вакцины и средства на основе РНК. Данные экспериментальных исследований, оценивающих данные методы лечения, были весьма многообещающими; тем не менее, их эффективность в клиническом применении до сих пор ограничивалась как имеющейся, так и приобретенной резистентностью к лекарственному средству. Многие исследования указывают, что многоцелевой подход в лечении сможет обеспечить более благоприятное будущее для этих методов таргетной терапии мультиформной глиобластомы (Taylor et al., 2012).

Янус-киназа и белок, взаимодействующий с микротрубочками 2 (JAKMIP2)/янус-киназа и белок, взаимодействующий с микротрубочками 3 (JAKMIP3)

JAKMIP2 был идентифицирован в 2012 г. (Cruz-Garcia et al., 2012) как член семейства длинных альфа-спиральных белков с суперспиральной структурой или гольджинов, выполняющих различные биологические функции в качестве моторных белков, белков, связывающих мембрану и участвующих в транспорте везикул (Rose and Meier, 2004; Rose et al., 2005). JAKMIP2 - это периферический мембранный белок, который распространяется по комплексу Гольджи и переносчикам пост-Гольджи в нейроэндокринных клетках и может выступать в качестве негативного модулятора регулируемого транспорта секреторного груза в нейроэндокринных клетках (Cruz-Garcia et al., 2012). JAKMIP3 был идентифицирован в качестве паралога JAKMIP2 (Cruz-Garcia et al., 2012) и члена семейства длинных альфа-спиральных белков с суперспиральной структурой или гольджинов, выполняющих различные биологические функции в качестве моторных белков, белков, связывающих мембрану и участвующих в транспорте везикул (Rose and Meier, 2004; Rose et al., 2005). JAKMIP3 имеет длинный участок суперспирали, очень похожий на такой же участок JAKMIP2, и идентичный С-терминальный трансмембранный домен. Как и JAKMIP2, он экспрессируется, преимущественно, в тканях, содержащих клетки с регулируемым секреторным путем, то есть в эндокринных и нервных тканях. Оба белка являются периферическими мембранными белками и находятся в комплексе Гольджи в популяции пост-Гольджи переносчиков и могут выступать в роли негативных модуляторов регулируемого транспорта секреторного груза в нейроэндокринных клетках (Cruz-Garcia et al., 2007; Cruz-Garcia et al., 2012; Malagon et al., 2009).

Гомолог рецептора Wntless (дрозофилы) (WLS) / гомолог белка мезодермальной индукции генов раннего ответа 1 (Xenopus laevis) (MIER1)

WLS является трансмембранным рецептором сортировки, перемещающимся между сетью транс-Гольджи и клеточной поверхностью. WLS требуется для эффективной секреции сигнальных белков класса Wnt (Gasnereau et al., 2011). Отсутствие WLS в фоликулярном эпителии приводило к полной блокировке цикла развития волоса (Myung et al., 2013). WLS выполняет функцию негативного регулятора пролиферации меланомы и возникновения спонтанных метастазов за счет активации сигнальных путей WNT/β-катенина (Yang et al., 2012b). WLS экспрессируется в избытке в клетках астроцитарной глиомы. Истощение WLS в клетках глиомы и клетках, подобных стволовым, образованных из тканей глиомы, приводило к снижению клеточной пролиферации и апоптозу. Сайленсинг WLS в клетках глиомы снижал клеточную миграцию и способность образования опухолей *in vivo*. WLS - необходимый регулятор онкогенеза глиомы (Augustin et al., 2012). MIER1 является транскрипционным регулятором, активируемым фактором роста фибробластов (FGF) (Paterno et al., 1997). Альтернативные сплайс-варианты транскрипта кодируют множество изоформ, в некоторых из которых отсутствует С-терминальный сигнал ядерной локализации (Paterno et al., 2002). Рецептор эстрогенов альфа (ER-альфа) играет ключевую роль в развитии молочной железы и онкогенезе, а ингибирование его активности остается основной стратегией при лечении ER-альфа-положительного рака молочной железы. Дифференциальный сплайсинг изменяет субклеточную локализацию альфа-, но не бета-изоформы транскрипционного регулятора MIER1 в раковых клетках молочной железы (Clements et al., 2012). Было сделано предположение, что отсутствие ядерного MI-ER1-альфа может привносить свой вклад в развитие карциномы молочной железы инвазивного типа (McCarthy et al., 2008).

Субстрат-2 инсулинового рецептора (IRS2)

Инсулиноподобные факторы роста (IGF), как считалось, способствуют прогрессированию опухоли и метастазированию отчасти за счет стимуляции клеточной миграции. Белки IRS играют центральную роль в передаче сигналов рецепторов IR/IGF-1R, контролирующих метаболизм опухолевых клеток (Shaw, 2011). Субстрат-1 инсулинового рецептора (IRS-1) и IRS-2 являются белками-мишениями с некоторыми сайтами, задействованными во время докинга, расположенными сразу за рецепторами IGF I типа и рецепторами инсулина. IRS-2 экспрессируется повсеместно и является основным медиатором инсулин-зависимого митогенеза и регуляции метаболизма глюкозы в большинстве видов клеток (White, 2002). IRS-2 также повсеместно экспрессируется в клетках многих видов рака (Mardilovich et al., 2009). О IRS-2, но не о IRS-1, сообщалось, что он задействован в миграционном ответе раковых клеток молочной железы на рецепторы IGF (de Blaquier et al., 2009). IRS-2 часто ассоциируется с подвижностью и инвазией опухоли (Mardilovich et al., 2009). Некоторые данные указывают на то, что IRS2 экспрессируется в эпителии почек. Специфическое повышение уровня IRS2 в почечных канальцах пациентов с диабетической нефропатией (ДН) указывает на новую роль IRS2 в качестве маркера и/или медиатора прогрессирования ДН у человека (Hookham et al., 2013).

N-ацетилтрансфераза 8-подобный белок (GCN5-связанный, предполагаемый) (NAT8L)

NAT8L (N-ацетилтрансфераза 8-подобный белок) был недавно идентифицирован как аспартат N-ацетилтрансфераза, фермент, катализирующий образование N-ацетиласпартата, второго наиболее распространенного метаболита в головном мозге млекопитающих. Белок NAT8L - это нейрон-специфический белок, являющийся ферментом N-ацетиласпартатом (NAA), катализирующим биосинтез NAA из L-аспартата и ацетил-CoA (Wiame et al., 2010), (Ariyannur et al., 2010). NAT8L, нейрон-специфический белок, мутирует при первичном недостатке NAA (гипоацетиласпартия) (Wiame et al., 2010).

Тенасцин С (TNC)

Тенасцин-С (TNC) - белок внеклеточного матрикса, уровень которого сильно-повышен в процессах, тесно связанных с повышенной миграционной активностью, такой как эмбриональное развитие (Bartsch et al., 1992), заживление ран (Mackie et al., 1988) и неопластические процессы (Chiquet-Ehrismann, 1993; Chiquet-Ehrismann and Chiquet, 2003). Кроме того, TNC экспрессируется в избытке в опухолевых сосудах, которые имеют высокий пролиферативный индекс, указывающий на то, что TNC задействован в неопластическом ангиогенезе (Kim et al., 2000). В нормальном человеческом головном мозге экспрессия TNC была установлена только в редких случаях, тогда как в злокачественных глиомах он экспрессирован в высокой степени (Bourdon et al., 1983). Недавно TNC идентифицировали в качестве гена-мишени сигнального пути Notch при злокачественных глиомах, а также в клеточных линиях мультиформной глиобластомы (Sivasankaran et al., 2009). Об избыточной экспрессии TNC сообщалось, кроме того, в связи с раком толстой кишки (De et al., 2013), аденокистозной карциномой, где он был ассоциирован с наихудшим прогнозом (Siu et al., 2012), юношеской ангиофибромой носоглотки, при которой он, возможно, способствует ангиогенезу (Renkonen et al., 2012), распространенной меланомой (Fukunaga-Kalabis et al., 2010), раком поджелудочной железы, при котором он играет роль в пролиферации, миграции и метастазировании (Paron et al., 2011).

Ассоциированный с микротрубочками белок 1В (MAP1B)

Ген MAP1B кодирует белок, который принадлежит к семейству белков, ассоциированных с микротрубочками. Белки этого семейства, как считается, задействованы в сборке микротрубочек, что является необходимым этапом при нейрогенезе. MAP1B регулирует тирозинирование альфа-тубулина в микротрубочках нейронов, что может быть важно для общих процессов, происходящих при развитии нервной системы, например, аксонального наведения и миграции нейронов (Ulteras et al., 2008). MAP1B интенсивно и диффузно экспрессировался в клетках нейробластом, также он экспрессировался фокально или мультифокально в клетках рабдомиосарком и в строме опухолей Вильмса (Willoughby et al., 2008). Кроме того, легкая цепь ассоциированного с микротрубочками белка 1В (MAP1B-LC1) отрицательно регулирует активность опухолевого супрессора p53 в клетках нейробластомы (Lee et al., 2008a).

Нейрокан (NCAN)

Нейрокан - это специфический для нервной системы ХСПГ, который принадлежит к семейству протеогликанов - агрекана и версикана. Он является важным компонентом внеклеточного матрикса головного мозга, в особенности во время его развития, а во время созревания его экспрессия в большинстве зон головного мозга снижается (Rauch, 2004; Zimmermann et al., 1994). У NCAN есть несколько партнеров по связыванию, включая компоненты ECM: тенасцин С (Grumet et al., 1994), гиалуронан (Melrose et al., 1996; Zhang et al., 2004) и мембранные белки L1CAM (Grumet et al., 1994) и гепаринсульфатпротеогликаны (Akita et al., 2004). В нескольких исследованиях рассматривается корреляция NCAN с инвазивностью опухоли. В сравнении локально инфильтрирующей глиобластомы и хорошо ограниченных внутримозговых метастазов аденокарциномы легких более высокая экспрессия NCAN на уровне мРНК и белка (ИС) была зафиксирована при глиобластоме (Klekner et al., 2010; Varga et al., 2010). NCAN и 3 других гена, как было обнаружено, коррелируют с инвазивным фенотипом астроцитомы низкой степени злокачественности (Varga et al., 2012).

Рецептор аденозина A3 (ADORA3)

ADORA3 кодирует белок, который принадлежит к семейству рецепторов аденозина, являющимися G-белок-связанными рецепторами, которые участвуют в различных внутриклеточных сигнальных каскадах и выполняют физиологические функции. Известно, что A3AR (ADORA3) экспрессируются на высоком уровне в опухолевых клетках, что свидетельствует о важной роли A3AR в развитии раковой опухоли (Fishman et al., 2002), (Merighi et al., 2003), (Gessi et al., 2008), (Bar-Yehuda et al., 2008). Для человеческих A3AR были идентифицированы как эффективные и селективные агонисты, так и селективные антагонисты A3AR. О CI-IB-МЕСА, агонисте A3AR (ADORA3), сообщалось, что он вызывает клеточную гибель во многих видах раковых клеток. CI-IB-МЕСА индуцирует каспаза-зависимую гибель клеток за счет ингибирования реакций ERK и Akt, опосредованных повышением выработки внутриклеточного Ca^{2+} и ROS в клетках глиомы человека (Kim et al., 2012a) и в клетках рака мочевого пузыря человека (Kim et al., 2010). Агонист A3AR, IB-МЕСА, помимо ингибирования клеточной пролиферации *in vitro* и инвазии клеток рака предстательной железы ингибирует *in vivo* рост опухоли и метастазирование рака предстательной железы у мышей (Jajoo et al., 2009).

Нейрональный белок 3, содержащий PAS-домен (NPAS3)

NPAS3 является членом основного класса транскрипционных факторов, содержащих PAS-домен со структурой спираль-петля-спираль, экспрессируемых в головном мозге, которые играют различные роли, включая развитие рака и нейроповеденческие функции (Brunskill et al., 1999), (Erbel-Sieler et al., 2004), (Kamnasaran et al., 2003), (Lavedan et al., 2009). Кроме того, о делеции хромосомы 14 с NPAS3 сообщалось при многочисленных опухолях, включая олигодендроглиомы, меланомы и карциномы молочной железы, предстательной железы и мочеполовой системы в сравнении с нормальными тканями без новообразований (Schaefer et al., 2001), (Kimchi et al., 2005), (Turashvili et al., 2007), (Harada et al., 2008). NPAS3 проявляет черты супрессора опухоли, который способствует прогрессированию астроцитом, модулируя прохождение клеточного цикла, пролиферацию, апоптоз и клеточную миграцию/инвазию, и оказывает дальнейшее влияние на жизнеспособность эндотелиальных клеток. С точки зрения клинической значимости отсутствие экспрессии NPAS3 было значимым отрицательным прогностическим маркером выживаемости при глиобластоме. Тогда как NPAS3 при избыточной экспрессии в клеточных линиях злокачественной глиомы существенно подавлял трансформационные процессы, напротив, его пониженная экспрессия в значительной степени вызывала более агрессивный рост (Moreira et al., 2011). NPAS3, как ген-супрессор опухоли, приводит к прогрессированию злокачественных астроцитом у человека и является негативным прогностическим маркером для выживаемости (Moreira et al., 2011).

Нейролигин 4, сцепленный с X-хромосомой (NLGN4X) / нейролигин 4, сцепленный с Y-хромосомой (NLGN4Y) / нейролигин 2 (NLGN2) / нейролигин 3 (NLGN3)

Семейство генов нейролигина состоит из пяти членов: NLGN1 на 3q26, NLGN2 на 17p13, NLGN3 на Xq13, NLGN4 на Xp22 и NLGN4Y на Yq11 (Ylisaukko-oja et al., 2005).

Нейролигин 4, экспрессируемый сцепленным с X-хромосомой геном, является членом семейства белков клеточной адгезии, который, по-видимому, выполняет определенную роль при созревании и работе нейронных синапсов. В одной работе описано обнаружение мРНК NLGN4X в головном мозге здоровых взрослых людей с помощью ПЦР с обратной транскрипцией (Jamain et al., 2003). Кроме того, повышенный уровень NLGN4X был описан для эмбриональных нервных стволовых клеток человека и нервных стволовых клеток взрослого человека, образованных из обонятельной луковицы (Marei et al., 2012). Мутации X-сцепленного гена NLGN4 являются потенциальной причиной спектра нарушений аутистического характера, и о мутациях сообщалось у нескольких пациентов с аутизмом, синдромом Аспергера и умственной отсталостью (Jamain et al., 2003; Lawtonnier et al., 2004; Lawson-Yuen et al., 2008). Были описаны немногие случаи ассоциации NLGN4X с раковым заболеванием. При желудочно-кишечных стромальных опухолях избыточная экспрессия NLGN4X была установлена в детском и юношеском возрасте в отличие от случаев со взрослыми (Prakash et al., 2005).

Нейролигины, такие как NLGN4Y, являются молекулами клеточной адгезии, находящимися на постсинаптической стороне синапса, и они могут быть необходимыми для образования функциональных синапсов (Jamain et al., 2003). Skaletsky и соавт. (2003) установили, что NLGN4Y, Y-хромосомный гомолог NLGN4, был экспрессирован в головном мозге плода и взрослого человека, предстательной железе и семеннике (Skaletsky et al., 2003). Некоторые данные позволили предположить, что варианты последовательности в NLGN4Y могли быть ассоциированы с аутизмом или умственной отсталостью (Ylisaukko-oja et al., 2005; Yan et al., 2008). NLGN2 экспрессируется на высоком уровне в культуре нейронов (Chubykin et al., 2007). Среди белков семейства NLGN, NLGN2 является важнейшим элементом для ингибиторной синаптической трансмиссии (Chubykin et al., 2007), и снижение активности ингибирующей цепи способствуют развитию нарушений кратковременной памяти, представляющих собой основные симптомы шизофрении (Lewis et al., 2005). Мутации гена нейролигина-2 (NLGN2) ассоциировались с шизофренией (Sun et al., 2011).

В культуре нейронов гиппокампа эндогенный NLGN3 экспрессировался на высоком уровне и был локализован как на глутаматергических, так и на ГАМК-эргических синапсах (Budreck and Scheiffele, 2007). Недавно была установлена связь между точечными мутациями в семействе нейронных молекул

клеточной адгезии, называемых нейролигинами, с расстройствами аутистического спектра и умственной отсталостью. Избыточная экспрессия белка NLGN3 дикого типа в нейронах гиппокампа стимулирует образование пресинаптических терминалей, тогда как связанные с заболеванием мутации приводят к потере этой функции синапса (Chih et al., 2004). Более того, мутации гена NLGN3 влияют на молекулы клеточной адгезии, локализованные на синапсе, позволяя предположить, что нарушения синаптогенеза могут предрасполагать к аутизму (Jain et al., 2003).

Дипептидил-пептидаза 3 (DPP3) / синдром Барде-Бидля 1 (BBS1)

Ген DPP3 кодирует белок, являющийся членом семейства S9B клана SC сериновых протеаз. DPP3 был картирован на хромосоме 11q12-q13.1 (Fukasawa et al., 2000). DPP3 - это цитозольная цинк-экзопептидаза, задействованная во внутриклеточном катаболизме белков у эукариот (Abramic et al., 2004). Активность опухолевой цитозольной DPP3 увеличена при первичных карциномах яичника (Simaga et al., 2003) и протеолитическая активность DPP3 может быть биохимическим индикатором злокачественных заболеваний эндометрия или яичника (Simaga et al., 2008), (Simaga et al., 1998). Изменение уровня экспрессии DPP3 предполагает, что он участвует в развитии первичной карциномы яичника, окислительном стрессе, болевых и воспалительных процессах и катарктогенезе (Prajapati and Chauhan, 2011). Синдром Барде-Бидля (BBS) - это генетическое нарушение с первичными проявлениями в виде ожирения, пигментной ретинопатии, полидактилии, пороков развития почек, умственной отсталости и гипогенитализма. Пациенты с BBS подвержены также повышенному риску заболевания сахарным диабетом, гипертензией и врождённым пороком сердца. Известно, что BBS картируется по меньшей мере на шести локусах: 11q13 (BBS1), 16q21 (BBS2), 3p13-p12 (BBS3), 15q22.3-q23 (BBS4), 2q31 (BBS5) и 20p12 (BBS6) (Mykytyn et al., 2003). Белок BBS1 может играть роль в развитии глаз, конечностей, сердечной и репродуктивной систем. Мутации этого гена наблюдались у пациентов с основной формой (типа 1) синдрома Барде-Бидля (Harville et al., 2010). Экспериментальные исследования продемонстрировали, что экспрессия BBS1 строго ограничивается реснитчатыми клетками, включая фоторецепторы, которые являются первичными реснитчатыми клетками сетчатки (Azari et al., 2006).

Убиквитин-специфическая пептидаза 11 (USP11)

Убиквитинирование ассоциированных с хромосомами белков важно для многих аспектов репарации ДНК и транскрипционного регулирования (Vissers et al., 2008; Weake and Workman, 2008). кДНК USP11 полной длины была клонирована из клеточной библиотеки линии Jurkat. С помощью метода иммунофлуоресценции USP11 был первоначально локализован в ядре неделящихся клеток (Ideguchi et al., 2002). USP-11, член убиквитин-специфического семейства протеаз, как стало известно, является необходимым регулятором репарации двухцепочечных разрывов (Bayraktar et al., 2013; Wiltshire et al., 2010). USP11, возможно, участвует в репарации повреждений ДНК, внутри сигнального пути BRCA2 (Schoenfeld et al., 2004), однако не оказывает явного воздействия на p53 (Li et al., 2002). Низкий уровень экспрессии USP-11 коррелировал с лучшими исходами по выживаемости у женщин с раком молочной железы (Bayraktar et al., 2013). Повышение уровня мРНК эндогенного USP11 в клетках протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (PDA) ассоциировалось с повышением чувствительности к митоксанtronу, ингибитору USP11. Интересно отметить, что сайленсинг USP11 в клетках PDA также повышал чувствительность к гемцитабину (Burkhart et al., 2013).

Эукариотический фактор инициации трансляции 4Е (EIF4E)

EIF4E - это эукариотический фактор инициации трансляции, задействованный в направлении рибосом к кЭП-структуре мРНК. EIF4E, важный регулятор трансляции, играет ключевую роль в злокачественной трансформации, прогрессировании и развитии радиорезистентности многих солидных опухолей человека. Избыточная экспрессия EIF4E ассоциировалась с образованием опухоли в случае широкого спектра злокачественных заболеваний человека (Yang et al., 2012a; Nasr et al., 2013; Wheater et al., 2010). Уровни EIF4E ассоциировались также с неблагоприятным прогнозом и исходом (Cartoll and Borden, 2013). EIF4E регулирует трансляцию многих онкогенных сетей, контролирующих выживаемость клеток, пролиферацию, метастазирование и ангиогенез. EIF4E - это сильный онкоген, который способствует ядерному экспорту и трансляции специфических транскриптов (Culjkovic-Kraljacic et al., 2012).

Белок, содержащий плексстрин-гомологичный домен, семейство А (специфичный для фосфоинозитид-связывания) член 4 (PLEKHA4)

Во время поиска белков, содержащих предполагаемый фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат-связывающий мотив (PPBM) в банке данных маркерных экспрессируемых последовательностей EST, за которым следовал скрининг универсальной библиотеки кДНК человека, Dowler и соавт. (2000) получили кДНК полной длины, кодирующую белок PLEKHA4, который они назвали PEPP1. Анализ методом Норзин-блот не обнаружил экспрессии ни в одной нормальной ткани, но в раковой клеточной линии меланомы были выявлены высокие уровни транскрипта размером 3 т.п.о. Ген PLEKHA4 был картирован на хромосоме 19q13.33 (Dowler et al., 2000). Белок, содержащий плексстрин-гомологичный домен (РН-домен), - это белковый домен, состоящий из приблизительно 120 аминокислот, который имеется в широком спектре белков, задействованных во внутриклеточных сигнальных каскадах, или являющихся компонентами цитоскелета (Musacchio et al., 1993). РН-домены играют роль в рекрутировании белков в различные мембранны, тем самым направляя их в соответствующие клеточные компартменты или позволяя

им взаимодействовать с другими компонентами путей сигнальной трансдукции (Ingle and Hemmings, 1994). РН-домен белка PEPP1 локализован на N-терминальном участке PEPP1, при этом там отсутствуют какие-либо другие явные функциональные мотивы (Dowler et al., 2000).

Шаперонин-содержащий TCP1, субъединица 7 (eta) (CCT7)

Шаперонин-содержащий полипептид-1 t-комплекса (CCT) является цитозольным молекулярным шапероном, состоящим из восьми субъединиц, CCT1-CCT8, принимающим участие в сворачивании актина, тубулина и других цитозольных белков (Yokota et al., 2001). С помощью методов FISH Edwards и соавт. (1997) картировали ген CCT7 на хромосоме 2p13 (Edwards et al., 1997). Некоторые наблюдения позволяют предположить, что повышение уровня экспрессии CCT-эта, видимо, является маркером латентного и активного заболевания у пациентов с контрактурой Дюпюитрена, и он необходим для повышенной сократимости, проявляемой фибробластами (Satish et al., 2013). Было продемонстрировано, что уровни CCT7 различались между образцом ткани рака толстой кишки поздней стадии и контролем (Nibbe et al., 2009).

Гомолог белка 4, ассоциированного с ядрышковым комплексом (*S. cerevisiae*) (NOC4L)

NOC4L был картирован на хромосоме 12q24.33 (Milkereit et al., 2003). Функция NOC4L до сих пор неизвестна, и биологические свойства этого белка не были охарактеризованы.

Биспираль-спираль-биспираль-спираль 2 (CHCHD2)

CHCHD2 был идентифицирован в качестве нового определяющего фактора клеточной миграции. Исходя из внутриклеточной локализации и дальнейших исследований функций, предполагают, что CHCHD2 и НАВР1 могут взаимно регулировать друг друга для поддержания баланса клеточной миграции (Seo et al., 2010). CHCHD2 задействован в митохондриальной функции, а PKIB - в регуляции зависимого от протеинкиназы А пути (Feyeux et al., 2012). У пациентов с болезнью Хантингтона экспрессия CHCHD2 отличается от нормальных клеток (Feyeux et al., 2012).

SRY (регион Y-хромосомы, определяющий пол)-домен 8 (SOX8) / SRY (регион Y-хромосомы, определяющий пол)-домен 9 (SOX9) / SRY (регион Y-хромосомы, определяющий пол)-домен 10 (SOX10)

Sox8 - это транскрипционный фактор и принадлежит, помимо Sox9 и Sox10, к группе E семейства генов Sox. Он задействован в регуляции эмбрионального развития и в определении судьбы клеток. Этот белок может быть задействован в развитии и функциях головного мозга. Sox8 экспрессируется на высоком уровне в головном мозге плода и взрослого человека, в незрелой глие в развивающемся мозжечке. Он также экспрессируется клетками медуллобластомы и представляет собой ранний глиальный маркер (Cheng et al., 2001). Было показано, что Sox8 был способен образовывать ДНК-зависимые гетеродимеры с Sox10 (Stolt et al., 2004).

Sox9 задействован в процессе меланогенеза у взрослых и ассоциирован с раковой трансформацией клеток (Harris et al., 2010), (Flammiger et al., 2009), (Rao et al., 2010). Кроме того, его описывали в качестве регулятора образования хрящевого внеклеточного матрикса (ECM) и клеточной пролиферации, и он экспрессируется при многих видах рака, при которых он регулирует клеточную пролиферацию (Pritchett et al., 2011). Избыточная экспрессия мРНК SOX9 тесно ассоциирована с неблагоприятным клиническим исходом для пациентов со злокачественными глиомами (Wang et al., 2012a). Белок Sox10 выступает в роли нуклеоцитоплазматического белка и является важным для развития нервного гребня и периферической нервной системы. Sox10 был ограничен поздними стадиями развития олигодендроцитов (Kordes et al., 2005), и его описывали как маркер дифференцировки олигодендроглиальных клеток (Rousseau et al., 2006). Sox10 устойчиво экспрессировался в клетках RIG (глиобластом, индуцированных облучением), но только изредка при мультиформных глиобластомах у детей (Donson et al., 2007).

Циклин-зависимая киназа 4 (CDK4) / циклин-зависимая киназа 6 (CDK6)

CDK4 является членом семейства серин-треониновых протеинкиназ. Она является каталитической субъединицей протеинкиназного комплекса, который играет важную роль при прохождении фазы G1 клеточного цикла. Активность этой киназы ограничена переходом от G1 к S-фазе во время клеточного цикла, и ее экспрессия контролируется, в первую очередь, на транскрипционном уровне (Xiao et al., 2007). Ферменты CDK4 и CDK6 и их регуляторы, например, циклины, играют ведущие роли при эмбриогенезе, гомеостазе и онкогенезе (Graf et al., 2010). В тканях рака легких уровень экспрессии белка CDK4 был значительно повышен в сравнении с нормальными тканями ($P < 0,001$). Общий срок выживаемости был значительно более коротким у пациентов с более высоким уровнем экспрессии CDK4, чем у пациентов с низким уровнем экспрессии CDK4. Многомерный анализ позволяет предположить, что уровень экспрессии CDK4 был независимым прогностическим индикатором ($P < 0,001$) для выживаемости пациентов, больных раком легких. Более того, подавление экспрессии CDK4 также значительно повышало экспрессию регулятора клеточного цикла p21 (Wu et al., 2011). В клетках легких, которые экспрессируют эндогенный онкоген K-Ras, аблация Cdk4, но не Cdk2 или Cdk6, индуцирует немедленную реакцию клеточного старения. Эта реакция не происходит в клетках легких, экспрессирующих отдельный аллель Cdk4, или в других K-Ras-экспрессирующих тканях. Нацеливание на аллели Cdk4 в опухолях поздних стадий, обнаруживаемых с помощью компьютерной томографии, также индуцирует старение и предотвращает прогрессирование опухоли (Puigol et al., 2010).

Семейство антигенов меланомы F, 1 (MAGEF1)

Наиболее известные члены надсемейства MAGE (меланома-ассоциированный антиген) имеют такой паттерн экспрессии: они экспрессируются в опухолях, семеннике и фетальных тканях, что было описано как раковая/тестикулярная экспрессия (подгруппа MAGE I). Пептиды подгруппы MAGE I успешно использовали в рамках вакцинации пептидами и дендритными клетками (Nestle et al., 1998; Marchand et al., 1999; Marchand et al., 1999; Marchand et al., 1995; Thurner et al., 1999). Напротив, некоторые гены MAGE (MAGE подгруппа II), такие как MAGEF1, повсеместно экспрессируются в исследованных взрослых и фетальных тканях, а также в тканях многих видов опухолей, включая рак яичника, молочной железы, шейки матки, меланому и лейкемию (Nestle et al., 1998; Marchand et al., 1999; Marchand et al., 1999; Marchand et al., 1995; Thurner et al., 1999). Тем не менее, избыточная экспрессия MAGEF1 могла быть обнаружена в клетках глиобластомы (Tsai et al., 2007) и 79% когорты пациентов тайваньского происхождения с колоректальным раком (Chung et al., 2010).

Нейролигин 4, связанный с X-хромосомой (NLGN4X)

Нейролигин 4, экспрессируемый сцепленным с X-хромосомой геном, является членом семейства белков клеточной адгезии, который, по-видимому, выполняет определенную роль при созревании и функционировании нейронных синапсов. В одной работе описано обнаружение мРНК NLGN4X в головном мозге здоровых взрослых людей с помощью ПЦР с обратной транскрипцией (Jainain et al., 2003). Кроме того, повышенный уровень NLGN4X был описан для эмбриональных нервных стволовых клеток человека и нервных стволовых клеток взрослого человека, образованных из обонятельной луковицы (Marei et al., 2012). Мутации X-сцепленного гена NLGN4 являются потенциальной причиной спектра нарушений аутистического характера, и о мутациях сообщалось у нескольких пациентов с аутизмом, синдромом Аспергера и умственной отсталостью (Jainain et al., 2003; Laumonnier et al., 2004; Lawson-Yuen et al., 2008). Были описаны немногие случаи ассоциации NLGN4X с раковыми заболеваниями. При желудочно-кишечных стромальных опухолях избыточная экспрессия NLGN4X была установлена в детском и юношеском возрасте в отличие от взрослых пациентов (Prakash et al., 2005).

Белок вакуолярной сорт ировки 13 гомолог B (VPS13B)

VPS13B был идентифицирован в качестве периферического мембранных белка, локализованного в комплексе Гольджи, где он перекрывает с матричным белком GM130 цис-отдела Гольджи. Согласованно со своей субклеточной локализацией истощение VPS13B при использовании РНК-интерференции вызывает фрагментацию ленточной структуры Гольджи на маленькие стопки (Seifert et al., 2011). Kolehmainen и соавт. (2003) идентифицировали ген COH1, также известный как VPS13B, внутри участка, ответственного за синдром Коэна на хромосоме 8q22 (Kolehmainen et al., 2003). Мутации потери функции в гене VPS13B приводят к аутосомно-рецессивному синдрому Коэна (Seifert et al., 2011). Мутации VPS13B и других генов были описаны при раке желудка и колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью (An et al., 2012).

Нейрональная молекула клеточной адгезии (NRCAM)

NRCAM (нейрональная молекула клеточной адгезии) - это нейрональная молекула трансмембранный клеточной адгезии с многочисленными иммуноглобулин-подобными доменами типа С2 и фибронектиновыми доменами типа III. Она задействована в наведении, разрастании и фасцикуляции нервных клеток (Grumet et al., 1991; Morales et al., 1993; Stoeckli and Landmesser, 1995; Perrin et al., 2001; Sakurai et al., 2001) при формировании гомофильных, в равной степени как и гетерофильных взаимодействий с Ig-CAMs (Volkmer et al., 1996; Sakurai et al., 1997; Zacharias et al., 1999). Уровень NRCAM повышен в опухолевых тканях анапластичных астроцитом и мультиформной глиобластомы (GBM) по сравнению с нормальным головным мозгом, и повышенные уровни соотносятся с инвазивным поведением (Sehgal et al., 1998). Антисмыловая РНК против NRCAM снижает онкогенность клеток мультиформной глиобластомы человека (Sehgal et al., 1999). NRCAM экспрессируется в избытке также в папиллярных карциномах щитовидной железы человека на уровне мРНК и белка (Gorka et al., 2007). Избыточная экспрессия мРНК NRCAM в опухолях ассоциирована с высоким индексом пролиферации и была ассоциирована с неблагоприятным исходом при эпендимомах (Zangen et al., 2007). При раке толстой кишки избыточная экспрессия NRCAM была также ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с распространенной формой заболевания (Chan et al., 2011), тогда как при раке предстательной железы высокий уровень экспрессии NRCAM ассоциировался с благоприятным фенотипом опухоли и снижением риска рецидива ПСА (Tsourlakis et al., 2013).

RAD54 гомолог B (S. cerevisiae) (RAD54B)

RAD54B, белок репарации и рекомбинации ДНК, у людей кодируется геном RAD54B. Связываясь с двухнитевой ДНК, RAD54 проявляет АТФазную активность в присутствии ДНК. Человеческий белок RAD54B является паралогом белка RAD54, который играет важные роли в гомологичной рекомбинации. Гомологичная рекомбинация (ГР) необходима для правильной репарации двухнитевых разрывов в ДНК (DSB) (Sarai et al., 2008). Нокдаун гена RAD54B, о котором известно, что он имеет соматические мутации при раке, вызывает хромосомную нестабильность (CIN) в клетках млекопитающих (McManus et al., 2009). Повышенная экспрессия гена RAD54B значимо ассоциирована с более кратким периодом времени до начала прогрессирования заболевания и плохой общей выживаемостью у пациентов с мультиформной

glioblastomой (Grunda et al., 2010).

Белок, связывающий жирные кислоты 7, головной мозг (FABP7)

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), являются цитозольными белками размером 14-15 кДа, которые, как предполагается, задействованы в поглощении, транспортировке и нацеливании на жирные кислоты (ЖК). FABP7 высоко экспрессирован в развивающемся головном мозге и сетчатке глаза, и его экспрессия значительно снижается во взрослой ЦНС (Godbout et al., 1998). Основываясь на результатах, полученных *in vitro*, предполагается, что FABP7 необходим для образования радиальной глиальной системы развивающегося головного мозга (Mita et al., 2007). В нормальном головном мозге белок FABP7 практически не обнаруживается, но проявляет от умеренной до сильной ядерной и цитоплазматической экспрессии в нескольких мультиформных глиобластомах (GBM). Трансфицированные FABP7 клетки проявляют в 5 раз большую миграционную активность, чем контрольные клетки. Таким образом, более короткая общая выживаемость, ассоциированная с избыточной экспрессией FABP7, в особенности при глиобластоме, может быть обусловлена повышенной миграцией и инвазией опухолевых клеток в окружающую мозговую паренхиму (Liang et al., 2005). Дальнейший анализ распределения FABP7 в астроцитах указывает на повышенные уровни FABP7 в регионах инфильтрации опухолей, наводя на мысль, что FABP7 играет важную роль в направлении инфильтрации злокачественных клеток в смежные ткани головного мозга (Mita et al., 2007; De et al., 2012). Промотор FABP7, как было показано, гиперметилирован, что соотносимо с его избыточной экспрессией при GBM (Etcheverry et al., 2010).

Хондроитинсульфат протеогликан 4 (CSPG4)

CSPG4 (хондроитинсульфат протеогликан) представляет интегральный мембранный хондроитинсульфат-протеогликан на зарождающихся перицитах с функциональной ролью в неоваскуляризации (Ozdemir, 2006). Появляется всё больше доказательств на основе данных *in vitro* о том, что CSPG4 играет важную роль в аngиогенезе опухоли. Таким образом, CSPG4-положительные опухоли, как было обнаружено, имеют значительно повышенную степень неоваскуляризации и объем сосудистой массы, и, как было продемонстрировано, CSPG4 отделяет ангиостатин, который в нормальных условиях ингибит пролиферацию и аngиогенез эндотелиальных клеток (Chekenya et al., 2002). CSPG4 экспрессируются в избытке как в опухолевых клетках, так и в перицитах кровеносных сосудов злокачественных опухолей головного мозга (Chekenya and Pilkington, 2002). CSPG4 дифференциально экспрессирован в глиомах человека с более высокой экспрессией в глиомах высокой по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности (Chekenya et al., 1999). Высокие уровни CSPG4 на опухолевых клетках и сопряженных с ними сосудах были ассоциированы с существенно более короткой продолжительностью жизни при GBM (Svendsen et al., 2011). Использование CSPG4 в качестве мишени в двух ксенотрансплантатах GBM существенно снижало рост опухоли и уровень отеков, аngиогенеза и нормализовало работу сосудов (Wang et al., 2011a). Недавно сообщалось о повышенном уровне CSPG4 в линии клеток, подобных стволовым, полученных из глиобластомы (He et al., 2010). Высокая экспрессия CSPG4 соотносится с мультилекарственной резистентностью, опосредованной возрастшей активацией сигнальных процессов с участием $\alpha 3\beta 1$ интегрин/PI3K и их нисходящих мишней, способствуя выживанию клеток (Chekenya et al., 2008).

ORM1-подобный 1 (*S. cerevisiae*) (ORMDL1)

Человеческие гены (ORMDL1, ORMDL2 и ORMDL3) экспрессируются повсеместно во взрослых и фетальных тканях, они кодируют трансмембранные белки, "заякоренные" в эндоплазматическом ретикулуме, которые, вероятно, участвуют в сворачивании белков в ЭР. При анализе геномной последовательности Hjelmqvist и соавт. (2002) картировали ген ORMDL1 на участке хромосомы 2q32.2 (Hjelmqvist et al., 2002). Белки ORMDL являются основными регуляторами биосинтеза церамидов в клетках млекопитающих (Siow and Wattenberg, 2012). Уровень экспрессии ORMDL1 специфически снижается в ассоциации с мутациями в гене презенилина 1 (PS1) (Araki et al., 2008).

Трансформирующий кислый белок, содержащий биспиральный домен 3 (TACC3) TACC3 существует в комплексе с ch-TOG (ген, экспрессируемый в избытке при опухолях печени и толстой кишки) и клатрином, который перекрестно сшивает микротрубочки в волокнах кинетехора. TACC3 экспрессируется в некоторых пролиферативных тканях, включая семенник, легкие, селезенку, костный мозг, вилочковую железу и лейкоциты периферической крови. Экспрессия TACC3 изменена в некоторых видах опухолей человека. В клетках TACC3 локализован как на центросомах, так и микротрубочках веретена деления, но не на астральных микротрубочках (Hood and Royle, 2011). Экспрессия TACC3 коррелировала с экспрессией p53, и пациенты, чьи опухоли в высокой степени экспрессировали TACC3 и p53, имели значимо худший прогноз, чем пациенты, чьи опухоли имели низкий уровень экспрессии у обоих препаратов после иммуноокрашивания ($P = 0,006$). Предполагается, что повышение уровня TACC3 может обеспечивать пролиферативное преимущество для глиобластомы и способствовать прогрессированию опухоли, и что экспрессия TACC3 является сильным прогностическим индикатором клинического исхода при глиобластоме (Jung et al., 2006). Tacc3 может быть негативным регулятором сигнального пути Notch (Bargo et al., 2010).

Даблкортин-подобная киназа 2 (DCLK2)

Белок DCX, ассоциированный с микротрубочками (MT), играет ключевую роль в развитии коры головного мозга млекопитающих. Сообщалось об идентификации протеинкиназы, даблкортин-киназы-2

(DCAMKL2), с доменом (DC), высоко гомологичным DCX. Избыточная экспрессия DCAMKL2 стабилизирует цитоскелет МТ по отношению к вызванной холдом деполимеризации. Автофосфорилирование DCAMKL2 сильно снижает его аффинность для МТ (Edelman et al., 2005). DCLK2 является членом семейства серин-треониновых протеинкиназ СaМК, который не является кальций- или СaМ-зависимым, а ингибирует CRE-зависимую экспрессию генов (Ohmae et al., 2006). DCLK2 экспрессируется на высоком уровне в центральной нервной системе (Edelman et al., 2005) нейрон-специфически (Ohmae et al., 2006). Он экспрессируется в пролиферирующих нейронах во время развития и сохраняется в постмитотических нейронах во взрослом возрасте. В симпатических нейронах DCLK2 располагается в теле клетки и терминальных сегментах аксонов и дендритов (Tuy et al., 2008; Edelman et al., 2005).

Ресапех-подобный 3 (дрозофила) (PCNXL3)

Ресапех-подобный белок 3 (PCNXL3) является много проходным мембранным белком; он относится к семейству Ресапех. Ген PCNXL3 был картирован на участке хромосомы 11q12.1-q13. Три новых опухолеассоциированных точки разрыва транслокации у человека были локализованы на участке хромосомы 11q13 между маркерами D11S4933 и D11S546. Таким образом, PCNXL3 может быть 11q13-ассоциированным геном предрасположенности к заболеванию (van et al., 2000).

Дигидропиrimидиназа-подобный белок 4 (DPYSL4)

Родственный дигидропиrimидиназе белок 4 (DPYSL4) является известным регулятором развития нейронов гиппокампа. DPYSL4 задействован в регуляции роста, поляризации и дифференциации денタルных эпителиальных клеток в процессе морфогенеза зубного зачатка (Yasukawa et al., 2013). Некоторые исследования показали, что DPYSL4 участвует в ослаблении отрастания нейритов за счет ингибирования полимеризации микротрубочек, а также выявили его новую ассоциацию с виментином во время ядерной конденсации, предшествующей смерти нервных клеток (Aylsworth et al., 2009). Ген-супрессор опухоли p53, часто имеющий мутации при многих видах опухолей, играет важную роль в сохранении целостности генома. Как экспрессия мРНК, так и белка DPYSL4 были специфически индуцированы противораковыми препаратаами в p53-профицитных клетках. DPYSL4 - это фактор, индуцируемый при апоптозе и контролируемый p53 в ответ на повреждение ДНК (Kimura et al., 2011).

Белок 3, связывающий мРНК гена, кодирующего инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2BP3)

IGF2BP3 является членом белкового семейства инсулиноподобных факторов роста II, связывающих мРНК, вовлеченным в локализацию, оборот и трансляционный контроль мРНК. Этот белок содержит несколько КН-доменов (К-гомологичных), которые важны в связывании РНК и о которых известно, что они вовлечены в синтез и метаболизм РНК. Экспрессия проявляется, главным образом, во время эмбрионального развития и была описана для некоторых опухолей. Таким образом, IGF2BP3 рассматривается как онкофетальный белок (Liao et al., 2005). IGF2BP3 может способствовать пролиферации опухолевых клеток, усиливая синтез белка IGF-II и индуцируя клеточную адгезию и инвазию за счет стабилизации CD44 мРНК (Findeis-Hosey and Xu, 2012). Более того, экспрессия IGF2BP3 исследовалась при многих неоплазиях человека с возрастающей очевидностью, что она опосредует миграцию, инвазию, клеточную выживаемость и распространение метастазов опухоли (Jeng et al., 2009; Kabbarah et al., 2010; Li et al., 2011a; Liao et al., 2011; Lu et al., 2011; Hwang et al., 2012; Samanta et al., 2012), она также может быть причастна к ангиогенезу (Suvasini et al., 2011; Chen et al., 2012b). При adenокарциноме легкого более высокая частота экспрессии IGF2BP3 может быть обнаружена в умеренно или плохо дифференцированных аденокарциномах, что может быть ассоциировано с агрессивным биологическим поведением (Findeis-Hosey et al., 2010; Beljan et al., 2012; Findeis-Hosey and Xu, 2012).

Рибонуклеаза III Drosha (DROSHA)

Drosha - это фермент Рназа III 2 класса, отвечающий за инициацию процессинга микроРНК (miРНК), или коротких молекул РНК, экспрессируемых клеткой в естественных условиях, которые регулируют широкий спектр других генов за счет взаимодействии с РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC) в целях инициации расщепления комплементарной информационной РНК (иРНК) как части пути RNAi. Молекула микроРНК синтезируется как первичный транскрипт (длинная молекула) РНК, известный как pri-miРНК, который расщепляется ферментом Drosha с получением характерной структуры типа "стебель-петля", имеющей около 70 пар нуклеотидов в длину и называемой pre-miРНК (Lee et al., 2003). Drosha существует как часть белкового комплекса, называемого "Микропроцессорный комплекс", который содержит также связывающий двухнитевую РНК белок Pasha (известный также как DGR8) (Denli et al., 2004), который необходим для выполнения функций Drosha и способен связываться с одноцепочечными фрагментами pri-miРНК, необходимыми для правильного процессинга (Han et al., 2006). Drosha человека был клонирован в 2000 г., когда его идентифицировали как ядерную двухцепочечную рибонуклеазу dsРНК, задействованную в процессинге предшественников рибосомальной РНК (Wu et al., 2000). Drosha стал первым человеческим ферментом РНазой III, который был идентифицирован и клонирован. Два других человеческих фермента, которые участвуют в процессинге и функциональной активности микроРНК - это белки Дайсер (Dicer) и Аргонавт (Argonaute). Оба фермента, Drosha и Pasha, локализованы в клеточном ядре, где происходит процессинг pri-miРНК в pre-miРНК. Полученная в результате молекула процессируется затем в клеточной цитоплазме белком Dicer РНазой в зрелую

miPHK (Lee et al., 2003). Drosha и другие ферменты, участвующие в процессинге miPHK, могут быть важны в прогнозе раковых заболеваний (Slack and Weidhaas, 2008).

АТФ-связывающая кассета подсемейства А (ABC1), член 13 (ABCA13)

У человека семейство АТФ-связывающих кассетных (ABC) трансмембранных транспортеров имеет по меньшей мере 48 генов и 7 подсемейств генов. Предсказанный белок ABCA13 состоит из 5058 аминокислотных остатков, что делает его наиболее крупным белком ABC, описанным до сих пор (Prades et al., 2002). Knight и соавторы определили, что белок ABCA13 экспрессируется у мышей и человека в гиппокампе и корковом веществе, обоих участках головного мозга, имеющих отношение к шизофрении и биполярным расстройствам (Knight et al., 2009). Ген ABCA13 картируется на хромосоме 7p12.3, участке, ответственном за наследственное нарушение, поражающее поджелудочную железу (синдром Швахмана-Даймонда), а также являющимся локусом, задействованным в инвазии Т-клеток в опухоли и развитии метастазов (INM7), являясь поэтому позиционным геном-кандидатом для данных патологий (Prades et al., 2002).

Циклин B1 (CCNB1)

CCNB1 - это регуляторный белок, задействованный в митозе. Генный продукт объединяется в комплекс с p34(cdc2) для образования фактора ускорения созревания (MPF) (Zhao et al., 2006; Gong and Ferrell, Jr., 2010). Совместно с p53 циклины B1 и G1 регулируют переход от фазы G2 к фазе M, ключевую сверочную точку активного клеточного цикла (Li et al., 2003). В ходе последующих независимых исследований в клетках ряда различных раковых заболеваний была установлена (избыточная) экспрессия CCNB1, которая ассоциировалась с тенденцией к прогрессированию опухоли и/или плохим клиническим прогнозом, например, колоректальной карциномы (Li et al., 2003), почечноклеточного рака (Tsavachidou-Fenner et al., 2010), рака молочной железы (Aaltonen et al., 2009; Agarwal et al., 2009; Suzuki et al., 2007; Chae et al., 2011), медуллобластомы (de et al., 2008), плоскоклеточного рака легких (Kettunen et al., 2004), желудочно-кишечных стромальных опухолей (Koon et al., 2004), плоскоклеточной карциномы пищевода (Song et al., 2008), плоскоклеточной карциномы гортани (Dong et al., 2002), плоскоклеточной карциномы языка (Harada et al., 2006), адренокортикальных карцином (Soon et al., 2009), аденокарциномы легких (Wikman et al., 2002), немелкоклеточного рака легкого (Cooper et al., 2009), рака шейки матки (Zhao et al., 2006), пролактин-секретирующих опухолей гипофиза (Raverot et al., 2010) и почечноклеточной карциномы (Ikuerowo et al., 2006).

Транскрипционный комплекс CCR4-NOT, субъединица 1 (CNOT1)

Комплекс человеческой CCR4-NOT-деаденилазы состоит, по меньшей мере, из девяти ферментных и неферментных субъединиц. CNOT1 играет важную роль при проявлении ферментативной активности комплекса CCR4-NOT, и поэтому особенно важен при контроле деаденилирования MPFQC и распада MPFQC. Истощение CNOT1 структурно и функционально разрушает комплекс CCR4-NOT и индуцирует стабилизацию мРНК, что приводит к увеличению трансляции, вызывая апоптоз ЭР, опосредованный стрессом. Ito и соавт. пришли к заключению, что CNOT1 способствует жизнеспособности клетки, предохраняя активность деаденилазы CCR4-NOT (Ito et al., 2011). миРНК-опосредованное истощение эндогенного CNOT1 или других субъединиц Ccr4-Not в раковых клетках молочной железы приводит к нарушению регуляции генов-мишеней ER α (повышенной индукции генов-мишеней ER α -TTF1 и c-Myc). Эти факты определяют функцию человеческого комплекса Ccr4-Not как транскрипционного репрессора сигнальных путей ядерных рецепторов, что имеет значение для понимания молекулярных путей, задействованных при раке (Winkler et al., 2006).

Бакуловирусный ингибитор апоптозных белков (IAP) повтор-содержащий 5 (сурвивин) (BIRC5)

BIRC5 (сурвивин) является членом семейства ингибиторов белков апоптоза (IAP). Сурвивин экспрессируется в избытке при многих формах рака. Таким образом, избыточная экспрессия сурвивина в целом, как считается, ассоциирована с более коротким общим сроком выживаемости и более высокими степенями злокачественности.

Сообщалось о высоких уровнях экспрессии в стволовых раковых клетках, выделенных из мультиформной глиобластомы и астроцитомы (Jin et al., 2008). Предполагается, что избыточная экспрессия сурвивина в глиомах головного мозга может играть важную роль в злокачественной пролиферации, антиапоптозе и ангиогенезе (Zhen et al., 2005; Liu et al., 2006). Было произведено несколько анализов для изучения экспрессии сурвивина и его влияния на выживаемость при глиобластоме. В качестве обобщения, экспрессия сурвивина, в особенности одновременная экспрессия в ядре и цитоплазме в астроцититных опухолях была значительно ассоциирована со степенью злокачественности (с наибольшей экспрессией сурвивина в глиобластоме) и более короткой общей выживаемостью по сравнению с пациентами, у которых были сурвивин-негативные опухоли (Kajiwara et al., 2003; Saito et al., 2007; Uematsu et al., 2005; Mel-lai et al., 2008; Grunda et al., 2006; Xie et al., 2006; Sasaki et al., 2002b; Chakravarti et al., 2002). Кроме того, уровень экспрессии сурвивина был существенно повышен при рецидивирующей мультиформной глиобластоме по сравнению с только что диагностированными опухолями (Guvenc et al., 2013). Поскольку сурвивин является столь многообещающей мишенью при лечении рака, то исследования с использованием образованных из сурвивина пептидов показали, что сурвивин является иммуногенным для пациентов

с опухолями, вызывая ответы, опосредованные CD8+ Т-клетками. В дополнение к этому, сурвивин специфически стимулировал CD4+ Т-клеточную реактивность лимфоцитов в периферической крови у тех же пациентов (Casati et al., 2003; Piesche et al., 2007).

Трансмембранный белок 255A (TMEM255A)

Ген TMEM255A (также известный под названием FAM70A) был локализован на хромосоме Xq24 (Ross et al., 2005). Функция TMEM255A до сих пор не известна. Однако хромосома Xq24, на которой был картирован TMEM255A, является также местом расположения некоторых раковых/тестикулярных генов (CT), которые экспрессируются в некоторых опухолях (Chen et al., 2006). Кроме того, в 80% HER2-положительных опухолей молочной железы наблюдалась делеция на участке Xq24, охватывающая как уже известные, так и новые гены, связанные с раком (Tina et al., 2012).

ST8 альфа-N-ацетил-нейраминид альфа-2,8-сиалилтрансфераза 5 (ST8SIA5)

В ходе скрининга библиотеки кДНК головного мозга ДНК-зондом, полученным из последовательности кДНК мыши Siat8e, с последующей амплификацией 5'-концевого фрагмента мРНК (5'-prime RACE) из ткани головного мозга человека Kim и соавт. (1997) клонировали человеческий ген SIAT8E (альфа-2,8-сиалилтрансфераза V, ST8SIA5). Анализ методом Нозерн-блот обнаружил экспрессию транскриптов размером 11 и 2,5 т.п.о. в головном мозге плода и взрослого человека (Kim et al., 1997). ST8SIA5 - это мембранный белок типа II, который может присутствовать в комплексе Гольджи. Кодируемый белок, являющийся членом семейства гликозилтрансферазы 29, может быть задействован в синтезе ганглиозидов GD1c, GT1a, GQ1b и GT3 из GD1a, GT1b, GM1b и GD3, соответственно (Kim et al., 1997). Ганглиозиды играют важную роль в процессах дифференциации нервных клеток. Регуляция уровней ганглиозидов связана с индукцией дифференциации нервных клеток. Некоторые результаты позволяют предположить, что ген ST8Sia5 повышает количество ганглиозида GQ1b и улучшает дифференциацию нервных клеток за счет сигнального пути киназы ERK1/2 MAP (Kwak et al., 2011).

Семейство со схожестью последовательности 120C (FAM120C)

Семейство со схожестью последовательности 120C представлены белками человека, которые кодирует ген FAM120C. FAM120C кодирует потенциальный трансмембранный белок и расположен на участке, где мутации и делеции были ассоциированы с умственной отсталостью и аутизмом (Qiao et al., 2008). Вероятно, FAM120C экспрессируется на низком уровне в нескольких взрослых и фетальных тканях человека. Он состоит из 16 кодирующих экзонов и картируется на участке Xp11.22. 5'-конец гена FAM120C находится внутри CpG-островка (Holden and Raymond, 2003).

Белок, связывающий жирные кислоты 7, головной мозг (FABP7)

Белки, связывающие жирные кислоты (FABP), являются цитозольными белками 14-15 кДа, которые, как предполагается, задействованы в поглощении, транспортировке и нацеливании жирных кислот (ЖК). FABP7 высоко экспрессирован в развивающемся головном мозге и сетчатке глаза, и его экспрессия значительно снижается во взрослой ЦНС (Godbout et al., 1998). Основываясь на результатах, полученных *in vitro*, предполагается, что FABP7 необходим для образования радиальной глиальной системы развивающегося головного мозга (Mita et al., 2007). В нормальном головном мозге белок FABP7 практически не обнаруживается, но проявляет от умеренной до сильной ядерной и цитоплазматической экспрессии в нескольких мультиформных глиобластомах (GBM). Трансфицированные FABP7 клетки проявляют в 5 раз большую миграционную активность, чем контрольные клетки. Таким образом, более короткая общая выживаемость, ассоциированная с избыточной экспрессией FABP7, в особенности при глиобластоме, может быть обусловлена повышенной миграцией и инвазией опухолевых клеток в окружающую мозговую паренхиму (Liang et al., 2005). Дальнейший анализ распределения FABP7 в астроцитах указывает на повышенные уровни FABP7 в регионах инфильтрации опухолей, наводя на мысль, что FABP7 играет важную роль в направлении инфильтрации злокачественных клеток в смежные ткани головного мозга (Mita et al., 2007; De et al., 2012). Промотор FABP7, как было показано, гиперметилирован, что сопротивляется его избыточной экспрессии при GMB (Etcheverry et al., 2010).

Белок с доменом Zinc finger 3 (ZNF3)

Семейство ZNF представлено крупной группой молекул, которые участвуют в различных аспектах регуляции транскрипции. Ген ZNF3 был картирован на хромосоме 7q22.1. Анализ методом Нозерн-блот мРНК клеточных линий тканей различного происхождения обнаружил повсеместную экспрессию транскрипта размером 3,5 т.п.о. (Pannuti et al., 1988). Множество мутаций внутри семейства генов "цинковых пальцев" (ZNF), включая ZNF3, было обнаружено при плоскоклеточной карциноме головы и шеи (Nichols et al., 2012; Nichols et al., 2012). Среди генов HRneg/Tneg белок ZNF3 при раке молочной железы был идентифицирован как прогностический фактор относительно метастазирования на ранней стадии (Yau et al., 2010).

Посвященный цитокинезу 7 (DOCK7)

DOCK7 (посвященный цитокинезу 7), известный также как Zir2, является крупным белком (~240 кДа), задействованным в работе внутриклеточных сигнальных сетей. Он является членом подсемейства DOCK-С семейства DOCK факторов обмена гуанин-нуклеотидов (GEF), выполняющих функции активаторов малых G-белков. Сообщалось об экспрессии DOCK7 в нейронах (Watabe-Uchida et al., 2006), (Yamauchi et al., 2008). Действуя по нисходящей, DOCK7 выполняет функцию обязательного регулятора

клеточной миграции, опосредованной рецептором конечных продуктов усиленного гликозилирования (RAGE) (Yamamoto et al., 2013). DOCK7 также выступает в роли внутриклеточного субстрата для ErbB2 в целях усиления миграции клеток Шванна (Yamauchi et al., 2008). Кроме того, при избыточной экспрессии DOCK7 индуцирует образование многих аксонов, а в состоянии нокдауна он предотвращает образование аксонов (Watabe-Uchida et al., 2006). Взаимодействие DOCK7 с TACC3 контролирует интеркинетическую миграцию ядер и образование нейронов из клеток-предшественников радиальной глии (RGC) во время развития коры головного мозга (Yang et al., 2012b).

Гипотетический белок LOC728392 (LOC728392)

LOC728392 - это гипотетический белок, находящийся на участке хромосомы 17p13.2 (Kim et al., 2006), (Zody et al., 2006). До настоящего момента дальнейшие характеристики белка LOC728392 отсутствуют.

Е3-убиквитин-протеин-лигаза, содержащая домен Praja ring finger 2 (PJA2)

PJA2 - это широко экспрессируемый белок RING-типа (Really Interesting New Gene = действительно интересный новый ген). Белки RING-finger содержат богатые цистеином, связывающие цинк домены и задействованы в образовании макромолекулярных скелетов, важных для транскрипционной репрессии и убиквитинирования (Sasaki et al., 2002a). В нервной ткани PJA2 локализован, в основном, на цитоплазматической стороне мембран, входящих в состав эндоплазматического ретикулума и комплекса Гольджи, а также у постсинаптического уплотнения аксо-соматических синапсов (Nakayama et al., 1995). В образцах ткани мультиформной глиобластомы человека были обнаружены высокие уровни экспрессии PJA2 на уровне белка и мРНК, тогда как показатели экспрессии в клетках астроцитом человека оставались низкими. Это позволяет предположить, что экспрессия PJA2 коррелирует со злокачественностью, в основе чего заложено ингибирование сигнального пути Hippo гена-супрессора опухоли накапливающимся PJA2 (Lignitto et al., 2013).

HEAT-повтор-содержащий 1 (HEATR1)

Человеческий HEATR1, называемый также UTP10, был идентифицирован как неохарактеризованный белок под названием BAP28. Гомозиготные эмбрионы данио-рерио по мутантному аллелю *bap28* проявляли избыточный апоптоз, преимущественно, в центральной нервной системе (Azuma et al., 2006). Человеческий ген HEATR1 (UTP10) картирован на участке хромосомы 1q43. Эндогенным человеческим UTP10 явно обогащены нуклеолы, как было продемонстрировано с помощью окрашивания клеток линии HeLa антителами, очищенными аффинно и выработанными против рекомбинантного белка. Было сделано предположение, что UTP10 связывается с хроматином по повторам рДНК (Prieto and McStay, 2007).

Гликопротеин M6B (GPM6B)

GPM6B принадлежит к семейству протеолипидных белков, которые экспрессируются в нейронах и олигодендроцитах головного мозга. Знания о биологических функциях этого белкового семейства весьма скучные, однако их экспрессия в большинстве участков головного мозга привела к гипотезе, что они участвуют в выполнении конститутивных клеточных функций, таких как мембранный транспорт и межклеточные коммуникации (Fjorback et al., 2009). В целом, считается, что GPM6B выполняет определенные функции при развитии нервной системы (Mobius et al., 2008). GPM6B был первоначально описан как специфический для головного мозга белок, экспрессируемый, в основном, в нейронах и олигодендроцитах (Werner et al., 2001; Yan et al., 1993), однако несколько последних исследований продемонстрировали его широкое распространение по многим видам клеток и тканей (Charfi et al., 2011). Была описана экспрессия GPM6B в некоторых видах опухолей. Например, ожидается, что он является специфическим для В-лейкемии, и он демонстрировал значимую избыточную экспрессию в тканях этих опухолей (Charfi et al., 2011). У больных раком яичника GPM6B обнаруживается в сыворотке пациентов и находится в рядах многообещающих кандидатов в маркеры ранней стадии (Urban et al., 2011).

Гомолог белка crumbs 1 (дрозофилы) (CRB1)

Ген CRB1 кодирует белок, сходный с белком *crumbs* дрозофилы, и располагается во внутреннем сегменте фоторецепторов млекопитающих. CRB1 картирован на участке 1q31-q32.1, где расположен ген, вовлеченный в тяжелую форму аутосомно-рецессивной пигментной дегенерации сетчатки (den Hollander et al., 1999). Pellikka и соавт. (2002) показали, что CRB1 локализован в соответствующих субдоменах апикальной плазматической мембраны фоторецептора (Pellikka et al., 2002). CRB1 может образовывать внутриклеточный белковый каркас человеческой сетчатки (den Hollander et al., 2001). Мутации гена CRB1 ассоциируются с тяжелой формой пигментной дегенерации сетчатки, RP12 и врожденным амаврозом Лебера (Coppieters et al., 2010); (Walia et al., 2010); (van de Pavert et al., 2007). Jacobson и соавт. (2003) предполагают, что механизм развития заболевания, связанный с мутациями гена CRB1, нарушает нормальную структуру сетчатки человека, препятствуя естественному апоптозу (Jacobson et al., 2003).

Транскрипционный фактор направления дифференцировки олигодендроцитов 2 (OLIG2)

Транскрипционный фактор направления дифференцировки олигодендроцитов 2 (OLIG2) является членом семейства OLIG основных транскрипционных факторов структуры спираль-петля-спираль. Он играет ключевую роль в определении клеточной судьбы олигодендроцитов и моторных нейронов в грудном отделе спинного мозга во время развития (Lu et al., 2000), (Takebayashi et al., 2000). OLIG2 - это универсальный маркер диффузных глиом (олигодендроглиома, астроцитома, глиобластома и смешанная

глиома) (Lu et al., 2001), (Marie et al., 2001). Olig2 обязательно необходим для сохранения злокачественности клеток олигодендроглиомы, поскольку его сайленсинг с помощью интерферирующей РНК подавляет распространение опухоли (Appolloni et al., 2012). Было сделано предположение, что уровень транскриптов OLIG2 может коррелировать со злокачественным прогрессированием астроцитомы (Bozinov et al., 2008). Кроме того, OLIG2-положительные инициирующие развитие глиомы клетки были предложены в качестве терапевтических мишней (Fu et al., 2013). В недавних исследованиях были идентифицированы стволовые клетки в головном мозге. В рамках этого исследования наблюдали за уровнями экспрессии транскрипционного фактора, ограниченного ЦНС, OLIG2, в человеческих стволовых клетках и клетках-предшественниках глиомы, напоминающих делящиеся клетки типа С переходного этапа развития в терминальных зонах головного мозга взрослого человека. В результате был идентифицирован Olig2-регулируемый путь, ограниченный направлением дифференцировки, как важнейший для пролиферации нормальных и онкогенных стволовых клеток ЦНС (Ligon et al., 2007).

Версикан (VCAN)

Ген VCAN является членом семейства протеогликанов - агрекана и версикана. Кодируемый белок является крупным хондроитинсульфат-протеогликаном и основным компонентом внеклеточного матрикса. Этот белок задействован в клеточной адгезии, пролиферации, миграции и ангиогенезе и играет центральную роль в морфогенезе и поддержании жизнедеятельности тканей.

VCAN экспрессируется во многих тканях. Он экспрессируется в большом количестве на ранних стадиях развития тканей, и уровень его экспрессии снижается после созревания ткани. Уровень его экспрессии также повышен во время репарации ран и роста опухоли. В головном мозге взрослого человека VCAN экспрессируется, в основном, в белом веществе лобной доли, мозжечке, мозговом стволе и спинном мозге, при тесной взаимосвязи с астроцитами и олигодендроцитами (Ghosh et al., 2010). VCAN был обнаружен при многих злокачественных заболеваниях, включая меланомы и опухоли предстательной железы, и в ряде видов рака человека его изоформы проявляли дифференцированную экспрессию (Ghosh et al., 2010; Zheng et al., 2004). Более высокий уровень экспрессии VCAN в опухолевой ткани по сравнению с нормальными тканями наблюдался при анализе трех опухолей головного мозга человека высокой степени злокачественности (Zheng et al., 2004).

Сперминоксидаза (SMOX)

SMOX - это индуцируемая FAD-зависимая полиаминооксидаза, окисляющая спермин с получением спермидина, H_2O_2 и 3-аминопропаналя (Wang et al., 2001). SMOX локализован на хромосоме 20p13 и кодирует несколько сплайс-вариантов (Murray-Stewart et al., 2002). SMOX - это высоко индуцируемый фермент, нарушение регуляции которого может изменять гомеостаз полиаминов, а дисрегуляция катаболизма полиаминов часто ассоциируется с несколькими болезненными состояниями. SMOX участвует в ответе на лекарственные средства, апоптозе, ответе на стрессовые стимулы и этиологии нескольких патологических состояний, включая рак (Cervelli et al., 2012). Повышенные уровни клеточных полиаминов представляют собой типичную особенность раковых клеток, включая клетки мультиформной глиобластомы.

Сигнальный путь полиаминов исследовали в качестве потенциальной терапевтической мишени для ингибирования биосинтеза полиаминов или для активации ингибитора катаболизма полиаминов (Jiang et al., 2007).

Компонент комплекса экзоциста 7 (EXOC7)

EXOC7 - это компонент экзоциста, являющегося консервативным в эволюционном отношении октамерным белковым комплексом, необходимым для экзоцитоза (Kee et al., 1997). Экзоцист направляет секреторные везикулы в специфические домены плазматической мембраны для увеличения площади клеточной поверхности и белковой секреции (Zuo et al., 2006). В ходе анализа панели гибридных клеток человека и грызунов, Kikuno и соавт. (1999) картировали ген EXOC7 на участке хромосомы 17q25 (Kikuno et al., 1999). Экзоцист участвует в везикулярном транспорте, в особенности в привязывании везикул и пространственном направлении везикул пост-Гольджи в плазматическую мембрану до начала слияния везикул. Он задействован в нескольких клеточных процессах, включая экзоцитоз, а также клеточную миграцию и рост (Zuo et al., 2006). Экзоцист играет важную роль в клеточной инвазии, опосредуя секрецию MMP на фокальных сайтах деградации и регулируя динамику актина (Liu et al., 2009). Набор из 14 генов, включая EXOC7, мог бы стать прогностическим фактором исхода гормонально-негативного, в отношении эстрогеновых рецепторов, рака молочной железы ранней стадии и трижды негативного рака молочной железы (Yau et al., 2010).

Белок 1, содержащий домен лейциновых застежек, предполагаемый супрессор опухоли 1 (LZTS1)

Ген FEZ1/LZTS1 был идентифицирован Ishii и соавт. в 1999 г. в качестве кандидата в гены-супрессоры опухоли на участке 8p22 (Ishii et al., 1999). Как было показано, LZTS1 регулирует рост опухолевых клеточных линий человека и взаимодействует физически с регуляторами клеточного цикла в этом контексте (Cabeza-Arvelaiz et al., 2001); (Ishii et al., 2001); (Vecchione et al., 2002). Введение LZTS1 в LZTS1-отрицательные клетки приводило к подавлению онкогенности и снижало рост клеток с накоплением клеток на поздней фазе клеточного цикла S-G2/M (Ishii et al., 2001). Ген FEZ1/LZTS1 (FEZ1) под-

вергается частым изменениям при раковых заболеваниях человека, включая рак предстательной железы (Hawkins et al., 2002), легких (Lin et al., 2013), мочевого пузыря (Abraham et al., 2007) и молочной железы (Chen et al., 2009). Сообщалось о частом снижении экспрессии и нечастых мутациях. Гиперметилирование CpG-островков промотора LZTS1, видимо, происходит часто и может быть причиной пониженной экспрессии белка LZTS1 в раковых клетках (Toooka et al., 2002), (Vecchione et al., 2001).

Десатураза жирных кислот 2 (FADS2)

Десатураза жирных кислот 2 (FADS2), также известная как дельта-(6)-десатураза жирных кислот (D6D), является ферментом, кодируемым у человека геном FADS2. Десатураза жирных кислот 2 является членом семейства генов десатураз жирных кислот (FADS). Marquardt и соавт. (2000) идентифицировали ген FADS2 на участке хромосомы 11q12-q13.1 (Marquardt et al., 2000). FADS2 - это фермент, ограничивающий скорость реакции синтеза полиненасыщенных жирных кислот с длинной цепью у млекопитающих (Nwankwo et al., 2003). Потеря функции FADS2 на критическом для раковых заболеваний участке локуса 11q13 отклоняет синтез предшественников липидного сигнального пути в сторону нетипичных жирных кислот, эйкозаноидов (Park et al., 2011). Повышенный уровень FADS2 имеется при гепатоклеточной карциноме (Muir et al., 2013). FADS2 может быть вовлечен в патогенез рака молочной железы (Pender-Cudlip et al., 2013), и экспрессия дельта-6-десатуразы ассоциируется с агрессивностью рака молочной железы (Lane et al., 2003). Кроме того, ингибирование дельта-6-десатуразы подавляет рост опухоли у мышей (He et al., 2012).

Трансмембранный белок 231 (TMEM231)

TMEM231 кодирует трансмембранный белок, являющийся компонентом комплекса B9, который участвует в формировании диффузационного барьера между ресничками и плазматической мембраной. TMEM231 перемещается к кинетосоме до и не зависит от интрафлагеллярного транспорта септин 2 (Sept2)-регулируемым способом (Chih et al., 2012). Мутации TMEM231 являются причиной нескольких заболеваний, связанных с нарушением структуры и функции ресничек. Они относятся к полиорганным поражениям, вызываемым дисфункцией первичных ресничек - цитоскелетных отростков, которые играют незаменимую роль в клеточном гомеостазе и развитии органов (Nigg and Raff, 2009; Hildebrandt et al., 2011). Совсем недавно для двух мутаций в TMEM231 была идентифицирована объединенная гетерозиготность у трех пациентов с синдромом Жубера, предоминантно аутосомно-рецессивным генетическим расстройством, характеризующимся типичными пороками развития средне-заднего мозга, атипичными движениями глаз, аномалиями дыхания и задержками развития.

JBTS является генетически гетерогенным заболеванием, связанным с генами, необходимые для формирования и функционирования неподвижных ресничек (Parisi and Glass, 1993; Sourour et al., 2012).

Гомолог комплекса генов achaete-scute 1 (дрозофилы) (ASCL1)

Гомолог комплекса генов achaete-scute 1 ASCL1 (называемый у человека также hASH1) является основным фактором транскрипции со структурой спираль-петля-спираль, важным для раннего развития нервных и нейро-эндокринных (NE) клеток-предшественников во многих тканях, включая, помимо прочих, ЦНС, вегетативную нервную систему, мозговой слой надпочечников, щитовидную железу, легкие и предстательную железу (Guillemot et al., 1993; Borges et al., 1997; Fode et al., 2000; Ball, 2004; Nakada et al., 2004; Pattyn et al., 2006; Miki et al., 2012; Righi et al., 2012). Поскольку он играет основную роль в раннем развитии симпатической нервной системы, он временно экспрессируется в симпатических нейробластах во время эмбриогенеза (Soderholm et al., 1999). Кроме того, ASCL1 экспрессируется в незрелых ольфакторных нейронах и требуется для их развития (Capieu et al., 1995). ASCL1 необходим для сохранения и онкогенности стволовых опухолевых клеток мультиформной глиобластомы *in vivo* (Rheinbay et al., 2013). Эффективное образование индуцированных нервных клеток (iN) из клеток глиомы могло быть достигнуто путем инфицирования тремя факторами транскрипции: Ascl1, Brn2 и Ngn2 (ABN). Это приводит к гибели клеток глиомы, снижению роста опухоли и превращению клеток глиомы у человека в функциональные нейроны (Zhao et al., 2012b). Повышенный уровень ASCL1 при прогрессирующей астроцитоме сопровождается ингибированием сигнального пути Notch (Somasundaram et al., 2005). ASCL1 экспрессируется в клетках большинства первичных нейробластом и клеточных линиях нейробластомы (Axelson, 2004). Во время дифференциации клеток нейробластомы путь ASCL1 отвечает за повышение уровня IGF2 (Li et al., 2011b).

Белок 1, взаимодействующий с АТФазой, транспортирующий Na+/K+ (NKAIN1) / белок 2, взаимодействующий с АТФазой, транспортирующий Na+/K+ 2 (NKAIN2) / белок 4, взаимодействующий с АТФазой, транспортирующий Na+/K+ (NKAIN4)

Белки NKAIN 1-4 принадлежат к семейству консервативных в эволюционном отношении трансмембранных белков, которые локализуются в нейронах и взаимодействуют с $\beta 1$ -субъединицей Na_vK -АТФазы. Существует три сплайс-варианта NKAIN2, 3 и 4, причем обнаружена была только одна форма NKAIN1. Все четыре члена семейства экспрессируются на высоком уровне в головном мозге мыши с различной по уровню и перекрывающей экспрессией на различных участках головного мозга. Интересно отметить, что короткий сплайс-вариант NKAIN4 является специфичным для головного мозга и семенника, тогда как длинный сплайс-вариант NKAIN4 экспрессируется повсеместно (Gorokhova et al., 2007). Участок генома NKAIN1-SERINC2 имеет одноклеточные полиморфизмы (SNP), которые причинно

ассоциируются с алкогольной зависимостью у европейцев (Zuo et al., 2013). Повреждение гена NKA1N2 было причастно к неврологическим нарушениям, например, у детей с замедлением развития и рецидивирующими инфекциями (Bocciardi et al., 2005; Yue et al., 2006). Более того, одноклеточные полиморфизмы в NKA1N2 были ассоциированы с невротизмом (Calboli et al., 2010) и алкогольной зависимостью (Wang et al., 2011b). Человеческий NKA1N2 был первоначально идентифицирован как ген, поврежденный в области разрыва 6q21-22 в клеточных линиях Т-клеточной лимфомы/лейкемии НТ-1 и ATN-1 (Tagawa et al., 2002). Он также может быть кандидатом в гены-супрессоры опухоли при раке предстательной железы, хотя данные исследования функциональности по этому поводу отсутствуют (Mao et al., 2011).

Семейство протокадхерина-гамма (семейство PCDHG)

Протокадхерины (PCDH) являются подгруппой кадхеринов, которые экспрессируются преимущественно в центральной нервной системе (Kallenbach et al., 2003; Hirayama and Yagi, 2006). Кластер гамма-генов (PCDHG-) включает 22 гена, разделенных на 3 подсемейства. Кластер гамма-генов организован аналогично иммуноглобулиновому кластеру: 22 вариабельных экзона, которые кодируют эктодомен (повторы кадхерина, трансмембранный и проксимальный внутриклеточный домен), и 3 константных экзона, которые кодируют обычный дистальный компонент цитоплазматического домена, присоединены посредством сплайсинга РНК (Morishita and Yagi, 2007; Wang et al., 2002). PCDH задействованы в морфогенезе ткани в ходе развития и формировании и модуляции синапсов (Frank and Kemler, 2002), а также выработке спинно-мозговой жидкости во время постнатального развития головного мозга (Lobas et al., 2012). Было продемонстрировано, что несколько белков PCDH взаимодействуют с внутриклеточным адаптерным белком PDCD10 (белок программируемой смерти клеток 10), который опосредует апоптоз в нейронах (Lin et al., 2010a). Агломерационные эпигенетические изменения - например, кластеров семейства генов протокадхерина на хромосоме 5 (PCDHA, PCDHB и PCDHG) - являются распространенным явлением при раке молочной железы у человека (Novak et al., 2008).

Белок 21, активирующий Rho ГТФазу (ARHGAP21)

ARHGAP21 выполняет функцию преимущественно ГТФаза-активирующего белка (GAP) для CDC42 и регулирует комплекс ARP2/3 и динамику F-актина в комплексе Гольджи за счет контроля активности CDC42 (Dubois et al., 2005). Несколько Rho ГТФаза-активирующих белков (RhoGAP) задействованы в прогрессировании опухоли за счет их воздействия на активность Rho ГТФазы. ARHGAP21 является RhoGAP с повышенным уровнем экспрессии в клетках плоскоклеточной карциномы головы и шеи и, возможно, играет роль в прогрессировании глиобластомы (Lazarini et al., 2013). За счет контроля активности Cdc42 и FAK белок ARHGAP21 модулирует клеточную миграцию (Bigarella et al., 2012). ARHGAP21 экспрессируется в ядерных и околоядерных регионах нескольких клеточных линий, полученных из глиобластомы. ARHGAP21, возможно, действует как ген-супрессор опухоли и может быть ведущим регулятором миграции, играя главную роль в контроле прогрессирования различных видов опухолей (Bigarella et al., 2009).

Паранеопластический антиген Ma2 (PNMA2)

Человеческий PNMA2 кодирует паранеопластический антиген Ma2, принадлежащий к семейству PNMA человека (Schuller et al., 2005). У здоровых лиц экспрессия PNMA2 ограничена нервной тканью. В ЦНС нервные клетки демонстрируют дискретное субъядерное и цитоплазматическое иммуноокрашивание (Gultekin et al., 2000; Voltz et al., 1999). В раковой ткани экспрессия PNMA2 была продемонстрирована для рака семенника (Voltz et al., 1999; Leja et al., 2009), рака молочной железы (Sahashi et al., 2003), рака легких (Barnett et al., 2001), нейроэндокринных опухолей тонкого кишечника и метастазов в печени (Leja et al., 2009). PNMA2 был идентифицирован в качестве нового гена-маркера для клеток нейроэндокринной карциномы (Leja et al., 2009). Пациенты с PNMA2-положительными опухолями могут вырабатывать антитела к PNMA2, которые индуцируют развитие неврологических дегенеративных синдромов, таких как паранеопластический энцефалит (PNE) (Sahashi et al., 2003). Поскольку неврологические симптомы PNE сильно влияют на состояние пациента и могут приводить к летальному исходу (Barnett et al., 2001), таким пациентам необходимо форсировать лечение рака (Kraker, 2009).

Ген предрасположенности к аденоматозному полипозу толстой кишки APC (Adenomatous Polyposis Coli)

Белок гена предрасположенности к аденоматозному полипозу толстой кишки (APC), как известно, удаленный при полипозе 2,5 (DP2,5), является белком, кодируемым у человека геном APC. Белок APC играет ведущую роль во многих клеточных процессах, которые определяют, может ли клетка развиваться в опухоль. Белок APC помогает контролировать частоту деления клетки, соединение с другими клетками внутри ткани и ее движение внутри ткани или за ее пределами. APC является ключевым геном-супрессором, который выполняет функцию "диспетчера" гомеостаза кишечного эпителия за счет ограничения цитоплазматических клеточных уровней β -катенина, центрального активатора транскрипции в сигнальных путях Wnt (Minde et al., 2011). Мутации человеческого гена APC связаны с семейным аденоматозным полипозом и прогрессированием спорадических колоректальных и желудочных опухолей (Rubinfeld et al., 1993). Ген APC также является кандидатом в гены предрасположенности для аттенуированной формы полипозного синдрома (Zhou et al., 2001). Ассоциация между опухолями головного мозга и множественными колоректальными аденомами может быть результатом двух различных видов дефектов

клеток зародышевой линии: мутации гена APC или мутации гена reparации ошибочно спаренных нуклеотидов (Hamilton et al., 1995).

Белок, подобный белку синдрома Вискотта-Олдрича (WASL)

Белок нервной ткани синдрома Вискотта-Олдрича у людей кодируется геном WASL. Семейство белков синдрома Вискотта-Олдрича (WAS) имеет схожую доменную структуру, и они задействованы в передаче сигналов от рецепторов на клеточной поверхности к актиновому цитоскелету (Kovacs et al., 2011). WASL ассоциируется с белком Cdc42, который, как известно, регулирует образование актиновых филаментов, и с комплексом реорганизации цитоскелета Arp2/3, он экспрессируется повсеместно и демонстрирует наивысший уровень экспрессии в нервных тканях (Kovacs et al., 2011). WASL и комплекс arp2/3 - это основные регуляторы актина в развитии дендритных шипиков и синапсов (Wegner et al., 2008). Комплекс Arp2/3 с ассоциированным белком WASL опосредует формирование разветвленной дендритной сети филаментов для эффективной 3-мерной миграции раковых клеток (Giri et al., 2013). WASL участвует в метастазировании рака молочной железы человека (Escudero-Esparza et al., 2012) и первичных опухолей головного мозга (Khalil and El-Sibai, 2012).

Семейство транспортера растворенных веществ 1 (глиальный высокоаффинный транспортер глутамата), член 3 (SLC1A3) / семейство транспортера растворенных веществ 1 (высокоаффинный транспортер аспартата/транспортер глутамата), член 6 (SLC1A6)

SLC1A3 кодирует члена семейства высокоаффинных транспортеров глутамата. SLC1A3 часто также называют транспортером глутамата и аспартата (GLAST) или транспортером возбуждающих аминокислот 1 (EAAT1). GLAST экспрессируется преимущественно в плазматической мембране, позволяя удалить глутамат из внеклеточного пространства (Langley et al., 2009). Несколько острых и хронических заболеваний головного мозга приводят к нарушению экспрессии глиальных транспортеров глутамата, GLAST/EAAT-1 и GLT-1/EAAT-2, и последующей вторичной гибели нервной клетки (Unger et al., 2012). Экспрессия транспортеров глутамата (GLT-1 и GLAST) в астроцитах и микроглии после повреждения нерва регулируется дифференциально (Xin et al., 2009). Аутоантиген-специфические Т-клетки ингибируют поглощение глутамата в астроцитах путем снижения экспрессии транспортера глутамата в астроцитах GLAST (Korn et al., 2005). SLC1A3 может быть ассоциирован с подвижностью клеток глиомы (Tatenhorst et al., 2004). Ингибиование транспортеров глутамата повышает терапевтическую эффективность доксорубицина (Sugiyama et al., 2001).

Ген транспортера глутамата SLC1A6 кодирует транспортер глутамата EAAT4. Считается, что по меньшей мере один локус предрасположенности к шизофрении может быть локализован на или рядом с геном SLC1A6 у японской популяции (Deng et al., 2007). Кроме того, он находится в нервных клетках центральной нервной системы млекопитающих (Jackson et al., 2001) и экспрессируется преимущественно в мозжечке (Need et al., 2009).

Трансмембранный белок тенейрин 4 (TENM4)

Тенейрин-4 (Ten-4/Odz4) - это трансмембранный белок II типа, который высоко экспрессируется в ЦНС. Ten-4 экспрессируется также в развивающихся глазах и сомитах, а также в хвостовом зачатке и конечностях (Tucker and Chiquet-Ehrismann, 2006); (Kenzelmann-Broz et al., 2010). Экспрессия Ten-4 возникает в ответ на стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) (Wang et al., 1998), и, как предполагается, Ten-4 участвует в гастроуляции у мышей (Lossie et al., 2005) и биполярных расстройствах у людей (2011). Тем не менее, биологическая функция Ten-4 остается неизвестной. Некоторые наблюдения позволяют предположить, что тенейрин-4 является новым регулятором дифференциации олигодендроцитов, и что он играет ведущую роль в миелинизации аксонов малого диаметра ЦНС (Suzuki et al., 2012).

Белок с доменом Zinc finger 749 (ZNF749)

ZNF749 был картирован на хромосоме 19q13.43 (Grimwood et al., 2004), (Tsuritani et al., 2007). Этот ген имеет 4 транскрипта (варианты сплайсинга). До сих пор белок ZNF749 не был охарактеризован, и функция этого гена неизвестна.

Кальций-связывающий EF-hand домен 7 (EFCAB7)

EFCAB7 был картирован на хромосоме 1p31.3 (Mehrle et al., 2006), (Wiemann et al., 2004). EFCAB7 - это неохарактеризованный белок, его биологические функции неизвестны.

Костный морфогенетический белок 7 (BMP7)

BMP7/OP-1, вместе с другими белками BMP, принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста (TGF) β . BMP7 является крайне плейотропным фактором роста. Костные морфогенетические белки (BMP) играют ключевую роль в образовании костей. В последние годы рекомбинантные BMP, в частности BMP2 и BMP7/OP-1, использовали в терапевтических целях для пациентов с крупными дефектами костей или замедлением или нарушением срастания перелома, придерживаясь мнения, что местное введение BMP могло бы способствовать восстановлению кости (Geesink et al., 1999), (Donati et al., 2008), (Zimmermann et al., 2006), (Garrison et al., 2010). BMP-7 принадлежит к надсемейству цитокинов, подобных трансформирующему факторам роста β , которые могут выступать как в роли супрессоров опухоли, так и стимуляторов опухолевого роста, в зависимости от типа клеток и дифференциации. Сообщалось, что экспрессия BMP7 задействована в росте клеток нескольких видов рака, таких как остеосаркома, зло-

качественная меланома, рак предстательной железы, рак молочной железы, почечно-клеточный рак, колоректальный рак и рак желудка, что приводит к повышенной агрессивности или супрессии (Motoyama et al., 2008), (Kwak et al., 2007), (Sulzbacher et al., 2002), (Rothhammer et al., 2007), (Masuda et al., 2004), (Alarmino et al., 2006). Эндогенные нервные клетки-предшественники защищают молодой головной мозг от образования глиобластомы, высвобождая BMP7, который действует как паракринный супрессор опухоли, подавляющий пролиферацию, самообновление и возникновение опухоли из клеток глиобластомы, подобных стволовым (Chirasani et al., 2010).

Интегрин, альфа 7 (ITGA7)

Интегрины - это гетеродимерные белки, которые опосредуют взаимодействие между клетками и внеклеточным матриксом или другими клетками. ITGA7 кодирует интегрин-альфа-7, образующий гетеродимер с цепью интегрина-бета-1 (Vignier et al., 1999). Цепь бета-1 взаимодействует с цитоскелетным компонентом α -актинином, тем самым обеспечивая сигнальные реакции между цитоскелетом и базальной пластинкой (Otey et al., 1990). ITGA7 экспрессируется преимущественно и повсеместно в скелетных и сердечных мышцах (Pegoraro et al., 2002; Leung et al., 1998). Мутации, делеции или понижение уровня экспрессии ITGA7 у человека сильно коррелирует с мышечной дистрофии и миопатией (Pegoraro et al., 2002; Hayashi et al., 1998). ITGA7 ассоциировался со злокачественными трансформациями при меланоме (Kramer et al., 1991b; Kramer et al., 1991a; Kramer et al., 1989). С этим согласуется усиление экспрессии ITGA7 в клетках плоскоклеточной карциномы языка, что позволяет предложить ITGA7 в качестве потенциального маркера метастазов (Carinci et al., 2005). Некоторые результаты позволяют предположить, что блокировка ITGA7 может быть важным этапом в процессе онкогенеза. Тем не менее, авторы отметили, что роль ITGA7 в росте опухоли остается неясной и может зависеть от задействованного вида клеток (Ren et al., 2007).

Рибосомальный белок L7a (RPL7A)

Цитоплазматические рибосомы, органеллы, катализирующие реакции белкового синтеза, состоят из малой субъединицы 40S и большой субъединицы 60S. Ген RPL7A кодирует рибосомальный белок, который является компонентом субъединицы 60S. Многие рибосомальные белки, в частности большой субъединицы, включая рибосомальный белок L7a (RPL7a), образованы глобулярным РНК-связывающим доменом, экспонированным на поверхности, который связывается с ядром рРНК для стабилизации его структуры. Хотя важнейшие функции по декодированию и перемещению пептидов выполняются рРНК, рибосомальные белки могут также играть важную роль в процессе синтеза белков (Wool, 1996). RPL7a играет важнейшую роль в стабилизации рибосом, связываясь с рРНК (De et al., 1993; Huxley and Fried, 1990). Помимо выполнения своей функции в рибосомах, RPL7a может также участвовать в клеточном росте и дифференциации за счет взаимодействия с рецептором тиреоидных гормонов (THR) и рецептором ретиноевой кислоты (RAR) человека и, в свою очередь, ингибиовать активность двух ядерных рецепторов гормонов (Burris et al., 1995). В клетках остеосаркомы экспрессия мРНК RPL7a и белка была значительно понижена по сравнению с образцами ткани нормальной кости и доброкачественных очагов поражения кости. Низкий уровень экспрессии мРНК RPL7A был значимым прогностическим индикатором неблагоприятного прогноза для общей выживаемости у пациентов с очагами заболевания высокой степени злокачественности, приведшими к развитию метастазов в легких в момент постановки диагноза первичной остеосаркомы (Zheng et al., 2009). С другой стороны, о повышенном уровне RPL7 сообщалось при колоректальном раке (Wang et al., 2000). Избыточная экспрессия мРНК RPL7a была также подтверждена в образцах ткани рака предстательной железы методом гибридизации *in situ* (Vaarala et al., 1998). Кроме того, рибосомальные белки L7a, возможно, ассоциируются с образованием злокачественных опухолей головного мозга (Kroes et al., 2000).

Гепарансульфат 2-О-сульфотрансфераза-1 (HS2ST1)

Гепарансульфат 2-О-сульфотрансфераза-1 - это фермент, который у людей кодируется геном HS2ST1. Ферменты биосинтеза гепарансульфата являются ключевыми компонентами в выработке большого числа различных тонких структур гепарансульфата, которые выполняют множество биологических функций. HS2ST1 переносит сульфат ко 2-ой позиции остатка идуроновой кислоты гепарансульфата. Повреждение гена HS2ST1 приводило к тому, что у эмбрионов мышей с генетическим нокаутом не развивались почки, указывая на то, что отсутствие этого фермента может препятствовать сигнальным реакциям, требующимся для образования почек (Seki et al., 1997). HS2ST1 участвует в пролиферации, инвазии и сигнальных реакциях фактора роста раковых клеток предстательной железы (Ferguson and Datta, 2011). Повышенная экспрессия гена HS2ST1 в злокачественных клетках плазмы по сравнению с нормальными ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом (Bret et al., 2009).

Виментин (VIM)

Виментин, основное составляющее семейства белков промежуточных филаментов (ПФ), повсеместно экспрессируется в нормальных клетках мезенхимы и, как известно, сохраняет клеточную целостность и обеспечивает резистентность к стрессу (Schietke et al., 2006). В последние годы виментин признали маркером эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) (Thomson et al., 2005). В различных работах показано, что виментин играет важную роль в клеточной миграции (Eckes et al., 1998), (Eckes et al., 2000), (Kang and Massague, 2004). Указывали также на участие виментина в регуляции клеточной выжи-

ваемости, клеточной адгезии и липидного транспорта (Sarria et al., 1992), (McInroy and Maatta, 2007), (Mendez et al., 2010). О повышенной экспрессии виментина сообщалось для различных опухолевых клеточных линий и тканей, включая рак предстательной железы, рак молочной железы, эндометрический рак, опухоли ЦНС, злокачественную меланому и желудочно-кишечные опухоли, в том числе рак поджелудочной железы, колоректальный рак и рак печени. Избыточная экспрессия виментина при раке коррелирует с ускоренным ростом опухоли, инвазией и неблагоприятным прогнозом.

Виментин использовали в качестве молекулярного маркера для мультиформной глиобластомы и астроцитом (Shiras et al., 2003), (Yang et al., 1994). Кроме того, недавно был описан новый проникающий в клетку пептид, полученный из белка виментина промежуточных филаментов, называемый Vim-TBS.58-81. Авторы показали, что он проникает внутрь клеток линии глиобластомы путем эндоцитоза, где он распространяется по цитоплазме и ядру (Balzeau et al., 2012).

Гомолог интрафлагеллярного транспорта 172 (Chlamydomonas) (IFT172)

IFT172, известный также как белок, селективно связывающийся с LIM-доменами (SLB), является компонентом комплекса интрафлагеллярного транспорта (IFT). Мутации, поражающие компоненты механизма IFT, как известно, нарушают формирование и функции ресничатых клеток. Ресничатые клетки играют незаменимую роль в процессах дифференциации и выживаемости ольфакторных и ретинальных нейронов и клеток слуховых волосков (Scholey and Anderson, 2006). IFT172 - субъединица В комплекса, играет незаменимую роль в поступлении IFT-динеина в жгутиковый компартмент (Williamson et al., 2012). Кроме того, IFT172 потенциально необходим для ранней регуляции FGF8 на границе между средним и задним мозгом и сохранения организации перешейка (Gorivodsky et al., 2009).

Рецептор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) А, бета-1 (GABRB1) / рецептор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) А, бета-3 (GABRB3)

Рецептор гамма-аминомасляной кислоты, субъединица бета-1, - это белок, кодируемый у человека геном GABRB1. Рецептор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) А является хлоридным каналом, который состоит из нескольких субъединиц, является посредником повышения скорости ингибиторной синаптической передачи в центральной нервной системе. Этот ген кодирует рецептор ГАМК А, субъединицу бета-1. Он картирован на хромосоме 4p12 в кластере генов, кодирующих субъединицы альфа-4, альфа-2 и гамма-1 рецептора ГАМК А. Изменения этого гена задействованы в патогенетических механизмах шизофрении (Vasquez et al., 2013).

Рецептор гамма-аминомасляной кислоты, субъединица бета-3, - это белок, кодируемый у человека геном GABRB3. Этот ген локализован на длинном плече хромосомы 15 в кластере из двух генов, кодирующих родственные субъединицы семейства. Мутации этого гена могут ассоциироваться с патогенезом синдрома Ангельмана, синдромом Прадера-Вилли и аутизмом (Nurmi et al., 2003).

Подобный белку 7, ассоциированному с циклом деления клеток (CDCA7L)

Белок, подобный белку 7, ассоциированному с циклом деления клеток, у человека кодируется геном CDCA7L (Ou et al., 2006). CDCA7L демонстрирует ядерную колокализацию с c-Myc и взаимодействует с c-Myc как *in vitro*, так и в клетках млекопитающих (Huang et al., 2005). CDCA7L ингибировал промотор MAOA и ферментативную активность MAOA и выступал в роли репрессора в апоптотических сигнальных путях (Ou et al., 2006). CDCA7L - это партнер по взаимодействию Myc, ассоциированный с метастатической медуллобластомой (Zhou et al., 2010).

Рецептор сигнальной последовательности, альфа(SSR1)

Транслокон-ассоциированный белок, субъединица альфа, является белком, кодируемым у человека геном SSR1. Рецептор сигнальной последовательности (SSR) - это гликозилированный мембранный рецептор эндоплазматического ретикулума (ЭР), ассоциированный с переносом белка через мембрану ЭР. Белок SSR состоит из 2 субъединиц: гликопroteина массой 34 кДа, кодируемого этим геном, и гликопroteина массой 22 кДа (Hirama et al., 1999). SSR1 был обнаружен в 50% медуллобластом и 78% примитивных нейроэктодермальных опухолей (Johnson et al., 2013).

Подсемейство ядерных рецепторов 0, группа В, член 1 (NR0B1)

NR0B1 (называемый также дозочувствительным, связанным с врожденным нарушением формирования пола / гипоплазией надпочечников, критическим участком X-хромосомы 1; DAX1) действует в качестве негативного регулятора выработки стероидных гормонов и экспрессируется в репродуктивной и эндокринной системах (Niakan and McCabe, 2005). NR0B1 экспрессируется на высоком уровне в клетках некоторых видов рака, таких как эндометрическая карцинома (Saito et al., 2005), карцинома яичника (Abd-Elaziz et al., 2003), карцинома предстательной железы (Nakamura et al., 2009) и саркома Юинга (Mendiola et al., 2006; Camoes et al., 2012; Kinsey et al., 2006). При аденокарциноме легких высокие уровни экспрессии NR0B1 коррелировали с более высокой частотой метастазов в лимфатические узлы и рецидивов (Oda et al., 2009).

Лиганд белка Numb X 1, E3-убиквитинлигаза (LNX1)

E3-убиквитинлигаза LNX - это фермент, который у человека кодируется геном LNX1. Исследования подтвердили, что LNX1 мог участвовать в сигнальной трансдукции, такой как сигнальный путь Notch, и играть важную роль в онкогенезе. Некоторые результаты предполагают, что пониженный уровень LNX1 мог привести к блокировке клеточного цикла на фазе G0/G1 посредством ингибирования β-

катенина, MAPK, NF_κB, с-Мус-зависимого пути и активации p53, TGF-β-зависимого пути (Zheng et al., 2011). Изменения последовательности генов и амплификации LNX1 присутствуют при различных видах глиом у человека (Blom et al., 2008; Holtkamp et al., 2007). Уровень человеческого LNX1 был понижен в клетках глиом, в том числе глиом низкой и высокой степени злокачественности (Chen et al., 2005).

E1A-связывающий белок p400 (EP400)

E1A-связывающий белок p400 является белком, кодируемым у человека геном EP400. p400 является медиатором E1A-индуцируемого снижения уровня экспрессии рецептора эпидермального фактора роста и апоптоза (Flinterman et al., 2007; Samuelson et al., 2005). Мутации гена EP400 были описаны для пациентов с лимфобластным лейкозом при близком к гаплоидному наборе хромосом (Chen et al., 2013a). Более того, скрининг малой интерферирующей РНК всего генома идентифицировал EP400 в качестве регулятора экспрессии онкогенного человеческого папилломавируса (Smith et al., 2010). Соотношение p400/Tip60 является критическим для пролиферации раковых клеток толстой кишки и ответа на лекарственные препараты посредством контроля стресс-зависимых сигнальных путей (Mattera et al., 2009).

Член семейства кинезинов 1B (KIF1B)

Было обнаружено, что ген KIF1B на участке 1p36, часто удаленном в раковых клетках нервного гребня, является проапоптотическим фактором для симпатических предшественников. Мутации KIF1B-бета были обнаружены в тканях феохромоцитом и нейробластом, двух опухолей симпатической нервной системы, определяющей направления дифференцировки, позволяя предположить, что этот ген играет роль при раке (Yeh et al., 2008). Связанный с KIF1B сигнальный путь может быть задействован в патогенезе связанной с вирусом гепатита В гепатоклеточной карциномы (Casper et al., 2011). Уровень KIF1B понижен в клетках нейробластом поздних стадий (Caren et al., 2005; Ohira et al., 2000; Nagai et al., 2000). Локализация MT1-MMP на поверхности клетки зависит от KIF1B, который, следовательно, играет критическую роль в инвазии рака желудка (Dong et al., 2013). KIF1B ассоциирован с феохромоцитомами, нейроэндокринными опухолями (Galan and Kann, 2013).

Rho-связанный белок 3, содержащий домен BTB (RHOBTB3)

Rho-связанный белок 3, содержащий домен BTB, у людей кодируется геном RHOBTB3. RHOBTB3 является членом эволюционно консервативного подсемейства RhoBTB Rho ГТФаз (Rivero et al., 2001; Boureux et al., 2007). Повышенный уровень экспрессии генов RHOBTB наблюдается в некоторых раковых клеточных линиях, что указывает на то, что эти белки могут участвовать в онкогенезе (Ramos et al., 2002). Berthold и соавт. (2008) описали также потенциальную роль подсемейства RhoBTB в онкогенезе (Berthold et al., 2008b). Пониженный уровень экспрессии генов RHOBTB и CUL3 наблюдался в образцах ткани опухолей почек и молочной железы (Berthold et al., 2008a).

Член семейства кинезинов 7 (KIF7)

Ген KIF7 кодирует ассоциированный с ресничатыми клетками белок, принадлежащий к семейству кинезинов. Этот белок играет роль в сигнальном пути гена sonic Hedgehog (SHH) посредством регуляции факторов транскрипции GLI (Li et al., 2012b). Он выполняет функции негативного регулятора сигнального пути SHH, предотвращая нежелательную активацию GLI2 в отсутствии лиганда, и положительного регулятора, предотвращая процессинг GLI3 в его репрессорную форму. KIF7 причастен к развитию некоторых заболеваний, включая синдром Жубера, гидролетальный и акрокаллосальный синдромы. Он также участвует в образовании первичных цилий и сигнальном пути Hedgehog и может играть роль при раковых заболеваниях (Klejnot and Kozielski, 2012). Аберрантная активация сигнального пути Hedgehog ведет к патологическим последствиям при различных опухолевых заболеваниях человека, таких как рак желудка и рак поджелудочной железы. KIF7 задействован в сигнальном пути Hedgehog (Katoh and Katoh, 2005).

Митоген-активируемая протеинкиназа 6 (MAPK6)

Митоген-активируемая протеинкиназа 6 (MAPK6, называемая также ERK3) - это фермент, который у человека кодируется геном MAPK6. MAPK6 является членом семейства Ser/Thr протеинкиназ и наиболее тесно связан с митоген-активируемыми протеинкиназами (MAP-киназами). Повышение уровня транскриптов ERK3 наблюдается в тканях рака полости рта в сравнении со здоровой тканью; в ткани колоректального рака имеются более высокие уровни экспрессии ERK3 по сравнению со смежной нормальной слизистой оболочкой. Повышенные уровни белка ERK3 ассоциируются также с раком желудка. Повышение уровня транскриптов ERK3 или уровня белка наблюдали также в клетках рака молочной железы, меланомы и немелкоклеточного рака легкого (Kostenko et al., 2012). Конкретные наблюдения позволяют предположить, что ERK3 может играть определенные роли в супрессии опухоли, включая его выраженное влияние как негативного регулятора на ход клеточного цикла, клеточную пролиферацию и миграцию (Carnello and Roux, 2011).

Гомолог гена Asp (аномального гена, кодирующего белок веретена деления), ассоциированный с микроцефалией (дрозофилы) (ASPM)

Аномальный ген, кодирующий белок веретена деления (ASPM), ассоциированный с микроцефалией, является человеческим ортологом гена ахроматического веретена дрозофилы (asp). ASPM был задействован в формировании, ориентации веретена деления, прохождении фазы митоза и цитокинезе (Van et al., 2009); (Higgins et al., 2010). Избыточная экспрессия ASPM, как и многих Wnt-активирующих компо-

нентов, ассоциируется с повышенной клеточной пролиферацией и развитием опухоли, поддерживая общее влияние на пролиферацию (Lin et al., 2008); (Bikeye et al., 2010); (Vulcani-Freitas et al., 2011). Поскольку избыточная экспрессия ASPM наблюдалась в нескольких клеточных линиях опухолей, и снижение уровня ASPM ингибировало клеточную пролиферацию, в большинстве публикаций ASPM предлагается в качестве новой мишени противораковой терапии. При мультиформной глиобластоме ASPM экспрессируется в высокой степени избыточно по сравнению с нормальным головным мозгом и другими тканями организма (Horvath et al., 2006). Несколько исследований обнаружили, что уровни экспрессии ASPM имеют четкую положительную корреляцию с фенотипом и степенью злокачественности по ВОЗ, так как ASPM избыточно экспрессировался в клетках мультиформной глиобластомы по сравнению с астроцитомами, и экспрессия возрастила при рецидивах (Bikeye et al., 2010; Bikeye et al., 2011; Hagemann et al., 2008; Marie et al., 2008). Предполагалось, что ASPM участвует в злокачественном прогрессировании глиомы и представляет собой привлекательную терапевтическую мишень. Экспрессия ASPM отрицательно коррелирует с клиническим исходом при мультиформной глиобластоме (Horvath et al., 2006; Visnyei et al., 2011).

Белок 4 поддержания структуры хромосом (SMC4)

Белки, поддерживающие структуру хромосом (SMC), являются хромосомными АТФ-азами с высокой консервативностью от бактерий до человека, которые играют фундаментальную роль во многих аспектах поддержания структуры высшего порядка в хромосомах и их динамики (Losada and Hirano, 2005). Белок SMC4 является центральным компонентом комплекса конденсина, который играет роль при конденсации хроматина, а также был связан с ядрышковой сегрегацией, репарацией ДНК и сохранением хроматинового каркаса (Cervantes et al., 2006). SMC2 и SMC4 функционируют в качестве центра комплексов конденсина, которые необходимы для сборки и сегрегации хромосомы (Losada and Hirano, 2005). Исследования с помощью ПНР с обратной транскрипцией образцов раковой опухоли человека показывают, что РНК высоко экспрессируется во многих раковых клеточных линиях и образцах ткани раковой опухоли, включая ткани раковых опухолей молочной железы, предстательной железы, толстой кишки и поджелудочной железы человека (Egland et al., 2006).

Тиоредоксин 2 (TXN2)

TXN2 кодирует митохондриального члена семейства тиоредоксинов, группы малых многофункциональных белков, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. Кодируемый белок может играть важные роли в регуляции мембранных потенциала митохондрий и в защите от апоптоза, вызываемого окислением (Tanaka et al., 2002). TXN и TXN2 регулируют пролиферацию и выживаемость мезенхимальных стволовых клеток, образованных из жировой ткани, и эти процессы опосредуются активацией ERK1/2 (Song et al., 2011). Так как тиоредоксин участвует в стимуляции роста раковых клеток и играет роль ингибитора апоптоза, он представляет собой мишень для разработки лекарственных средств для лечения и предупреждения рака. Белок TXN2 связан с раком молочной железы (Seibold et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 99 также пригоден при этом показании.

Белок CSRP2 связан с гепатоклеточной карциномой (Midorikawa et al., 2002), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 1 также пригоден при этом показании.

Белок ELOVL2 связан с гепатоклеточной карциномой (Zekri et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 3 также пригоден при этом показании.

Белок KIF1A связан с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Demokan et al., 2010; Kaur et al., 2010; Loyo et al., 2011; Pattani et al., 2010; Guetteto-Preston et al., 2011), нейробластомой (Hartomo et al., 2013), раком легких (Loyo et al., 2011), раком щитовидной железы и молочной железы (Brait et al., 2012; Ostrow et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 6 также пригоден при этих показаниях.

Белок GRIK3 связан с рабдомиосаркомой/медуллобластомой, нейробластомой, карциномой щитовидной железы, раком легких, астроцитомой, множественной миеломой, Т-клеточной лейкемией, раком молочной железы и аденокарциномой толстого кишечника (Stepulak et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 8 также пригоден при этих показаниях.

Белок SEZ6L связан с раком легких (Raji et al., 2010; Gorlov et al., 2007), карциномой желудка (Kang et al., 2008), колоректальным раком (Suzuki et al., 2002), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 9 также пригоден при этих показаниях.

Белок KCNJ10 связан с астроцитомой (Tan et al., 2008), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 12 также пригоден при этом показании.

Белок SCARA3 связан с раком яичника (Bock et al., 2012), раком предстательной железы (Zhu et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 16 также пригоден при этом показании.

Белок CLU связан с раком желудка (Bi et al., 2010), раком яичника (Yang et al., 2009), раком молочной железы (Niu et al., 2012), раком легких (Panico et al., 2013), гепатоклеточной карциномой (Chen et al., 2012a), колоректальным раком (Rodriguez-Pineiro et al., 2012), раком предстательной железы (Ammar and Closset, 2008), раком поджелудочной железы (Jin et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 18 также пригоден при этих показаниях.

Белок CERS1 связан с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Senkal et al., 2007), и поэтому

пептид с последовательностью SEQ ID NO: 19 также пригоден при этом показании.

Белок SLC35E1 связан с карциномой прямой кишки (Rimkus et al., 2008), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 24 также пригоден при этом показании.

Белок COL20A1 связан с раком молочной железы (Huang et al., 2013b), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 28 также пригоден при этом показании.

Белок EGFR связан с почечноклеточной карциномой (Lee et al., 2008b), раком предстательной железы (Wang et al., 2013), раком легких (Bivona et al., 2011), меланомой (Girotti et al., 2013), плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Deng et al., 2013), раком молочной железы (Li et al., 2009), раком толстой кишки (Yokoi et al., 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 29 также пригоден при этих показаниях.

Белок WLS связан с меланомой (Yang et al., 2012b), а белок MIER1 связан с раком молочной железы (McCarthy et al., 2008), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 31 также пригоден при этих показаниях.

Белок IRS2 связан с раком молочной железы (Clark et al., 2011), раком предстательной железы (Heni et al., 2012), раком желудка (Zhao et al., 2012a), раком яичника (Meunier et al., 2010), эндометрическим раком (Cayan et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 32 также пригоден при этих показаниях.

Белок TNC связан с раком толстой кишки (De et al., 2013), аденокистозной карциномой (Siu et al., 2012), юношеской ангиофибромой носоглотки (Renkonen et al., 2012), распространенной меланомой (Fukunaga-Kalabis et al., 2010), раком поджелудочной железы (Paron et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 34 также пригоден при этих показаниях.

Белок MAP1B связан с нейробластомой (Willoughby et al., 2008), и поэтому пептиды с последовательностями SEQ ID NO: 35 и 47 также пригодны при этом показании.

Белок IRSADORA3 связан с раком предстательной железы (Jaoo et al., 2009), гепатоклеточной карциномой (Bar-Yehuda et al., 2008), первичным раком щитовидной железы (Morello et al., 2008), карциномой толстой кишки (Gessi et al., 2004), раком мочевого пузыря (Kim et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 37 также пригоден при этом показании.

Белок NLGN4X связан с желудочно-кишечными стромальными опухолями (Prakash et al., 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 39 также пригоден при этом показании.

Белок DPP3 связан с первичной карциномой яичника (Simaga et al., 2003), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 41 также пригоден при этом показании.

Белок USP11 связан с раком молочной железы (Bayraktar et al., 2013), протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (Burkhart et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 42 также пригоден при этом показании.

Белок EIF4E связан с раком молочной железы (Zindy et al., 2011), раком шейки матки (Wang et al., 2013), носоглоточной карциномой (Wu et al., 2013), аденокарциномой кардиального отдела желудка (Yang et al., 2013), раком печени (Wang et al., 2012b), карциномой гортани (Yi et al., 2012), раком поджелудочной железы (Martineau et al., 2013), меланомой (Populo et al., 2012), НМРЛ (немелкоклеточным раком легких) (Li et al., 2012a), плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Sunavala-Dossabhoy et al., 2011), раком печени (Cillo et al., 2011), раком предстательной железы (Hay, 2010; Furic et al., 2010), эндометрическим раком (Choi et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 43 также пригоден при этих показаниях.

Белок CCT7 связан с раком толстого кишечника (Nibbe et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 45 также пригоден при этом показании.

Белок SOX9 связан с метастатической меланомой (Rao et al., 2010), а белок SOX10 связан с меланомой (Mohamed et al., 2012), раком слюнной железы (Ohtomo et al., 2013), карциномой молочной железы (Cimino-Mathews et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 49 также пригоден при этих показаниях.

Белок CDK4 связан с раком легких (Puyol et al., 2010), плоскоклеточной карциномой полости рта (Poomsawat et al., 2010), гепатоклеточной карциномой (Chen et al., 2013b), раком молочной железы (Harrison Pitner and Saavedra, 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 52 также пригоден при этих показаниях.

Белок CDK6 связан с плоскоклеточной карциномой полости рта (Poomsawat et al., 2010), гепатоклеточной карциномой (Chen et al., 2013b), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 52 также пригоден при этих показаниях.

Белок MAGEF1 связан с раком легких (Tsai et al., 2007), пациентами с колоректальным раком (Chung et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 53 также пригоден при этих показаниях.

Белок NLGN4X связан с желудочно-кишечным стромальным раком (Prakash et al., 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 55 также пригоден при этом показании.

Белок VPS13B связан с раком желудка и колоректальным раком (An et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 56 также пригоден при этом показании.

Белок NRCAM связан с папиллярной карциномой щитовидной железы (Gorka et al., 2007), раком толстого кишечника (Chan et al., 2011), раком предстательной железы (Tsourelakis et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 57 также пригоден при этих показаниях.

Белок RAD54B связан с плоскоклеточной карциномой пищевода (Li et al., 2013a), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 58 также пригоден при этом показании.

Белок FABP7 связан с почечноклеточной карциномой (Teratani et al., 2007), меланомой (Goto et al., 2006), раком молочной железы (Liu et al., 2012a), и поэтому пептиды с последовательностями SEQ ID NO: 59 и 80 также пригодны при этих показаниях.

Белок TACC3 связан с раком легких (Jung et al., 2006), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 62 также пригоден при этом показании.

Белок IGF2BP3 связан с раком желудка (Wang et al., 2010; Okada et al., 2012), гепатоклеточной карциномой (Wachter et al., 2012), плоскоклеточной карциномой языка (Li et al., 2011a), раком полости рта (Hwang et al., 2012) и почечно-клеточной карциномой (Jiang et al., 2006), гепатоклеточной карциномой (Riener, 2011), плоскоклеточной карциномой инвазивного типа (Lu et al., 2011), нейробластомой (Chen et al., 2011), плоскоклеточной карциномой легких (Kobayashi et al., 2004; Findeis-Hosey and Xu, 2012), глиобластомой (Suvasini et al., 2011), протоковой adenокарциномой поджелудочной железы (Yantiss et al., 2008; Schaeffer et al., 2010; Wachter et al., 2011), первичной adenокистозной карциномой молочной железы (Vranic et al., 2011), карциномами предстательной железы (Ikenberg et al., 2010), карциномами щитовидной железы (Jin et al., 2010), эндометрической adenокарциномой (Li et al., 2007), меланомой (Pryor et al., 2008) и раком яичника (Gu et al., 2004), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 66 также пригоден при этих показаниях.

Белок DROSHA связан с раком молочной железы (Passon et al., 2012), раком яичника (Merritt et al., 2008), эндометрическим раком (Torres et al., 2011), раком шейки матки (Zhou et al., 2013), раком желудка (Tchernitsa et al., 2010), колоректальной карциномой (Papachristou et al., 2011) раком мочевого пузыря (Han et al., 2013), раком пищевода (Sugito et al., 2006), почечно-клеточной карциномой (Lin et al., 2010b), выживаемостью при раке легких (Rotunno et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 67 также пригоден при этих показаниях.

Белок ABCA13 связан с карциномой молочной железы (Hlavac et al., 2013), колоректальной карциномой (Hlavata et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 68 также пригоден при этих показаниях. Белок CCNB1 связан с колоректальной карциномой (Li et al., 2003), почечно-клеточным раком (Tsavachidou-Fenner et al., 2010), раком молочной железы (Aaltonen et al., 2009; Agarwal et al., 2009; Suzuki et al., 2007; Chae et al., 2011), медуллобластомой (de et al., 2008), плоскоклеточным раком легких (Kettunen et al., 2004), желудочно-кишечными стромальными опухолями (Koon et al., 2004), плоскоклеточной карциномой пищевода (Song et al., 2008), плоскоклеточной карциномой гортани (Dong et al., 2002), плоскоклеточной карциномой языка (Harada et al., 2006), карциномами надпочечников (Soon et al., 2009), adenокарциномой легкого (Wikman et al., 2002), немелкоклеточным раком легких (Cooper et al., 2009), раком шейки матки (Zhao et al., 2006), пролактин-секретирующими опухолями гипофиза (Raverot et al., 2010) и почечно-клеточной карциномой (Ikuerowo et al., 2006), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 69 также пригоден при этих показаниях.

Белок CNOT1 связан с раком молочной железы (Winkler et al., 2006), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 70 также пригоден при этом показании.

Белок BIRC5 связан с раком молочной железы (Yamashita et al., 2007; A1-Joudi et al., 2007; Span et al., 2004), раком пищевода (Sato et al., 2006), колоректальным раком (Tan et al., 2005), светлоклеточной почечно-клеточной карциномой (Kosari et al., 2005), раком поджелудочной железы (Mahlamaki et al., 2002), плоскоклеточной карциномой (Lo et al., 2001), раком легких (Krepela et al., 2009) и нейробластомой (Lamers et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 72 также пригоден при этих показаниях.

Белок ZNF3 связан с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Nichols et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 81 также пригоден при этом показании.

Белок PJA2 связан с раком щитовидной железы (Cantara et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 84 также пригоден при этом показании.

Белок GPM6B связан с раком молочной железы (Urban et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 86 также пригоден при этом показании.

Белок OLIG2 связан с раком молочной железы (Kamalakaran et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 91 также пригоден при этом показании.

Белок VCAN связан с раком яичника (Zhang et al., 2012), раком молочной железы (Nara et al., 1997), раком толстого кишечника (Yoon et al., 2002), раком кожи (Kunisada et al., 2011), раком легких (Rotunno et al., 2011), почечно-клеточной карциномой (Dondeti et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 92 также пригоден при этих показаниях.

Белок SMOX связан с раком предстательной железы (Goodwin et al., 2008), раком молочной железы (Cervelli et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 93 также пригоден при этих показаниях.

Белок EXOC7 связан с раком молочной железы (Yau et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 94 также пригоден при этом показании.

Белок LZTS1 связан с раком предстательной железы (Hawkins et al., 2002), раком легких (Lin et al., 2013), раком мочевого пузыря (Abraham et al., 2007) и раком молочной железы (Chen et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 95 также пригоден при этих показаниях.

Белок FADS2 связан с гепатоклеточной карциномой (Muir et al., 2013), раком молочной железы (Pender-Cudlip et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 96 также пригоден при этом показании.

Белок ASCL1 связан с раком легких (Borges et al., 1997; Jiang et al., 2004; Osada et al., 2005), нейробластомами (Singh et al., 2004), медуллярной аденокарциномой щитовидной железы (Kastan et al., 1990), раком молочной железы (Righi et al., 2012), раком предстательной железы (Rapa et al., 2008), желудочно-кишечными нейроэндокринными опухолями (Shida et al., 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 98 также пригоден при этих показаниях.

Белок NKAIN2 связан с раком предстательной железы (Mao et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 100 также пригоден при этом показании.

Белок PCDHG A12 связан с раком мочевого пузыря (Reinert et al., 2011), раком легких (Lu et al., 2006), белок PCDHGC3 связан с колоректальной карциномой (Dalloso et al., 2012), белок PCDHGC4 связан с нейробластомой (Abe et al., 2008), белок PCDHGB6 связан с раком молочной железы (Miyamoto et al., 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 101 также пригоден при этих показаниях.

Белок ARHGAP21 связан с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (Lazarini et al., 2013) и, поэтому, пептид с последовательностью SEQ ID NO: 102 также пригоден при этом показании.

Белок PNMA2 связан с раком семенника (Mathew et al., 2007), раком молочной железы (Sahashi et al., 2003), раком легких (Barnett et al., 2001), нейроэндокринными опухолями тонкого кишечника и метастазами печени (Leja et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 103 также пригоден при этих показаниях.

Белок APC связан со спорадическими колоректальными и желудочными опухолями (Rubinfeld et al., 1993), раком легких (Usadel et al., 2002), раком молочной железы (Van, I et al., 2008), раком мочевого пузыря (Ellinger et al., 2008), раком предстательной железы (Richiardi et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 105 также пригоден при этих показаниях.

Белок WASL связан с раком молочной железы (Escudero-Esparza et al., 2012), плоскоклеточными карциномами пищевода (Li et al., 2013 a), гепатоклеточной карциномой (Jin et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 106 также пригоден при этих показаниях.

Белок BMP7 связан с плоскоклеточной карциномой пищевода (Megumi et al., 2012), раком желудка (Aoki et al., 2011), гепатоклеточной карциномой (Li et al., 2013a), колоректальной карциномой (Motoyama et al., 2008), раком легких (Liu et al., 2012b), раком предстательной железы (Kobayashi et al., 2011), раком молочной железы (Rodriguez-Martinez et al., 2011), меланомой (Na et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 112 также пригоден при этих показаниях.

Белок ITGA7 связан с меланомой (Kramer et al., 1989), плоскоклеточной карциномой языка (Carinci et al., 2005), плоскоклеточной карциномой полости рта (Richter et al., 2011), гепатоклеточной карциномой (Ren et al., 2007), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 113 также пригоден при этих показаниях.

Белок RPL7A связан с колоректальным раком (Wang et al., 2000), раком предстательной железы (Vaarala et al., 1998) и, поэтому, пептид с последовательностью SEQ ID NO: 114 также пригоден при этих показаниях.

Белок HS2ST1 связан с раком предстательной железы (Ferguson and Datta, 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 115 также пригоден при этом показании.

Белок VIM связан с раком предстательной железы (Burch et al., 2013), раком желудка (Zhao et al., 2013), плоскоклеточной карциномой пищевода (Jin et al., 2010), гепатоклеточной карциномой (Hu et al., 2004), колоректальным раком (Shirahata et al., 2009), раком поджелудочной железы (Zou et al., 2007), раком молочной железы (Gilles et al., 2003), меланомой (Hendrix et al., 1992), раком легких (Upton et al., 1986), раком шейки матки (Gilles et al., 1996), светлоклеточной почечно-клеточной карциномой (Williams et al., 2009), лимфомами определенного вида (Gustmann et al., 1991), папиллярной карциномой щитовидной железы (Yamamoto et al., 1992) и эндометрическими карциномами (Coppola et al., 1998), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 116 также пригоден при этих показаниях.

Белок CDCA7L связан с метастатической медуллобластомой (Zhou et al., 2010), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 119 также пригоден при этом показании.

Белок SCARA3 связан с раком яичника (Bock et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 120 также пригоден при этом показании.

Белок SSR1 связан с нейроэктомодермальными опухолями (Johnson et al., 2013), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 121 также пригоден при этом показании.

Белок NROB1 связан с эндометрической карциномой (Saito et al., 2005), карциномой яичника (Abd-

Elaziz et al., 2003), карциномой предстательной железы (Nakamura et al., 2009), саркомой Юинга (Mendiola et al., 2006; Camoes et al., 2012; Kinsey et al., 2006), аденокарциномой легких (Oda et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 122 также пригоден при этих показаниях.

Белок EP400 связан с раком толстого кишечника (Mattera et al., 2009), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 124 также пригоден при этом показании.

Белок KIF1B связан с гепатоклеточной карциномой (Casper et al., 2011), нейробластомами (Caren et al., 2005; Ohira et al., 2000; Nagai et al., 2000), инвазией раковых клеток из желудка (Dong et al., 2013), и поэтому пептиды с последовательностями SEQ ID NO: 125 и 128 также пригодны при этих показаниях.

Белок RHOBTB3 связан с раком почек и молочной железы (Berthold et al., 2008a), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 126 также пригоден при этих показаниях.

Белок KIF7 связан с раком желудка и раком поджелудочной железы (Katoh and Katoh, 2005), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 127 также пригоден при этом показании.

Белок MAPK6 связан с раком полости рта, колоректальным раком, раком желудка, раком молочной железы, меланомой и раком легких (Kostenko et al., 2012), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 129 также пригоден при этих показаниях.

Белок ASPM связан с гепатоклеточной карциномой (Lin et al., 2008), медуллобластомой (Vulcani-Freitas et al., 2011; Salsano et al., 2012), раком легких (Jung et al., 2009), раком яичника (Bruning-Richardson et al., 2011), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 130 также пригоден при этих показаниях.

Белок SMC4 связан с раком молочной железы, раком предстательной железы, раком толстого кишечника и раком поджелудочной железы (Egland et al., 2006), и поэтому пептид с последовательностью SEQ ID NO: 131 также пригоден при этих показаниях.

Предпочтительным является применение пептида в соответствии с настоящим изобретением, нуклеиновой кислоты, ТКР, антитела или вектора экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетки в соответствии с настоящим изобретением или активированного цитотоксического Т-лимфоцита, полученного в соответствии с настоящим изобретением для лечения рака или для изготовления медикамента против рака, где указанный медикамент предпочтительно является вакциной. Предпочтительно, если указанный вида рака выбирается из следующего: астроцитома, пилоидная астроцитома, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, олигодендроглиомы, эпендимома, мультиформная глиобластома, смешанные глиомы, олигоастроцитомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома, тератома, ганглиоглиома, ганглиоцитома, центральная ганглиоцитома, примитивные нейроэктодермальные опухоли (PNET, к примеру, медуллобластома, медуллопиэпителиома, нейробластома, ретинобластома, эпендимобластома), опухоли паренхимы шишковидной железы (к примеру, пинеоцитома, пинеобластома), опухоли, развивающиеся из эпендимных клеток, опухоли хориондного сплетения, нейроэпителиальные опухоли неопределенного происхождения (к примеру, глиоматоз головного мозга, астроblastoma), глиобластома, опухоль предстательной железы, рак молочной железы, рак пищевода, рак толстой кишки, колоректальный рак, почечно-клеточная карцинома, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, рак легких, ЦНС, яичника, меланома, рак поджелудочной железы, плоскоклеточная карцинома, лейкемия и медуллобластома, а также другие виды опухолей или рака, демонстрирующих избыточную экспрессию сурвивина и/или других белков, описываемых в настоящем изобретении.

Другой аспект настоящего изобретения относится к набору, включающему: (а) контейнер, который содержит фармацевтическую композицию, содержащую пептид в соответствии с настоящим изобретением, нуклеиновую кислоту или вектор экспрессии в соответствии с настоящим изобретением, клетку в соответствии с настоящим изобретением или активированный Т-лимфоцит в соответствии с настоящим изобретением, в виде раствора или в лиофилизированной форме; (б) факультативно - второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава; и (в) факультативно - по меньшей мере один пептид, выбранный из группы, состоящей из пептидов в соответствии с SEQ ID № 1 по 131, и (г) факультативно - инструкции по применению раствора и/или восстановлению и/или по применению лиофилизированного состава.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения рекомбинантного антитела, специфически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (MHC) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном; причем способ включает: иммунизацию измененного методом генной инженерии не являющегося человеком млекопитающего, содержащего клетки, экспрессирующие молекулы указанного главного комплекса гистосовместимости человека (MHC) I или II класса с растворимой формой молекулы MHC I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного нечеловеческого млекопитающего; создание библиотеки фагового отображения, отображающего белковые молекулы, закодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный по меньшей мере один фаг экспонирует на поверхности указанное антитело, специфически связываемое с указанным главным комплексом гистосовместимости человека (MHC) I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном.

Другой аспект настоящего изобретения относится к антителу, которое специфически связывается с пептидом в соответствии с настоящим изобретением, предпочтительно, которое связывается с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном и/или пептидом в соответствии с настоящим изобретением, где антитело предпочтительно является поликлональным антителом, моноклональным антителом и/или химерным антителом.

Понятие "пептид" в контексте настоящего описания обозначает серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Пептиды предпочтительно имеют длину в 9 аминокислот, но могут быть короче - 8 аминокислот в длину, и длиннее - 10, 11, 12, 13 или 14 аминокислот и в случае пептидов МНС II класса они могут достигать длины в 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 аминокислоты.

Кроме того, понятие "пептид" включает в себя соли серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Предпочтительно, если соли являются фармацевтически приемлемыми солями.

Понятие "пептид" включает также понятие "олигопептид". Понятие "олигопептид" в контексте настоящего описания обозначает серии аминокислотных остатков, связанных друг с другом обычно пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Длина олигопептида не особенно важна для изобретения до тех пор, пока в нем сохраняются надлежащие эпитопы или эпигоптипы. Олигопептиды типично бывают менее чем около 30 аминокислотных остатков в длину и более чем около 15 аминокислот в длину.

Понятие "полипептид" обозначает серии аминокислотных остатков, связанных один с другим типично пептидными связями между альфа-аминными и карбонильными группами смежных аминокислот. Длина полипептида не особенно важна для изобретения до тех пор, пока сохраняются надлежащие эпигоптипы. В отличие от терминов "пептид" или "олигопептид", термин "полипептид" введен для обозначения молекул, содержащих более приблизительно 30 аминокислотных остатков.

Пептид, олигопептид, белок или полинуклеотид, кодирующий такую молекулу, является "иммуногенным" (и, таким образом, "иммуногеном" в рамках настоящего изобретения), если он способен индуцировать иммунный ответ. В случае настоящего изобретения иммуногенность получает более специфическое определение как способность индуцировать Т-клеточный ответ. Таким образом, "иммуноген" будет представлять собой молекулу, которая способна индуцировать иммунный ответ, и, в случае настоящего изобретения, молекулу, способную индуцировать Т-клеточный ответ.

Для Т-клеточного "эпигоптипа" I класса необходим короткий пептид, который связан с рецептором МНС I класса, образующим трехчленный комплекс (альфа-цепь МНС I класса, бета-2-микроглобулин и пептид), который может быть распознан Т-клеткой, несущей подходящий Т-клеточный receptor, связывающийся с комплексом МНС/пептид с подходящей аффинностью. Пептиды, связывающиеся с молекулами МНС I класса, обычно имеют длину в 8-14 аминокислот и, особенно типично, длину в 9 аминокислот.

У человека имеется три различных генетических локуса, которые кодируют молекулы МНС I класса (молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA)): HLA-A, HLA-B и HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02 и HLA-A*07 являются примерами различных аллелей МНС I класса, которые могут экспрессироваться из этих локусов.

Для терапевтических и диагностических целей крайне желателен пептид, который связывается с подходящей аффинностью с несколькими различными receptorами HLA II класса. Пептид, связывающийся с несколькими различными молекулами HLA II класса, называется способным к промискуитетному связыванию.

Используемая в контексте данного описания ссылка на последовательность ДНК включает как однонитевую, так и двухнитевую ДНК. Таким образом, специфическая последовательность, если в контексте не указано иное, относится к однонитевой ДНК такой последовательности, дуплексу такой последовательности с его комплементом (двуихнитевая ДНК) и комплементу такой последовательности. Понятие "кодирующая область" относится к тому участку гена, который в естественных или обычных условиях кодирует продукт экспрессии того гена в его естественном геномном окружении, т.е., участку, кодирующему *in vivo* нативный продукт экспрессии гена.

Кодирующая область может быть из не мутировавшего ("нормального"), мутировавшего или измененного гена или может даже быть из последовательности ДНК, или же гена, целиком синтезированного в лаборатории с использованием методов, хорошо известных специалистам области синтеза ДНК.

Понятие "нуклеотидная последовательность" относится к гетерополимеру дезоксирибонуклеотидов.

Нуклеотидная последовательность, кодирующая конкретный пептид, олигопептид или полипептид, может быть встречающейся в природе или может быть синтезирована. В целом, сегменты ДНК, кодирующие пептиды, полипептиды и белки данного изобретения, собраны из фрагментов кДНК и коротких олигонуклеотидных линкеров или же из серий олигонуклеотидов для получения синтетического гена, который способен экспрессироваться в рекомбинантной транскрипционной единице, включающей регуляторные элементы, образованные из микробного или вирусного оперона.

В контексте настоящего описания понятие "нуклеотид, кодирующий пептид", относится к нуклео-

тидной последовательности, кодирующей пептид, включая искусственные (сделанные человеком) старт- и стоп-кодоны, совместимые с биологической системой, которой должна экспрессироваться последовательность.

Понятие "продукт экспрессии" означает полипептид или белок, являющийся природным продуктом трансляции гена и любой последовательности нуклеиновой кислоты, которая кодирует эквиваленты, образующиеся в результате выражения генетического кода и, таким образом, кодирует ту/те же самую(ые) аминокислоту(ы).

Понятие "фрагмент", если относится к кодирующей последовательности, означает участок ДНК, включающий меньше, чем полную кодирующую область, продукт экспрессии которого по существу сохраняет ту же самую биологическую функцию или активность, что и продукт экспрессии полной кодирующей области.

Понятие "сегмент ДНК" относится к полимеру ДНК в виде отдельного фрагмента или в качестве компонента более крупной конструкции ДНК, которая была образована из ДНК, выделенной по меньшей мере один раз в по существу чистой форме, т.е., без контаминирующих эндогенных материалов и в количестве или с концентрацией, позволяющей идентификацию, манипуляцию и восстановление сегмента и его составных нуклеотидных последовательностей стандартными биохимическими методами, например, с использованием вектора для клонирования. Такие фрагменты предлагаются в форме открытой рамки считывания, не прерываемой внутренними нетранслированными последовательностями или нитронами, которые обычно присутствуют в эукариотических генах. Последовательности нетранслированной ДНК могут присутствовать за открытой рамкой считывания, где она не интерферирует с манипуляцией или экспрессией кодирующих областей.

Понятие "праймер" означает короткую последовательность нуклеиновой кислоты, которая может быть спарена с одной нитью ДНК с получением свободного конца 3'ОН, на котором ДНК-полимераза начинает синтез дезоксирибонуклеотидной цепи.

Понятие "промотор" означает участок ДНК, задействованный в связывании РНК-полимеразы для инициации транскрипции.

Понятие "выделенный" означает, что материал удален из его исходного окружения (к примеру, естественного окружения, если он встречается в природе). Например, встречающийся в природе полинуклеотид или полипептид, представленный в живых организмах, не является выделенным, но тот же самый полинуклеотид или полипептид, отделенный от некоторых или всех существующих материалов природной системы, является выделенным. Такие полинуклеотиды могли быть частью вектора и/или такие полинуклеотиды или полипептиды могли быть частью композиции и все-таки могли быть выделены, так что такой вектор или композиция не является частью своего естественного окружения.

Полинуклеотиды и рекомбинантные или иммуногенные полипептиды, раскрытые в соответствии с настоящим изобретением, могут также быть в "очищенной" форме. Понятие "очищенный" не требует абсолютной чистоты; скорее оно предназначено для дачи относительного определения и может включать препараты с высокой очисткой или препараты только с частичной очисткой, в соответствии с тем, как эти термины понимаются специалистами соответствующей области. Например, отдельные клоны, выделенные из библиотеки кДНК, как обычно очищались до электрофоретической чистоты. Очистка исходного материала или природного материала от примесей по меньшей мере на один порядок величины, предпочтительно два или три порядка, и, более предпочтительно, четыре или пять порядков величины определенно рассматривается в изобретении. Более того, определено рассматривается заявленный полипептид, чистота которого составляет, предпочтительно, 99,999% или по меньшей мере 99,99% или 99,9%; и даже желательно 99% по массе или более. Полипептиды могут быть в водном растворе, и чистота тогда определяется по чистоте соединения без учета воды и определяющих факторов для раствора.

Нуклеиновые кислоты и полипептиды как продукты экспрессии, раскрываемые в соответствии с настоящим изобретением, в равной степени, как и векторы экспрессии, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или такие полипептиды, могут быть в "обогащенной форме". Используемый здесь термин "обогащенный" означает, что концентрация материала, по меньшей мере, приблизительно в 2, 5, 10, 100 или 1000 раз выше его естественной концентрации (например), преимущественно 0,01 %, по массе, предпочтительно, по меньшей мере, около 0,1% по массе. Рассматриваются также обогащенные препараты с концентрацией примерно 0,5%, 1%, 5%, 10% и 20% по массе. Последовательности, конструкции, векторы, клоны и другие материалы, включенные в настоящее изобретение, могут быть предпочтительно в обогащенной форме или выделенными.

Понятие "активный фрагмент" означает фрагмент, который дает иммунный ответ (т.е. обладает иммуногенной активностью), если он введен отдельно или факультативно с подходящим адьювантом животному, такому как млекопитающее, например, кролику или мыши, также включая человека; причем такой иммунный ответ принимает форму стимуляции Т-клеточного ответа у животного-реципиента, такого как человек. Альтернативно "активный фрагмент" может также быть использован для инициации ответа Т-клетки *in vitro*.

В контексте настоящего описания понятия "участок", "сегмент" и "фрагмент", если они использованы по отношению к полипептидам, относятся к непрерывной последовательности остатков, таких как

аминокислотные остатки, последовательность которых формирует подкласс более крупной последовательности. Например, если полипептид был подвергнут обработке любой из известных эндопептидаз, таких как трипсин или химотрипсин, то полученные в результате такой обработки олигопептиды будут представлять участки, сегменты или фрагменты исходного полипептида. При использовании по отношению к полинуклеотидам эти понятия относятся к продуктам, полученным при обработке указанных полинуклеотидов любой из эндонуклеаз.

В соответствии с настоящим изобретением понятие "процентная доля идентичности" или "идентичный с процентной долей", если оно относится к последовательности, означает, что последовательность сравнивается с заявленной или описанной последовательностью после выравнивания сравниваемой последовательности ("Сравниваемая последовательность") с описанной или заявленной последовательностью ("Контрольная последовательность"). Процентная доля идентичности определяется затем по следующей формуле:

$$\text{Процентная доля идентичности} = 100 \frac{I-(C/R)}{R}$$

где "C" является числом различий между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью по длине выравнивания между Контрольной последовательностью и Сравниваемой последовательностью, где

- (i) каждое основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые не имеют соответствующего выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, и
- (ii) каждая брешь в Контрольной последовательности
- (iii) каждое выравненное основание или аминокислота в Контрольной последовательности, которые отличаются от выравненного основания или аминокислоты в Сравниваемой последовательности, представляют собой различие; и "R" - это число оснований или аминокислот в Контрольной последовательности по длине выравнивания со Сравниваемой последовательностью с любой брешью, образующейся в Контрольной последовательности, считающейся также за основание или аминокислоту.

Если существует противопоставление между Сравниваемой последовательностью и Контрольной последовательностью, для которых процентная доля идентичности, по расчетам выше, приблизительно равна или выше установленной минимальной Процентной доли идентичности, тогда Сравниваемая последовательность имеет установленную минимальную процентную долю идентичности с Контрольной последовательностью, если даже могут существовать выравнивания, в которых подсчитанная здесь выше Процентная доля идентичности меньше, чем установленная Процентная доля идентичности.

Исходные пептиды, раскрываемые в данном описании, могут быть модифицированы путем замены одного или нескольких остатков в различных, возможно отобранных, участках по длине пептидной цепи, если не заявлено иное. Предпочтительно, если такие замены расположены на конце аминокислотной цепи. Такие замены могут носить консервативный характер, например, когда одна аминокислота заменяется аминокислотой с похожей структурой и характеристиками, так же как при замене гидрофобной аминокислоты на другую гидрофобную аминокислоту. Еще более консервативной будет замена аминокислот одинакового или похожего размера и химического характера, как, например, при замене лейцина на изолейцин. В исследованиях вариаций последовательностей внутри семейств встречающихся в природе гомологичных белков определенные замены аминокислот допускаются чаще, чем другие, и они часто связаны со сходствами по размеру, заряду, полярности и гидрофобности между исходной аминокислотой и ее заменой; и это является основой определения "консервативных замен".

Консервативные замены определены в контексте настоящего описания как обмены внутри одной из последующих пяти групп: группа 1 - малые, алифатические, неполярные или слабо полярные остатки (Ala, Ser, Thr, Pro, Gly); группа 2 - полярные, отрицательно заряженные остатки и их амиды (Asp, Asn, Glu, Gln); группа 3 - полярные, положительно заряженные остатки (His, Arg, Lys); группа 4 - крупные, алифатические, неполярные остатки (Met, Leu, Ile, Val, Cys); и группа 5 - крупные, ароматические остатки (Phe, Tyr, Trp).

Менее консервативные замены могут охватывать замену одной аминокислоты другой, имеющей похожие характеристики, но отличающейся в какой-то степени по размеру, как в случае замены аланина остатком изолейцина. Высоко неконсервативные замены могут охватывать замену кислой аминокислоты полярной, или даже такой, которая имеет основный характер. Такие "радикальные" замены не могут, однако, быть отвергнуты как потенциально неэффективные из-за того, что химические эффекты не полностью предсказуемы, и радикальные замены могут неожиданно привести к благоприятным эффектам, не предсказуемым исходя из обычных химических принципов.

Разумеется, в таких заменах могут участвовать другие структуры, отличающиеся от обычных L-аминокислот. Таким образом, D-аминокислоты могут быть заменены L-аминокислотами, обычно встречающимися в антигенных пептидах по изобретению и также охватываемые настоящим раскрытием сущности изобретения. Кроме того, аминокислоты, содержащие нестандартные R-группы (т.е. R-группы, отличающиеся от обнаруженных в повсеместно встречающихся 20 аминокислотах природных белков) могут быть также использованы в целях замены для получения иммуногенов и иммуногенных полипептидов в соответствии с настоящим изобретением.

Если были произведены замены в более чем одной позиции с получением пептида с по существу

эквивалентной или большей антигенной активностью, как определено ниже, то комбинации таких замен будут проанализированы для определения того, приведут ли эти комбинации замен к дополнительным или синергическим эффектам по отношению к антигенностю пептида. По большей части замены должны производиться не более чем в 4 позициях внутри пептида одновременно.

Пептиды по изобретению могут быть удлинены с помощью вплоть до четырех аминокислот, это значит, что 1, 2, 3 или 4 аминокислоты могут быть добавлены к любому из концов в любой комбинации, представленной между 4:0 и 0:4. Комбинации элонгации в соответствии с изобретением могут быть взяты из следующей табл. 3.

Таблица 3

С-конец	N-конец
4	0
3	0 или 1
2	0 или 1 или 2
1	0 или 1 или 2 или 3
0	0 или 1 или 2 или 3 или 4
N-конец	С-конец
4	0
3	0 или 1
2	0 или 1 или 2
1	0 или 1 или 2 или 3
0	0 или 1 или 2 или 3 или 4

Аминокислотами для элонгации могут быть пептиды исходной последовательности белка или любой другой аминокислотой. Элонгация может быть использована для повышения стабильности или растворимости пептидов.

Понятие "Т-клеточный ответ" означает специфическую пролиферацию и активацию эффекторных функций, индуцированных пептидом *in vitro* или *in vivo*. Для ЦТЛ, рестриктированных по МНС I класса, эффекторными функциями может быть лизис клеток-мишеней, нагруженных пептидом, нагруженных предшественником пептида или клеток-мишеней, естественно презентирующих пептид; секреция цитокинов, предпочтительно интерферона-гамма, TNF-альфа или ИЛ-2, индуцированная пептидом; секреция эффекторных молекул, предпочтительно гранзимов или перфоринов, индуцированная пептидом, или дегрануляция.

Предпочтительно, если ЦТЛ, специфичные к пептиду с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, испытаны (сравнены) на замещенных пептидах; концентрация пептида, при которой замещенные пептиды достигают половины максимального роста лизиса относительно фона, составляет не более чем около 1 мМ, предпочтительно, не более чем около 1 мкМ, более предпочтительно, не более чем около 1 нМ, и ещё более предпочтительно не более чем около 100 пМ и, наиболее предпочтительно, не более чем около 10 пМ. Также предпочтительно, чтобы замещенный пептид распознавался ЦТЛ более чем одного индивида, по меньшей мере двух и, более предпочтительно, трех индивидов.

Таким образом, эпитопы настоящего изобретения могут быть идентичны встречающимся в природе опухолеассоциированным или опухолеспецифическим эпитопам или могут включать эпитопы, отличающиеся не более чем 4 остатками от контрольного пептида, при условии, что они имеют, по существу, идентичную антигенную активность. По существу идентичная антигенная активность означает стимулирование Т-клеток со сравнимой частотой или количеством со сравнимой авидностью, фенотипом эффектора или памяти, с похожими картинами ответа.

Стимуляция иммунных ответов зависит от присутствия антигенов, распознаваемых иммунной системой хозяина как чужеродные. Открытие существования опухолеассоциированных антигенов повысило сейчас возможность использования иммунной системы хозяина для вмешательства в рост опухоли. В настоящее время исследуются различные механизмы использования для иммунотерапии рака обеих ветвей иммунной системы, как гуморальной, так и клеточной.

Специфические элементы клеточных иммунных ответов способны к специальному распознаванию и уничтожению опухолевых клеток. Выделение цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ) из популяций опухоль-инфильтрирующих клеток или из периферической крови предполагает, что такие клетки играют важную роль в естественной иммунной защите против рака. В частности, CD8-положительные Т-клетки, которые распознают молекулы I класса главного комплекса гистосовместимости (МНС), связанные с пептидами, имеющими обычно 8-12 аминокислотных остатков, образованных из белков или дефектных рибосомных продуктов (DRIP), находящихся в цитозоле, играют важную роль в этом ответе. Молекулы МНС человека называются также человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA).

Молекулы МНС I класса могут встречаться на большинстве клеток, имеющих ядро, которые представляют пептиды, образующиеся после протеолитического расщепления преимущественно эндоген-

ных, цитозольных или ядерных белков, DRIP, и более крупных пептидов. Однако пептиды, образованные из эндосомальных компартментов или экзогенных источников, также часто встречаются на молекулах МНС I класса. Этот неклассический способ презентации классом I в литературе называется кросс-презентацией.

Так как оба вида ответов, зависящие от CD8 и от CD4, вносят свой вклад в противоопухолевый эффект сообща и синергически, то идентификация и характеристика опухолеассоциированных антигенов, распознаваемых как CD8-положительными ЦТЛ (молекула МНС I класса), так и CD4-положительными ЦТЛ (молекула МНС II класса) являются важными при разработке противоопухолевых вакцин. Поэтому целью настоящего изобретения является предложить композиции пептидов, которые содержат пептиды, связывающиеся с комплексами МНС любого класса.

Ввиду серьезных побочных эффектов и расходов, связанных с лечением рака, крайне необходимы улучшенные методы прогнозирования и диагностики. Поэтому существует необходимость в идентификации других факторов, играющих роль биомаркеров рака вообще и глиобластомы в частности. Кроме того, существует необходимость в идентификации факторов, которые могут быть использованы при лечении рака вообще и глиобластомы в частности.

В настоящем изобретении предложены пептиды, которые пригодны для лечения раковых заболеваний / опухолей, предпочтительно раковых заболеваний головного мозга, еще более предпочтительно - глиобластом, клетки которых презентируют в избытке или исключительно пептиды по изобретению. Как показал масс-спектрометрический анализ, эти пептиды естественно презентировались молекулами HLA на образцах первичной глиобластомы человека (см. пример 1 и фиг. 1).

Как было показано, исходный ген/белок (называемый также "белком полной длины" или "базовым белком"), из которого были получены пептиды, был в высокой степени избыточно экспрессирован в клетках глиобластомы по сравнению с нормальными тканями (см. пример 2 и фиг. 2 для глиобластомы), демонстрируя высокую степень ассоциации исходных генов с опухолью. Более того, сами пептиды избыточно презентируются на опухолевой ткани, но не на нормальных тканях (см. пример 1 и фиг. 3).

Связанные с HLA пептиды могут распознаваться иммунной системой, конкретно Т-лимфоцитами/Т-клетками. Т-клетки могут разрушать клетки, презентирующие распознанный комплекс HLA/пептид; к примеру, клетки глиобластомы, презентирующие полученные пептиды.

Было показано, что пептиды по настоящему изобретению способны стимулировать Т-клеточные ответы и/или избыточно презентируются и могут использоваться для получения антител и/или растворимых ТКР, в соответствии с настоящим изобретением (см. пример 3 и 1 и фиг. 4 и 3). Таким образом, эти пептиды пригодны для генерирования иммунного ответа в организме пациента для уничтожения опухолевых клеток. Иммунный ответ у пациента может быть индуцирован при непосредственном введении описанных пептидов или подходящих веществ-предшественников (к примеру, удлиненных пептидов, белков или нуклеиновых кислот, кодирующих эти пептиды) пациенту, в идеальном случае в комбинации с веществом, усиливающим иммуногенность (т.е. адьювантом). Можно ожидать, что иммунный ответ, вызванный такой терапевтической вакцинацией, будет высоко специфично направлен против опухолевых клеток, так как целевые пептиды настоящего изобретения не презентируются на нормальных тканях в сравнимом количестве копий, предотвращая, тем самым, риск нежелательных аутоиммунных реакций против нормальных клеток у пациента.

Фармацевтические композиции включают пептиды как в свободной форме, так и в форме фармацевтически приемлемой соли. Используемое в контексте данного изобретения понятие "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным раскрытых пептидов, причем пептид модифицирован путем получения кислых или основных солей вещества. Например, кислые соли получают из свободного основания (как правило, где нейтральная форма лекарственного средства имеет нейтральную группу - NH₂) с применением реакции с подходящей кислотой. Подходящие кислоты для получения кислых солей включают как органические кислоты, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту и подобные, так и неорганические кислоты, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобные. И наоборот, приготовление основных солей кислотных компонентов, которые могут присутствовать на пептиде, производится при использовании фармацевтически приемлемого основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, trimetilamin и тому подобных.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции включают пептиды в виде солей уксусной кислоты (ацетаты), трифторацетатов или соляной кислоты (хлориды).

Кроме того, пептиды настоящего изобретения пригодны не только для лечения рака, но и также в качестве диагностических средств. Так как пептиды были получены из клеток рака головного мозга, и так как было определено, что данные пептиды не присутствуют или присутствуют в небольшом количе-

стве в нормальных тканях, то эти пептиды могут быть использованы для диагностики наличия рака.

Присутствие заявленных пептидов на тканевых биоптатах может помочь патоморфологу в постановке диагноза рака. Выявление конкретных пептидов с помощью антител, масс-спектрометрии или других методов, известных из уровня техники, могут дать патоморфологу свидетельства того, что ткань является злокачественной или воспаленной или же пораженной заболеванием вообще. Присутствие групп пептидов может позволить классифицировать или выделить подклассы пораженных тканей. Обнаружение пептидов на образцах пораженной заболеванием ткани может позволить принять решение о преимуществах от терапии, воздействующей на иммунную систему, в особенности, если Т-лимфоциты, как известно или ожидается, задействованы в механизме действия. Отсутствие экспрессии МНС является хорошо описанным механизмом, при котором инфицированные или злокачественные клетки уклоняются от иммунного контроля. Таким образом, присутствие пептидов показывает, что этот механизм не используется проанализированными клетками.

Пептиды настоящего изобретения могут использоваться в анализе ответов лимфоцитов на действие этих пептидов, таких как Т-клеточные ответы или ответы в виде антител к пептиду или пептиду в комплексе с молекулами МНС. Данные ответы лимфоцитов могут использоваться в качестве прогностических маркеров для принятия решения о дальнейших этапах терапии. Данные ответы могут также использоваться в качестве суррогатных маркеров в иммунотерапевтических подходах, направленных на индуцирование ответов лимфоцитов с помощью различных средств, например, вакцинации белком, нукleinовыми кислотами, аутологичными материалами, адоптивным переносом лимфоцитов. В условиях, когда проводится генная терапия, в целях оценки побочных эффектов могут быть проанализированы ответы лимфоцитов на пептиды. Мониторинг реакций лимфоцитов может также быть ценным инструментом для обследований в рамках последующего наблюдения после трансплантации, к примеру, для выявления реакций "хозяин против трансплантата" и "трансплантат против хозяина".

Пептиды настоящего изобретения могут использоваться для получения и разработки специфических антител к комплексам МНС/пептид. Они могут быть использованы в терапии, нацеливающей токсины или радиоактивные вещества на пораженную ткань. Другим видом использования данных антител может быть "нацеливание" радионуклидов на пораженную ткань в целях визуализации, такой как ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография). Это может помочь в обнаружении небольших метастазов или в определении размера и точной локализации пораженных тканей.

Таким образом, в другом аспекте изобретения предложен способ получения рекомбинантного антитела, специфически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном, причем способ включает: иммунизацию измененного методом генной инженерии, не являющегося человеком млекопитающего, содержащего клетки, экспрессирующие молекулы указанного главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса с растворимой формой молекулы МНС I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного не являющегося человеком млекопитающего; создание библиотеки фагового отображения, отображающего белковые молекулы, закодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный, по меньшей мере, один фаг, экспонирует на поверхности указанное антитело, специфически связывающееся с указанным главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с указанным рестриктированным по HLA антигеном.

В другом аспекте изобретения предложено антитело, которое специфически связывается с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с рестриктированным по HLA антигеном, где антитело предпочтительно является поликлональным антителом, моноклональным антителом, биспецифичным антителом и/или химерным антителом.

Кроме того, еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения указанного антитела, специфически связывающегося с главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с HLA-рестриктированным антигеном, причем этот способ включает: иммунизацию полученного с помощью методов генной инженерии не являющегося человеком млекопитающего, содержащего клетки, экспрессирующие указанный главный комплекс гистосовместимости человека (МНС) I или II класса с растворимой формой молекулы МНС I или II класса в комплексе с указанным HLA-рестриктированным антигеном; выделение молекул мРНК из продуцирующих антитела клеток указанного не являющегося человеком млекопитающего; получение библиотеки фагового отображения, содержащей фаги, экспонирующие белковые молекулы, закодированные указанными молекулами мРНК; и выделение, по меньшей мере, одного фага из указанной библиотеки фагового отображения, причем указанный, по меньшей мере, один фаг, экспонирует на поверхности указанное антитело, специфически связывающееся с указанным главным комплексом гистосовместимости человека (МНС) I или II класса в комплексе с указанным HLA-рестриктированным антигеном. Соответствующие способы получения таких антител и одноцепочечных главных комплексов гистосовместимости I класса, в равной степени как и другие инструменты для получения данных антител, раскрыты в патентных заявках WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752 и у Cohen CJ, Denkberg G, Lev A, Epel M, Reiter Y. Recombi-

nant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions. *J Mol Recognit.* 2003 Sep-Oct; 16(5):324-32.; Denkberg G, Lev A, Eisenbach L, Benhar I, Reiter Y. Selective targeting of melanoma and APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma differentiation antigen. *J Mol Recognit.* 2003 Sep-Oct; 16(5):324-32.; Denkberg G, Lev A, Eisenbach L, Benhar I, Reiter Y. Selective targeting of melanoma and APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma differentiation antigen. *J Immunol.* 2003 Sep 1; 171(5):2197-207; и Cohen CJ, Sarig O, Yamano Y, Tomaru U, Jacobson S, Reiter Y. Direct phenotypic analysis of human MHC class I antigen presentation: visualization, quantitation, and in situ detection of human viral epitopes using peptide-specific, MHC-restricted human recombinant antibodies. *J Immunol.* 2003 Apr 15; 170(8):4349-61, которые в целях настоящего изобретения в открытой форме включены сюда в своей целостности путем ссылки.

Предпочтительно, если антитело связывается с аффинностью связывания ниже 20 наномолей, предпочтительно ниже 10 наномолей, с комплексом, который называется "специфическим" в контексте настоящего изобретения.

В другом аспекте изобретения предложен способ получения растворимого Т-клеточного рецептора, распознающего специфический комплекс пептида и МНС. Такие растворимые Т-клеточные рецепторы могут быть получены из специфических Т-клеточных клонов, и их аффинность может быть повышена за счет мутагенеза, направленного на определяющие комплементарность участки. Для выбора Т-клеточного рецептора может использоваться фаговое отображение (заявка США 2010-0113300, Liddy N, Bossi G, Adams KJ, Lissina A, Mahon TM, Hassan NJ, et al. Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing. *Nat Med* 2012 Jun; 18(6):980-987). В целях стабилизации Т-клеточных рецепторов во время фагового отображения и в случае практического применения в качестве лекарственного средства альфа- и бета-цепи могут быть связаны, например, посредством не встречающихся в природе дисульфидных связей, других ковалентных связей (одноцепочечный Т-клеточный рецептор) или с помощью доменов димеризации (см. Boulter JM et al. Stable, soluble T-cell receptor molecules for crystallization and therapeutics. *Protein Eng* 2003 Sep; 16(9):707-711.; Card KF, Price-Schiavi SA, Liu B, Thomson E, Nieves E, Belmont H, et al. A soluble single-chain T-cell receptor IL-2 fusion protein retains MHC-restricted peptide specificity and IL-2 bioactivity. *Cancer Immunol Immunother* 2004 Apr; 53(4):345-357; and Willcox BE, Gao GF, Wyer JR, O'Callaghan CA, Boulter JM, Jones EY, et al. Production of soluble alphabeta T-cell receptor heterodimers suitable for biophysical analysis of ligand binding. *Protein Sci* 1999 Nov; 8 (11):2418-2423). В целях выполнения определенных функций на клетках-мишениях Т-клеточный рецептор может быть связан с токсинами, лекарственными средствами, цитокинами (см. заявку США 20130115191), доменами, рекрутирующими эффекторные клетки, такими как домен анти-CD3, и т. д. Более того, он может быть экспрессирован на Т-клетках, используемых для адоптивного переноса. Дальнейшую информацию можно получить из патентных заявок США WO2004033685A1 и WO2004074322A1. Комбинация растворимых ТКР описывается в патентной заявке WO 2012056407A1. Другие способы получения описаны в патентной заявке WO 2013057586A1.

Кроме того, они могут быть использованы для подтверждения диагноза рака, поставленного патологом на основании исследования биоптата.

Для выбора презентируемых в избытке пептидов был рассчитан профиль презентации, позволяющий оценить медианное значение презентации образца, а также вариации повторных измерений. В профиле сравниваются образцы опухолевой формы, представляющей интерес, с фоновым уровнем образцов нормальной ткани. Каждый из этих профилей может быть затем консолидирован в показатель избыточной презентации путем расчета р-значения по линейной модели со смешанными эффектами (J. Pinheiro, D. Bates, S. DebRoy, Sarkar D., R Core team, *nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models*. 2008), скорректировав ее для повторных анализов на уровень ложноположительных результатов (Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol.57 (No.1):289-300, 1995).

Для идентификации и относительной количественной оценки лигандов HLA с помощью масс-спектрометрического анализа молекулы HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были очищены и из них выделены HLA-ассоциированные пептиды. Выделенные пептиды были разделены и последовательности были идентифицированы с помощью методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (LC-MS) с ионизацией электрораспылением (nanoESI) в режиме реального времени. Полученные пептидные последовательности подтверждали сравнением картины фрагментации природных пептидов TUMAP, записанной на образцах глиобластомы, с картинами фрагментации соответствующих синтетических контрольных пептидов с идентичными последовательностями. Поскольку пептиды были идентифицированы непосредственно в качестве лигандов молекул HLA первичных опухолей, то эти результаты дают прямое доказательство естественного процессирования и презентации идентифицированных пептидов на ткани первичной опухоли, полученной от пациентов с глиобластомой.

Запатентованная технологическая платформа лекарственных средств, находящихся в разработке, XPRESIDENT® v2.1 (см., например, патентную заявку США №13/640989, включенную в настоящее описание в своей полноте путем ссылки) позволяет произвести идентификацию и выбор соответствующих избыточно презентируемых пептидов в качестве кандидатов для вакцины, основываясь на прямом

относительном количественном определении уровней HLA-рестрикованных пептидов на раковой ткани в сравнении с несколькими различными нераковыми тканями и органами. Это было осуществлено путем разработки дифференциального количественного определения на основе данных ЖХ-МС без использования изотопной метки (label-free), обработанных запатентованной технологической платформой для анализа данных, объединяющей алгоритмы для идентификации последовательности, спектральной кластеризации, подсчета ионов, выравнивания времени удерживания, деконволюции по состояниям заряда и нормализации.

Для каждого пептида и образца были подсчитаны уровни презентации, включающие оценки погрешности. Были идентифицированы пептиды, презентируемые исключительно на опухолевой ткани, и пептиды, избыточно презентируемые на опухолевых тканях в сравнении с не пораженными раком тканями и органами.

Комплексы HLA-пептид, полученные из опухолевой ткани глиобластомы, подвергнутых шоковой заморозке, содержащих пептиды: 32 образца, рестрикованных по HLA-A*02 и 13 образцов, рестрикованных по HLA-A*24, были очищены; HLA-ассоциированные пептиды были выделены и проанализированы методом ЖХ-МС.

Все TUMAP, содержащиеся в настоящей патентной заявке, были идентифицированы с помощью этого подхода на образцах первичных опухолей глиобластомы, что подтверждает их презентацию на клетках первичной глиобластомы.

Пептиды TUMAP, идентифицированные на многочисленных образцах тканей глиобластомы и нормальных тканей, были подвергнуты количественному анализу с помощью ЖХ/МС без использования изотопной метки, с использованием подсчета ионов. Метод основан на предположении, что площади пика пептида при анализе методом ЖХ/МС коррелируют с его содержанием в образце. Все количественные сигналы пептида в различных экспериментах с использованием ЖХ/МС были нормализованы, исходя из основной тенденции, было вычислено их среднее значение на образец, и сведены в гистограмму в т. н. профиль презентации. В профиле презентации консолидированы различные методы анализа, такие как поиск в базе данных белков, спектральная кластеризация, деконволюция состояния заряда (разряд) и выравнивание времени удерживания и нормализация.

Таким образом, настоящее изобретение относится к пептиду, включающему последовательность, выбранную из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариантной последовательности, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его варианту, который индуцирует Т-клеточную перекрестную реакцию с указанным пептидом, где указанный пептид не является полипептидом полной длины.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду, включающему последовательность, которая выбрана из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или его вариантной последовательности, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, где указанный пептид или его вариант имеет общую длину от 8 до 100, предпочтительно от 8 до 30 и, наиболее предпочтительно, от 8 до 14 аминокислот.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам, описанным ранее, имеющим способность связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам, описанным ранее, где пептид состоит или состоит, по существу, из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариантной последовательности, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам, описанным ранее, где пептид модифицирован и/или включает непептидные связи.

Настоящее изобретение далее относится к пептидам, описанным ранее, где пептид является слитым белком, в частности, включающим N-терминальные аминокислоты антиген-ассоциированной инвариантной цепи (Ii) HLA-DR.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей описанные ранее пептиды, при условии, что пептид не является полностью человеческим белком.

Настоящее изобретение далее относится к нуклеиновой кислоте, описанной ранее, которая является ДНК, кДНК, РНК или их комбинациями.

Настоящее изобретение далее относится к вектору экспрессии, способному экспрессировать описанную ранее нуклеиновую кислоту.

Настоящее изобретение далее относится к пептиду, описанному ранее, к нуклеиновой кислоте, описанной ранее, или к вектору экспрессии, описанному ранее, для применения в медицине.

Настоящее изобретение далее относится к клетке-хозяину, включающей нуклеиновую кислоту, описанную ранее, или вектор экспрессии, описанный ранее.

Настоящее изобретение далее относится к описанной клетке-хозяину, которая является антиген-

презентирующей клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к описанной клетке-хозяину, где антиген-презентирующая клетка является дендритной клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения описанного пептида, причем способ включает культивацию описанной клетки-хозяина и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

Настоящее изобретение далее относится к способу получения активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vitro*, причем способ включает контактирование ЦТЛ *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами человеческого МНС I или II класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки на период времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом указанных ЦТЛ, где указанный антиген является любым описанным пептидом.

Настоящее изобретение далее относится к описанному способу, где антиген нагружен на молекулы МНС I или II класса, экспрессированные на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки при контактировании достаточного количества антигена с антигенпрезентирующей клеткой.

Настоящее изобретение далее относится к описанному способу, где антигенпрезентирующая клетка включает вектор экспрессии, способный экспрессировать указанный пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариантную последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или указанный вариант аминокислотной последовательности.

Настоящее изобретение далее относится к активированным цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ), полученным описанным способом, которые селективно распознают клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий описанную аминокислотную последовательность.

Настоящее изобретение далее относится к способу уничтожения клеток-мишеней у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий любую описанную аминокислотную последовательность, причем способ включает введение пациенту эффективного числа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) как определено выше.

Настоящее изобретение далее относится к применению любого описанного пептида, описанной нуклеиновой кислоты, описанного вектора экспрессии, описанной клетки или описанного активированного цитотоксического Т-лимфоцита в качестве медикамента или в производстве медикамента.

Настоящее изобретение далее относится к описанному способу применения, где медикамент является вакциной.

Настоящее изобретение далее относится к описанному способу применения, где медикамент обладает активным противораковым действием.

Настоящее изобретение далее относится к описанному способу применения, где указанные раковые клетки являются клетками глиобластомы или другой опухоли головного мозга.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения персонализированной противораковой вакцины для отдельного пациента с использованием "хранилища" предварительно прошедших скрининг опухолеассоциированных пептидов, предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением и/или в соответствии с настоящим описанием.

Настоящее изобретение далее относится к конкретным белкам-маркерам и биомаркерам, которые могут быть использованы для прогнозирования глиобластомы.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению этих новых мишеней для лечения рака.

Понятие "антитело" используется в контексте данного изобретения в широком смысле и включает как поликлональные, так и моноклональные антитела. В дополнение к интактным молекулам иммуноглобулина в понятие "антитела" включены также фрагменты или полимеры таких молекул иммуноглобулина и гуманизированные версии молекул иммуноглобулина, при условии, что они проявляют любое из желаемых свойств (например, специфически связываются с полипептидным маркером глиобластомы, доставляют токсин к клетке глиобластомы, экспрессирующую ген-маркер глиобластомы на повышенном уровне и/или ингибируют активность полипептидного-маркера глиобластомы), описанных в настоящем изобретении.

Если возможно, антитела по изобретению могут быть куплены в коммерческих источниках. Антитела по изобретению могут быть также получены при использовании хорошо известных способов. Специалисту будет понятно, что для генерирования антител по изобретению могут использоваться либо полипептидные-маркеры глиобластомы полной длины, либо их фрагменты. Полипептид, необходимый для получения антитела по изобретению, может быть частично или полностью очищенным из природного источника или же может быть получен с использованием методики рекомбинантной ДНК.

Например, кДНК, кодирующая PTPRZ1, BCAN и FABP7 или любой другой полипептид в соответствии с последовательностью с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или его вариантной последовательностью, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или его фрагмент,

может быть экспрессирована в прокариотических клетках (например, бактерий) или эукариотических клетках (например, дрожжей, насекомых или клетках млекопитающих), после чего рекомбинантный белок может быть очищен и использован в получении препарата из моноклональных или поликлональных антител, которые специфически связываются с полипептидным маркером глиобластомы, использованным для получения антитела по изобретению.

Специалисту данной области известно, что получение двух или более различных наборов моноклональных или поликлональных антител увеличивает вероятность получения антитела со специфичностью и аффинностью, необходимыми для предназначенного для него использования (например, ELISA, иммуногистохимия, визуализация *in vivo*, терапия на основе иммунотоксина). Антитела испытываются на желаемую для них активность с помощью известных методов в соответствии с целью применения антител (например, ELISA, иммуногистохимия, иммунотерапия и т.д.; для получения дальнейшей информации по генерированию и испытанию антител см., например, Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988). A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988). Например, антитела могут быть исследованы с помощью ELISA, метода иммунного блюттинга (Western-blot), иммуногистохимического окрашивания законсервированных формалином образцов клеток глиобластомы или замороженных тканевых срезов. После первоначального определения их характеристик *in vitro* антитела, предназначаемые для терапевтического или диагностического применения *in vivo* исследуют в соответствии с известными клиническими методами анализа.

Понятие "моноклональное антитело" в контексте настоящего изобретения обозначает антитело, полученное из, по существу, гомогенной популяции антител, т.е. отдельные антитела внутри популяции идентичны за исключением возможных естественных мутаций, которые могут быть представлены в небольших количествах. Моноклональные антитела в контексте настоящего изобретения, в частности, включают "химерные" антитела, в которых участок тяжелой и/или легкой цепи идентичен или гомологичен соответствующим последовательностям антител, полученных из конкретных видов или относящихся к конкретному классу или подклассу антител, в то время как остальная(ые) цепь(и) идентична(ы) с или гомологична(ы) соответствующим последовательностям антител, полученным из других видов или относящихся к другому классу или подклассу антител, в равной степени как и фрагменты таких антител, пока они проявляют желаемую антагонистическую активность (Патент США № 4 816 567).

Моноклональные антитела по изобретению могут быть получены при использовании гибридомного метода. В рамках гибридомного метода мышь или другое подходящее животное-хозяин обычно иммунизируется иммунизирующим веществом, чтобы инициировать лимфоциты, которые вырабатывают или способны вырабатывать антитела, которые будут специфически связываться с иммунизирующим веществом. Альтернативно лимфоциты могут быть иммунизированы *in vitro*.

Моноклональные антитела могут быть также получены с помощью методов с рекомбинантной ДНК, таких как описываемые в патенте США № 4 816 567. ДНК, кодирующая моноклональные антитела по изобретению, может быть легко выделена и секвенирована с помощью стандартных методик (например, при использовании олигонуклеотидных зондов, которые способны специфически связываться с генами, кодирующими тяжелые и легкие цепи мышьных антител).

In vitro-методы также подходят для получения моновалентных антител. Расщепление антител для получения их фрагментов, в особенности Fab-фрагментов, может быть произведено при использовании стандартных методик, известных из уровня техники. К примеру, расщепление может производиться при использовании папаина. Примеры расщепления под воздействием папаина описываются в заявке WO 94/29348, опубликованной 22.12.1994 г., и в патенте США № 4342566. Расщепление антител под воздействием папаина обычно приводит к двум идентичным фрагментам, связывающимся с антигеном, называемыми Fab-фрагментами, каждый из которых имеет отдельный антиген-связывающий сайт и остаточный Fe-фрагмент. В результате обработки пепсином получается фрагмент, который имеет два антиген-связывающих центра и все еще способен к поперечной сшивке антигена.

Фрагменты антител, как связанные с другими последовательностями, так и не связанные, могут также включать вставки, делеции, замещения или другие избранные модификации конкретных участков или аминокислотных остатков при условии, что активность фрагмента незначительно изменена или повреждена по сравнению с немодифицированным антителом или фрагментом антитела. Данные модификации могут внести некоторые дополнительные свойства, такие как добавление/удаление аминокислот, способных к дисульфидному связыванию, увеличение их биологической стойкости, изменение их секреторных характеристик и т.д. В любом случае, фрагмент антитела должен обладать свойством биологической активности, таким как активностью связывания, регуляцией связывания на связывающем домене и т.д. Функциональные или активные участки антитела могут быть идентифицированы при мутагенезе конкретного участка белка с последующей экспрессией и исследованием экспрессированного полипептида. Такие способы полностью очевидны для опытного специалиста данной области и могут включать сайт-специфический мутагенез нукleinовой кислоты, кодирующей фрагмент антитела.

Антитела по изобретению могут далее включать гуманизированные антитела или человеческие антитела. Гуманизированные формы нечеловеческих (например, мышьных) антител - это химерные имму-

ноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или их фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab' или другие антигены-связывающие субпоследовательности антител), которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. Гуманизированные антитела включают человеческие иммуноглобулины (антитело-реципиент), в которых остатки из определяющего комплементарность участка (CDR) реципиента замещены остатками из CDR биологических видов, не являющихся человеком (донорское антитело), таких как мыши, крысы или кролики, имеющими желаемую специфичность, аффинность и связывающая способность. В некоторых случаях остатки Fv-каркаса (FR) человеческого иммуноглобулина замещены соответствующими остатками нечеловеческого происхождения. Гуманизированные антитела могут также включать остатки, которые не встречаются ни в антителе-реципиенте, ни в импортированном CDR или каркасных последовательностях. Как правило, гуманизированное антитело будет включать по сути все из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или по существу все участки CDR соответствуют таковым нечеловеческого иммуноглобулина, и все или по сути все из участков FR являются таковыми консенсусной последовательности иммуноглобулина человека. Оптимально, чтобы гуманизированное антитело содержало также по меньшей мере часть константного участка иммуноглобулина (Fc), как правило, человеческого иммуноглобулина.

Способы гуманизации нечеловеческих антител хорошо известны из уровня техники. В целом, гуманизированное антитело имеет один или более аминокислотный остаток, введенный в него из источника, не являющегося человеческим. Такие аминокислотные остатки называются нечеловеческого происхождения часто "импортированными" остатками, которые обычно берутся из "импортированного" вариабельного домена. Гуманизация может быть по существу произведена посредством замены участков CDR или последовательностей CDR грызунов на соответствующие последовательности человеческого антитела. Соответственно, такие "гуманизированные" антитела являются химерными антителами (патент США № 4 816 567), где по существу меньшая часть, чем один интактный человеческий вариабельный домен, была заменена соответствующей последовательностью нечеловеческого вида. На практике гуманизированные антитела являются обычно человеческими антителами, в которых некоторые остатки CDR и, возможно, остатки FR заменены на остатки аналогичных сайтов антител грызунов.

Использоваться могут трансгенные животные (например, мыши), которые способны при иммунизации вырабатывать полный спектр человеческих антител при отсутствии выработки эндогенного иммуноглобулина. Например, было описано, что гомозиготная делеция гена, кодирующего участок присоединения тяжелой цепи антитела у химерных и мутантных мышей зародышевой линии, приводит к полному ингибированию выработки эндогенных антител. Перенос генной матрицы иммуноглобулина клеток зародышевой линии человека в таких мутантных мышей зародышевой линии будет приводить к выработке человеческих антител после антигенной стимуляции. Человеческие антитела могут быть также получены в библиотеках фагового дисплея.

Антитела по изобретению предпочтительно вводятся субъекту в фармацевтически приемлемом носителе. Подходящее количество фармацевтически приемлемой соли обычно используется в составе для придания композиции изотоничности. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают физиологический раствор, раствор Рингера и раствор глюкозы. Уровень pH раствора составляет, предпочтительно, от около 5 до около 8 и, более предпочтительно, от около 7 до около 7,5. Кроме того, носители включают препараты пролонгированного высвобождения, такие как полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие антитело, матрицы которых имеют вид профицированных объектов, к примеру, пленки, липосомы или микрочастицы. Для специалиста данной области будет очевидно, что определенные носители могут быть более предпочтительными в зависимости от, например, способа введения и концентрации вводимого антитела.

Антитела могут вводиться субъекту, пациенту или в клетку посредством инъекции (например, внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно) или другими способами, такими как вливание, которое гарантирует доставку к кровотоку эффективным образом. Антитела также могут вводиться внутритуморальными или перитуморальными способами, чтобы вызвать местные, а также и системные терапевтические эффекты. Предпочтительными являются местное или внутривенное введение.

Эффективная дозировка и режим введения антител могут быть определены эмпирически, а принятие таких решений под силу специалисту данной области. Специалистам данной области будет понятно, что дозировка антител, которые должны быть введены, будет варьироваться в зависимости от, например, субъекта, которому будет вводиться антитело, способа введения, конкретного типа используемого антитела и других вводимых медикаментов. Типичная дневная дозировка антитела, используемого отдельно, может варьироваться от около 1 мкг/кг вплоть до 100 мг/кг массы тела или более в день, в зависимости от факторов, упоминаемых выше. Последующее введение антитела для лечения глиобластомы, эффективность терапевтического антитела могут быть оценены различными способами, хорошо известными компетентному специалисту. Например, размер, количество и/или распределение глиобластомы у субъекта, проходящего лечение, может контролироваться с помощью стандартных методов визуализации опухоли. Введенное в терапевтических целях антитело, которое блокирует рост опухоли, приводит к уменьшению размера и/или предотвращает развитие новых опухолей в сравнении с течением болезни, которое бы имело место без введения антитела, и является эффективным антителом для лечения

glioblastomy.

Так как маркеры глиобластомы PTPRZ1, BCAN, FABP7 и другие по изобретению высоко экспрессированы в клетках глиобластомы и экспрессированы на чрезвычайно низких уровнях в нормальных клетках, ингибирование экспрессии PTPRZ1, BCAN, FABP7 или активности полипептида может быть интегрировано в любую терапевтическую стратегию для лечения или предупреждения глиобластомы.

Принцип антисмысловой терапии основан на гипотезе, что последовательность-специфическое давление генной экспрессии (посредством транскрипции или трансляции) может быть достигнуто при внутриклеточной гибридизации между геномной ДНК или мРНК и комплементарными антисмысловыми соединениями. Образование такого гибридного дуплекса нуклеиновых кислот препятствует транскрипции геномной ДНК, кодирующей опухолевый антиген-мишень, или процессингу/транспорту/трансляции и/или стабильности мРНК опухолевого антигена-мишени.

Антисмыловые нуклеиновые кислоты могут быть доставлены с использованием различных подходов. Например, антисмыловые олигонуклеотиды или антисмыловая РНК могут вводиться непосредственно (например, внутривенной инъекцией) субъекту в форме, которая позволяет поглощение опухолевыми клетками. Альтернативно в клетки могут вводиться вирусные или плазмидные векторы *in vivo*, которые кодируют антисмыловую РНК (или фрагменты РНК). Антисмыловые эффекты также могут быть вызваны смысловыми последовательностями; однако степень фенотипических изменений крайне изменчива. Фенотипические изменения, индуцированные эффективной антисмыловой терапией, оцениваются в соответствии с изменениями, например, уровнями мРНК-мишени, уровнями белка-мишени и/или уровнями активности белка-мишени.

В конкретном примере ингибирование функции маркера рака легкого с помощью генной терапии с применением антисмыловых конструкций может быть выполнено посредством прямого введения субъекту РНК комплементарной маркерной РНК опухоли легкого. РНК, комплементарную маркерной РНК опухоли, можно получить и выделить с помощью любой стандартной методики, но наиболее просто ее получить с помощью транскрипции *in vitro* с использованием ДНК, комплементарной маркерной ДНК опухоли, под контролем высокоеффективного промотора (например, T7-промотора). Введение комплементарной маркерной РНК опухоли в клетки может быть произведено любым способом прямого введения нуклеиновых кислот, описываемым ниже.

В способах, описываемых выше, которые включают введение и поглощение экзогенной ДНК клетками субъекта (т.е. генную трансдукцию или трансфекцию), нуклеиновые кислоты по настоящему изобретению могут быть в форме "обнаженной" ДНК или же нуклеиновые кислоты могут быть в векторе для доставки нуклеиновых кислот к клеткам для ингибирования экспрессии белка-маркера опухоли желудка. Вектор может представлять собой имеющийся в продаже препарат, такой как аденоизвестный вектор (Quantum Biotechnologies, Inc. (Лаваль, Квебек, Канада). Доставка нуклеиновой кислоты или вектора к клеткам может производиться посредством различных механизмов. Например, доставка может производиться с помощью липосомы с использованием имеющихся в продаже липосомных препаратов, таких как LIPOFECTIN, LIPOFECTAMINE (GIBCO- 25 BRL, Inc., Гейтерсберг, Мэриленд, США), SUPERFECT (Qiagen, Inc. Хильден, Германия) и TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Мэдисон, Висконсин, США), в равной степени как и других липосом, разработанных в соответствии со стандартными процедурами уровня техники. Кроме того, нуклеиновая кислота или вектор по изобретению может быть доставлен *in vivo* посредством электропорации, технология которой имеется в наличии в компании Genetronics, Inc. (Сан-Диего, Калифорния, США), в равной степени как и с помощью устройства SONOPORATION machine (ImaRx Pharmaceutical Corp., Таксон, Аризона, США).

Антитела могут также применяться для диагностики *in vivo*. Как правило, антитела помечают радионуклеотидом (таким как ^{111}In , ^{99}Tc , ^{14}C , ^{131}I , ^{3}H , ^{32}P или ^{35}S), так что опухоль может быть локализована с помощью иммуносцинтиграфии. В одном варианте осуществления антитела или их фрагменты связываются с внеклеточными доменами двух или более антигенных мишени (эпитопов), и показатель сродства (K_d) составляет ниже чем 10 мкМ, предпочтительно ниже чем 10^3 мкМ, более предпочтительно ниже чем 10^6 мкМ.

Антитела для диагностических целей могут помечаться зондами, подходящими для обнаружения различными способами визуализации. Способы обнаружения зондов включают, но без ограничения, флуоресценцию, световую, конфокальную и электронную микроскопию; магнитно-резонансную томографию и спектроскопию; флюороскопию, компьютерную томографию и позитронно-эмиссионную томографию. Подходящие зонды включают, но без ограничения, флуоресцеин, родамин, эозин и другие флуорофоры, радиоизотопы, золото, гадолиний и другие лантаноиды, парамагнитное железо, фтор-18 и другие позитронно-активные радионуклиды. Более того, зонды могут быть би- или мультифункциональными и обнаруживаться более чем одним из приведенных способов. Данные антитела могут быть помечены напрямую или опосредованно указанными зондами. Присоединение зондов к антителам включает ковалентное присоединение зонда, внедрение зонда в антитело и ковалентное присоединение хелатирующего соединения для присоединения зонда, широко признанное среди прочих в данной области. Для иммуногистохимических исследований образец пораженной ткани может быть свежим или замороженным или может быть залит парафином и зафиксирован таким консервантом как формалин. Зафиксиро-

ванный или залитый срез содержит образец, контактировавший с помеченным первичным антителом и вторичным антителом, где антитело используется для обнаружения соответствующих эпитопов пептидов, полипептидов и/или комплексов МНС *in situ*.

В настоящем изобретении предложен пептид, включающий последовательность, которая выбрана из группы с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, или его варианная последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, или его вариант, который будет индуцировать перекрестную реакцию Т-клеток с указанным пептидом.

Пептиды по изобретению обладают способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I и/или II класса.

В контексте настоящего изобретения понятие "гомологичный" относится к степени идентичности между последовательностями двух аминокислотных последовательностей, т.е. пептидных или полипептидных последовательностей. Упоминавшееся ранее понятие "гомология" определяется при сравнении двух последовательностей, выравниваемых в оптимальных условиях для проведения сравнения последовательностей. Сравниваемые последовательности в контексте данного изобретения могут иметь инсерцию или делецию (например, разрыв и т.п.) в оптимальном выравнивании двух последовательностей. Такая гомология последовательностей может быть подсчитана с помощью создания выравнивания, например, по алгоритму ClustalW. Широко распространено программное обеспечение для анализа последовательностей, в частности, Vector NTI, GENETYX или аналитические инструменты, предоставляемые общественными банками данных.

Специалист данной области будет в состоянии оценить, будут ли Т-клетки, индуцированные вариантом конкретного пептида, способны к перекрестной реакции с самим пептидом (Fong et al., 2001); (Zaremba et al., 1997; Colombetti et al., 2006; Appay et al., 2006).

Под термином "вариант" данной аминокислотной последовательности изобретатели имеют в виду, что боковые цепи, например, одного или двух аминокислотных остатков изменены (например, при их замещении боковой цепью другого встречающегося в природе аминокислотного остатка или какой-либо другой боковой цепью) так, что пептид по-прежнему способен связываться с молекулой HLA по существу таким же путем, как и пептид, состоящий из данной аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или его варианной последовательности, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129. Например, пептид может быть модифицирован таким образом, что он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность взаимодействовать и связываться со связывающей бороздкой подходящей молекулы МНС, такой как HLA-A*02 или -DR, и, таким образом, он по меньшей мере сохранит, если не улучшит, способность связываться с ТКР активированных ЦТЛ.

Данные ЦТЛ могут затем вступать в перекрестную реакцию с клетками и уничтожать клетки, которые экспрессируют полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах этого изобретения. По информации из научной литературы (Rammensee et al., 1997) и банков данных (Rammensee et al., 1999) конкретные позиции связывающихся с HLA пептидов обычно являются якорными остатками, формирующими ключевую последовательность, подходящую к связывающему мотиву рецептора HLA, который определяется полярными, электрофизическими, гидрофобными и пространственными свойствами полипептидных цепей, образующих связывающую бороздку. Так, специалист данной области будет в состоянии модифицировать аминокислотные последовательности, предложенные в SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 или их варианту последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, сохраняя известные якорные остатки, и будет в состоянии определить, сохранят ли такие варианты способность связываться с молекулами МНС I или II класса. Варианты по настоящему изобретению сохраняют способность связываться с ТКР активированных ЦТЛ, которые могут впоследствии вступать в перекрестную реакцию и уничтожать клетки, экспрессирующие полипептид, который содержит природную аминокислотную последовательность родственного пептида, как определено в аспектах настоящего изобретения.

Те аминокислотные остатки, которые не вносят существенный вклад во взаимодействие с Т-клеточным рецептором, могут быть модифицированы заменой на другую аминокислоту, включение которой, по существу, не влияет на реактивность Т-клетки и не устраниет связывание с соответствующим МНС. Таким образом, помимо данного условия, пептид по изобретению может быть любым пептидом (в этот термин авторы изобретения включают олигопептиды или полипептиды), который включает аминокислотные последовательности или их участок или их вариант, как дано.

Таблица 4: Варианты и мотив пептида в соответствии с SEQ ID NO : 1, 2, 4, 51, 56 (A*02), 74, 75, 76, 80, 81, 84 (A*24)

	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CSR P2-001	Код пептида	R	L	G	I	K	P	E	S	V					
SEQ ID 1	Вариант									I					
										L					
										A					
		M													
		M							I						
		M							L						
		M								A					
		A													
		A								I					
		A								L					
		A								A					
		V													
		V								I					
		V								L					
		V								A					
		T													
		T								I					
		T								L					
		T								A					
		Q													
		Q								I					
		Q								L					
		Q									A				
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
SLC10A4-001	Код пептида	A	L	A	F	K	L	D	E	V					
SEQ ID 2	Вариант									I					
										L					
										A					
		M													
		M							I						
		M							L						
		M								A					
		A													
		A							I						
		A								L					
		A								A					
		V													
		V								I					
		V								L					
		V								A					
		T													
		T								I					
		T								L					
		T								A					

			Q												
			Q						I						
			Q						L						
			Q						A						
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
MTSS1L-001	Код пептида	G	L	P	S	G	A	P	P	G	V				
SEQ ID 4	Вариант									I					
										L					
										A					
			M												
			M							I					
			M							L					
			M							A					
			A												
			A							I					
			A							L					
			A							A					
			V												
			V							I					
			V							L					
			V							A					
			T												
			T							I					
			T							L					
			T							A					
			Q												
			Q							I					
			Q							L					
			Q							A					
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
BCA-002	Код пептида	A	L	W	A	W	P	S	E	L					
SEQ ID 51	Вариант									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						A						
			Q					V							
			Q					I							
			Q						A						
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
VPS13B-001	Код пептида	S	L	W	G	G	D	V	V	L					
SEQ ID 56	Вариант									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					
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
TMEM255A-001	Код пептида	Y	Y	P	G	V	I	L	G	F					
SEQ ID 74	Вариант										I				
											L				
				F							I				
				F							L				
				F											
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ST8SIA5-001	Код пептида	V	Y	Y	F	H	P	Q	Y	L					
SEQ ID 75	Вариант										I				
											F				
				F							I				

			F												
			F						F						
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
FAM120C-001	Код пептида	M	Y	P	Y	I	Y	H	V	L					
SEQ ID 76	Вариант								I						
									F						
			F						I						
			F							F					
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
FABP7-002	Код пептида	E	Y	M	K	A	L	G	V	G	F				
SEQ ID 80	Вариант									I					
										L					
				F						I					
				F						L					
				F											
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ZNF3-001	Код пептида	K	Y	N	D	F	G	N	S	F					
SEQ ID 81	Вариант								I						
										L					
				F						I					
				F						L					
				F											
	Позиция	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PJA2-001	Код пептида	R	Y	Q	E	S	L	G	N	T	V	F			
SEQ ID 84	Вариант										I				
											L				
				F							I				
				F							L				
				F											

Более длинные пептиды также могут быть пригодными. Также возможно, чтобы эпитопы, связывающиеся с молекулами МНС I класса, хотя они обычно имеют длину между 8-11 аминокислотами, были получены при процессинге пептидов из более длинных пептидов или белков, включающих истинный эпитоп. Предпочтительно, чтобы остатки, которые примыкают к истинному эпитопу, существенно не влияли на протеолитическое расщепление, необходимое для презентации истинного эпитопа во время процессинга.

Соответственно, в настоящем изобретении предложены также пептидные эпитопы и варианты пептидных эпитопов, связывающихся с молекулами МНС I класса, в которых пептид или вариант имеет общую длину между 8 и 100, предпочтительно между 8 и 30, и, наиболее предпочтительно, между 8 и 14, а именно 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 аминокислот, в случае пептидов, связывающихся с молекулами МНС класса II, длина может также быть 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 аминокислоты.

Разумеется, пептид или вариант в соответствии с настоящим изобретением будет обладать способностью связываться с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (МНС) I или II класса. Связывание пептида или варианта с комплексом МНС может быть проверено способами, известными из уровня техники.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения пептид состоит или состоит, по существу, из аминокислотной последовательности в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариантной последовательности, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129.

"Состоящий по существу из" подразумевает, что пептид в соответствии с настоящим изобретением, помимо последовательности в соответствии с любой из SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129 или одной из его вариантных последовательностей, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO:

71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариант содержит дополнительные находящиеся на N- и/или C-конце последовательности аминокислот, которые не являются обязательно формирующими часть пептида, которая функционирует как эпитоп для молекул МНС.

Тем не менее, эти фрагменты могут быть важны для обеспечения эффективного введения пептида в соответствии с настоящим изобретением в клетки. В одном варианте осуществления настоящего изобретения пептид является слитым белком, который включает, например, 80 N-терминальных аминокислот антиген-ассоциированной инвариантной цепи (р33, в дальнейшем "Ii") HLA-DR, как взятый из банка данных NCBI, инвентарный номер - GenBank Accession-number X00497.

Кроме того, пептид или вариант может быть далее модифицирован для улучшения стабильности и/или связывания с молекулами МНС в целях получения более сильного иммунного ответа. Методы такой оптимизации пептидной последовательности хорошо известны из уровня техники и включают, например, введение реверсированных пептидных или непептидных связей.

В реверсированной пептидной связи аминокислотные остатки присоединены не пептидными связями (-CO-NH-), а пептидная связь реверсируется. Такие ретро-инвертированные пептидомиметики могут быть получены методами, известными из уровня техники, например, такими, как описано в работе Meziere и соавт. (1997) *J. Immunol.* 159, 3230-3237, включённой сюда путем ссылки. Этот подход охватывает получение псевдопептидов, которые содержат изменения, охватывающие остаток, но не ориентацию боковых цепей. Meziere и соавторы (1997) показывают, что эти псевдопептиды пригодны для связывания с МНС и индукции ответов Т-хелперных клеток. Ретро-инвертированные пептиды, которые содержат связи NH-CO вместо пептидных связей CO-NH, намного более устойчивы к протеолизу.

Непептидной связью, является, например, -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- и -CH₂SO-. В патенте США № 4897445 предлагается метод твердофазного синтеза непептидных связей (-CH₂-NH) в полипептидных цепях, который включает полипептиды, синтезированные с использованием стандартной методики, и непептидную связь, синтезированную при реакции аминоальдегида и аминокислоты в присутствии NaCNBH₃.

Пептиды, включающие последовательности, описанные выше, могут быть синтезированы с дополнительными химическими группами, находящимися на их аминном и/или карбоксильном концах, для увеличения стабильности, биологической доступности и/или аффинности пептидов. Например, гидрофобные группы, такие как карбобензоксильные, данзильные или трет-бутилоксикарбонильные группы, могут быть добавлены к аминным концам пептидов. Подобным образом, ацетильная группа или 9-фторенилметокси-карбонильная группа может быть размещена на аминных концах пептидов. Кроме того, гидрофобная группа, трет-бутилоксикарбонильная или амидная группа может быть добавлена к карбоксильным концам пептидов.

Далее, все пептиды по изобретению могут быть синтезированы в целях изменения их пространственной конфигурации. Например, может быть использован D-изомер одного или нескольких аминокислотных остатков пептида, а не обычный L-изомер. Более того, по меньшей мере один из аминокислотных остатков пептидов по изобретению может быть замещен одним из хорошо известных не встречающихся в природе аминокислотных остатков. Изменения, такие как данные, могут служить для повышения стабильности, биологической доступности и/или связывающих свойств пептидов по изобретению.

Подобным образом пептид или вариант по изобретению может быть модифицирован химическим способом посредством реакции отдельных аминокислот как до, так и после синтеза пептида. Примеры таких модификаций хорошо известны из уровня техники и обобщаются, например, в работе R. Lundblad, *Chemical Reagents for Protein Modification*, 3rd ed. CRC Press, 2005, которая включена в описание по ссылке. Химическая модификация аминокислот включает, но без ограничения, модификацию с помощью ацилирования, амидинирования, пиридоксилирования лизина, восстановительного алкилирования, три-нитробензилирования аминных групп 2,4,6-тринитробензольсульфоновой кислотой (TNBS), амидную модификацию карбоксильных групп и сульфидрильную модификацию с помощью окисления надмуравьиной кислотой цистеина до цистеиновой кислоты, образование производных ртути, образование смешанных дисульфидов с другими тиоловыми соединениями, реакцию с малеимидом, карбоксиметилирование йодоуксусной кислотой или йодацетатом и карбамоилирование цианатом при щелочном уровне pH, хотя не ограничиваясь ими. В этой связи специалист данной области может проконсультироваться с главой 15 в работе *Current Protocols In Protein Science*, Eds. Coligan и соавт. (John Wiley & Sons NY 1995-2000) для получения более обширной информации о методах, связанных с химической модификацией белков.

Вкратце, модификация, например, аргинильных остатков в белках часто основана на реакции вицинальных дикарбонильных соединений, таких как фенилглиоксаль, 2,3-бутандион и 1,2-циклогександион, с образованием аддукта. Другим примером является реакция метилглиоксала с остатками аргинина. Цистеин может быть модифицирован без сопутствующей модификации других нуклеофильных сайтов, таких как лизин и гистидин. В результате для модификации цистеина доступно большое число реагентов. Веб-сайты компаний, таких как Sigma-Aldrich (<http://www.sigma-aldrich.com>), предоставляют информацию по конкретным реагентам.

Распространено также избирательное восстановление дисульфидных связей в белках. Дисульфид-

ные связи могут быть образованы и окислены во время тепловой обработки биофармацевтических средств.

К-реагент Вудворда может использоваться для модификации определенных остатков глютаминовой кислоты. N-(3-(диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид может использоваться для образования внутримолекулярных поперечных связей между остатком лизина и остатком глютаминовой кислоты.

Например, диэтилпирокарбонат является реагентом для модификации гистидильных остатков в белках. Гистидин может также быть модифицирован при использовании 4-гидрокси-2-ноненаля.

Реакция остатков лизина и других α -аминных групп полезна, например, при связывании пептидов с поверхностями или поперечной сшивке белков/пептидов. Лизин является сайтом присоединения полиэтиленгликоля и основным сайтом модификации при гликозилировании белков.

Остатки метионина в белках могут быть модифицированы с помощью, например, йодацетамида, бромэтиламина и хлорамина Т.

Тетранитрометан и N-ацетилимидазол могут быть использованы для модификации тирозильных остатков. Поперечная сшивка посредством образования дитирозина может быть произведена с помощью перекиси водорода/ионов меди.

В последних исследованиях по модификации триптофана использовались N-бромсукцинимид, 2-гидрокси-5-нитробензилбромид или 3-бром-3-метил-2-(2-нитрофенилмеркапто)-3Н-индол (BPNS-скатол).

Успешная модификация терапевтических белков и пептидов ПЭГ (полиэтиленгликолем) часто связана с увеличением полупериода циркуляции, тогда как поперечная сшивка белков глутаральдегидом, полиэтиленгиколь-диакрилатом и формальдегидом используется для получения гидрогелей. Химическая модификация аллергенов для иммунотерапии часто достигается при карбамоилировании цианатом калия.

Пептид или вариант, в котором пептид модифицирован или включает непептидные связи, является предпочтительным вариантом осуществления изобретения. Как правило, пептиды и варианты (по меньшей мере те, что содержат пептидные связи между аминокислотными остатками) могут быть синтезированы Fmoc-полиамидным способом твердофазного синтеза пептидов, как раскрыто у Lu и соавторов (1981) и в прилагающихся ссылках. Временная защита N-аминогруппы производится 9-флуоренилметилоксикарбонильной (Fmoc) группой. Повторное расщепление этой высоко щелочешибильной защитной группы осуществляется при использовании 20% пиперидина в N,N-диметилформамиде. Функциональные группы боковой цепи могут быть защищены получением таких соединений, как их бутиловые эфиры (в случае серина, треонина и тирозина), бутиловые сложные эфиры (в случае глютаминовой кислоты и аспарагиновой кислоты), бутилоксикарбонильное производное (в случае лизина и гистидина), тритильное производное (в случае цистеина) и производное 4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонила (в случае аргинина). Если глютамин или аспарагин являются C-терминальными остатками, для защиты амидогруппы боковой цепи используется 4,4'-диметоксибензогидрильная группа. Твердофазный носитель основан на полимере полидиметилакриламиде, состоящем из трех мономеров: диметилакриламида (каркасный мономер), бисакрилоилэтилендиамина (компонент для перекрестной сшивки, линкер) и метилового эфира акрилоил-сарказина (функционализирующий агент). Для образования легкорасщепляемой связи пептида и смолы используется нестойкое к действию кислот производное 4-гидроксиметилфеноксикусной кислоты. Все аминокислотные производные добавляются в виде предварительно синтезированных симметричных ангидридных производных за исключением аспарагина и глютамина, которые добавляются с применением метода обратного соединения, опосредованного N,N-дициклогексилкарбодиимид/1-гидрокси-бензотриазолом. Все реакции сочетания и снятия защитных групп отслеживались с помощью методов контроля с применением нингидрина, тринитробензолсульфоновой кислоты или изотина. После завершения синтеза пептиды отщепляются от смолы-носителя с сопутствующим удалением защитных групп боковой цепи при обработке 95% трифторуксусной кислотой, содержащей 50% смеси поглотителей. Обычно используемые поглотители включают этандитиол, фенол, анизол и воду, окончательный выбор зависит от составляющих аминокислот синтезируемого пептида. Также возможна комбинация твердофазных и жидкофазных методов синтеза пептидов (см., например, (Bruckdorfer et al., 2004) и прилагаемые ссылки).

Трифторуксусную кислоту удаляют выпариванием в вакууме с последующим измельчением с диэтиловым эфиром для получения сырого пептида. Любые присутствующие поглотители удаляются простой процедурой экстракции, которая при лиофилизации водной фазы позволяет получить сырой пептид без поглотителей. Реагенты для синтеза пептидов, как правило, имеются в наличии, например, в Calbiochem-Novabiochem (UK) Ltd, Ноттингем, NG7 2QJ, Великобритания.

Очистка может быть произведена любой методикой или комбинацией таких методик как рекристаллизация, эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография, хроматография гидрофобного взаимодействия и (обычно) обращено-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография с использованием, к примеру, градиентного разделения в системе ацетонитрил/вода.

Анализ пептидов может быть произведен при помощи тонкослойной хроматографии, электрофореза, в частности капиллярного электрофореза, твердофазной экстракции (ТФЭ), обращено-фазовой высо-

коэффициентной жидкостной хроматографии, аминокислотного анализа после кислотного гидролиза и масс-спектрометрического анализа при бомбардировке быстрыми атомами (FAB), а также масс-спектрометрического анализа MALDI и ESI-Q-TOF.

В еще одном аспекте изобретения предлагается нуклеиновая кислота (например, полинуклеотид), кодирующая пептид или вариант пептида по изобретению. Полинуклеотид может быть, например, ДНК, кДНК ПНК, ЦНК, РНК или их комбинациями, как одно-, так и/или двухнитевыми, природными или стабилизированными формами полинуклеотидов, такими как, например, полинуклеотиды с фосфоротиоатным оством, и может содержать или не содержать интроны при условии, что полинуклеотид кодирует пептид. Разумеется, только пептиды, которые содержат встречающиеся в природе аминокислотные остатки, присоединенные встречающимися в природе пептидными связями, могут кодироваться полинуклеотидом. Еще в одном аспекте изобретения предложен вектор экспрессии, способный экспрессировать полипептид в соответствии с изобретением.

Был разработан ряд способов связывания полинуклеотидов, в особенности ДНК, с векторами, например, с помощью комплементарных липких концов. К примеру, к сегменту ДНК могут быть добавлены комплементарные гомополимерные хвосты для встраивания в векторную ДНК. Этот вектор и сегмент ДНК в таком случае соединены водородной связью между комплементарными гомополимерными хвостами, образуя молекулы рекомбинантной ДНК.

Синтетические линкеры, содержащие один или несколько сайтов рестрикции, обеспечивают альтернативный способ присоединения сегмента ДНК к векторам. Синтетические линкеры, содержащие ряд сайтов распознавания рестрикционной эндонуклеазы, имеются в продаже в различных источниках, включая International Biotechnologies Inc, Нью-Хейвен, Коннектикут, США.

Желательный способ модификации ДНК, кодирующей полипептид по изобретению, -это использование полимеразной цепной полимеразы, как раскрыто в работе (Saiki et al., 1988). Этот метод может быть использован для введения ДНК в подходящий вектор, например, при конструировании в подходящих сайтах рестрикции, или же он может быть использован для модификации ДНК другими пригодными путями, известными из уровня техники. Если используются вирусные векторы, то предпочтительными являются поксивирусные или аденоивирусные векторы.

Затем ДНК (или в случае ретровирусных векторов РНК) может экспрессироваться в подходящем хозяине для получения полипептида, включающего пептид или вариант по изобретению. Таким образом, ДНК, кодирующая пептид или вариант по изобретению, может быть использована в соответствии с известными методиками, модифицированными соответствующим образом с учетом раскрытых в данном описании идей, для конструирования вектора экспрессии, который затем используется для трансформации подходящей клетки-хозяина для экспрессии и получения полипептида по изобретению. Такие методики включают те, что раскрыты в 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 и 4 810 648 ДНК (или в случае ретровирусных векторов - РНК), кодирующая полипептид, представляющий собой соединение по изобретению, может быть присоединена к обширному ряду других последовательностей ДНК для введения в соответствующего хозяина. ДНК-спутник будет зависеть от природы хозяина, способа введения ДНК хозяину и от того, желательно ли поддержание в эпизомальной или интеграционной форме.

Как правило, ДНК вводится в вектор экспрессии, такой как плазмида, с соответствующей ориентацией и правильной рамкой считываания для экспрессии. Если необходимо, то ДНК может быть соединена с соответствующими нуклеотидными последовательностями, обеспечивающими координацию транскрипции и трансляции, распознаваемыми желательным хозяином, хотя такие контрольные элементы обычно имеются в векторе экспрессии. Вектор вводится затем хозяину стандартными способами. Как правило, не все хозяева трансформируются вектором. Поэтому будет необходимо выделить трансформированные клетки-хозяева. Одна из методик отбора включает введение в вектор экспрессии последовательности ДНК с любыми необходимыми элементами контроля, которая кодирует выбранный признак в трансформированной клетке, такой как устойчивость к антибиотикам.

В качестве альтернативы ген для такого выбиравшего признака может быть на другом векторе, который используется для совместной трансформации желаемой клетки-хозяина.

Клетки-хозяева, которые были трансформированы рекомбинантной ДНК по изобретению, культивируют затем в течение достаточного времени и при соответствующих условиях, известных специалистам данной области, с учетом раскрытых в данном описании идей, что ведет к экспрессии полипептида, который после этого может быть выделен.

Известно множество систем экспрессии, включающих бактерии (например, *E. coli* и *Bacillus subtilis*), дрожжи (например, *Saccharomyces cerevisiae*), мицелиальные грибы (например, *Aspergillus spec*), растительные клетки, клетки животных и насекомых.

Предпочтительно, чтобы система была клетками млекопитающих, такими как клетки СНО, имеющимися в наличии в Американской коллекции типов культур ATCC.

Типичная клеточная векторная плазмида млекопитающих для конститутивной экспрессии включает промотор CMV или SV40 с подходящим концевым участком поли-А и маркером устойчивости, таким как неомицин. Одним примером является pSVL, имеющимся в наличии в компании Pharmacia, Пискатеу-

эй, Нью-Джерси, США. Примером индуцируемого вектора экспрессии млекопитающих является pMSG, также имеющийся в наличии в Pharmacia. Пригодными плазмидными векторами дрожжей являются pRS403-406 и pRS413-416, и они, как правило, имеются в наличии у компании Stratagene Cloning Systems, Ла Джолла, Калифорния 92037, США. Плазмиды pRS403, pRS404, pRS405 и pRS406 являются дрожжевыми интегрирующими плазмидами (YIps) и включают дрожжевые селектируемые маркеры HIS3, TRP1, LEU2 и URA3. Плазмиды pRS413-416 являются дрожжевыми плазмидами с центромерами (Ycp). Основанные на промоторе CMV векторы (например, компании Sigma-Aldrich) обеспечивают кратковременную или устойчивую экспрессию, цитоплазматическую экспрессию или секрецию и N-терминальную или C-терминальную маркировку в различных комбинациях FLAG, 3xFLAG, с-тус или МАТ. Данные слитые белки позволяют проводить выявление, очистку и анализ рекомбинантного белка. Слияния с двойной меткой обеспечивают гибкость при выявлении.

Сильный регуляторный участок промотора цитомегаловируса человека (CMV) повышает уровни конститутивной экспрессии белка, достигающие 1 мг/л в клетках COS. Для менее активных клеточных линий белковые уровни обычно составляют ~0,1 мг/л. Присутствие точки начала репликации SV40 будет приводить к высоким уровням репликации ДНК в пермиссивных клетках COS. Векторы CMV, например, могут содержать точку начала репликации pMB1 (производное pBR322) в бактериальных клетках, ген бета-лактамазы для отбора устойчивости к ампициллину у бактерий, hGH polyA, и точку начала репликации f1. Векторы, содержащие лидерную последовательность препротрипсина (PPT), могут направлять секрецию слитых белков FLAG в культуральной среде для очистки с использованием антител к FLAG, смол и планшетов. Другие векторы и системы экспрессии для применения с различными клетками-хозяевами хорошо известны из уровня техники.

Настоящее изобретение относится также к клетке-хозяину, трансформированной с помощью полинуклеотидной векторной конструкции настоящего изобретения. Клетка-хозяин может быть как прокариотической, так и эукариотической. Бактериальные клетки могут быть, предпочтительно, прокариотическими клетками-хозяевами при некоторых условиях и обычно являются штаммом *E. coli*, таким как, например, *E. coli* штамма DH5, имеющимся в наличии в Bethesda Research Laboratories Inc., Бетесда, Мэриленд, США, и RR1, имеющимся в наличии в Американской коллекции типов культур ("American Type Culture Collection" (ATCC), Роквилл, Мэриленд, США (№ ATCC 31343). Предпочтительные эукариотические клетки-хозяева включают дрожжи, клетки насекомых и млекопитающих, предпочтительно клетки позвоночных, таких как мышь, крыса, обезьяна или человеческие фибробластные клетки и клеточные линии толстого кишечника. Дрожжевые клетки-хозяева включают YPH499, YPH500 и YPH501, которые, как правило, имеются в наличии в Stratagene Cloning Systems, Ла Джолла, Калифорния 92037, США. Предпочтительные клетки-хозяева млекопитающих включают клетки яичника китайского хомяка (CHO), имеющиеся в наличии в ATCC как CCL61, эмбриональные клетки швейцарской мыши линии NIH/3T3, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1658, клетки COS-1 из почек обезьяны, имеющиеся в наличии в ATCC как CRL 1650, и клетки 293, являющиеся эмбриональными клетками почек человека. Предпочтительными клетками насекомых являются клетки Sf9, которые могут трансфицироваться с помощью бакуловирусных векторов экспрессии. Обзор в отношении выбора подходящих клеток-хозяев для экспрессии представлен, например, в учебном пособии авторов Paulina Balbas и Argelia Lorence "Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols", часть первая, второе издание, ISBN 978-1-58829-262-9, и другой литературе, известной специалисту данной области.

Трансформация соответствующих клеток-хозяев с помощью ДНК-конструкции настоящего изобретения производится при помощи хорошо известных способов, которые обычно зависят от типа используемого вектора. Относительно трансформации прокариотических клеток-хозяев см., например, работу Cohen и соавт.(1972) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2110 и Sambrook и соавт. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк. Трансформация дрожжевых клеток описывается в работе Sherman и соавт. (1986) Methods In Yeast Genetics, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, Нью-Йорк. Также подходит метод Бигса (Beggs) (1978) Nature 275,104-109. Что касается клеток позвоночных, то подходящие для трансфекции таких клеток реагенты, например, фосфат кальция и DEAE-декстран или липосомальные составы, имеются в наличии в Stratagene Cloning Systems или Life Technologies Inc., Гейтсберг, Мэриленд 20877, США. Электропорация также подходит для трансформации и/или трансфекции клеток и хорошо известна из уровня техники для трансформации дрожжевых клеток, бактериальных клеток, клеток насекомых и клеток позвоночных.

Успешно трансформированные клетки, т. е. клетки, которые содержат конструкцию ДНК настоящего изобретения, могут быть идентифицированы хорошо известными способами, такими как ПЦР. Альтернативно наличие белка в супернатанте может выявляться с применением антител.

Следует понимать, что некоторые клетки-хозяева по изобретению подходят для получения пептидов по изобретению, например, бактериальные, дрожжевые клетки и клетки насекомых. Тем не менее, в конкретных терапевтических методах могут использоваться другие клетки-хозяева. Например, антиген-презентирующие клетки, такие как дендритные клетки, могут с пользой быть использованы для экспрессии пептидов по изобретению так, что их можно будет нагружать на подходящие молекулы МНС. Таким образом, в настоящем изобретении предложена клетка-хозяин, включающая нуклеиновую кислоту или

вектор экспрессии в соответствии с изобретением.

В предпочтительном варианте осуществления клетка-хозяин является антигенпрезентирующей клеткой, в частности, дендритной клеткой или антигенпрезентирующей клеткой. АПК, нагруженные рекомбинантным слитым белком, содержащим простатическую кислую фосфатазу (PAP), на данный момент проходят исследования в целях лечения рака предстательной железы (Sipuleucel-T) (Small et al., 2006; Rini et al., 2006).

В другом аспекте изобретения предложен способ получения пептида или его варианта; причем способ включает культивацию клетки-хозяина и выделение пептида из клетки-хозяина или его культуральной среды.

В другом варианте осуществления пептид, нуклеиновая кислота или вектор экспрессии по изобретению применяются в медицине. Например, пептид или его вариант может приготавливаться для внутривенного (в/в) введения, подкожного (п/к) введения, внутримышечного (в/к) введения, внутрибрюшинного (в/б) введения, внутримышечного (в/м) введения. Предпочтительные способы введения пептидов включают п/к, в/к, в/б, в/м и в/в. Предпочтительные способы введения ДНК включают в/к, в/м, п/к, в/б и в/в. Вводиться могут, к примеру, дозы от 50 мкг до 1,5 мг, предпочтительно от 125 мкг до 500 мкг пептида или ДНК, в зависимости от соответствующего пептида или ДНК. Дозировка в данном диапазоне успешно использовалась в предыдущих клинических исследованиях (Brunsvig et al., 2006; Stachler et al., 2007).

Другой аспект настоящего изобретения включает способ получения активированных Т-клеток *in vitro*, причем способ включает контактирование Т-клеток *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами МНС человека, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки на период времени, достаточного для активации антиген-специфическим образом Т-клетки, где антиген является пептидом в соответствии с изобретением. Предпочтительно, если достаточное количество антигена применяется с антигенпрезентирующей клеткой.

Предпочтительно, если в клетке млекопитающих не имеется или имеется пониженный уровень или пониженная функциональная активность пептидного транспортера ТАР. Подходящие клетки, в которых нет пептидного транспортера ТАР, включают T2, RMA-S и клетки дрозофилы. ТАР - это транспортер, связанный с процессингом антигена.

Линия человеческих клеток с недостаточностью T2, на которые загружаются пептиды, имеется в наличии в American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, США под каталоговым № CRL 1992; клеточная линия дрозофилы, линия Schneider 2 имеется в наличии в ATCC под каталоговым № CRL 19863; клеточная линия мыши RMA-S описывается в работе Karre и соавт. 1985.

Предпочтительно, если указанная клетка-хозяин до трансфекции, по существу, не экспрессирует молекулы МНС I класса. Также предпочтительно, если клетка-стимулятор экспрессирует молекулу, важную для обеспечения сигнала костимуляции для Т-клеток, такую как любая из B7.1, B7.2, ICAM-1 и LFA 3. Последовательности нуклеиновых кислот многочисленных молекул МНС I класса и костимуляторных молекул общедоступны в банках данных GenBank и EMBL.

В случае использования эпитопа МНС I класса в качестве антигена, Т-клетки являются CD8-положительными ЦТЛ.

Если антигенпрезентирующая клетка трансфицирована для экспрессии такого эпитопа, предпочтительно, чтобы клетка включала вектор экспрессии, способный экспрессировать пептид, содержащий последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, или его вариантную последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129.

Для получения ЦТЛ *in vitro* могут быть использованы многие другие способы. Например, в способах, описанных в работах Peoples и соавт. (1995) и Kawakami и соавт. (1992), для получения ЦТЛ используются аутологичные опухоль-инфильtrующие лимфоциты. Plebanski и соавт. (1995) для получения ЦТЛ используют аутологичные лимфоциты периферической крови (ЛПК). Jochmus и соавт. (1997) описывают получение аутологичных ЦТЛ посредством нагрузки дендритных клеток пептидом или полипептидом или посредством инфицирования рекомбинантным вирусом. Hill и соавт. (1995) и Jerome и соавт. (1993) для получения аутологичных ЦТЛ используют В-клетки. Кроме того, для получения аутологичных ЦТЛ могут быть использованы макрофаги, нагруженные пептидом или полипептидом или инфицированные рекомбинантным вирусом. S. Walter и соавт. (2003) описывают прайминг Т-клеток *in vitro* с использованием искусственных антигенпрезентирующих клеток (иАПК), что является также подходящим способом получения Т-клеток против выбранного пептида. В данном исследовании иАПК были получены прикреплением предварительно полученных комплексов МНС-пептид к поверхности полистироловых частиц (микросферы) с помощью биохимического способа с биотином-стрептавидином. Данная система допускает точный контроль плотности МНС на иАПК, который позволяет селективно вызывать высоко- или низкоавидные антигенспецифические Т-клеточные ответы с высокой эффективностью в образцах крови. Кроме комплексов МНС-пептид, иАПК должны нести другие белки с костимуляторной активностью, такие как антитела к CD28, прикрепленные к их поверхности. Кроме того, такая основанная на иАПК система часто требует добавления соответствующих растворимых факторов, к примеру, цитокинов, та-

ких как интерлейкин-12.

При получении Т-клеток могут быть также использованы аллогенные клетки, и этот способ подробно описывается в патентной заявке WO 97/26328, включенной сюда путем ссылки. Например, кроме клеток дрозофилы и Т2-клеток, для презентации антигенов могут использоваться другие клетки, такие как клетки яичника китайского хомяка (СНО), бакуловирус-инфицированные клетки насекомых, бактерии, дрожжи, инфицированные осповакциной клетки-мишени. Кроме того, могут быть использованы растительные вирусы (см., например, работу Porta и соавт. (1994)), в которой описывается разработка мозаичного вируса китайской вигны как высокопродуктивной системы презентации чужеродных пептидов.

Активированные Т-клетки, которые направлены против пептидов по изобретению, пригодны для терапии. Таким образом, в другом аспекте изобретения предложены активированные Т-клетки, получаемые вышеупомянутыми способами по изобретению.

Активированные Т-клетки, полученные с помощью приведенного выше способа, будут селективно распознавать клетку, которая аберрантно экспрессирует полипептид, включающий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, с SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129.

Предпочтительно, чтобы Т-клетка распознавала клетку при взаимодействии посредством ее ТКР с комплексом HLA/пептид (например, при связывании). Т-клетки пригодны для способа уничтожения клеток-мишени у пациента, клетки-мишени которого аберрантно экспрессируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность по изобретению, где пациенту вводится эффективное число активированных Т-клеток. Т-клетки, которые введены пациенту, могут быть получены от пациента и активироваться, как описывалось выше (т. е. они являются аутологичными Т-клетками). Альтернативно Т-клетки получают не от пациента, а от другого индивида. Разумеется, предпочтительно, если индивид является здоровым индивидом. Под "здоровым индивидом" авторы изобретения имеют в виду, что индивид имеет хорошее общее состояние здоровья, предпочтительно, чтобы он имел компетентную иммунную систему и, более предпочтительно, не страдал ни одним заболеванием, которое можно легко про контролировать и выявить.

Клетками-мишениями *in vivo* для CD8-положительных Т-клеток в соответствии с настоящим изобретением могут быть клетки опухоли (которые иногда экспрессируют молекулы МНС II класса) и/или стромальные клетки, окружающие опухоль (опухолевые клетки) (которые иногда также экспрессируют молекулы МНС II класса); (Dengjel et al., 2006).

Т-клетки настоящего изобретения могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в терапевтической композиции. Таким образом, в изобретении предложен также способ уничтожения клеток-мишени у пациента, чьи клетки-мишени аберрантно экспрессируют полипептид, включающий аминокислотную последовательность по изобретению, причем способ включает введение пациенту эффективного числа Т-клеток, как определено выше.

Под понятием "аберрантно экспрессированный" изобретатели подразумевают также, что полипептид экспрессирован в избытке по сравнению с нормальными уровнями экспрессии, или что ген является "молчащим" в ткани, из которой образовалась опухоль, однако он экспрессирован в опухоли. Под понятием "экспрессирован в избытке" изобретатели понимают, что полипептид представлен на уровне, который, по меньшей мере, в 1,2 раза выше уровня, представленного в нормальной ткани; предпочтительно, по меньшей мере, в 2 раза и, более предпочтительно, по меньшей мере, в 5 или 10 раз выше уровня, представленного в нормальной ткани.

Т-клетки могут быть получены способами, известными из уровня техники, к примеру, теми, что описаны выше.

Протоколы для этого так называемого адоптивного переноса Т-клеток хорошо известны из уровня техники. С обзорами можно ознакомиться в (Gattinoni et al., 2006) и (Morgan et al., 2006).

Любая молекула по изобретению, т. е. пептид, нуклеиновая кислота, антитело, вектор экспрессии, клетка, активированный ЦТЛ, Т-клеточный рецептор или нуклеиновая кислота, кодирующая его, пригодна для лечения нарушений, характеризующихся клетками, ускользающими от иммунного ответа. Поэтому любая молекула настоящего изобретения может применяться в качестве медикамента или при изготовлении медикамента. Молекула может быть использована сама по себе или в комбинации с другой(ими) молекулой(ами) по изобретению или известной(ыми) молекулой(ами).

Предпочтительно, если медикамент настоящего изобретения является вакциной. Она может вводиться непосредственно пациенту, в пораженный орган или системно в/к, в/м, п/к, в/б и в/в или вноситься *ex vivo* в клетки, полученные от пациента, или в человеческую клеточную линию, которые затем могут вводиться пациенту или использоваться *in vitro* для селекции субпопуляции из иммунных клеток, полученных от пациента, которые после этого вновь вводятся пациенту. Если нуклеиновая кислота введена в клетки *in vitro*, то может быть полезно, чтобы клетки были трансформированными, чтобы совместно экспрессировать иммуностимулирующие цитокины, такие как интерлейкин-2. Пептид может быть, по существу, чистым или в комбинации с иммуностимулирующим адьювантом (см. ниже) или использоваться в комбинации с иммуностимулирующими цитокинами или же вводиться с подходящей системой доставки, например, липосомами. Пептид может быть также конъюгирован с подходящим носителем,

таким как гемоцианин фиссуреллы (KLH) или маннан (см. WO 95/18145 и Longenecker (1993). Пептид может быть также меченым или может быть слитым белком или гибридной молекулой. Пептиды, последовательность которых дана в настоящем изобретении, как ожидается, стимулируют CD4+ или CD8+ Т-клетки. Тем не менее, стимуляция CD8+ ЦТЛ более эффективна в присутствии поддержки, предоставляемой CD4 хелперными Т-клетками. Таким образом, для эпитопов МНС I класса, которые стимулируют CD8+ ЦТЛ, партнеры в слиянии или участки гибридной молекулы надлежащим образом предоставляют эпитопы, которые стимулируют CD4-положительные Т-клетки. CD4- и CD8-стимулирующие эпитопы хорошо известны из уровня техники и включают те, что были идентифицированы в настоящем изобретении.

В одном аспекте вакцина включает по меньшей мере один пептид с аминокислотной последовательностью с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, или его варианту последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична последовательности с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по SEQ ID NO: 129, и по меньшей мере один дополнительный пептид, предпочтительно от двух до 50, более предпочтительно от двух до 25, еще более предпочтительно от двух до 20 и, наиболее предпочтительно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать, четырнадцать, пятнадцать, шестнадцать, семнадцать или восемнадцать пептидов. Пептид(ы) может(могут) быть получен(ы) из одного или более специфических ТАА и может(могут) связываться с молекулами МНС I класса.

Полинуклеотид может быть, по существу, чистым или содержаться в подходящем векторе или системе доставки. Нуклеиновая кислота может быть ДНК, кДНК, РНК или их комбинацией. Методы конструирования и введения такой нуклеиновой кислоты хорошо известны из уровня техники. Обзор представлен, например, в (Pascolo et al., 2005). Полинуклеотидные вакцины просто получить, однако механизм действия этих векторов по индуцированию иммунного ответа понятен не полностью. Подходящие векторы и системы доставки включают вирусные ДНК и/или РНК, такие как системы, которые основаны на аденоовирите, вирусе осповакцины, ретровирусах, вирусе герпеса, аденоассоциированном вирусе или гибридах, содержащих элементы более чем одного вируса. Невирусные системы доставки включают катионные липиды и катионные полимеры и хорошо известны из уровня техники в области доставки ДНК. Также может быть использована физическая доставка, такая как посредством "генного пистолета". Пептид или пептиды, кодируемые нуклеиновой кислотой, могут быть слитым белком, например, с эпитопом, который стимулирует Т-клетки против соответствующего противоположного определяющего комплементарность участка CDR, как описывается выше.

Медикамент по изобретению может также включать один или более адьювантов. Адьюванты - это вещества, которые неспецифически усиливают или потенцируют иммунный ответ (например, иммунные ответы, опосредованные ЦТЛ или хелперными Т-клетками (T_H) на антиген, и могут, таким образом, рассматриваться как полезные в медикаменте настоящего изобретения. Подходящие адьюванты включают, но без ограничения, 1018 ISS, соли алюминия, Amplivax®, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, СуА, dSLIM, флагеллин или лиганды TLR5, полученные из флагеллина, лиганд FLT3, ГМ-КСФ, IC30, IC31, имиквимод (ALDARA®), резимиквимод, ImuFac IMP321, интерлейкины, такие как ИЛ-2, ИЛ-13, ИЛ-21, интерферон-альфа или бета или их пегилированные производные, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, иммуностимулирующие комплексы ISCOM, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, монофосфорил липид А, Монтанид IMS 1312, Монтанид ISA 206, Монтанид ISA 50V, Монтанид ISA-51, эмульсии "вода в масле" и "масло в воде", OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, векторная система PepTel®, основанные на полилипид-ко-гликолиде [PLG] и декстране микрочастицы, талактоферрин SRL172, вироны и другие вирусоподобные частицы, YF-17D, VEGF trap, R848, бета-глюкан, Pam3Cys, стимулон Aquila QS21, который получают из сапонина, микробактериальные экстракти и синтетические имитаторы бактериальных клеточных стенок и другие запатентованные адьюванты, такие как Detox компании Ribi, Quil или Superfos. Предпочтительными адьювантами являются такие как адьювант Фрейнда или ГМ-КСФ. Несколько иммунологических адьювантов (например, MF59), специфических для дендритных клеток, и их получение были описаны ранее (Allison and Krummel, 1995; Allison and Krummel, 1995). Также могут использоваться цитокины. Несколько цитокинов были непосредственно соотнесены с влиянием на миграцию дендритных клеток к лимфоидным тканям (например, TNF- γ), ускоряя созревание дендритных клеток до эффективных, презентирующих антиген Т-лимфоцитам, клеток (например, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-4) (патент США № 5849589, специально включенный сюда в полном объеме путем ссылки) и действуя как иммуноадьюванты (например, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-23, ИЛ-7, IFN-альфа, IFN-бета) [Gabrilovich 1996].

Об иммуностимулирующих олигонуклеотидах CpG также сообщалось, что они усиливают эффекты адьювантов в составе вакцин. Не желая быть связанными соотвествием какой-либо конкретной теории, авторы полагают, что CpG-олигонуклеотиды при активации врожденной (не приобретенной) иммунной системы действуют с помощью Toll-подобных рецепторов (TLR), в основном, TLR9. Вызванная CpG активация TLR9 усиливает антиген-специфичные гуморальные и клеточные ответы на широкий спектр антигенов, включая пептидные или белковые антигены, живые или убитые вирусы, вакцины из дендрит-

ных клеток, аутологичные клеточные вакцины и полисахаридные конъюгаты как в профилактических, так и терапевтических вакцинах. Более важно то, что улучшается созревание и дифференциация дендритных клеток, приводя к повышенной активации T_{H1} -клеток и интенсивной выработке цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) даже при отсутствии помощи CD4 Т-клеток. Активация T_{H1} , вызванная стимуляцией TLR9, сохраняется даже в присутствии вакцинальных адъювантов, таких как квасцы или неполный адъювант Фрейнда (IFA), которые обычно способствуют активации T_{H2} . CpG-олигонуклеотиды проявляют даже большую адъювантную активность, если они входят в состав или вводятся в организм вместе с другими адъювантами или в таких составах как микрочастицы, наночастицы, липидные эмульсии или в подобных составах, которые в особенности необходимы для инициации сильного ответа, если антиген относительно слаб. Они также ускоряют иммунную реакцию и позволяют снизить дозы антигена приблизительно на два порядка в сравнении с ответами антитела на полную дозу вакцины без CpG в некоторых экспериментах (Krieg, 2006). В патенте США № 6406705 B1 описывается комбинированное применение CpG-олигонуклеотидов, адъювантов, не включающих нуклеиновые кислоты, и антигена для вызывания антиген-специфического иммунного ответа. Антагонистом CpG TLR9 является dSLIM (иммуномодулятор со структурой типа двуцепочечный стебель-петля) компании Mologen (Берлин, Германия), который является предпочтительным компонентом фармацевтической композиции настоящего изобретения. Так же могут быть использованы другие молекулы, связывающиеся с TLR, такие как TLR 7, TLR 8 и/или TLR 9, связывающиеся с РНК.

Другие примеры пригодных к использованию адъювантов включают, но без ограничения, химически модифицированные CpG (например, CpR, Idera), аналоги dsPHK, такие как поли(I:C) и их производные (например, AmpliGen®, Hiltonol®, поли-(ICLC), поли(I:C12U), бактериальные ДНК или РНК, отличные от CpG, а также иммуноактивные малые молекулы и антитела, такие как циклофосфамид, сунитиниб, бевацизумаб, целебрекс, NCX-4016, силденафил, тадалафил, варденафил, сорафениб, темозоломид, темсиролимус, XL-999, CP-547632, пазопаниб, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, анти-CTLA4, другие антитела, нацеленные на основные структуры иммунной системы (например, антитела к CD40, TGF-бета, рецептору TNF-альфа) и SC58175, которые могут действовать терапевтически и/или как адъюванты. Количество и концентрации адъювантов и добавок, пригодных для использования в контексте настоящего изобретения, могут быть легко определены опытным специалистом без проведения излишних экспериментов.

Предпочтительными адъювантами являются имиквимод, резиквимод, ГМ-КСФ, циклофосфамид, сунитиниб, бевацизумаб, интерферон-альфа, CpG олигонуклеотиды и их производные, поли-(I:C) и ее производные, РНК, силденафил и составы из твердых микрочастиц с PLG или виросомы.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювант выбран из группы, состоящей из колониестимулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, сарграмостим), имиквимод, резиквимод и интерферон-альфа.

В предпочтительном варианте осуществления для фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювант выбран из группы, состоящей из колониестимулирующих факторов, таких как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, сарграмостим), имиквимод и резиквимод.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической композиции в соответствии с изобретением адъювантом является имиквимод или резиквимод.

Эта композиция используется для парентерального введения, такого как подкожное, внутрикожное, внутримышечное или оральное введение. Для этого пептиды и - факультативно - другие молекулы растворяют или суспендируют в фармацевтически приемлемом, предпочтительно водном, носителе. Кроме того, композиция может содержать такие вспомогательные вещества, как буферы, связывающие агенты, балластные вещества, разбавители, ароматизаторы, смазывающие вещества и т.д. Пептиды могут быть также введены совместно с иммуностимулирующими веществами, такими как цитокины. Обширный список вспомогательных веществ, которые могут быть использованы в такой композиции, может быть взят, например, из работы A. Kibbe, "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3 изд. "American Pharmaceutical Association and pharmaceutical press". Композиция может использоваться для предупреждения, профилактики и/или лечения adenomatозных или раковых заболеваний. Отдельные примеры составов могут быть взяты, например, из патента EP 2113253.

Тем не менее, в зависимости от числа и физико-химических свойств пептидов по изобретению необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы предложить составы конкретных комбинаций пептидов, которые бы сохраняли стабильность в течение свыше 12-18 месяцев.

В настоящем изобретении предложен медикамент, который пригоден для лечения рака, в частности немелкоклеточной карциномы легких, рака желудка, почечно-клеточной карциномы, рака толстой кишки, adenокарциномы, рака предстательной железы, доброкачественных новообразований и злокачественной меланомы.

В настоящем изобретении также предлагается набор, включающий:

(а) контейнер, который содержит фармацевтическую композицию, как описанная выше, в виде рас-

твora или в лиофилизированной форме;

(б) необязательно - второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава; и

(в) необязательно - инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению раствора и/или по применению лиофилизированного состава.

Кроме того, набор может также включать один или более (iii) буферов, (iv) разбавителей, (v) фильтров, (vi) игл или (vii) шприцев. Контейнер является, предпочтительно, бутылью, флаконом, шприцем или пробиркой; и он может быть контейнером многоразового применения. Фармацевтическая композиция предпочтительно является лиофилизированной.

Набор согласно настоящему изобретению предпочтительно включает лиофилизированный состав настоящего изобретения в подходящем контейнере и инструкции для его восстановления и/или по его применению. Подходящие контейнеры включают, например, бутыли, флаконы, (например, двухкамерные флаконы), шприцы (такие как двухкамерные шприцы) и пробирки. Контейнер может быть изготовлен из разных материалов, таких как стекло или пластмасса. Предпочтительно, если набор и/или контейнер содержит(ат) инструкции по применению контейнера или связанные с ним инструкции, которые дают указания по восстановлению и/или применению. Например, на этикетке может быть указано, что лиофилизированный состав должен быть восстановлен до таких концентраций пептидов, как описано выше. На этикетке далее может быть указано, что состав применяется или предназначается для подкожного введения.

Контейнер с составом может быть флаконом многоразового использования, который позволяет повторное введение (например, от 2 до 6 введений) восстановленного состава. Набор может дополнительно включать второй контейнер, включающий подходящий разбавитель (например, раствор бикарбоната натрия).

После смешивания разбавителя и лиофилизированного состава окончательная концентрация пептида в восстановленном составе составляет, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мг/мл/пептида (=75 мкг) и, предпочтительно, не более чем 3 мг/мл/пептида (=1500 мкг). Набор может дополнительно включать другие материалы, желательные с коммерческой и с точки зрения пользователя, включая другие буфера, разбавители, фильтры, иглы, шприцы и вкладыши в упаковку с инструкциями по применению.

Наборы по настоящему изобретению могут включать один контейнер, который содержит лекарственную форму фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением с другими компонентами или без них (например, другие соединения или фармацевтические композиции этих других соединений) или может иметь отдельные контейнеры для каждого компонента.

Набор по изобретению предпочтительно включает состав по изобретению, упакованный для применения в комбинации с совместным введением второго соединения (такого как адьюванты (например, ГМ-КСФ), химиотерапевтического средства, природного продукта, гормона или антагониста, средства против ангиогенеза или ингибитора ангиогенеза; апоптоз-индуцирующего средства или хелатора) или их фармацевтической композиции. Компоненты набора до введения пациенту могут быть предварительно смешаны, или же каждый компонент может находиться в отдельном контейнере. Компоненты набора могут быть предоставлены в виде одного или нескольких жидкых растворов, предпочтительно, водного раствора, более предпочтительно стерильного водного раствора. Компоненты набора также могут быть предоставлены в виде твердой формы, которая может быть превращена в жидкость при добавлении подходящих растворителей, которые, предпочтительно, предоставляются в другом, отдельном, контейнере.

Контейнер терапевтического набора может быть флаконом, пробиркой, колбой, бутылью, шприцем или любыми другими средствами, заключающими в себе твердое вещество или жидкость. Обычно, если имеется более одного компонента, набор содержит второй флакон или другой контейнер, что позволяет произвести отдельное введение. Набор может также содержать другой контейнер для фармацевтически приемлемой жидкости. Лечебный набор будет предпочтительно содержать аппарат (например, одну или более игл, шприцы, глазные пипетки, пипетки и т.д.), который обеспечивает введение веществ по изобретению, которые являются компонентами настоящего набора.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу различия глиобластомы и других форм рака, включающему анализ экспрессии белков PTPRZ1, BCAN, и/или FABP7 в образце, полученном из опухоли головного мозга или других опухолевых образцов субъекта, которому необходимо поставить диагноз, в отдельности или в дополнение к терапии на основании способов, описанных в настоящем документе (например, в целях мониторинга). В этих целях другой аспект изобретения относится к набору для измерения уровня экспрессии PTPRZ1, BCAN, и/или FABP7 в качестве гена(ов)-маркера(ов) глиобластомы, включающему по меньшей мере одно антитело, которое специфически связывается с выбранным полипептидным маркером глиобластомы, или одну или более нуклеиновых кислот, которые специфически гибридизируются с мРНК PTPRZ1, BCAN, и/или FABP7, и, факультативно, контроль (например, определенное количество конкретного полипептидного маркера глиобластомы), первичные и вторичные антитела, когда это целесообразно, и факультативно другие реагенты, такие как обнаруживаемые компоненты, субстраты ферментов и/или цветные реагенты.

Настоящий состав подходит для введения пептидов любым приемлемым способом, таким как

оральный (энтеральный), назальный, глазной, подкожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный или чрескожный способ. Предпочтительно, чтобы введение было п/к и, наиболее предпочтительно, в/к. Введение может производиться инфузионным насосом.

Поскольку пептиды по изобретению, полученные из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129, были выделены из глиобластомы, медикамент по изобретению предпочтительно применяется для лечения глиобластомы.

Кроме того, настоящее изобретение включает способ получения персонализированного фармацевтического препарата для отдельного пациента, включающий производство фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере один пептид, выбранный из хранилища предварительно прошедших скрининг пептидов TUMAP, таких как, например, пептидов в соответствии с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 131, или пептидов по изобретению, полученных из последовательностей с SEQ ID NO: 1 по SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 71 и с SEQ ID NO: 74 по 129 и/или других подходящих опухолеассоциированных пептидов; причем по меньшей мере один пептид, используемый в фармацевтической композиции, выбран по его пригодности для отдельного пациента или небольшой группы пациентов. Предпочтительно, если фармацевтическая композиция является вакциной. Способ может быть адаптирован для получения Т-клеточных клонов для дальнейшего применения, например, при выделении ТКР.

"Персонализированный фармацевтический препарат" подразумевает разработанные специально для отдельного пациента или небольшой группы пациентов терапевтические средства (то есть для менее чем 100, предпочтительно для менее чем 10, более предпочтительно для менее чем 5, наиболее предпочтительно - для одного), которые будут применяться исключительно для лечения такого пациента или небольшой группы пациентов, включая активно персонализированные противораковые вакцины и средства адоптивной клеточной терапии с использованием аутологичной ткани пациента.

В контексте настоящего изобретения термин "хранилище" относится к группе пептидов, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и избыточную презентацию в конкретном виде опухоли или группе видов опухолей. Понятие "хранилище" не подразумевает, что конкретные пептиды, включенные в вакцину, были изготовлены заблаговременно и хранились в реальном помещении, хотя эта возможность также принимается во внимание. Во внимание определено принимается тот факт, что пептиды могут быть изготовлены de novo для каждой производимой индивидуализированной вакцины, или могут быть получены заранее и находиться на хранении.

Хранилище предпочтительно состоит из опухолеассоциированных пептидов, которые в высокой степени избыточно экспрессировались опухолевой тканью нескольких HLA-A*02 или HLA-A*24-положительных проанализированных пациентов с мультиформной глиобластомой. Оно содержит пептиды, связанные с молекулами МНС I класса и МНС II класса. Помимо опухолеассоциированных пептидов, собранных из нескольких тканей мультиформной глиобластомы, хранилище содержит маркерные пептиды, связанные с HLA-A*02 и HLA-A*24. Эти пептиды позволяют произвести количественное сравнение интенсивности Т-клеточного иммунного ответа, индуцированного пептидами TUMAP, и, следовательно, позволяют сделать важный вывод о способности вакцины вызывать противоопухолевые ответы. Во-вторых, оно выполняет функцию важного пептида положительного контроля, полученного "не из собственного" антигена в случае, если у пациента не наблюдаются вызванные Т-клеточные ответы на пептиды TUMAP, полученные из "собственных" антигенов. И в-третьих, оно может позволить сделать заключения относительно статуса иммунокомпетентности популяции пациентов.

Пептиды TUMAP HLA I и II классов для хранилища были идентифицированы с помощью интегрированного подхода функциональной геномики, комбинирующего анализ экспрессии генов, массовую спектрометрию и Т-клеточную иммунологию. На этой методике основан выбор пептидов TUMAP, включенных в вакцины IMA901, IMA910 или IMA950, и этот подход гарантирует, что только те пептиды TUMAP, которые действительно присутствуют в большом проценте опухолей, но не экспрессируются или экспрессируются лишь минимально на нормальной ткани, были выбраны для последующего анализа. В целях отбора пептидов образцы клеток глиобластомы из хирургически удаленной злокачественной ткани пациентов, больных глиобластомой, и кровь здоровых доноров были проанализированы поэтапно:

1. HLA-лиганды из злокачественного материала идентифицировали с помощью масс-спектрометрии.

2. Для идентификации экспрессированных в избытке генов в злокачественной ткани (мультиформная глиобластома) по сравнению с рядом нормальных органов и тканей применяли анализ экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) всего генома с помощью микрочипов.

3. Идентифицированные HLA-лиганды сравнивали с данными по экспрессии генов. Пептиды, кодируемые селективно экспрессированными или экспрессированными в избытке генами, выявленными на этапе 2, считали подходящими TUMAP-кандидатами для мультипептидной вакцины.

4. Было произведено изучение литературы для выявления дополнительных свидетельств, подтверждающих релевантность идентифицированных в качестве TUMAP пептидов.

5. Релевантность избыточной экспрессии на уровне мРНК подтверждали повторным обнаружением выбранных на этапе 3 пептидов TUMAP на опухолевой ткани и отсутствием (или нечастым обнаружением) на здоровых тканях.

6. Для оценки того, может ли быть обоснована индукция *in vivo* Т-клеточных ответов выбранными пептидами, были проведены анализы иммуногенности *in vitro* при использовании человеческих Т-клеток здоровых доноров, а также пациентов, больных мультиформной глиобластомой.

В одном из аспектов пептиды предварительно прошли скрининг на иммуногенность до их включения в хранилище. В качестве примера, но не для ограничения изобретения, иммуногенность пептидов, включенных в хранилище, определяли способом, включающим прайминг Т-клеток *in vitro* посредством повторных стимуляций CD8+ Т-клеток здоровых доноров искусственными антигенпрезентирующими клетками, нагруженными комплексами пептид-МНС и антителами к CD28, как описывается ниже, в ПРИМЕРЕ 3.

Этот способ является предпочтительным для редких видов рака и пациентов с редким профилем экспрессии. В отличие от мультипептидных коктейлей с постоянным составом, недавно разработанное хранилище позволяет достигнуть существенно более высокого соответствия фактической экспрессии антигенов в опухоли с помощью вакцины. Выбранные отдельные пептиды или комбинации из нескольких "готовых к применению" пептидов будут использоваться для каждого пациента в рамках мультитаргетного подхода. Теоретически, подход, основанный на выборе, например, 5 различных антигенных пептидов из библиотеки из 50 экземпляров, уже приведет приблизительно к 2 миллионам возможных составов лекарственного препарата (ЛП).

Фенотип HLA, данные транскриптомики и протеомики будут собраны с опухолевого материала и образцов крови пациентов для идентификации наиболее подходящих пептидов для каждого пациента, содержащих пептиды TUMAP как из хранилища, так и уникальные для пациента (т. е. мутированные). Выбирать будут те пептиды, которые селективно или избыточно экспрессируются в опухолях пациентов и, где это возможно, проявляют сильную иммуногенность *in vitro* при анализе с индивидуальными МПК пациента.

В одном варианте осуществления хранилище включает и/или состоит из пептидов в соответствии с SEQ ID NO: 1 по 131, предпочтительно из пептидов в соответствии с изобретением. Предпочтительные дополнительные пептиды TUMAP, презентируемые опухолевым образцом отдельного пациента или небольшой группы пациентов, выбраны из пептидов, описанных и заявленных в патентах EP1806358, EP1806359, EP1760088, EP1922335, EP2135878, EP2119726, EP2291395, GB1313987 и/или EP2138509.

Предпочтительно, чтобы пептиды, включенные в вакцину, были идентифицированы способом, включающим: (а) идентификацию опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента; (б) сравнение идентифицированных на этапе (а) пептидов с хранилищем пептидов, как описано выше; и (в) выбор по меньшей мере одного пептида из хранилища, который коррелирует с опухолеассоциированным пептидом, идентифицированным у пациента. Например, пептиды TUMAP, презентируемые опухолевым образцом, идентифицируют с помощью: (а1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и (а2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с молекулами МНС I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов МНС, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью. Предпочтительно, если последовательности лигандов МНС идентифицируются с помощью элюирования связанных пептидов из молекул МНС, выделенных из опухолевого образца, и секвенирования элюированных лигандов. Предпочтительно, если опухолевый образец и нормальная ткань получены от одного и того же пациента.

Для включения в вакцину пептиды выбирают по их пригодности для отдельного пациента на основе иммуногенности, которая может быть определена способом, включающим анализы иммуногенности *in vitro*, основанный на определении уровня их избыточной презентации на пептидном уровне или на определении уровня избыточной экспрессии мРНК, кодирующей пептид. Предпочтительно, если иммуногенность *in vitro* определяют на клетках отдельного пациента.

Помимо этого, или в качестве альтернативы этому, при выборе пептидов с использованием хранилища пептиды TUMAP могут быть идентифицированы у пациента *de novo* и затем быть включены в вакцину. В качестве одного примера: пептиды-кандидаты TUMAP могут быть идентифицированы у пациента с помощью (а1) сравнения данных по экспрессии в опухолевом образце с данными нормальной ткани, соответствующей типу ткани опухолевого образца, для идентификации белков, которые в опухолевом образце экспрессируются в избытке или аберрантно; и (а2) установления корреляции между данными экспрессии и последовательностями лигандов МНС, связанных с молекулами МНС I и/или II класса в опухолевом образце, в целях идентификации лигандов МНС, которые получены из белков, избыточно или аберрантно экспрессируемых опухолью. В качестве другого примера: могут быть идентифицированы белки, имеющие мутации, являющиеся уникальными для опухолевого образца, соотносимого с соответствующей нормальной тканью отдельного пациента, и могут быть идентифицированы пептиды TUMAP, специфической мишенью которых является мутация. Например, геном опухоли и соответствующей нормальной ткани могут быть секвенированы методом полногеномного секвенирования: для обнаружения несинонимичных мутаций на кодирующих белок участках генов геномную ДНК и РНК экстра-

гируют из опухолевых тканей, а нормальную, не имеющую мутаций геномную ДНК зародышевой линии экстрагируют из мононуклеарных клеток периферической крови (МПК). Применяемый подход секвенирования нового поколения (NGS) заключается в повторном секвенировании кодирующих белок участков (повторное секвенирование экзона). В этих целях экзонную ДНК из человеческих образцов фиксируют с помощью поставляемых изготовителем наборов для обогащения целевыми фрагментами, за чем следует секвенирование, например, с помощью системы HiSeq2000 (Illumina). В дополнение к этому опухолевую мРНК секвенируют для прямого количественного определения генной экспрессии и подтверждения того, что мутировавшие гены экспрессированы в опухолях пациентов. Считывание полученных в результате миллионов последовательностей осуществляется алгоритмами программного обеспечения.

Получаемый список содержит мутации и экспрессию генов. Опухолеспецифические соматические мутации определяют сравнением с вариантами зародышевой линии из МПК и устанавливают приоритетность. Идентифицированные *de novo* пептиды могут быть затем испытаны на иммуногенность, как описывается выше в случае хранилища, и пептиды-кандидаты TUMAP, обладающие подходящей иммуногенностью, выбирают для включения в вакцину.

В отдельном варианте осуществления изобретения пептиды, включенные в вакцину, идентифицируют с помощью: (а) идентификации опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента способами, описанными выше; (б) сравнения пептидов, идентифицированных на этапе (а) с хранилищем пептидов, как описано выше, которые предварительно прошли скрининг на иммуногенность и избыточную презентацию в опухолях по сравнению с соответствующими нормальными тканями; (в) выбора по меньшей мере одного пептида из хранилища, который коррелирует с опухолеассоциированным пептидом, идентифицированным у пациента; и (г) факультативно, выбора по меньшей мере одного пептида, идентифицированного *de novo* на этапе (а) с подтверждением его иммуногенности.

В отдельном варианте осуществления изобретения пептиды, включенные в вакцину, идентифицируют с помощью: (а) идентификации опухолеассоциированных пептидов (TUMAP), презентируемых опухолевым образцом отдельного пациента; и (б) выбора по меньшей мере одного пептида, идентифицированного *de novo* на этапе (а) и подтверждения его иммуногенности.

После того как пептиды выбраны, производят вакцину. Вакцина - это жидкий состав, состоящий из отдельных пептидов, растворенных в 33% ДМСО. Каждый пептид, включаемый в продукт, растворяют в ДМСО. Концентрация отдельных пептидных растворов должна выбираться в зависимости от числа пептидов, предназначенных для включения в продукт. Растворы отдельных пептидов в ДМСО смешивают в равном соотношении для получения раствора, содержащего все пептиды, предназначенные для включения в продукт, с концентрацией ~2,5 мг/мл на пептид. Смешанный раствор затем разбавляют водой для инъекций в соотношении 1:3 для достижения концентрации 0,826 мг/мл на пептид в 33% ДМСО. Разбавленный раствор фильтруют через стерильный фильтр с размером пор 0,22 мкм. Получают конечный нерасфасованный раствор. Конечный нерасфасованный раствор разливают во флаконы и хранят при -20°C до использования. Один флакон содержит 700 мкл раствора, содержащего 0,578 мг каждого пептида. Из них 500 мкл (прибл. 400 мкг на пептид) будут вводить с помощью внутрикожной инъекции.

Настоящее изобретение будет описано ниже с помощью последующих примеров, которые описывают его предпочтительные варианты осуществления, тем не менее, не ограничивая объема изобретения. В соответствии с целями настоящего изобретения все цитируемые источники включены в данное описание во всей полноте путем ссылки.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: Типичный масс-спектр IGF2BP3-001, демонстрирующий его презентацию на образце опухолевой ткани первичной глиобластомы. А) Анализ с помощью ЖХ-МС с системой ионизации в наноэлектроспрее (NanoESI-LCMS) проводили на пептидном пуле, элюированном из образца ткани глиобластомы 6010. Масс-хроматограмма для m/z 536,3229 \pm 0,001 Да, z = 2 показывает пик пептида со временем удерживания 48,76 мин. В) Выявленный пик на масс-хроматограмме при 48,76 мин отвечает сигналу для m/z 536,3229 на масс-спектре. С) Масс-спектр индуцированной столкновениями диссоциации выбранного предшественника с m/z 536,3229, записанный при эксперименте nanoESI-LCMS при заданном времени удерживания, подтвердил присутствие IGF2BP3-001 в образце опухолевой ткани глиобластомы 6010. D) Картина фрагментации синтетического контрольного пептида IGF2BP3-001 записывали и сравнивали с полученными картинами фрагментации природных пептидов TUMAP, представленных в фиг. 1С для верификации последовательности.

Фиг. 2: Профили экспрессии мРНК выбранных белков в нормальных тканях и 22 образцах ткани глиобластомы. а) CSRP2 (Идентификатор набора проб: 211126_s_at); б) PTPRZ1 (Идентификатор набора проб: 204469_at).

Фиг. 3: Профили презентации выбранных пептидов, связанных с молекулами HLA I класса. Профиль презентации был подсчитан для каждого пептида, показывая средний уровень презентации в образце, а также вариабельность повторных измерений. В профиле сравниваются образцы опухолевой формы, представляющей интерес, с фоновым уровнем образцов нормальной ткани. а) CSRP2-001 (HLA-A*02); б) PTP-012 (HLA-A*02); в) TMEM255A-001 (HLA-A*24); д) MPJA2-001 (HLA-A*24).

Фиг. 4: Типичные результаты пептид-специфической иммуногенности *in vitro* пептидов TUMAP, связанных с молекулами HLA I класса, для *A02 и HLA*A24. Специфические CD8+ Т-клетки окрашивали мультимерами HLA, каждый из которых был помечен двумя разными флуорохромами. На точечных диаграммах показаны популяции клеток с положительным окрашиванием обоими красителями, связанными с МНС-мультимерами для стимуляции пептидов (левые секции) и стимуляций соответствующих пептидов отрицательного контроля (правые секции).

Примеры

Пример 1.

Идентификация и количественное определение опухолеассоциированных пептидов, презентируемых на поверхности клетки

Образцы тканей

Опухолевые ткани пациентов были предоставлены Университетом г. Гейдельберга и Университетом г. Тюбингена, находящимися в Германии, и Женевским Университетом, Швейцария. Перед проведением хирургического вмешательства было получено информированное согласие всех пациентов в письменной форме. Сразу же после операции ткани были подвергнуты шоковой заморозке в жидким азоте и хранились до выделения TUMAP-пептидов при -80°C.

Выделение пептидов HLA из образцов тканей

Пулы пептидов HLA из подвергнутых шоковой заморозке образцов тканей были получены методом иммунопрепарации из плотных тканей в соответствии с незначительно измененным протоколом (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) при использовании HLA-A*02-специфического антитела B7.2 или HLA-A, -B, -C-специфического антитела W6/32, CNBr-активированной сефарозы, кислотной обработки и ультрафильтрации.

Методы

Полученные пулы комплексов пептид-HLA были разделены в соответствии с их гидрофобностью обратнофазовой хроматографией (Acquity UPLC system, Waters), и элюированные пептиды анализировали на гибридном масс-спектрометре LTQ-Orbitrap (ThermoElectron), снабженном источником ESI. Пулы пептидов наносили непосредственно на аналитическую микрокапиллярную колонку из плавленого кварца (75 мкм в/д × 250 мм) с обращеннофазовым сорбентом 1,7 мкм C18 (Waters) с применением скорости потока в 400 нл в минуту. Затем пептиды разделяли с использованием двухэтапного 180-минутного бинарного градиента от 10 до 33% растворителя B при скорости потока 300 нл в минуту. Для создания градиента использовали растворитель A (0,1% муравьиной кислоты в воде) и растворитель B (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле). Позолоченный стеклянный капилляр (PicoTip, New Objective) использовали для введения в источник HahnESI. Масс-спектрометр LTQ-Orbitrap работал в информационно-зависимом режиме с применением стратегии TOP5. Вкратце, цикл сканирования начинался с полного сканирования с высокой точностью масс на спектрометре Orbitrap ($R = 30\,000$), за чем следовало сканирование MS/MS на Orbitrap ($R = 7500$) на 5 особенно многочисленных ионах-предшественниках с динамическим исключением отобранных ранее ионов. Тандемные масс-спектры интерпретировали при помощи программы SEQUEST с дополнительным контролем вручную. Идентифициированную пептидную последовательность подтверждали сравнением полученной картины фрагментации природного пептида с картиной фрагментации синтетического контрольного пептида с идентичной последовательностью. На фиг. 1 представлен образец спектра, полученный на опухолевой ткани для пептида IGF2BP3-001, ассоциированного с МНС класса I, и его профиля элюирования на системе UPLC.

Относительное количественное определение методом ЖХ/МС без изотопных меток проводили путем подсчета ионов, т. е. с помощью экстракции и анализа результатов ЖХ/МС (Mueller et al., 2007). Этот метод основан на предположении, что площадь пика ЖХ/МС сигнала пептида коррелирует с его концентрацией в образце. Извлеченные характеристики обрабатывали с помощью деконволюционного анализа состояния заряда и путем выравнивания времени удерживания (Mueller et al., 2007). Наконец, все результаты спектров ЖХ/МС были сопоставлены методом перекрестных ссылок с результатами по идентификации последовательности, чтобы объединить количественные данные различных образцов и тканей в профили презентации пептидов. Количественные данные были нормализованы с применением двухуровневой системы в соответствии с центральной тенденцией с целью учета вариабельности внутри технических и биологических повторных измерений. Таким образом, каждый идентифицированный пептид может быть ассоциирован с количественными данными, позволяющими провести относительную количественную оценку образцов и тканей. Кроме того, все количественные данные, полученные для пептидов-кандидатов, были проанализированы вручную в целях обеспечения взаимосогласованности данных и для проверки точности автоматического метода анализа. Для каждого пептида был рассчитан профиль презентации, показывающий средний уровень презентации в образце, а также вариабельность репликаторов. В профиле сравниваются образцы глиобластомы с фоновым уровнем образцов нормальной ткани.

Профили презентации отдельных пептидов, презентируемых в избытке, показаны на фиг. 3.

Пример 2.

Профили экспрессии генов, кодирующих пептиды по изобретению

Не все пептиды, идентифицированные как презентируемые на поверхности опухолевых клеток мо-

лекулами МНС, подходят для иммунотерапии, потому что большинство этих пептидов получены из нормальных клеточных белков, экспрессируемых многими видами клеток. Только немногие из этих пептидов являются опухолеассоциированными и, скорее всего, способны индуцировать Т-клетки с высокой специфичностью распознавания опухоли, из которой они были получены. В целях идентификации таких пептидов и минимизации риска аутоиммунности, вызванной вакцинацией, изобретатели концентрировали свое внимание на тех пептидах, которые получены из белков, экспрессированных в избытке на опухолевых клетках в сравнении с большинством нормальных тканей.

Идеальный пептид будет получен из белка, являющегося уникальным для опухоли и не присутствующего ни в одной другой ткани. Для идентификации пептидов, которые получены из генов с профилем экспрессии, похожим на идеальный, идентифицированные пептиды соотносили с белками и генами, из которых они были получены и которые их кодируют, соответственно, и построены профили экспрессии этих генов.

Источники и приготовление РНК

Хирургически удаленные тканевые препараты были предоставлены несколькими организациями, приведенными в примере 1 после получения формы информированного согласия от каждого пациента. Препараты опухолевой ткани были мгновенно заморожены в жидким азоте после операции и впоследствии гомогенизированы с помощью ступки и пестика в жидким азоте. Суммарная РНК была приготовлена из данных образцов с использованием реагента TRI (Ambion, Дармштадт, Германия) с последующей очисткой на RNeasy (QIAGEN, Хильден, Германия); оба метода осуществлялись в соответствии с указаниями производителей.

Суммарная РНК здоровых человеческих тканей была куплена (Ambion, Хантингтон, Великобритания; Clontech, Гейдельберг, Германия; Stratagene, Амстердам, Нидерланды; BioChain, Хейард, Калифорния, США). РНК нескольких индивидов (от 2 до 123 индивидов) была смешана таким образом, что РНК каждого индивида имела равный вес.

Качество и количество всех образцов РНК оценивали на биоанализаторе Agilent 2100 (Agilent, Вальдбронн, Германия) с использованием набора RNA 6000 Pico LabChip Kit (Agilent).

Эксперименты с микрочипами

Анализ экспрессии генов всех образцов РНК из опухолевой и нормальной ткани был произведен с помощью олигонуклеотидных микрочипов Affymetrix Human Genome (HG) U133A или HG-U133 Plus 2.0 (Affymetrix, Санта Клара, Калифорния, США). Все этапы были выполнены в соответствии с руководством Affymetrix. Вкратце, двухнитевую кДНК синтезировали из 5-8 мкг суммарной РНК с использованием Superscript RTII (Invitrogen) и олиго-dT-T7 праймера (MWG Biotech, Эберсберг, Германия), как описывается в руководстве. Транскрипцию *in vitro* производили с использованием набора для мечения РНК-транскриптов BioArray High Yield RNA Transcript Labelling Kit (ENZO Diagnostics, Inc., Фармингейл, Нью-Йорк, США) для чипов U133A или набора GeneChip IVT Labelling Kit (Affymetrix) для чипов U133 Plus 2.0 с последующей фрагментацией, гибридизацией кРНК и окрашиванием стрептавидин-флюоресцентом и биотинилированным антистрептавидиновым антителом (Molecular Probes, Лейден, Нидерланды). Изображения сканировали на Agilent 2500A GeneArray Scanner (U133A) или Affymetrix GeneChip Scanner 3000 (U133 Plus 2.0), а данные анализировали в программе GCOS (Affymetrix) с использованием настроек по умолчанию для всех параметров. Для нормализации использовались 100 служебных генов, предоставленных Affymetrix. Относительные значения экспрессии были подсчитаны из отношений логарифмов зарегистрированных сигналов, полученных компьютерной программой, а значение для образца нормальной почки было произвольно задано значением 1,0.

Типичные профили экспрессии исходных генов, предложенных в настоящем изобретении, которые в высокой степени экспрессированы в избытке или эксклюзивно экспрессированы в клетках глиобластомы, представлены на фиг. 2.

Пример 3.

Иммуногенность *in vitro* для специфических для глиобластомы пептидов, презентируемых МНС I класса

Для получения информации об иммуногенности пептидов TUMAP по настоящему изобретению были проведены исследования с использованием прайминга Т-клеток *in vitro* на основе повторных стимуляций CD8+ Т-клеток искусственными антигенпрезентирующими клетками (иАПК), нагруженными комплексами пептид-МНС и антителом к CD28. Таким образом могла быть показана иммуногенность для того что 69 рестриктированных по HLA-A*0201 и 58 рестриктированных по HLA-A*24 пептидов TUMAP по изобретению, демонстрируя, что эти пептиды являются Т-клеточными эпитопами, против которых у человека имеются CD8+ Т-клетки-предшественники.

Прайминг CD8-положительных Т-клеток *in vitro*

В целях проведения стимуляций *in vitro* искусственными антигенпрезентирующими клетками (иАПК), нагруженными комплексом пептид-МНС (рМНС) и антителом к CD28, авторы сначала выделили CD8+ Т-клетки из свежего продукта лейкафереза HLA-A*02 методом позитивной селекции с помощью микросфер CD8 (Miltenyi Biotec, Бергис-Гладбах, Германия). Кровь была получена от здоровых доноров (после подписания формы согласия) из Отделения трансфузиологии г. Тюбингена.

Выделенные CD8+ лимфоциты или МКПК инкубировали до использования в Т-клеточной среде (TCM), состоящей из RPMI-Glutamax (Invitrogen, Карлсруэ, Германия) с добавлением 10% инактивированной нагреванием человеческой сыворотки AB (PAN-Biotech, Эйденбах, Германия), 100 Ед/мл пенициллина /100 мкг/мл стрептомицина (Cambrex, Кёльн, Германия), 1 мМ пирувата натрия (CC Pro, Обердорла, Германия) и 20 мкг/мл гентамицина (Cambrex). 2,5 нг/мл ИЛ-7 (PromoCell, Гейдельберг, Германия) и 10 Ед/мл ИЛ-2 (Novartis Pharma, Нюрнберг, Германия) также добавляли на этом этапе в среду TCM. Получение микросфер, покрытых рМНС и антителами к CD28, стимуляции Т-клеток и считывание производили на хорошо исследованной системе *in vitro*, используя четыре различные молекулы рМНС для каждого цикла стимуляций и 8 различных молекул рМНС для каждого цикла считывания. Все комплексы рМНС, использованные для нагружения иАПК и считывания данных цитометра, были получены методом обмена МНС-лигандами под воздействием УФ-излучения с минимальными изменениями. В целях определения количества мономера рМНС, полученного при обмене, проводили анализы с помощью сэндвич-варианта ELISA в соответствии с (Rodenko et al., 2006). Очищенный костимуляторный IgG2a мыши к антителам человека CD28 Ab 9.3 (Jung et al., 1987) был химически биотинилирован с использованием сульфо-N-гидроксисукцинимидобиотина, как рекомендуется изготовителем (Perbio, Бонн, Германия). Использованные микросферы представляли собой полистироловые частицы размером 5,6 мкм, покрытые стрептавидином (Bangs Laboratories, Иллинойс, США).

рМНС, использованные в качестве контроля высокой и низкой иммуногенности, были A*0201/MLA-001 (пептид ELAGIGILTV из модифицированного Melan-A/MART-1) и A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI из DDX5), соответственно.

800 000 микросфер / 200 мкл вносили в лунки 96-луночного планшета в присутствии $4 \times 12,5$ нг другого биотинилированного комплекса рМНС, промывали и затем добавляли 600 нг биотинилированных антител к CD28 в объеме 200 мкл. Стимуляцию проводили в 96-луночных планшетах путем совместной инкубации 1×10^6 CD8+ Т-клеток с 2×10^5 промытых покрытых микросфер в 200 мкл среды TCM с добавлением 5 нг/мл ИЛ-12 (PromoCell) в течение 3-4 дней при 37°C. Половина среды была затем заменена на свежую среду TCM с добавлением 80 Ед/мл ИЛ-2, и инкубация была продолжена в течение 3-4 дней при 37°C. Данный цикл стимуляций производили в общей сложности три раза с 12 отдельными планшетами для каждого цикла. Для считывания с рМНС-мультимеров использовали 8 различных молекул рМНС на цикл. Использовался двумерный комбинаторный подход к кодировке, как было описано ранее (Andersen et al., 2012) с незначительными изменениями, относящимися к мечению с 5 различными флуорохромами. Наконец, проводили анализ мультимеров посредством окрашивания клеток набором для определения жизнеспособности клеток при воздействии ближнего ИК-излучения с красителем Live/dead (Invitrogen, Карлсруэ, Германия), клоном SK1 антител CD8-FITC (BD, Гейдельберг, Германия) и мультимерами рМНС с флуоресцентными метками. Для анализа использовали цитометр BD LSRII SORP, снабженный подходящими лазерами и фильтрами. Пептид-специфические клетки были подсчитаны как процентная доля от всех CD8+ клеток. Оценку результатов анализа мультимеров проводили с помощью программы FlowJo (Tree Star, Орегон, США). Прайминг *in vitro* специфических мультимер-положительных CD8+ лимфоцитов оценивали сравнением с нерелевантными контрольными стимуляциями. Иммуногенность для заданного антигена была определена, если было обнаружено, что по меньшей мере в одной подлежащей оценке простимулированной *in vitro* лунке одного здорового донора содержалась специфическая CD8-положительная Т-клеточная линия после стимуляции *in vitro* (т. е. когда данная лунка содержала по меньшей мере 1% специфичных мультимер-положительных среди CD8-положительных Т-клеток и процентная доля специфичных мультимер-положительных клеток была по меньшей мере в 10 раз выше среднего значения нерелевантных контрольных стимуляций).

Иммуногенность *in vitro* для пептидов глиобластомы

Для проанализированных пептидов, связанных с молекулами HLA I класса, иммуногенность *in vitro* могла быть продемонстрирована генерированием пептид-специфических Т-клеточных линий. Типичные результаты проточного цитометрического анализа после TUMAP-специфического окрашивания мультимеров для двух пептидов по изобретению показаны на фиг. 4 вместе с соответствующими отрицательными контролями. Результаты для пептидов 69 HLA-A*0201 и 58 HLA-A*24 по изобретению сведены в табл. 5а и б.

Таблица 5а: Иммуногенность *in vitro* пептидов по изобретению, связанных с молекулами HLA-A*02 I класса

Типичные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителем для пептидов по изобретению.

<20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++

SEQ ID NO:	Код пептида	Лунки	Доноры
68	ABCA13-001	+	++
37	ADORA3-001	+	++
10	ANKRD40-001	+	+++
27	ASIC4-001	+	++
51	BCA-002	++++	++++(100%)
13	BCA-003	+	++
69	CCNB1-002	+	+++
45	CCT-001	+	+++
52	CDK4-001	++	++++
48	CHCHD2-005	+	+++
18	CLU-001	+	++
70	CNOT1-002	+	++
28	COL20-001	+	++
23	CPT1C-001	+	++
60	CSP-001	+	+++
1	CSRP2-001	++	++++(100%)
63	DCA-001	+	++
41	DPP3-001	+	+++
65	DPYSL4-001	+	++
67	DROSHA-001	+	++
29	EGFR-008	+	++
43	EIF4E-001	+	+++
3	ELOVL2-001	+	++++
59	FABP7-001	+	++++
21	GPR98-001	+	++
40	GRI-001	+	++
17	GRI-002	+	++
8	GRIK3-001	+	++++
22	GYG2-001	+	++
66	IGF2BP3-001	+	+++
32	IRS-001	+	+++
30	JAK-001	+	++
12	KCN-002	+	+++
6	KIF1A-001	++	+++
53	MAGEF1-001	++	++++
14	MAGI2-001	+	++
47	MAP1B-001	+	+++
35	MAP1B-002	+	++
4	MTSS1L-001	+++	++++(100%)
33	NAT8L-001	+	++++
36	NCAN-001	+	++++(100%)
55	NLGN4X-001	++	++++(100%)
39	NLGN4X-002	+	++

11	NLGN4Y-001	+	++++
46	NOC4-001	+	+++
33	NPAS3-001	+	++
57	NRCAM-001	+	+++(100%)
61	ORMDL1-002	+	+++
7	PCDHGC5-001	+	+++(100%)
64	PCNXL3-001	+	++
44	PLEKHA4-001	+	+++
26	PTP-001	+	++
25	PTP-002	+	+++
54	PTP-003	+	++++
50	PTP-005	++	++++
15	PTP-012	+	++
5	PTP-013	+	++++
58	RAD54B-001	++	+++(100%)
16	SCARA3-001	+	++
9	SEZ6L-001	+	++++
2	SLC10A4-001	++	+++
20	SLC10A4-002	+	+++
24	SLC35E1-002	+	++
49	SOX-001	+	++++
62	TACC3-001	+	++
34	TNC-001	+	++
42	USP11-001	++	++++
56	VPS13B-001	++	+++(100%)
31	WLS-002	+	+++

Таблица 5b: Иммуногенность *in vitro* пептидов по изобретению, связанных с молекулами HLA-A*24 I класса

Типичные результаты экспериментов по иммуногенности *in vitro*, проведенных заявителями для пептидов по изобретению.

<20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = +++++

SEQ ID NO:	Код пептида	Лунки	Доноры
74	TMEM255A-001	+	++
75	ST8SIA5-001	++	++++
76	FAM120C-001	++	+++(100%)
77	GRIK3-002	+	++++
78	PTP-014	+	++
79	PTP-019	+	++
80	FABP7-002	+	++
81	ZNF749-001	+	++
82	DOCK7-002	+	+++
83	LOC72839-001	+	+++
84	PJA2-001	+	++
85	HEATR1-001	+	+++

86	GPM-002	+	+++
87	CRB1-001	+	++
88	PTP-016	+	++
89	PTP-015	+	++
90	PTP-018	+	++++
91	OLIG2-001	+	++
92	VCAN-003	+	+++
93	SMOX-001	+	++
94	EXOC7-001	+	++
95	LZTS1-001	+	++
96	FADS2-003	+	+++
97	TMEM231-001	+	+++
98	ASCL1-001	+	++
99	UNKN-003	+	++
100	NKA-001	+	++
101	PCD-002	+	++
102	ARHGAP21-001	+	++
103	PNMA2-001	+	++
104	FADS2-002	+	++++
105	APC-001	+	++
106	WASL-001	+	++++
107	SLC-002	+	++
108	TENM4-001	+	++
109	ZNFS3-001	++	+++
110	EFCAB7-001	+	++
111	DOCK7-003	+	++
112	BMP7-001	+	++
113	ITGA7-001	+	++
114	RPL-001	+	++
115	HS2-001	+	++
116	VIM-002	+	++
117	IFT17-001	+	+++
118	GAB-001	+	++
119	CDCA7L-001	+	++
120	SCARA3-002	+	++
121	SSR1-001	+	++
122	NROB1-001	+	++
123	LNX1-001	+	++
124	EP4-001	+	++
125	KIF1B-001	+	++
126	RHOBTB3-001	+	++
127	KIF7-001	+	++
128	KIF1B-002	+	++
129	MAPK6-001	+	++
130	ASPM-002	+	+++
131	SMC4-001	+	++

Список цитируемой литературы

- An CH, et al. (2012). Frameshift mutations of vacuolar protein sorting genes in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *Hum. Pathol.* 43, 40-47.
- Araki W, et al. (2008). A family of membrane proteins associated with presenilin expression and gamma-secretase function. *FASEB J* 22, 819-827.
- Aronica E, et al. (2001). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 27, 223-237.
- Aslibekyan S, et al. (2012). Genetic variation in fatty acid elongases is not associated with intermediate cardiovascular phenotypes or myocardial infarction. *Eur. J Clin Nutr.* 66, 353-359.
- Aylsworth A, Jiang SX, Desbois A, Hou ST (2009). Characterization of the role of full-length CRMP3 and its calpain-cleaved product in inhibiting microtubule polymerization and neurite outgrowth. *Exp. Cell Res.* 315, 2856-2868.
- Bargo S, et al. (2010). Transforming acidic coiled-coil protein-3 (Tacc3) acts as a negative regulator of Notch signaling through binding to CDC10/Ankyrin repeats. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 400, 606-612.
- Bayraktar S, et al. (2013). USP-11 as a predictive and prognostic factor following neoadjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer J* 19, 10-17.
- Bi J, et al. (2010). Overexpression of clusterin correlates with tumor progression, metastasis in gastric cancer: a study on tissue microarrays. *Neoplasma* 57, 191-197.
- Bock AJ, et al. (2012). SCARA3 mRNA is overexpressed in ovarian carcinoma compared with breast carcinoma effusions. *Hum. Pathol.* 43, 669-674.
- Braut M, et al. (2012). Correlation between BRAF mutation and promoter methylation of TIMP3, RARbeta2 and RASSF1A in thyroid cancer. *Epigenetics* 7, 710-719.
- Breeden L, Nasmyth K (1987). Similarity between cell-cycle genes of budding yeast and fission yeast and the Notch gene of *Drosophila*. *Nature* 329, 651-654.
- Brocke KS, et al. (2010). Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol. Ther.* 9, 455-468.
- Bruchovsky N, et al. (1996). Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate Suppl* 6, 13-21.
- Burkhart RA, et al. (2013). Mitoxantrone Targets Human Ubiquitin-Specific Peptidase 11 (USP11) and Is a Potent Inhibitor of Pancreatic Cancer Cell Survival. *Mol. Cancer Res.* 11, 901-911.
- Canoll PD, et al. (1993). The expression of a novel receptor-type tyrosine phosphatase suggests a role in morphogenesis and plasticity of the nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 75, 293-298.
- Carroll M, Borden KL (2013). The Oncogene eIF4E: Using Biochemical Insights to Target Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 33, 227-238.

- Casado ME, et al. (2013). Hormone-sensitive lipase deficiency disturbs the fatty acid composition of mouse testis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 88, 227-233.
- Casati C, et al. (2003). The apoptosis inhibitor protein survivin induces tumor-specific CD8+ and CD4+ T cells in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 63, 4507-4515.
- Chaiwatanasirikul KA, Sala A (2011). The tumour-suppressive function of CLU is explained by its localisation and interaction with HSP60. *Cell Death. Dis.* 2, e219.
- Chakravarti A, et al. (2002). Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas. *J Clin Oncol* 20, 1063-1068.
- Chan JY, Ong CW, Salto-Tellez M (2011). Overexpression of neurone glial-related cell adhesion molecule is an independent predictor of poor prognosis in advanced colorectal cancer. *Cancer Sci.* 102, 1855-1861.
- Chekenya M, et al. (2002). NG2 proteoglycan promotes angiogenesis-dependent tumor growth in CNS by sequestering angiostatin. *FASEB J* 16, 586-588.
- Chekenya M, et al. (2008). The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling. *Oncogene* 27, 5182-5194.
- Chekenya M, Pilkington GJ (2002). NG2 precursor cells in neoplasia: functional, histogenesis and therapeutic implications for malignant brain tumours. *J Neurocytol.* 31, 507-521.
- Chekenya M, et al. (1999). The NG2 chondroitin sulfate proteoglycan: role in malignant progression of human brain tumours. *Int J Dev. Neurosci.* 17, 421-435.
- Chen D, et al. (2012). Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int. J Mol. Sci.* 13, 10594-10607.
- Cheung IY, et al. (2008). Exploiting gene expression profiling to identify novel minimal residual disease markers of neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 14, 7020-7027.
- Chung FY, et al. (2010). Differential gene expression profile of MAGE family in taiwanese patients with colorectal cancer. *J Surg. Oncol.* 102, 148-153.
- Claro da ST, Polli JE, Swaan PW (2013). The solute carrier family 10 (SLC10): beyond bile acid transport. *Mol. Aspects Med.* 34, 252-269.
- Coon SW, et al. (2004). Prognostic implications of loss of heterozygosity at 8p21 and 9p21 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 111, 206-212.
- Cui J, et al. (1998). Chromosome 7 abnormalities in prostate cancer detected by dual-color fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.* 107, 51-60.
- Culjkovic-Kraljacic B, et al. (2012). The oncogene eIF4E reprograms the nuclear pore complex to promote mRNA export and oncogenic transformation. *Cell Rep.* 2, 207-215.
- Cunningham JM, et al. (1996). Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 56, 4475-4482.

- De RA, et al. (2012). A Radial Glia Gene Marker, Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7), Is Involved in Proliferation and Invasion of Glioblastoma Cells. *PLoS. ONE.* *7*, e52113.
- Demokan S, et al. (2010). KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. *Int. J Cancer* *127*, 2351-2359.
- Deng F, et al. (2006). Stargazin and other transmembrane AMPA receptor regulating proteins interact with synaptic scaffolding protein MAGI-2 in brain. *J Neurosci.* *26*, 7875-7884.
- Dowler S, et al. (2000). Identification of pleckstrin-homology-domain-containing proteins with novel phosphoinositide-binding specificities. *Biochem. J* *351*, 19-31.
- Edelman AM, et al. (2005). Doublecortin kinase-2, a novel doublecortin-related protein kinase associated with terminal segments of axons and dendrites. *J Biol Chem.* *280*, 8531-8543.
- Engel M, et al. (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. I. cellular sites of synthesis of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* *366*, 34-43.
- Etcheverry A, et al. (2010). DNA methylation in glioblastoma: impact on gene expression and clinical outcome *BMC Genomics* *11*, 701.
- Frank M, Kemler R (2002). Protocadherins. *Curr. Opin. Cell Biol.* *14*, 557-562.
- Futerman AH, Riezman H (2005). The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol.* *15*, 312-318.
- Gallucci M, et al. (2006). Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma. *Cancer Lett.* *237*, 76-82.
- Garagnani P, et al. (2012). Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* *11*, 1132-1134.
- Gary SC, Kelly GM, Hockfield S (1998). BEHAB/brevican: a brain-specific lectican implicated in gliomas and glial cell motility. *Curr. Opin. Neurobiol.* *8*, 576-581.
- Gary SC, et al. (2000). cDNA cloning, chromosomal localization, and expression analysis of human BEHAB/brevican, a brain specific proteoglycan regulated during cortical development and in glioma. *Gene* *256*, 139-147.
- Godbout R, Bisgrove DA, Shkolny D, Day RS, III (1998). Correlation of B-FABP and GFAP expression in malignant glioma. *Oncogene* *16*, 1955-1962.
- Gorka B, et al. (2007). NrCAM, a neuronal system cell-adhesion molecule, is induced in papillary thyroid carcinomas. *Br. J Cancer* *97*, 531-538.
- Gorlov IP, et al. (2007). Seizure 6-like (SEZ6L) gene and risk for lung cancer. *Cancer Res.* *67*, 8406-8411.
- Graf F, et al. (2010). Cyclin-dependent kinase 4/6 (cdk4/6) inhibitors: perspectives in cancer therapy and imaging. *Mini. Rev. Med. Chem.* *10*, 527-539.
- Grumet M, et al. (1991). Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* *113*, 1399-1412.

Grunda JM, et al. (2010). Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome. *Clin Cancer Res.* 16, 2890-2898.

Grunda JM, et al. (2006). Increased expression of thymidylate synthetase (TS), ubiquitin specific protease 10 (USP10) and survivin is associated with poor survival in glioblastoma multiforme (GBM). *J Neurooncol.* 80, 261-274.

Guerrero-Preston R, et al. (2011). NID2 and HOXA9 promoter hypermethylation as biomarkers for prevention and early detection in oral cavity squamous cell carcinoma tissues and saliva. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 4, 1061-1072.

Gunther HS, et al. (2008). Glioblastoma-derived stem cell-enriched cultures form distinct subgroups according to molecular and phenotypic criteria. *Oncogene* 27, 2897-2909.

Guvenc H, et al. (2013). Impairment of Glioma Stem Cell Survival and Growth by a Novel Inhibitor for Survivin-Ran Protein Complex. *Clin Cancer Res.*

Han HJ, Tokino T, Nakamura Y (1998). CSR, a scavenger receptor-like protein with a protective role against cellular damage caused by UV irradiation and oxidative stress. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1039-1046.

Hartomo TB, et al. (2013). Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma patients based on the expression of a set of real-time RT-PCR markers in tumor-initiating cells. *Oncol Rep.* 29, 1629-1636.

He J, et al. (2010). Identification of cell surface glycoprotein markers for glioblastoma-derived stem-like cells using a lectin microarray and LC-MS/MS approach. *J Proteome. Res* 9, 2565-2572.

Hirao K, et al. (1998). A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *J Biol. Chem.* 273, 21105-21110.

Hirayama T, Yagi T (2006). The role and expression of the protocadherin-alpha clusters in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 336-342.

Hirokawa N, Noda Y (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiol Rev.* 88, 1089-1118.

Hjelmqvist L, et al. (2002). ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins. *Genome Biol.* 3, RESEARCH0027.

Hood FE, Royle SJ (2011). Pulling it together: The mitotic function of TACC3. *Bioarchitecture* 1, 105-109.

Ideguchi H, et al. (2002). Structural and functional characterization of the USP11 deubiquitinating enzyme, which interacts with the RanGTP-associated protein RanBPM. *Biochem. J* 367, 87-95.

Ingle E, Hemmings BA (1994). Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J Cell Biochem.* 56, 436-443.

- Ishiuchi S (2009). [New roles of glutamate receptors in glial and gliomas]. *Brain Nerve* 61, 753-764.
- Ishiuchi S, et al. (2002). Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nat. Med* 8, 971-978.
- Ishwad CS, et al. (1995). Molecular and cytogenetic analysis of chromosome 7 in uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes. Cancer* 14, 51-55.
- Jamain S, et al. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* 34, 27-29.
- Jiang JC, Kirchman PA, Zagulski M, Hunt J, Jazwinski SM (1998) Homologs of the yeast longevity gene LAG1 in *Caenorhabditis elegans* and human. *Genome Res.* 8, 1259-1272.
- Jin F, et al. (2008). Comparison between cells and cancer stem-like cells isolated from glioblastoma and astrocytoma on expression of anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes. *Neuroscience* 154, 541-550.
- Jung CK, Jung JH, Park GS, Lee A, Kang CS, Lee KY (2006). Expression of transforming acidic coiled-coil containing protein 3 is a novel independent prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Pathol. Int* 56, 503-509.
- Kajiwara Y, et al. (2003). Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer* 97, 1077-1083.
- Kallenbach S, et al. (2003). Changes in subcellular distribution of protocadherin gamma proteins accompany maturation of spinal neurons. *J Neurosci. Res.* 72, 549-556.
- Kang GH, Lee S, Cho NY, Gandamihardja T, Long TI, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW (2008). DNA methylation profiles of gastric carcinoma characterized by quantitative DNA methylation analysis. *Lab Invest* 88, 161-170.
- Kaur J, Demokan S, Tripathi SC, Macha MA, Begum S, Califano JA, Ralhan R (2010). Promoter hypermethylation in Indian primary oral squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 127, 2367-2373.
- Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S (2004). GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 127, 150-155.
- Kim DH, Mohapatra G, Bollen A, Waldman FM, Feuerstein BG (1995). Chromosomal abnormalities in glioblastoma multiforme tumors and glioma cell lines detected by comparative genomic hybridization. *Int. J Cancer* 60, 812-819.
- Kim N, Yoo JC, Han JY, Hwang EM, Kim YS, Jeong EY, Sun CH, Yi GS, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Park JY, Choi WS (2012). Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through C-terminal coiled coil domain. *J Cell Physiol* 227, 1157-1167.
- Kimura J, Kudoh T, Miki Y, Yoshida K (2011). Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J Cancer* 128, 1524-1531.

- Kohannim O, et al. (2012). Discovery and Replication of Gene Influences on Brain Structure Using LASSO Regression. *Front Neurosci.* *6*, 115.
- Koide T, et al. N (2012). Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS. ONE.* *7*, e36836.
- Kolehmainen J, et al. (2003). Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J Hum. Genet.* *72*, 1359-1369.
- Kurimoto F, et al. (2001). Unchanged frequency of loss of heterozygosity and size of the deleted region at 8p21-23 during metastasis of lung cancer. *Int. J Mol. Med.* *8*, 89-93.
- Laumonnier F, et al. (2004). X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum. Genet.* *74*, 552-557.
- Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, Picker J (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur. J Hum. Genet.* *16*, 614-618.
- Li H, Liu S, Zhu X, Yang S, Xiang J, Chen H (2010). Clusterin immunoexpression and its clinical significance in patients with non-small cell lung cancer. *Lung* *188*, 423-431.
- Li M, Chen D, Shiloh A, Luo J, Nikolaev AY, Qin J, Gu W (2002). Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization. *Nature* *416*, 648-653.
- Li X, et al. (2013). MAGI2 enhances the sensitivity of BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cells to staurosporine-induced apoptosis by increasing PTEN stability. *Int. J Mol. Med.*
- Liang Y, et al. (2005). Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *102*, 5814-5819.
- Lin C, Meng S, Zhu T, Wang X (2010). PDCD10/CCM3 acts downstream of $\{\gamma\}$ -protocadherins to regulate neuronal survival. *J Biol. Chem.* *285*, 41675-41685.
- Liu X, Chen N, Wang X, He Y, Chen X, Huang Y, Yin W, Zhou Q (2006). Apoptosis and proliferation markers in diffusely infiltrating astrocytomas: profiling of 17 molecules. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* *65*, 905-913.
- Lobas MA, et al. (2012). Molecular heterogeneity in the choroid plexus epithelium: the 22-member gamma-protocadherin family is differentially expressed, apically localized, and implicated in CSF regulation. *J Neurochem.* *120*, 913-927.
- Loyo M, et al. (2011). A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J Cancer* *128*, 1393-1403.
- Lu KV, et al. (2005). Differential induction of glioblastoma migration and growth by two forms of pleiotrophin. *J Biol Chem.* *280*, 26953-26964.
- Luksch H, et al. (2011). Silencing of selected glutamate receptor subunits modulates cancer growth. *Anticancer Res.* *31*, 3181-3192.

Marchand M, et al. (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int. J. Cancer* 80, 219-230.

Marchand M, et al. (1995). Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int. J. Cancer* 63, 883-885.

Marei HE, et al. (2012). Gene expression profile of adult human olfactory bulb and embryonic neural stem cell suggests distinct signaling pathways and epigenetic control. *PLoS. ONE.* 7, e33542.

McManus KJ, Barrett IJ, Nouhi Y, Hieter P (2009). Specific synthetic lethal killing of RAD54B-deficient human colorectal cancer cells by FEN1 silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 106, 3276-3281.

Mellai M, Caldera V, Patrucco A, Annovazzi L, Schiffer D (2008). Survivin expression in glioblastomas correlates with proliferation, but not with apoptosis. *Anticancer Res.* 28, 109-118.

Meyer-Puttlitz B, Junker E, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. II. Immunocytochemical localization of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* 366, 44-54.

Midorikawa Y, et al. (2002). Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling analysis. *Jpn. J Cancer Res.* 93, 636-643.

Milev P, et al. (1994). Interactions of the chondroitin sulfate proteoglycan phosphacan, the extracellular domain of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, with neurons, glia, and neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 127, 1703-1715.

Min J, et al. (2007). (Dihydro)ceramide synthase 1 regulated sensitivity to cisplatin is associated with the activation of p38 mitogen-activated protein kinase and is abrogated by sphingosine kinase 1. *Mol. Cancer Res.* 5, 801-812.

Mita R, Coles JE, Glubrecht DD, Sung R, Sun X, Godbout R (2007). B-FABP-expressing radial glial cells: the malignant glioma cell of origin? *Neoplasia.* 9, 734-744.

Morales G, et al. (1993). Induction of axonal growth by heterophilic interactions between the cell surface recognition proteins F11 and Nr-CAM/Bravo. *Neuron* 11, 1113-1122.

Morishita H, Yagi T (2007). Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 584-592.

Mosavi LK, Cammett TJ, Desrosiers DC, Peng ZY (2004). The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Sci.* 13, 1435-1448.

Mulholland PJ, et al. (2006). Genomic profiling identifies discrete deletions associated with translocations in glioblastoma multiforme. *Cell Cycle* 5, 783-791.

Muller S, et al. (2003). A role for receptor tyrosine phosphatase zeta in glioma cell migration. *Oncogene* 22, 6661-6668.

- Musacchio A, Gibson T, Rice P, Thompson J, Saraste M (1993). The PH domain: a common piece in the structural patchwork of signalling proteins. *Trends Biochem. Sci.* *18*, 343-348.
- Nasr Z, Robert F, Porco JA, Jr., Muller WJ, Pelletier J (2013). eIF4F suppression in breast cancer affects maintenance and progression. *Oncogene* *32*, 861-871.
- Nestle FO, et al. (1998). Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* *4*, 328-332.
- Nishioka M, Kohno T, Takahashi M, Niki T, Yamada T, Sone S, Yokota J (2000). Identification of a 428-kb homozygously deleted region disrupting the SEZ6L gene at 22q12.1 in a lung cancer cell line. *Oncogene* *19*, 6251-6260.
- Niu Z, Li X, Hu B, Li R, Wang L, Wu L, Wang X (2012). Small interfering RNA targeted to secretory clusterin blocks tumor growth, motility, and invasion in breast cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* *44*, 991-998.
- Ohmae S, et al. (2006). Molecular identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases I/IV. *J Biol. Chem.* *281*, 20427-20439.
- Olsen ML, Sontheimer H (2008). Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem.* *107*, 589-601.
- Ostrow KL, et al. (2009). Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced genes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* *15*, 1184-1191.
- Ozerdem U (2006). Targeting of pericytes diminishes neovascularization and lymphangiogenesis in prostate cancer. *Prostate* *66*, 294-304.
- Panico F, et al. (2013). Prognostic role of clusterin in resected adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer* *79*, 294-299.
- Pattani KM, et al. (2010). Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses is independently associated with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *Cancer Prev. Res. (Phila)* *3*, 1093-1103.
- Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET (2001). Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* *30*, 707-723.
- Piesche M, Hildebrandt Y, Zettl F, Chapuy B, Schmitz M, Wulf G, Trumper L, Schroers R (2007). Identification of a promiscuous HLA DR-restricted T-cell epitope derived from the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Hum. Immunol.* *68*, 572-576.
- Pinheiro PS, Perrais D, Coussen F, Barhanin J, Bettler B, Mann JR, Malva JO, Heinemann SF, Mulle C (2007). GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *104*, 12181-12186.
- Prakash S, et al. (2005). Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr. Hematol. Oncol* *27*, 179-187.

- Puyol M, et al. (2010). A synthetic lethal interaction between K-Ras oncogenes and Cdk4 unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell* 18, 63-73.
- Raji OY, Agbaje OF, Duffy SW, Cassidy A, Field JK (2010). Incorporation of a genetic factor into an epidemiologic model for prediction of individual risk of lung cancer: the Liverpool Lung Project. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 664-669.
- Rostomily RC, et al. (2010). Quantitative proteomic analysis of oligodendroglomas with and without 1p/19q deletion. *J Proteome Res.* 9, 2610-2618.
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S (2003). Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumours: immunohistochemical case review. *J Clin Pathol.* 56, 972-975.
- Saarikangas J, Hakanen J, Mattila PK, Grumet M, Salminen M, Lappalainen P (2008). ABBA regulates plasma-membrane and actin dynamics to promote radial glia extension. *J Cell Sci.* 121, 1444-1454.
- Saddoughi SA, Ogretmen B (2013). Diverse functions of ceramide in cancer cell death and proliferation. *Adv. Cancer Res.* 117, 37-58.
- Saito T, et al. (2007). Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J Neurooncol.* 82, 193-198.
- Sakurai T, Friedlander DR, Grumet M (1996). Expression of polypeptide variants of receptor-type protein tyrosine phosphatase beta: the secreted form, phosphacan, increases dramatically during embryonic development and modulates glial cell behavior in vitro. *J Neurosci. Res.* 43, 694-706.
- Sakurai T, et al. (2001). Overlapping functions of the cell adhesion molecules Nr-CAM and L1 in cerebellar granule cell development. *J Cell Biol.* 154, 1259-1273.
- Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M (1997). Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol.* 136, 907-918.
- Sarai N, et al. (2008). Biochemical analysis of the N-terminal domain of human RAD54B. *Nucleic Acids Res.* 36, 5441-5450.
- Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA (2002). Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* 104, 105-109.
- Schoenfeld AR, Apgar S, Dolios G, Wang R, Aaronson SA (2004). BRCA2 is ubiquitinated in vivo and interacts with USP11, a deubiquitinating enzyme that exhibits prosurvival function in the cellular response to DNA damage. *Mol. Cell Biol.* 24, 7444-7455.
- Sehgal A, et al. (1998). Cell adhesion molecule Nr-CAM is over-expressed in human brain tumors. *Int J Cancer* 76, 451-458.
- Sehgal A, Ricks S, Warrick J, Boynton AL, Murphy GP (1999). Antisense human neuroglia related cell adhesion molecule hNr-CAM, reduces the tumorigenic properties of human glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 19, 4947-4953.

- Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC (2011). Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol. Chem.* 286, 37665-37675.
- Senkal CE, et al. (2007). Role of human longevity assurance gene 1 and C18-ceramide in chemotherapy-induced cell death in human head and neck squamous cell carcinomas. *Mol. Cancer Ther.* 6, 712-722.
- Sentelle RD, et al. (2012). Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem. Biol.* 8, 831-838.
- Separovic D, Breen P, Joseph N, Bielawski J, Pierce JS, VAN BE, Gudz TI (2012) siRNA-mediated down-regulation of ceramide synthase 1 leads to apoptotic resistance in human head and neck squamous carcinoma cells after photodynamic therapy. *Anticancer Res.* 32, 2479-2485.
- Shiota M, et al. (2012). Clusterin mediates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis via Twist1 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 72, 5261-5272.
- Shoji H, Tsuchida K, Kishi H, Yamakawa N, Matsuzaki T, Liu Z, Nakamura T, Sugino H (2000). Identification and characterization of a PDZ protein that interacts with activin type II receptors. *J Biol. Chem.* 275, 5485-5492.
- Siow DL, Wattenberg BW (2012). Mammalian ORMDL proteins mediate the feedback response in ceramide biosynthesis. *J Biol. Chem.* 287, 40198-40204.
- Skaletsky H et al (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423, 825-837.
- Splinter PL, Lazaridis KN, Dawson PA, LaRusso NF (2006). Cloning and expression of SLC10A4, a putative organic anion transport protein. *World J Gastroenterol.* 12, 6797-6805.
- Stepulak A, et al. (2009). Expression of glutamate receptor subunits in human cancers. *Histochem. Cell Biol.* 132, 435-445.
- Stoeckli ET, Landmesser LT (1995). Axonin-1, Nr-CAM, and Ng-CAM play different roles in the in vivo guidance of chick commissural neurons. *Neuron* 14, 1165-1179.
- Suzuki H, Gabrielson E, Chen W, Anbazhagan R, Van EM, Weijenberg MP, Herman JG, Baylin SB (2002). A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. *Nat Genet.* 31, 141-149.
- Svendsen A et al (2011). Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 122, 495-510.
- Tan G, Sun SQ, Yuan DL (2008). Expression of Kir 4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 743-747.
- Thurner B et al (1999). Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp. Med.* 190, 1669-1678.

- Tsai JR, et al. (2007). Differential expression profile of MAGE family in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 56, 185-192.
- Tsourlakis MC, et al. (2013). High Nr-CAM expression is associated with favorable phenotype and late PSA recurrence in prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*
- Tuy FP, Saillour Y, Kappeler C, Chelly J, Francis F (2008). Alternative transcripts of Dclk1 and Dclk2 and their expression in doublecortin knockout mice. *Dev. Neurosci.* 30, 171-186.
- Uematsu M, et al. (2005). Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index. *J Neurooncol.* 72, 231-238.
- Ulbricht U, et al. (2003). Expression and function of the receptor protein tyrosine phosphatase zeta and its ligand pleiotrophin in human astrocytomas. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 1265-1275.
- Ulbricht U, Eckerich C, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2006). RNA interference targeting protein tyrosine phosphatase zeta/receptor-type protein tyrosine phosphatase beta suppresses glioblastoma growth in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 98, 1497-1506.
- Valiente M, et al. (2005). Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. *J Biol. Chem.* 280, 28936-28943.
- van AM, Schepens M, de BD, Janssen B, Merkx G, Geurts van KA (2000). Construction of a 350-kb sequence-ready 11q13 cosmid contig encompassing the markers D11S4933 and D11S546: mapping of 11 genes and 3 tumor-associated translocation breakpoints. *Genomics* 66, 35-42.
- Vissers JH, Nicassio F, van LM, Di Fiore PP, Citterio E (2008). The many faces of ubiquitinated histone H2A: insights from the DUBs. *Cell Div.* 3, 8.
- Volkmer H, Leuschner R, Zacharias U, Rathjen FG (1996). Neurofascin induces neurites by heterophilic interactions with axonal NrCAM while NrCAM requires F11 on the axonal surface to extend neurites. *J Cell Biol.* 135, 1059-1069.
- Wang J, et al. (2011). Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma. *PLoS. ONE.* 6, e23062.
- Wang X, Su H, Bradley A (2002). Molecular mechanisms governing Pcdh-gamma gene expression: evidence for a multiple promoter and cis-alternative splicing model. *Genes Dev.* 16, 1890-1905.
- Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H (2005). Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K⁺ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl)* 109, 418-426.
- Weake VM, Workman JL (2008). Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol. Cell* 29, 653-663.

- Weiskirchen R, Erdel M, Utermann G, Bister K (1997). Cloning, structural analysis, and chromosomal localization of the human CSRP2 gene encoding the LIM domain protein CRP2. *Genomics* 44, 83-93.
- Wellstein A (2012). ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol* 2, 192.
- Wheater MJ, Johnson PW, Blaydes JP (2010). The role of MNK proteins and eIF4E phosphorylation in breast cancer cell proliferation and survival. *Cancer Biol. Ther.* 10, 728-735.
- Wiltshire TD, Lovejoy CA, Wang T, Xia F, O'Connor MJ, Cortez D (2010). Sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition identifies ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11) as a regulator of DNA double-strand break repair. *J Biol. Chem.* 285, 14565-14571.
- Wood JD, Yuan J, Margolis RL, Colomer V, Duan K, Kushi J, Kaminsky Z, Kleiderlein JJ, Sharp AH, Ross CA (1998). Atrophin-1, the DRPLA gene product, interacts with two families of WW domain-containing proteins. *Mol. Cell Neurosci.* 11, 149-160.
- Wu A, et al. (2011). Elevated expression of CDK4 in lung cancer. *J Transl. Med.* 9, 38.
- Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Marasa BS, Chen J, Turner DJ, Passaniti A, Wang JY (2007). Induced JunD in intestinal epithelial cells represses CDK4 transcription through its proximal promoter region following polyamine depletion. *Biochem. J* 403, 573-581.
- Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, Guan XY (2006). Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *Br. J Cancer* 94, 108-114.
- Xu C, et al. (2013). Polymorphisms in seizure 6-like gene are associated with bipolar disorder I: evidence of gene x gender interaction. *J Affect. Disord.* 145, 95-99.
- Yamada A, Irie K, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Takai Y (2003). Nectin-dependent localization of synaptic scaffolding molecule (S-SCAM) at the puncta adherentia junctions formed between the mossy fibre terminals and the dendrites of pyramidal cells in the CA3 area of the mouse hippocampus. *Genes Cells* 8, 985-994.
- Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, Cook EH, Jr., Sommer SS (2008). Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr. Genet.* 18, 204-207.
- Yang GF, Li XM, Xie D (2009). Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J Gynecol. Cancer* 19, 1342-1346.
- Yang H, et al. (2012). In vivo study of breast carcinoma radiosensitization by targeting eIF4E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 423, 878-883.
- Yasukawa M, et al. (2013). Dpysl4 is involved in tooth germ morphogenesis through growth regulation, polarization and differentiation of dental epithelial cells. *Int. J Biol. Sci.* 9, 382-390.
- Ylisaukko-oja T, et al. (2005). Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *Eur. J Hum. Genet.* 13, 1285-1292.

- Zacharias U, Norenberg U, Rathjen FG (1999). Functional interactions of the immunoglobulin superfamily member F11 are differentially regulated by the extracellular matrix proteins tenascin-R and tenascin-C. *J Biol. Chem.* *274*, 24357-24365.
- Zadravec D, et al. (2011). ELOVL2 controls the level of n-6 28:5 and 30:5 fatty acids in testis, a prerequisite for male fertility and sperm maturation in mice. *J Lipid Res.* *52*, 245-255.
- Zangen I, et al. (2007). Ependymoma gene expression profiles associated with histological subtype, proliferation, and patient survival. *Acta Neuropathol.* *113*, 325-337.
- Zekri AR, et al. (2012). Molecular prognostic profile of Egyptian HCC cases infected with hepatitis C virus. *Asian Pac. J Cancer Prev.* *13*, 5433-5438.
- Zelano J, et al. (2013). The synaptic protein encoded by the gene Slc10A4 suppresses epileptiform activity and regulates sensitivity to cholinergic chemoconvulsants. *Exp. Neurol.* *239*, 73-81.
- Zhen HN, et al. (2005). Survivin expression and its relation with proliferation, apoptosis, and angiogenesis in brain gliomas. *Cancer* *104*, 2775-2783.
- Zheng D, et al. (2010). Abba promotes PDGF-mediated membrane ruffling through activation of the small GTPase Rac1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *401*, 527-532.
- Zhu ZH, Yu YP, Shi YK, Nelson JB, Luo JH (2009). CSR1 induces cell death through inactivation of CPSF3. *Oncogene* *28*, 41-51.
- Aaltonen K, et al. (2009). High cyclin B1 expression is associated with poor survival in breast cancer. *Br. J Cancer* *100*, 1055-1060.
- Abd-Elaziz M, Akahira J, Moriya T, Suzuki T, Yaegashi N, Sasano H (2003). Nuclear receptor DAX-1 in human common epithelial ovarian carcinoma: an independent prognostic factor of clinical outcome. *Cancer Sci.* *94*, 980-985.
- Abe M, Watanabe N, McDonell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T (2008). Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* *74*, 50-60.
- Abraham R, Pagano F, Gomella LG, Baffa R (2007). Chromosomal deletions in bladder cancer: shutting down pathways. *Front Biosci.* *12*, 826-838.
- Abramic M, Simaga S, Osmak M, Cicin-Sain L, Vukelic B, Vlahovicek K, Dolovcak L (2004). Highly reactive cysteine residues are part of the substrate binding site of mammalian dipeptidyl peptidases III. *Int. J Biochem. Cell Biol.* *36*, 434-446.
- Agarwal R, et al. (2009). Integrative analysis of cyclin protein levels identifies cyclin b1 as a classifier and predictor of outcomes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* *15*, 3654-3662.
- Akita K, et al. (2004). Heparan sulphate proteoglycans interact with neurocan and promote neurite outgrowth from cerebellar granule cells. *Biochem. J* *383*, 129-138.
- излечимыFS, Iskandar ZA, Imran AK (2007). Survivin expression correlates with unfavourable prognoses in invasive ductal carcinoma of the breast. *Med J Malaysia* *62*, 6-8.

- Alarmino EL, Rauta J, Kauraniemi P, Karhu R, Kuukasjarvi T, Kallioniemi A (2006). Bone morphogenetic protein 7 is widely overexpressed in primary breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 45, 411-419.
- Allison JP, Krummel MF (1995). The Yin and Yang of T cell costimulation. *Science* 270, 932-933.
- Ammar H, Closset JL (2008). Clusterin activates survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol. Chem.* 283, 12851-12861.
- An CH, Kim YR, Kim HS, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH (2012). Frameshift mutations of vacuolar protein sorting genes in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *Hum. Pathol.* 43, 40-47.
- Andersen RS, et al. (2012). Parallel detection of antigen-specific T cell responses by combinatorial encoding of MHC multimers. *Nat. Protoc.* 7, 891-902.
- Aoki M, et al. (2011). Expression of BMP-7 in human gastric cancer and its clinical significance. *Br. J Cancer* 104, 714-718.
- Appay V, et al. (2006). Decreased specific CD8+ T cell cross-reactivity of antigen recognition following vaccination with Melan-A peptide. *Eur. J Immunol.* 36, 1805-1814.
- Appolloni I, Calzolari F, Barilari M, Terrile M, Daga A, Malatesta P (2012). Antagonistic modulation of gliomagenesis by Pax6 and Olig2 in PDGF-induced oligodendrogloma. *Int. J Cancer* 131, E1078-E1087.
- Araki W, Takahashi-Sasaki N, Chui DH, Saito S, Takeda K, Shirotani K, Takahashi K, Murayama KS, Kametani F, Shiraishi H, Komano H, Tabira T (2008). A family of membrane proteins associated with presenilin expression and gamma-secretase function. *FASEB J* 22, 819-827.
- Ariyannur PS, et al. (2010). Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res.* 1335, 1-13.
- Aronica E, et al. (2001). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 27, 223-237.
- Aslibekyan S, et al. (2012). Genetic variation in fatty acid elongases is not associated with intermediate cardiovascular phenotypes or myocardial infarction. *Eur. J Clin Nutr.* 66, 353-359.
- Augustin I, et al. (2012). The Wnt secretion protein Evi/Gpr177 promotes glioma tumourigenesis. *EMBO Mol. Med.* 4, 38-51.
- Axelson H (2004). The Notch signaling cascade in neuroblastoma: role of the basic helix-loop-helix proteins HASH-1 and HES-1. *Cancer Lett.* 204, 171-178.
- Aylsworth A, Jiang SX, Desbois A, Hou ST (2009). Characterization of the role of full-length CRMP3 and its calpain-cleaved product in inhibiting microtubule polymerization and neurite outgrowth. *Exp. Cell Res.* 315, 2856-2868.

Azari AA et al (2006). Retinal disease expression in Bardet-Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47, 5004-5010.

Azuma M, Toyama R, Laver E, Dawid IB (2006). Perturbation of rRNA synthesis in the bap28 mutation leads to apoptosis mediated by p53 in the zebrafish central nervous system. *J Biol Chem* 281, 13309-13316.

Ball DW (2004). Achaete-scute homolog-1 and Notch in lung neuroendocrine development and cancer. *Cancer Lett* 204, 159-169.

Balzeau J, Peterson A, Eyer J (2012). The vimentin-tubulin binding site peptide (Vim-TBS.58-81) crosses the plasma membrane and enters the nuclei of human glioma cells. *Int J Pharm* 423, 77-83.

Bar-Yehuda S, Stemmer SM, Madi L, Castel D, Ochaion A, Cohen S, Barer F, Zabutti A, Perez-Liz G, Del VL, Fishman P (2008). The A3 adenosine receptor agonist CF102 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via de-regulation of the Wnt and NF-kappaB signal transduction pathways. *Int J Oncol* 33, 287-295.

Bargo S, Raafat A, McCurdy D, Amirjazil I, Shu Y, Traicoff J, Plant J, Vonderhaar BK, Callahan R (2010). Transforming acidic coiled-coil protein-3 (Tacc3) acts as a negative regulator of Notch signaling through binding to CDC10/Ankyrin repeats. *Biochem Biophys Res Commun* 400, 606-612.

Barnett M, et al. (2001). Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 222-225.

Bartsch S, et al. (1992). Expression of tenascin in the developing and adult cerebellar cortex. *J Neurosci* 12, 736-749.

Bayraktar S, Gutierrez Barrera AM, Liu D, Pusztai L, Litton J, Valero V, Hunt K, Hortobagyi GN, Wu Y, Symmans F, Arun B (2013). USP-11 as a predictive and prognostic factor following neoadjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer J* 19, 10-17.

Beljan PR, Durdov MG, Capkun V, Ivcevic V, Pavlovic A, Soljic V, Peric M (2012). IMP3 can predict aggressive behaviour of lung adenocarcinoma. *Diagn Pathol* 7, 165.

Berthold J, Schenkova K, Ramos S, Miura Y, Furukawa M, Aspenstrom P, Rivero F (2008a). Characterization of RhoBTB-dependent Cul3 ubiquitin ligase complexes—evidence for an autoregulatory mechanism. *Exp Cell Res* 314, 3453-3465.

Berthold J, Schenkova K, Rivero F (2008b). Rho GTPases of the RhoBTB subfamily and tumorigenesis. *Acta Pharmacol Sin* 29, 285-295.

Bi J, et al. (2010). Overexpression of clusterin correlates with tumor progression, metastasis in gastric cancer: a study on tissue microarrays. *Neoplasma* 57, 191-197.

Bigarella CL, Borges L, Costa FF, Saad ST (2009). ARHGAP21 modulates FAK activity and impairs glioblastoma cell migration. *Biochim Biophys Acta* 1793, 806-816.

Bigarella et al. (2012). Post-translational modification of the RhoGTPase activating protein 21, ARHGAP21, by SUMO2/3. *FEBS Lett* 586, 3522-3528.

Bikeye SN, et al. (2010). ASPM-associated stem cell proliferation is involved in malignant progression of gliomas and constitutes an attractive therapeutic target. *Cancer Cell Int* 10, 1.

Bikeye SN, et al. (2011). Correction: ASPM-associated stem cell proliferation is involved in malignant progression of gliomas and constitutes an attractive therapeutic target. *Cancer Cell Int* 11, 10.

Bivona TG, et al. (2011). FAS and NF- κ B signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 471, 523-526.

Blom T, Roselli A, Tanner M, Nupponen NN (2008). Mutation and copy number analysis of LNX1 and Numbl in nervous system tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 186, 103-109.

Bocciardi R, et al. (2005). Molecular characterization of a t(2;6) balanced translocation that is associated with a complex phenotype and leads to truncation of the TCBA1 gene. *Hum. Mutat.* 26, 426-436.

Bock AJ, Nymoen DA, Brenne K, Kaern J, Davidson B (2012). SCARA3 mRNA is overexpressed in ovarian carcinoma compared with breast carcinoma effusions. *Hum. Pathol.* 43, 669-674.

Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J (2004). Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol. Aspects Med.* 25, 495-520.

Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ, Chen H, Nelkin BD, Mabry M, Baylin SB, Ball DW (1997). An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 386, 852-855.

Bourdon MA, Wikstrand CJ, Furthmayr H, Matthews TJ, Bigner DD (1983). Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody. *Cancer Res.* 43, 2796-2805.

Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P (2007). Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. *Mol. Biol. Evol.* 24, 203-216.

Bozinov O, Kohler S, Samans B, Benes L, Miller D, Ritter M, Sure U, Bertalanffy H (2008). Candidate genes for the progression of malignant gliomas identified by microarray analysis. *Neurosurg. Rev.* 31, 83-89.

Brait M, et al. (2012). Correlation between BRAF mutation and promoter methylation of TIMP3, RAR β 2 and RASSF1A in thyroid cancer. *Epigenetics* 7, 710-719.

Breeden L, Nasmyth K (1987). Similarity between cell-cycle genes of budding yeast and fission yeast and the Notch gene of *Drosophila*. *Nature* 329, 651-654.

Bret C, et al. (2009). Expression of genes encoding for proteins involved in heparan sulphate and chondroitin sulphate chain synthesis and modification in normal and malignant plasma cells. *Br. J Haematol.* 145, 350-368.

Brocke KS, et al. (2010). Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol. Ther.* 9, 455-468.

Bruchovsky N, Snoek R, Rennie PS, Akakura K, Goldenberg LS, Gleave M (1996). Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate Suppl* 6, 13-21.

Bruckdorfer T, Marder O, Albericio F (2004). From production of peptides in milligram amounts for research to multi-tons quantities for drugs of the future. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 5, 29-43.

Bruning-Richardson A, et al. (2011). ASPM and microcephalin expression in epithelial ovarian cancer correlates with tumour grade and survival. *Br. J Cancer* 104, 1602-1610.

Brunskill EW, Witte DP, Shreiner AB, Potter SS (1999). Characterization of npas3, a novel basic helix-loop-helix PAS gene expressed in the developing mouse nervous system. *Mech. Dev.* 88, 237-241.

Brunsvig PF, et al. (2006). Telomerase peptide vaccination: a phase I/II study in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 55, 1553-1564.

Budreck EC, Scheiffele P (2007). Neuroligin-3 is a neuronal adhesion protein at GABAergic and glutamatergic synapses. *Eur. J Neurosci.* 26, 1738-1748.

Burch TC, Watson MT, Nyalwidhe JO (2013). Variable metastatic potentials correlate with differential plectin and vimentin expression in syngeneic androgen independent prostate cancer cells. *PLoS. ONE.* 8, e65005.

Burkhart RA, et al. (2013). Mitoxantrone Targets Human Ubiquitin-Specific Peptidase 11 (USP11) and Is a Potent Inhibitor of Pancreatic Cancer Cell Survival. *Mol. Cancer Res.* 11, 901-911.

Burris TP, Nawaz Z, Tsai MJ, O'Malley BW (1995). A nuclear hormone receptor-associated protein that inhibits transactivation by the thyroid hormone and retinoic acid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 92, 9525-9529.

Cabeza-Arvelaiz Y, Sepulveda JL, Lebovitz RM, Thompson TC, Chinault AC (2001). Functional identification of LZTS1 as a candidate prostate tumor suppressor gene on human chromosome 8p22. *Oncogene* 20, 4169-4179.

Calboli FC, et al. (2010). A genome-wide association study of neuroticism in a population-based sample. *PLoS. ONE.* 5, e11504.

Camoes MJ, et al. (2012). Potential downstream target genes of aberrant ETS transcription factors are differentially affected in Ewing's sarcoma and prostate carcinoma. *PLoS. ONE.* 7, e49819.

Canoll PD, Barnea G, Levy JB, Sap J, Ehrlich M, Silvennoinen O, Schlessinger J, Musacchio JM (1993). The expression of a novel receptor-type tyrosine phosphatase suggests a role in morphogenesis and plasticity of the nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 75, 293-298.

Cantara S, D'Angeli F, Toti P, Lignitto L, Castagna MG, Capuano S, Prabhakar BS, Feliciello A, Pacini F (2012). Expression of the ring ligase PRAJA2 in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol. Metab* 97, 4253-4259.

Caren H, Ejeskar K, Fransson S, Hesson L, Latif F, Sjoberg RM, Krona C, Martinsson T (2005). A cluster of genes located in 1p36 are down-regulated in neuroblastomas with poor prognosis, but not due to CpG island methylation. *Mol. Cancer* 4, 10.

Carnello M, Roux PP (2011). Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 75, 50-83.

Carinci F, et al. (2005). Potential markers of tongue tumor progression selected by cDNA microarray. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 18, 513-524.

Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B, Buiakova OI, Lowry LD, Keane WM, Margolis FL, Rothstein JL (1995). Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *J Neurooncol.* 26, 35-43.

Carroll M, Borden KL (2013). The Oncogene eIF4E: Using Biochemical Insights to Target Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 33, 227-238.

Casado ME, et al. (2013). Hormone-sensitive lipase deficiency disturbs the fatty acid composition of mouse testis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 88, 227-233.

Casati C, et al. (2003). The apoptosis inhibitor protein survivin induces tumor-specific CD8+ and CD4+ T cells in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 63, 4507-4515.

Casper M, Grunhage F, Lammert F (2011). Cancer risk in chronic hepatitis B: Do genome-wide association studies hit the mark? *Hepatology* 53, 1390-1392.

Cayan F, Tok E, Aras-Ates N, Ayaz L, Akbay E, Gen R, Karakas S, Dilek S (2010). Insulin receptor substrate-2 gene polymorphism: is it associated with endometrial cancer? *Gynecol. Endocrinol.* 26, 378-382.

Cervantes MD, Coyne RS, Xi X, Yao MC (2006). The condensin complex is essential for anaphase segregation of bulk chromosomes, but not nucleoli, in the ciliate *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell Biol.* 26, 4690-4700.

Cervelli M, Amendola R, Polticelli F, Mariottini P (2012). Spermine oxidase: ten years after. *Amino Acids* 42, 441-450.

Cervelli M et al (2010). Spermine oxidase (SMO) activity in breast tumor tissues and biochemical analysis of the anticancer spermine analogues BENSpM and CPENSpM. *BMC. Cancer* 10, 555.

Chae SW, Sohn JH, Kim DH, Choi YJ, Park YL, Kim K, Cho YH, Pyo JS, Kim JH (2011). Overexpressions of Cyclin B1, cdc2, p16 and p53 in human breast cancer: the clinicopathologic correlations and prognostic implications. *Yonsei Med. J* 52, 445-453.

Chaiwatanasirikul KA, Sala A (2011). The tumour-suppressive function of CLU is explained by its localisation and interaction with HSP60. *Cell Death. Dis.* 2, e219.

Chakravarti A, Noll E, Black PM, Finkelstein DF, Finkelstein DM, Dyson NJ, Loeffler JS (2002). Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas. *J Clin Oncol* 20, 1063-1068.

Chan JY, Ong CW, Salto-Tellez M (2011). Overexpression of neurone glial-related cell adhesion molecule is an independent predictor of poor prognosis in advanced colorectal cancer. *Cancer Sci.* *102*, 1855-1861.

Chanock SJ, Foster CB, Miller FW, O'Hanlon TP (2004). HLA-A, -B, -Cw, -DQA1 and -DRB1 Alleles in a Caucasian Population from Bethesda, USA. *Hum. Immunol.* *65*, 1211-1223.

Charfi C, Voisin V, Levros LC, Jr., Edouard E, Rassart E (2011). Gene profiling of Graffi murine leukemia virus-induced lymphoid leukemias: identification of leukemia markers and Fmn2 as a potential oncogene. *Blood* *117*, 1899-1910.

Chekenya M, Hjelstuen M, Enger PO, Thorsen F, Jacob AL, Probst B, Haraldseth O, Pilkington G, Butt A, Levine JM, Bjerkvig R (2002). NG2 proteoglycan promotes angiogenesis-dependent tumor growth in CNS by sequestering angiostatin. *FASEB J* *16*, 586-588.

Chekenya M, et al. (2008). The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling. *Oncogene* *27*, 5182-5194.

Chekenya M, Pilkington GJ (2002). NG2 precursor cells in neoplasia: functional, histogenesis and therapeutic implications for malignant brain tumours. *J Neurocytol.* *31*, 507-521.

Chekenya M, Rooprai HK, Davies D, Levine JM, Butt AM, Pilkington GJ (1999). The NG2 chondroitin sulfate proteoglycan: role in malignant progression of human brain tumours. *Int J Dev. Neurosci.* *17*, 421-435.

Chen C, Bartenhagen C, Gombert M, Okpanyi V, Binder V, Rottgers S, Bradtke J, Teigler-Schlegel A, Harbott J, Ginzel S, Thiele R, Fischer U, Dugas M, Hu J, Borkhardt A (2013a). Next-generation-sequencing-based risk stratification and identification of new genes involved in structural and sequence variations in near haploid lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* *52*, 564-579.

Chen D, Wang Y, Zhang K, Jiao X, Yan B, Liang J (2012a). Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int. J Mol. Sci.* *13*, 10594-10607.

Chen J, Xu J, Zhao W, Hu G, Cheng H, Kang Y, Xie Y, Lu Y (2005). Characterization of human LNX, a novel ligand of Numb protein X that is downregulated in human gliomas. *Int. J Biochem. Cell Biol.* *37*, 2273-2283.

Chen JC, Chen Y, Wu JM, Su YH, Tai KF, Tseng SH (2006). Effects of irradiated tumor vaccine and infusion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-12 on established gliomas in rats. *Cancer Immunol. Immunother.* *55*, 873-883.

Chen L, Zhu YY, Zhang XJ, Wang GL, Li XY, He S, Zhang JB, Zhu JW (2009). TSPAN1 protein expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* *15*, 2270-2276.

Chen P, Wang SJ, Wang HB, Ren P, Wang XQ, Liu WG, Gu WL, Li DQ, Zhang TG, Zhou CJ (2012b). The distribution of IGF2 and IMP3 in osteosarcoma and its relationship with angiogenesis. *J Mol. Histol.* *43*, 63-70.

- Chen ST, et al. (2011). Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression predicts unfavorable prognosis in patients with neuroblastoma. *Cancer Sci.* *102*, 2191-2198.
- Chen YW, Chu HC, Ze-Shiang L, Shiah WJ, Chou CP, Klimstra DS, Lewis BC (2013b). p16 Stimulates CDC42-dependent migration of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS ONE*. *8*, e69389.
- Cheng YC, Lee CJ, Badge RM, Orme AT, Scotting PJ (2001). Sox8 gene expression identifies immature glial cells in developing cerebellum and cerebellar tumours. *Brain Res. Mol. Brain Res.* *92*, 193-200.
- Cheung IY, Feng Y, Gerald W, Cheung NK (2008). Exploiting gene expression profiling to identify novel minimal residual disease markers of neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* *14*, 7020-7027.
- Chih B, Afidi SK, Clark L, Scheiffele P (2004). Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. *Hum. Mol. Genet.* *13*, 1471-1477.
- Chih B, Liu P, Chinn Y, Chalouni C, Komuves LG, Hass PE, Sandoval W, Peterson AS (2012). A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nat Cell Biol.* *14*, 61-72.
- Chiquet-Ehrismann R (1993). Tenascin and other adhesion-modulating proteins in cancer. *Semin. Cancer Biol.* *4*, 301-310.
- Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M (2003). Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol.* *200*, 488-499.
- Chirasani SR, et al. (2010). Bone morphogenetic protein-7 release from endogenous neural precursor cells suppresses the tumourigenicity of stem-like glioblastoma cells. *Brain* *133*, 1961-1972.
- Choi CH, Lee JS, Kim SR, Lee YY, Kim CJ, Lee JW, Kim TJ, Lee JH, Kim BG, Bae DS (2011). Direct inhibition of eIF4E reduced cell growth in endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res. Clin Oncol* *137*, 463-469.
- Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR, Brose N, Kavalali ET, Gibson JR, Sudhof TC (2007). Activity-dependent validation of excitatory versus inhibitory synapses by neuroligin-1 versus neuroligin-2. *Neuron* *54*, 919-931.
- Chung FY, et al. (2010). Differential gene expression profile of MAGE family in taiwanese patients with colorectal cancer. *J Surg. Oncol* *102*, 148-153.
- Cillo C, et al. (2011). The HOX gene network in hepatocellular carcinoma. *Int. J Cancer* *129*, 2577-2587.
- Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Elwood H, Warzecha HN, Sharma R, Park BH, Taube JM, Illei PB, Argani P (2013). Neural crest transcription factor Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas. *Hum. Pathol.* *44*, 959-965.
- Clark JL, Dresser K, Hsieh CC, Sabel M, Kleer CG, Khan A, Shaw LM (2011). Membrane localization of insulin receptor substrate-2 (IRS-2) is associated with decreased overall survival in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* *130*, 759-772.

Claro da ST, Polli JE, Swaan PW (2013). The solute carrier family 10 (SLC10): beyond bile acid transport. *Mol. Aspects Med.* 34, 252-269.

Clements JA, Mercer FC, Paterno GD, Gillespie LL (2012). Differential splicing alters subcellular localization of the alpha but not beta isoform of the MIER1 transcriptional regulator in breast cancer cells. *PLoS ONE* 7, e32499.

Colombetti S, Basso V, Mueller DL, Mondino A (2006). Prolonged TCR/CD28 engagement drives IL-2-independent T cell clonal expansion through signaling mediated by the mammalian target of rapamycin. *J Immunol.* 176, 2730-2738.

Coon SW, Savera AT, Zarbo RJ, Benninger MS, Chase GA, Rybicki BA, Van Dyke DL (2004). Prognostic implications of loss of heterozygosity at 8p21 and 9p21 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 111, 206-212.

Cooper WA, Kohonen-Corish MR, McCaughan B, Kennedy C, Sutherland RL, Lee CS (2009). Expression and prognostic significance of cyclin B1 and cyclin A in non-small cell lung cancer. *Histopathology* 55, 28-36.

Coppieters F, Casteels I, Meire F, De JS, Hooghe S, van RN, Van EH, Matuleviciene A, Nunes L, Meersschaert V, Walraedt S, Standaert L, Coucke P, Hoeben H, Kroes HY, Vande WJ, de RT, Leroy BP, De BE (2010). Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AH11 of CEP290-related phenotypes. *Hum. Mutat.* 31, E1709-E1766.

Coppola D, Fu L, Nicosia SV, Kounelis S, Jones M (1998). Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin, and S100 protein-positive Langerhans cells in endometrial carcinoma. *Hum. Pathol.* 29, 455-462.

Cruz-Garcia D, Diaz-Ruiz A, Rabanal-Ruiz Y, Peinado JR, Gracia-Navarro F, Castano JP, Montero-Hadjadje M, Tonon MC, Vaudry H, Anouar Y, Vazquez-Martinez R, Malagon MM (2012). The Golgi-associated long coiled-coil protein NECC1 participates in the control of the regulated secretory pathway in PC12 cells. *Biochem. J* 443, 387-396.

Cruz-Garcia D, Vazquez-Martinez R, Peinado JR, Anouar Y, Tonon MC, Vaudry H, Castano JP, Malagon MM (2007). Identification and characterization of two novel (neuro)endocrine long coiled-coil proteins. *FEBS Lett.* 581, 3149-3156.

Cui J, Deubler DA, Rohr LR, Zhu XL, Maxwell TM, Changus JE, Brothman AR (1998). Chromosome 7 abnormalities in prostate cancer detected by dual-color fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.* 107, 51-60.

Culjkovic-Kraljacic B, Baguet A, Volpon L, Amri A, Borden KL (2012). The oncogene eIF4E reprograms the nuclear pore complex to promote mRNA export and oncogenic transformation. *Cell Rep.* 2, 207-215.

Cunningham JM, Shan A, Wick MJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Tester DJ, Qian J, Takahashi S, Jenkins RB, Bostwick DG, Thibodeau SN (1996). Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 56, 4475-4482.

Dallosso AR, Oster B, Greenhough A, Thorsen K, Curry TJ, Owen C, Hancock AL, Szemes M, Paraskeva C, Frank M, Andersen CL, Malik K (2012). Long-range epigenetic silencing of

chromosome 5q31 protocadherins is involved in early and late stages of colorectal tumorigenesis through modulation of oncogenic pathways. *Oncogene* 31, 4409-4419.

de Blaquiere GE, May FE, Westley BR (2009). Increased expression of both insulin receptor substrates 1 and 2 confers increased sensitivity to IGF-1 stimulated cell migration. *Endocr. Relat Cancer* 16, 635-647.

De BA, Hendrix A, Maynard D, Van BM, Daniels A, Pauwels P, Gespach C, Bracke M, De WO (2013). Differential secretome analysis of cancer-associated fibroblasts and bone marrow-derived precursors to identify microenvironmental regulators of colon cancer progression. *Proteomics*. 13, 379-388.

De FS, Russo G, Angiolillo A, Pietropaolo C (1993). Human L7a ribosomal protein: sequence, structural organization, and expression of a functional gene. *Gene* 126, 227-235.

de HT, Hasselt N, Troost D, Caron H, Popovic M, Zadravec-Zaletel L, Grajkowska W, Perek M, Osterheld MC, Ellison D, Baas F, Versteeg R, Kool M (2008). Molecular risk stratification of medulloblastoma patients based on immunohistochemical analysis of MYC, LDHB, and CCNB1 expression. *Clin Cancer Res* 14, 4154-4160.

De RA, Pellegatta S, Rossi M, Tunici P, Magnoni L, Speranza MC, Malusa F, Miragliotta V, Mori E, Finocchiaro G, Bakker A (2012). A Radial Glia Gene Marker, Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7), Is Involved in Proliferation and Invasion of Glioblastoma Cells. *PLoS ONE*. 7, e52113.

Deloukas P et al (2001). The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 20. *Nature* 414, 865-871.

Demokan S, Chang X, Chuang A, Mydlarz WK, Kaur J, Huang P, Khan Z, Khan T, Ostrow KL, Brait M, Hoque MO, Liegeois NJ, Sidransky D, Koch W, Califano JA (2010). KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. *Int. J Cancer* 127, 2351-2359.

den Hollander AI, Johnson K, de Kok YJ, Klebes A, Brunner HG, Knust E, Cremers FP (2001). CRB1 has a cytoplasmic domain that is functionally conserved between human and *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* 10, 2767-2773.

den Hollander AI, van Driel MA, de Kok YJ, van de Pol DJ, Hoyng CB, Brunner HG, Deutman AF, Cremers FP (1999). Isolation and mapping of novel candidate genes for retinal disorders using suppression subtractive hybridization. *Genomics* 58, 240-249.

Deng F, Price MG, Davis CF, Mori M, Burgess DL (2006). Stargazin and other transmembrane AMPA receptor regulating proteins interact with synaptic scaffolding protein MAGI-2 in brain. *J Neurosci.* 26, 7875-7884.

Deng R, Wang X, Liu Y, Yan M, Hanada S, Xu Q, Zhang J, Han Z, Chen W, Zhang P (2013). A new gamboge derivative Compound 2 inhibits cancer stem-like cells via suppressing EGFR tyrosine phosphorylation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cell Mol. Med.*

Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y (2007). Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am. J Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 144B, 271-278.

Dengjel J, Nastke MD, Gouttefangeas C, Gitsioudis G, Schoor O, Altenberend F, Muller M, Kramer B, Missiou A, Sauter M, Hennenlotter J, Wernet D, Stenzl A, Rammensee HG, Klingel K, Stevanovic S (2006). Unexpected Abundance of HLA Class II Presented Peptides in Primary Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 12, 4163-4170.

Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ (2004). Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* 432, 231-235.

Donati D, Di BC, Lucarelli E, Dozza B, Frisoni T, Aldini NN, Giardino R (2008). OP-1 application in bone allograft integration: preliminary results in sheep experimental surgery. *Injury* 39 Suppl 2, S65-S72.

Dondeti VR, Wubbenhorst B, Lal P, Gordan JD, D'Andrea K, Attiyeh EF, Simon MC, Nathanson KL (2012). Integrative genomic analyses of sporadic clear cell renal cell carcinoma define disease subtypes and potential new therapeutic targets. *Cancer Res.* 72, 112-121.

Dong Y, Sui L, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M (2002). Clinical relevance of cyclin B1 overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 177, 13-19.

Dong Z, Xu X, Du L, Yang Y, Cheng H, Zhang X, LI Z, Wang L, Li J, Liu H, Qu X, Wang C (2013). Leptin-mediated regulation of MT1-MMP localization is KIF1B dependent and enhances gastric cancer cell invasion. *Carcinogenesis* 34, 974-983.

Donson AM, Erwin NS, Kleinschmidt-DeMasters BK, Madden JR, Addo-Yobo SO, Foreman NK (2007). Unique molecular characteristics of radiation-induced glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 66, 740-749.

Dowler S, Currie RA, Campbell DG, Deak M, Kular G, Downes CP, Alessi DR (2000). Identification of pleckstrin-homology-domain-containing proteins with novel phosphoinositide-binding specificities. *Biochem J* 351, 19-31.

Dubois T, Paleotti O, Mironov AA, Fraisier V, Stradal TE, De Matteis MA, Franco M, Chavrier P (2005). Golgi-localized GAP for Cdc42 functions downstream of ARF1 to control Arp2/3 complex and F-actin dynamics. *Nat Cell Biol.* 7, 353-364.

Ebermann I, Wiesen MH, Zrenner E, Lopez I, Pigeon R, Kohl S, Lowenheim H, Koenekoop RK, Bolz HJ (2009). GPR98 mutations cause Usher syndrome type 2 in males. *J Med Genet.* 46, 277-280.

Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A, Ingber D, Merckling A, Langa F, Aumailley M, Delouvee A, Koteliansky V, Babinet C, Krieg T (1998). Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts. *J Cell Sci.* 111 (Pt 13), 1897-1907.

Eckes B, Zigrino P, Kessler D, Holtkotter O, Shephard P, Mauch C, Krieg T (2000). Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol.* 19, 325-332.

Edelman AM, Kim WY, Higgins D, Goldstein EG, Oberdoerster M, Sigurdson W (2005). Doublecortin kinase-2, a novel doublecortin-related protein kinase associated with terminal segments of axons and dendrites. *J Biol Chem.* 280, 8531-8543.

Edwards MC, Liegeois N, Horecka J, Depinho RA, Sprague GF, Jr., Tyers M, Elledge SJ (1997). Human CPR (cell cycle progression restoration) genes impart a Far- phenotype on yeast cells. *Genetics* 147, 1063-1076.

Egland KA, Liu XF, Squires S, Nagata S, Man YG, Bera TK, Onda M, Vincent JJ, Strausberg RL, Lee B, Pastan I (2006). High expression of a cytokeratin-associated protein in many cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 5929-5934.

Ellinger J, El KN, Heukamp LC, Matthews S, Cubukluoz F, Kahl P, Perabo FG, Muller SC, Von RA, Bastian PJ (2008). Hypermethylation of cell-free serum DNA indicates worse outcome in patients with bladder cancer. *J Urol* 179, 346-352.

Engel M, Maurel P, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. I. cellular sites of synthesis of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol*. 366, 34-43.

Erbel-Sieler C, Dudley C, Zhou Y, Wu X, Estill SJ, Han T, Diaz-Arrastia R, Brunskill EW, Potter SS, McKnight SL (2004). Behavioral and regulatory abnormalities in mice deficient in the NPAS1 and NPAS3 transcription factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 13648-13653.

Escudero-Esparza A, Jiang WG, Martin TA (2012). Claudin-5 is involved in breast cancer cell motility through the N-WASP and ROCK signalling pathways. *J Exp. Clin Cancer Res.* 31, 43.

Etcheverry A, Aubry M, de TM, Vauleon E, Boniface R, Guenot F, Saikali S, Hamlat A, Riffaud L, Menei P, Quillien V, Mossé J (2010). DNA methylation in glioblastoma: impact on gene expression and clinical outcome. *BMC Genomics* 11, 701.

Falk K, Rotzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG (1991). Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351, 290-296.

Ferguson BW, Datta S (2011). Role of heparan sulfate 2-O-sulfotransferase in prostate cancer cell proliferation, invasion, and growth factor signaling. *Prostate Cancer* 2011, 893208.

Feyeux M, Bourgois-Rocha F, Redfern A, Giles P, Lefort N, Aubert S, Bonnefond C, Bugi A, Ruiz M, Deglon N, Jones L, Peschanski M, Allen ND, Perrier AL (2012). Early transcriptional changes linked to naturally occurring Huntington's disease mutations in neural derivatives of human embryonic stem cells. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3883-3895.

Findeis-Hosey JJ, Xu H (2012). Insulin-like growth factor II-messenger RNA-binding protein-3 and lung cancer. *Biotech. Histochem.* 87, 24-29.

Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, Wang HL, Xu H (2010). IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 41, 477-484.

Fishman P, Bar-Yehuda S, Madi L, Cohn I (2002). A3 adenosine receptor as a target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* 13, 437-443.

Fjorback AW, Muller HK, Wiborg O (2009). Membrane glycoprotein M6B interacts with the human serotonin transporter. *J Mol. Neurosci.* 37, 191-200.

Flammiger A, Besch R, Cook AL, Maier T, Sturm RA, Berking C (2009). SOX9 and SOX10 but not BRN2 are required for nestin expression in human melanoma cells. *J Invest Dermatol.* *129*, 945-953.

Flinterman MB, Mymryk JS, Klanrit P, Yousef AF, Lowe SW, Caldas C, Gaken J, Farzaneh F, Tavassoli M (2007). p400 function is required for the adenovirus E1A-mediated suppression of EGFR and tumour cell killing. *Oncogene* *26*, 6863-6874.

Fode C, Ma Q, Casarosa S, Ang SL, Anderson DJ, Guillemot F (2000). A role for neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons. *Genes Dev.* *14*, 67-80.

Fong L, Hou Y, Rivas A, Benike C, Yuen A, Fisher GA, Davis MM, Engleman EG (2001). Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *98*, 8809-8814.

Frank M, Kemler R (2002). Protocadherins. *Curr. Opin. Cell Biol.* *14*, 557-562.

Fu J, Koul D, Yao J, Wang S, Yuan Y, Colman H, Sulman EP, Lang FF, Yung WK (2013). Novel HSP90 inhibitor NVP-HSP990 targets cell-cycle regulators to ablate Olig2-positive glioma tumor-initiating cells. *Cancer Res.* *73*, 3062-3074.

Fukasawa KM, Fukasawa K, Harada M (2000). Assignment of the dipeptidyl peptidase III gene (DPP3) to human chromosome 11 band q12-->q13.1 by *in situ* hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* *88*, 99-100.

Fukunaga-Kalabis M, Martinez G, Nguyen TK, Kim D, Santiago-Walker A, Roesch A, Herlyn M (2010). Tenascin-C promotes melanoma progression by maintaining the ABCB5-positive side population. *Oncogene* *29*, 6115-6124.

Furic L, Rong L, Larsson O, Koumakpayi IH, Yoshida K, Brueschke A, Petroulakis E, Robichaud N, Pollak M, Gaboury LA, Pandolfi PP, Saad F, Sonenberg N (2010). eIF4E phosphorylation promotes tumorigenesis and is associated with prostate cancer progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *107*, 14134-14139.

Futerman AH, Riezman H (2005). The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol.* *15*, 312-318.

Galan SR, Kann PH (2013). Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol. (Oxf)* *78*, 165-175.

Gallucci M, Merola R, Farsetti A, Orlandi G, Sentinelli S, De CP, Leonardo C, Carlini P, Guadagni F, Sperduti I, Cianciulli AM (2006). Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma. *Cancer Lett.* *237*, 76-82.

Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Gori D, Giuliani C, Mari D, Di Blasio AM, Gentilini D, Vitale G, Collino S, Rezzi S, Castellani G, Capri M, Salvioli S, Franceschi C (2012). Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* *11*, 1132-1134.

Garrison KR, Shemilt I, Donell S, Ryder JJ, Mugford M, Harvey I, Song F, Alt V (2010). Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006950.

responses against NY-ESO-1 in cancer patients: correlation with antibody responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 8862-8867.

Godbout R, Bisgrove DA, Shkolny D, Day RS, III (1998). Correlation of B-FABP and GFAP expression in malignant glioma. *Oncogene* 16, 1955-1962.

Gong D, Ferrell JE, Jr. (2010). The roles of cyclin A2, B1, and B2 in early and late mitotic events. *Mol. Biol. Cell* 21, 3149-3161.

Goodwin AC, Jadallah S, Toubaji A, Lecksell K, Hicks JL, Kowalski J, Bova GS, De Marzo AM, Netto GJ, Casero RA, Jr. (2008). Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues. *Prostate* 68, 766-772.

Gorivodsky M, Mukhopadhyay M, Wilsch-Braeuninger M, Phillips M, Teufel A, Kim C, Malik N, Huttner W, Westphal H (2009). Intraflagellar transport protein 172 is essential for primary cilia formation and plays a vital role in patterning the mammalian brain. *Dev. Biol.* 325, 24-32.

Gorka B, Skubis-Zegadlo J, Mikula M, Bardadin K, Paliczka E, Czarnocka B (2007). NrCAM, a neuronal system cell-adhesion molecule, is induced in papillary thyroid carcinomas. *Br. J Cancer* 97, 531-538.

Gorlov IP, Meyer P, Liloglou T, Myles J, Boettger MB, Cassidy A, Girard L, Minna JD, Fischer R, Duffy S, Spitz MR, Haeussinger K, Kammerer S, Cantor C, Dierkesmann R, Field JK, Amos CI (2007). Seizure 6-like (SEZ6L) gene and risk for lung cancer. *Cancer Res.* 67, 8406-8411.

Gorokhova S, Bibert S, Geering K, Heintz N (2007). A novel family of transmembrane proteins interacting with beta subunits of the Na,K-ATPase. *Hum. Mol. Genet.* 16, 2394-2410.

Goto Y, Matsuzaki Y, Kurihara S, Shimizu A, Okada T, Yamamoto K, Murata H, Takata M, Aburatani H, Hoon DS, Saida T, Kawakami Y (2006). A new melanoma antigen fatty acid-binding protein 7, involved in proliferation and invasion, is a potential target for immunotherapy and molecular target therapy. *Cancer Res.* 66, 4443-4449.

Graf F, Mosch B, Koehler L, Bergmann R, Wuest F, Pietzsch J (2010). Cyclin-dependent kinase 4/6 (cdk4/6) inhibitors: perspectives in cancer therapy and imaging. *Mini. Rev. Med. Chem.* 10, 527-539.

Grimwood J et al (2004). The DNA sequence and biology of human chromosome 19. *Nature* 428, 529-535.

Grumet M, Mauro V, Burgoon MP, Edelman GM, Cunningham BA (1991). Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 113, 1399-1412.

Grumet M, Milev P, Sakurai T, Karthikeyan L, Bourdon M, Margolis RK, Margolis RU (1994). Interactions with tenascin and differential effects on cell adhesion of neurocan and phosphacan, two major chondroitin sulfate proteoglycans of nervous tissue. *J Biol. Chem.* 269, 12142-12146.

Grunda JM, Fiveash J, Palmer CA, Cantor A, Fathallah-Shaykh HM, Nabors LB, Johnson MR (2010). Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome. *Clin Cancer Res.* 16, 2890-2898.

Grunda JM, Nabors LB, Palmer CA, Chhieng DC, Steg A, Mikkelsen T, Diasio RB, Zhang K, Allison D, Grizzle WE, Wang W, Gillespie GY, Johnson MR (2006). Increased expression of thymidylate synthetase (TS), ubiquitin specific protease 10 (USP10) and survivin is associated with poor survival in glioblastoma multiforme (GBM). *J Neurooncol.* 80, 261-274.

Grunder S, Geisler HS, Rainier S, Fink JK (2001). Acid-sensing ion channel (ASIC) 4 gene: physical mapping, genomic organisation, and evaluation as a candidate for paroxysmal dystonia. *Eur. J Hum. Genet.* 9, 672-676.

Grunder S, Geissler HS, Bassler EL, Ruppertsberg JP (2000). A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *Neuroreport* 11, 1607-1611.

Gu L, Shigemasa K, Ohama K (2004). Increased expression of IGF II mRNA-binding protein 1 mRNA is associated with an advanced clinical stage and poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Int. J Oncol* 24, 671-678.

Guerrero-Preston R, et al (2011). NID2 and HOXA9 promoter hypermethylation as biomarkers for prevention and early detection in oral cavity squamous cell carcinoma tissues and saliva. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 4, 1061-1072.

Guillemot F, Lo LC, Johnson JE, Auerbach A, Anderson DJ, Joyner AL (1993). Mammalian achaete-scute homolog 1 is required for the early development of olfactory and autonomic neurons. *Cell* 75, 463-476.

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J (2000). Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 (Pt 7), 1481-1494.

Gunther HS, Schmidt NO, Phillips HS, Kemming D, Kharbanda S, Soriano R, Modrusan Z, Meissner H, Westphal M, Lamszus K (2008). Glioblastoma-derived stem cell-enriched cultures form distinct subgroups according to molecular and phenotypic criteria. *Oncogene* 27, 2897-2909.

Gustmann C, Altmannsberger M, Osborn M, Griesser H, Feller AC (1991). Cytokeratin expression and vimentin content in large cell anaplastic lymphomas and other non-Hodgkin's lymphomas. *Am. J Pathol.* 138, 1413-1422.

Guvenc H, Pavlyukov MS, Joshi K, Kurt H, Banasavadi-Siddegowda YK, Mao P, Hong C, Yamada R, Kwon CH, Bhasin D, Chettiar S, Kitange G, Park IH, Sarkaria JN, Li C, Shakharonov MI, Nakano I (2013). Impairment of Glioma Stem Cell Survival and Growth by a Novel Inhibitor for Survivin-Ran Protein Complex. *Clin Cancer Res.*

Hagemann C, Anacker J, Gerngras S, Kuhnel S, Said HM, Patel R, Kammerer U, Vordermark D, Roosen K, Vince GH (2008). Expression analysis of the autosomal recessive primary microcephaly genes MCPH1 (microcephalin) and MCPH5 (ASPM, abnormal spindle-like, microcephaly associated) in human malignant gliomas. *Oncol Rep.* 20, 301-308.

He C, Qu X, Wan J, Rong R, Huang L, Cai C, Zhou K, Gu Y, Qian SY, Kang JX (2012). Inhibiting delta-6 desaturase activity suppresses tumor growth in mice. *PLoS ONE*. 7, e47567.

He J, Liu Y, Xie X, Zhu T, Soules M, Dimeco F, Vescovi AL, Fan X, Lubman DM (2010). Identification of cell surface glycoprotein markers for glioblastoma-derived stem-like cells using a lectin microarray and LC-MS/MS approach. *J Proteome Res* 9, 2565-2572.

Hendrix MJ, Seftor EA, Chu YW, Seftor RE, Nagle RB, McDaniel KM, Leong SP, Yohem KH, Leibovitz AM, Meyskens FL, Jr., . (1992). Coexpression of vimentin and keratins by human melanoma tumor cells: correlation with invasive and metastatic potential. *J Natl. Cancer Inst.* 84, 165-174.

Heni M, Hennenlotter J, Scharpf M, Lutz SZ, Schwentner C, Todenhof T, Schilling D, Kuhs U, Gerber V, Machicao F, Staiger H, Haring HU, Stenzl A (2012). Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer. *PLoS ONE*. 7, e50953.

Higgins J, Midgley C, Bergh AM, Bell SM, Askham JM, Roberts E, Binns RK, Sharif SM, Bennett C, Glover DM, Woods CG, Morrison EE, Bond J (2010). Human ASPM participates in spindle organisation, spindle orientation and cytokinesis. *BMC Cell Biol.* 11, 85.

Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N (2011). Ciliopathies. *N. Engl. J Med.* 364, 1533-1543.

Hirama T, Miller CW, Koeffler HP (1999). Translocon-associated protein alpha transcripts are induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and exhibit complex alternative polyadenylation. *FEBS Lett.* 455, 223-227.

Hirao K, Hata Y, Ide N, Takeuchi M, Irie M, Yao I, Deguchi M, Toyoda A, Sudhof TC, Takai Y (1998). A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *J Biol. Chem.* 273, 21105-21110.

Hirayama T, Yagi T (2006). The role and expression of the protocadherin-alpha clusters in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 336-342.

Hirokawa N, Noda Y (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiol Rev.* 88, 1089-1118.

Hjelmqvist L, Tuson M, Marfany G, Herrero E, Balcells S, Gonzalez-Duarte R (2002). ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins. *Genome Biol.* 3, RESEARCH0027.

Hlavac V, Brynichova V, Vaclavikova R, Ehrlichova M, Vrana D, Pecha V, Kozevnikovova R, Trnkova M, Gatek J, Kopperova D, Gut I, Soucek P (2013). The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast carcinoma. *Pharmacogenomics*. 14, 515-529.

Hlavata I, Mohelnikova-Duchonova B, Vaclavikova R, Liska V, Pitule P, Novak P, Bruha J, Vycital O, Holubec L, Treska V, Vodicka P, Soucek P (2012). The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* 27, 187-196.

Holden S, Raymond FL (2003). The human gene CXorf17 encodes a member of a novel family of putative transmembrane proteins: cDNA cloning and characterization of CXorf17 and its mouse ortholog orf34. *Gene* 318, 149-161.

Holtkamp N, Ziegenhagen N, Malzer E, Hartmann C, Giese A, von DA (2007). Characterization of the amplicon on chromosomal segment 4q12 in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 9, 291-297.

Hood FE, Royle SJ (2011). Pulling it together: The mitotic function of TACC3. *Bioarchitecture* 1, 105-109.

Hookham MB, O'Donovan HC, Church RH, Mercier-Zuber A, Luzi L, Curran SP, Carew RM, Drogueut A, Mezzano S, Schubert M, White MF, Crean JK, Brazil DP (2013). Insulin receptor substrate-2 is expressed in kidney epithelium and up-regulated in diabetic nephropathy. *FEBS J* 280, 3232-3243.

Horvath S, Zhang B, Carlson M, Lu KV, Zhu S, Felciano RM, Laurance MF, Zhao W, Qi S, Chen Z, Lee Y, Scheck AC, Liau LM, Wu H, Geschwind DH, Febbo PG, Komblum HI, Cloughesy TF, Nelson SF, Mischel PS (2006). Analysis of oncogenic signaling networks in glioblastoma identifies ASPM as a molecular target. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 17402-17407.

Hu C, Xiong J, Zhang L, Huang B, Zhang Q, Li Q, Yang M, Wu Y, Wu Q, Shen Q, Gao Q, Zhang K, Sun Z, Liu J, Jin Y, Tan J (2004). PEG10 activation by co-stimulation of CXCR5 and CCR7 essentially contributes to resistance to apoptosis in CD19+CD34+ B cells from patients with B cell lineage acute and chronic lymphocytic leukemia. *Cell Mol Immunol* 1, 280-294.

Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Huang CS, Huang CJ, Lai LC, Chuang EY (2013a). Concurrent gene signatures for han chinese breast cancers. *PLoS ONE* 8, e76421.

Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA (2013b). Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 339, 957-959.

Huang XP, Rong TH, Wu QL, Fu JH, Yang H, Zhao JM, Fang Y (2005). MCM4 expression in esophageal cancer from southern China and its clinical significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 131, 677-682.

Huxley C, Fried M (1990). The mouse rpL7a gene is typical of other ribosomal protein genes in it's 5' region but differs in being located in a tight cluster of CpG-rich islands. *Nucleic Acids Res* 18, 5353-5357.

Hwang ML, Lukens JR, Bullock TN (2007). Cognate memory CD4+ T cells generated with dendritic cell priming influence the expansion, trafficking, and differentiation of secondary CD8+ T cells and enhance tumor control. *J Immunol* 179, 5829-5838.

Hwang YS, Park KK, Cha JH, Kim J, Chung WY (2012). Role of insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein-3 in invadopodia formation and the growth of oral squamous cell carcinoma in athymic nude mice. *Head Neck* 34, 1329-1339.

Ideguchi H, Ueda A, Tanaka M, Yang J, Tsuji T, Ohno S, Hagiwara E, Aoki A, Ishigatsubo Y (2002). Structural and functional characterization of the USP11 deubiquitinating enzyme, which interacts with the RanGTP-associated protein RanBPM. *Biochem J* 367, 87-95.

Ikenberg K et al (2010). Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher Gleason scores. *BMC Cancer* 10, 341.

Ikuerowo SO, Kuczyk MA, Mengel M, van der Heyde E, Shittu OB, Vaske B, Jonas U, Machtens S, Serth J (2006). Alteration of subcellular and cellular expression patterns of cyclin B1 in renal cell carcinoma is significantly related to clinical progression and survival of patients. *Int. J Cancer* **119**, 867-874.

Ingle E, Hemmings BA (1994). Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J Cell Biochem* **56**, 436-443.

Ishida N, Kawakita M (2004). Molecular physiology and pathology of the nucleotide sugar transporter family (SLC35). *Pflugers Arch.* **447**, 768-775.

Ishii H, Baffa R, Numata SI, Murakumo Y, Rattan S, Inoue H, Mori M, Fidanza V, Alder H, Croce CM (1999). The FEZ1 gene at chromosome 8p22 encodes a leucine-zipper protein, and its expression is altered in multiple human tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **96**, 3928-3933.

Ishii H, Vecchione A, Murakumo Y, Baldassarre G, Numata S, Trapasso F, Alder H, Baffa R, Croce CM (2001). FEZ1/LZTS1 gene at 8p22 suppresses cancer cell growth and regulates mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**, 10374-10379.

Ishiuchi S (2009). [New roles of glutamate receptors in glias and gliomas]. *Brain Nerve* **61**, 753-764.

Ishiuchi S, Tsuzuki K, Yoshida Y, Yamada N, Hagimura N, Okado H, Miwa A, Kurihara H, Nakazato Y, Tamura M, Sasaki T, Ozawa S (2002). Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nat. Med* **8**, 971-978.

Ishwad CS, Ferrell RE, Davare J, Meloni AM, Sandberg AA, Surti U (1995). Molecular and cytogenetic analysis of chromosome 7 in uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes. Cancer* **14**, 51-55.

Ito K, Takahashi A, Morita M, Suzuki T, Yamamoto T (2011). The role of the CNOT1 subunit of the CCR4-NOT complex in mRNA deadenylation and cell viability. *Protein Cell* **2**, 755-763.

Jackson M, Song W, Liu MY, Jin L, Dykes-Hoberg M, Lin CI, Bowers WJ, Federoff HJ, Sternweis PC, Rothstein JD (2001). Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAT4 by two interacting proteins. *Nature* **410**, 89-93.

Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Smilko EE, Milam AH, Sheffield VC, Stone EM (2003). Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 1073-1078.

Jahr H, van DM, van Osch GJ, Weinans H, van Leeuwen JP (2005). Identification of acid-sensing ion channels in bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **337**, 349-354.

Jajoo S, Mukherjea D, Watabe K, Ramkumar V (2009). Adenosine A(3) receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia* **11**, 1132-1145.

Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* **34**, 27-29.

- Jeng YM, Wang TH, Lu SH, Yuan RH, Hsu HC (2009). Prognostic significance of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression in gastric adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* **96**, 66-73.
- Jiang JC, Kirchman PA, Zagulski M, Hunt J, Jazwinski SM (1998). Homologs of the yeast longevity gene LAG1 in *Caenorhabditis elegans* and human. *Genome Res.* **8**, 1259-1272.
- Jiang SX, Kameya T, Asamura H, Umezawa A, Sato Y, Shinada J, Kawakubo Y, Igarashi T, Nagai K, Okayasu I (2004). hASH1 expression is closely correlated with endocrine phenotype and differentiation extent in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod. Pathol.* **17**, 222-229.
- Jiang W, Ren L, Jin N (2007). HIV-1 DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with plasmid encoding IFN-alpha. *J Virol. Methods* **146**, 266-273.
- Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Q, Hsieh CC, Li C, Chen W, Duan HO, McDougal S, Wu CL (2006). Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* **7**, 556-564.
- Jin F, Zhao L, Zhao HY, Guo SG, Feng J, Jiang XB, Zhang SL, Wei YJ, Fu R, Zhao JS (2008). Comparison between cells and cancer stem-like cells isolated from glioblastoma and astrocytoma on expression of anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes. *Neuroscience* **154**, 541-550.
- Jin J, Kim JM, Hur YS, Cho WP, Lee KY, Ahn SI, Hong KC, Park IS (2012). Clinical significance of clusterin expression in pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg. Oncol.* **10**, 146.
- Jin KM, Lu M, Liu FF, Gu J, Du XJ, Xing BC (2013). N-WASP is highly expressed in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis. *Surgery* **153**, 518-525.
- Jin L, Seys AR, Zhang S, Erickson-Johnson MR, Roth CW, Evers BR, Oliveira AM, Lloyd RV (2010). Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. *Diagn. Mol. Pathol.* **19**, 63-69.
- Jogl G, Tong L (2003). Crystal structure of carnitine acetyltransferase and implications for the catalytic mechanism and fatty acid transport. *Cell* **112**, 113-122.
- Johnson MD, O'Connell MJ, Silberstein H, Korones D (2013). Differential Expression of Somatostatin Receptors, P44/42 MAPK, and mTOR Activation in Medulloblastomas and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*
- Jung CK, Jung JH, Park GS, Lee A, Kang CS, Lee KY (2006). Expression of transforming acidic coiled-coil containing protein 3 is a novel independent prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Pathol. Int* **56**, 503-509.
- Jung G, Ledbetter JA, Muller-Eberhard HJ (1987). Induction of cytotoxicity in resting human T lymphocytes bound to tumor cells by antibody heteroconjugates. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**, 4611-4615.
- Jung HM, Choi SJ, Kim JK (2009). Expression profiles of SV40-immortalization-associated genes upregulated in various human cancers. *J Cell Biochem.* **106**, 703-713.

Kabbarah O, Nogueira C, Feng B, Nazarian RM, Bosenberg M, Wu M, Scott KL, Kwong LN, Xiao Y, Cordon-Cardo C, Granter SR, Ramaswamy S, Golub T, Duncan LM, Wagner SN, Brennan C, Chin L (2010). Integrative genome comparison of primary and metastatic melanomas. *PLoS. ONE.* 5, e10770.

Kajiwara Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K (2003). Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer* 97, 1077-1083.

Kallenbach S, Khantane S, Carroll P, Gayet O, Alonso S, Henderson CE, Dudley K (2003). Changes in subcellular distribution of protocadherin gamma proteins accompany maturation of spinal neurons. *J Neurosci. Res.* 72, 549-556.

Kamalakaran S, Varadan V, Giercksky Russnes HE, Levy D, Kendall J, Janevski A, Riggs M, Banerjee N, Synnestvedt M, Schlichting E, Karesen R, Shama PK, Rotti H, Rao R, Rao L, Eric Tang MH, Satyamoorthy K, Lucito R, Wigler M, Dimitrova N, Naume B, Borresen-Dale AL, Hicks JB (2011). DNA methylation patterns in luminal breast cancers differ from non-luminal subtypes and can identify relapse risk independent of other clinical variables. *Mol. Oncol* 5, 77-92.

Kamnasaran D, Muir WJ, Ferguson-Smith MA, Cox DW (2003). Disruption of the neuronal PAS3 gene in a family affected with schizophrenia. *J Med. Genet.* 40, 325-332.

Kang GH, Lee S, Cho NY, Gandamihardja T, Long TI, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW (2008). DNA methylation profiles of gastric carcinoma characterized by quantitative DNA methylation analysis. *Lab Invest* 88, 161-170.

Kang Y, Massague J (2004). Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 118, 277-279.

Kastan MB, Schlaffer E, Russo JE, Colvin OM, Civin CI, Hilton J (1990). Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 75, 1947-1950.

Katoh Y, Katoh M (2005). Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. *Cancer Biol. Ther.* 4, 1050-1054.

Kaur J, Demokan S, Tripathi SC, Macha MA, Begum S, Califano JA, Ralhan R (2010). Promoter hypermethylation in Indian primary oral squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 127, 2367-2373.

Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S (2004). GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 127, 150-155.

Kee Y, Yoo JS, Hazuka CD, Peterson KE, Hsu SC, Scheller RH (1997). Subunit structure of the mammalian exocyst complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 94, 14438-14443.

Kennedy RC, Shearer MH, Watts AM, Bright RK (2003). CD4+ T lymphocytes play a critical role in antibody production and tumor immunity against simian virus 40 large tumor antigen. *Cancer Res.* 63, 1040-1045.

Kenzelmann-Broz D, Tucker RP, Leachman NT, Chiquet-Ehrismann R (2010). The expression of teneurin-4 in the avian embryo: potential roles in patterning of the limb and nervous system. *Int J Dev Biol* 54, 1509-1516.

Kettunen E, Anttila S, Seppanen JK, Karjalainen A, Edgren H, Lindstrom I, Salovaara R, Nissen AM, Salo J, Mattson K, Hollmen J, Knuutila S, Wikman H (2004). Differentially expressed genes in nonsmall cell lung cancer: expression profiling of cancer-related genes in squamous cell lung cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.* 149, 98-106.

Khalil BD, El-Sibai M (2012). Rho GTPases in primary brain tumor malignancy and invasion. *J Neurooncol.* 108, 333-339.

Kikuno R, Nagase T, Ishikawa K, Hirosawa M, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O (1999). Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res.* 6, 197-205.

Kim CH, Bak KH, Kim YS, Kim JM, Ko Y, Oh SJ, Kim KM, Hong EK (2000). Expression of tenascin-C in astrocytic tumors: its relevance to proliferation and angiogenesis. *Surg Neurol.* 54, 235-240.

Kim DH, Mohapatra G, Bollen A, Waldman FM, Feuerstein BG (1995). Chromosomal abnormalities in glioblastoma multiforme tumors and glioma cell lines detected by comparative genomic hybridization. *Int. J Cancer* 60, 812-819.

Kim EJ, Eom SJ, Hong JE, Lee JY, Choi MS, Park JH (2012a). Benzyl isothiocyanate inhibits basal and hepatocyte growth factor-stimulated migration of breast cancer cells. *Mol. Cell Biochem.* 359, 431-440.

Kim J, Reber HA, Hines OJ, Kazanjian KK, Tran A, Ye X, Amersi FF, Martinez SR, Dry SM, Bilchik AJ, Hoon DS (2006). The clinical significance of MAGEA3 expression in pancreatic cancer. *Int. J Cancer* 118, 2269-2275.

Kim KK, Park KS, Song SB, Kim KE (2010). Up regulation of GW112 Gene by NF kappaB promotes an antiapoptotic property in gastric cancer cells. *Mol. Carcinog.* 49, 259-270.

Kim N, Yoo JC, Han JY, Hwang EM, Kim YS, Jeong EY, Sun CH, Yi GS, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Park JY, Choi WS (2012b). Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through C-terminal coiled coil domain. *J Cell Physiol* 227, 1157-1167.

Kim TY, Bang YJ, Kim WS, Kang SH, Lee KU, Choe KJ, Kim NK (1997). Mutation of ras oncogene in gastric adenocarcinoma: association with histological phenotype. *Anticancer Res* 17, 1335-1339.

Kimchi ET, Posner MC, Park JO, Darga TE, Kocherginsky M, Garrison T, Hart J, Smith KD, Mezhir JJ, Weichselbaum RR, Khodarev NN (2005). Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation. *Cancer Res.* 65, 3146-3154.

Kimura J, Kudoh T, Miki Y, Yoshida K (2011). Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J Cancer* 128, 1524-1531.

Kinsey M, Smith R, Lessnick SL (2006). NR0B1 is required for the oncogenic phenotype mediated by EWS/FLI in Ewing's sarcoma. *Mol. Cancer Res.* 4, 851-859.

Klejnot M, Kozielski F (2012). Structural insights into human Kif7, a kinesin involved in Hedgehog signalling. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 68, 154-159.

Klekner A, Varga I, Bognar L, Hutoczki G, Kenyeres A, Toth J, Hanzely Z, Scholtz B (2010). [Extracellular matrix of cerebral tumors with different invasiveness]. *Ideggyogy. Sz* 63, 38-43.

Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF, Condie A, White A, Hawkins W, McGhee K, van BM, MacIntyre DJ, Starr JM, Deary II, Visscher PM, Porteous DJ, Cannon RE, St CD, Muir WJ, Blackwood DH (2009). A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Hum. Genet.* 85, 833-846.

Kobayashi A, Okuda H, Xing F, Pandey PR, Watabe M, Hirota S, Pai SK, Liu W, Fukuda K, Chambers C, Wilber A, Watabe K (2011). Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. *J Exp. Med.* 208, 2641-2655.

Kobayashi H, Omiya R, Ruiz M, Huarte E, Sarobe P, Lasarte JJ, Herraiz M, Sangro B, Prieto J, Borras-Cuesta F, Celis E (2002). Identification of an antigenic epitope for helper T lymphocytes from carcinoembryonic antigen. *Clin Cancer Res.* 8, 3219-3225.

Kobayashi K, Nishioka M, Kohno T, Nakamoto M, Maeshima A, Aoyagi K, Sasaki H, Takenoshita S, Sugimura H, Yokota J (2004). Identification of genes whose expression is upregulated in lung adenocarcinoma cells in comparison with type II alveolar cells and bronchiolar epithelial cells in vivo. *Oncogene* 23, 3089-3096.

Kohannim O, Hibar DP, Stein JL, Jahanshad N, Hua X, Rajagopalan P, Toga AW, Jack CR, Jr., Weiner MW, de Zubicaray GI, McMahon KL, Hansell NK, Martin NG, Wright MJ, Thompson PM (2012). Discovery and Replication of Gene Influences on Brain Structure Using LASSO Regression. *Front Neurosci.* 6, 115.

Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N (2012). Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS. ONE.* 7, e36836.

Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivistie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE (2003). Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J Hum. Genet.* 72, 1359-1369.

Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W (2004). Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 53, 235-240.

Kordes U, Cheng YC, Scotting PJ (2005). Sox group E gene expression distinguishes different types and maturational stages of glial cells in developing chick and mouse. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 157, 209-213.

Korn T, Magnus T, Jung S (2005). Autoantigen specific T cells inhibit glutamate uptake in astrocytes by decreasing expression of astrocytic glutamate transporter GLAST: a mechanism mediated by tumor necrosis factor-alpha. *FASEB J* 19, 1878-1880.

Kosari F, Parker AS, Kube DM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Vasmatzis G (2005). Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res.* 11, 5128-5139.

Kostenko S, Dumitriu G, Moens U (2012). Tumour promoting and suppressing roles of the atypical MAP kinase signalling pathway ERK3/4-MK5. *J Mol. Signal.* 7, 9.

Kovacs EM, Verma S, Ali RG, Ratheesh A, Hamilton NA, Akhmanova A, Yap AS (2011). N-WASP regulates the epithelial junctional actin cytoskeleton through a non-canonical post-nucleation pathway. *Nat Cell Biol.* 13, 934-943.

Kraker J (2009). Treatment of anti-Ma2/Ta paraneoplastic syndrome. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 11, 46-51.

Kramer RH, McDonald KA, Vu MP (1989). Human melanoma cells express a novel integrin receptor for laminin. *J Biol. Chem.* 264, 15642-15649.

Kramer RH, Vu M, Cheng YF, Ramos DM (1991a). Integrin expression in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 10, 49-59.

Kramer RH, Vu MP, Cheng YF, Ramos DM, Timpl R, Waleh N (1991b). Laminin-binding integrin alpha 7 beta 1: functional characterization and expression in normal and malignant melanocytes. *Cell Regul.* 2, 805-817.

Krepela E, Dankova P, Moravcikova E, Krepelova A, Prochazka J, Cermak J, Schutzner J, Zatloukal P, Benkova K (2009). Increased expression of inhibitor of apoptosis proteins, survivin and XIAP, in non-small cell lung carcinoma. *Int. J Oncol.* 35, 1449-1462.

Krieg AM (2006). Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 471-484.

Kroes RA, Jastrow A, McLone MG, Yamamoto H, Colley P, Kersey DS, Yong VW, Mkrdichian E, Cerullo L, Leestma J, Moskal JR (2000). The identification of novel therapeutic targets for the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Lett.* 156, 191-198.

Kunisada M, Yogiati F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C (2011). Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and Reactive Oxygen Species-Induced Skin Tumorigenesis. *Am J Pathol.* 179, 3056-3065.

Kurimoto F, Gemma A, Hosoya Y, Seike M, Takenaka K, Uematsu K, Yoshimura A, Shibuya M, Kudoh S (2001). Unchanged frequency of loss of heterozygosity and size of the deleted region at 8p21-23 during metastasis of lung cancer. *Int. J Mol. Med.* 8, 89-93.

Kwak DH, Jin JW, Ryu JS, Ko K, Lee SD, Lee JW, Kim JS, Jung KY, Ko K, Ma JY, Hwang KA, Chang KT, Choo YK (2011). Regulatory roles of ganglioside GQ1b in neuronal cell differentiation of mouse embryonic stem cells. *BMB. Rep.* 44, 799-804.

Kwak JM, Min BW, Lee JH, Choi JS, Lee SI, Park SS, Kim J, Um JW, Kim SH, Moon HY (2007). The prognostic significance of E-cadherin and liver intestine-cadherin expression in colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 50, 1873-1880.

Lamers F, van dP, I, Schild L, Ebus ME, Koster J, Hansen BR, Koch T, Versteeg R, Caron HN, Molenaar JJ (2011). Knockdown of survivin (BIRC5) causes apoptosis in neuroblastoma via mitotic catastrophe. *Endocr. Relat Cancer* 18, 657-668.

Lane J, Mansel RE, Jiang WG (2003). Expression of human delta-6-desaturase is associated with aggressiveness of human breast cancer. *Int. J Mol. Med.* 12, 253-257.

Langley RR, Fan D, Guo L, Zhang C, Lin Q, Brantley EC, McCarty JH, Fidler IJ (2009). Generation of an immortalized astrocyte cell line from H-2Kb-tsA58 mice to study the role of astrocytes in brain metastasis. *Int. J. Oncol.* 35, 665-672.

Laumonnier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, Raynaud M, Ronce N, Lemonnier E, Calvas P, Laudier B, Chelly J, Fryns JP, Ropers HH, Hamel BC, Andres C, Barthelemy C, Moraine C, Briault S (2004). X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum. Genet.* 74, 552-557.

Lavedan C, Licamele L, Volpi S, Hamilton J, Heaton C, Mack K, Lannan R, Thompson A, Wolfgang CD, Polymeropoulos MH (2009). Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. *Mol. Psychiatry* 14, 804-819.

Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, Picker J (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur. J Hum. Genet.* 16, 614-618.

Lazarini M, Traina F, Machado-Neto JA, Barcellos KS, Moreira YB, Brandao MM, Verjovski-Almeida S, Ridley AJ, Saad ST (2013). ARHGAP21 is a RhoGAP for RhoA and RhoC with a role in proliferation and migration of prostate adenocarcinoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1832, 365-374.

Lee SY, Kim JW, Jeong MH, An JH, Jang SM, Song KH, Choi KH (2008a). Microtubule-associated protein 1B light chain (MAP1B-LC1) negatively regulates the activity of tumor suppressor p53 in neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 582, 2826-2832.

Lee WR, Pan TL, Wang PW, Zhuo RZ, Huang CM, Fang JY (2008b). Erbium:YAG laser enhances transdermal peptide delivery and skin vaccination. *J Control Release* 128, 200-208.

Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Radmark O, Kim S, Kim VN (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 425, 415-419.

Leja J, Essaghir A, Essand M, Wester K, Oberg K, Totterman TH, Lloyd R, Vasmatzis G, Demoulin JB, Giandomenico V (2009). Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Mod. Pathol.* 22, 261-272.

Leung E, Lim SP, Berg R, Yang Y, Ni J, Wang SX, Krissansen GW (1998). A novel extracellular domain variant of the human integrin alpha 7 subunit generated by alternative intron splicing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 243, 317-325.

Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev. Neurosci.* 6, 312-324.

Li A, Walling J, Ahn S, Kotliarov Y, Su Q, Quezado M, Oberholtzer JC, Park J, Zenklusen JC, Fine HA (2009). Unsupervised analysis of transcriptomic profiles reveals six glioma subtypes. *Cancer Res* 69, 2091-2099.

Li C, Zota V, Woda BA, Rock KL, Fraire AE, Jiang Z, Lu D, Xu B, Dresser K, Lutman CV, Fischer AH (2007). Expression of a novel oncofetal mRNA-binding protein IMP3 in endometrial carcinomas: diagnostic significance and clinicopathologic correlations. *Mod. Pathol.* 20, 1263-1268.

Li H, Liu S, Zhu X, Yang S, Xiang J, Chen H (2010). Clusterin immunoexpression and its clinical significance in patients with non-small cell lung cancer. *Lung* 188, 423-431.

Li HG, Han JJ, Huang ZQ, Wang L, Chen WL, Shen XM (2011a). IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of tongue squamous cell carcinoma. *J Craniofac. Surg.* 22, 2022-2025.

Li J, Neumann I, Volkmer I, Staege MS (2011b). Down-regulation of achaete-scute complex homolog 1 (ASCL1) in neuroblastoma cells induces up-regulation of insulin-like growth factor 2 (IGF2). *Mol. Biol. Rep.* 38, 1515-1521.

Li JQ, Kubo A, Wu F, Usuki H, Fujita J, Bandoh S, Masaki T, Saoo K, Takeuchi H, Kobayashi S, Imaida K, Maeta H, Ishida T, Kuriyama S (2003). Cyclin B1, unlike cyclin G1, increases significantly during colorectal carcinogenesis and during later metastasis to lymph nodes. *Int. J Oncol* 22, 1101-1110.

Li M, Chen D, Shiloh A, Luo J, Nikolaev AY, Qin J, Gu W (2002). Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization. *Nature* 416, 648-653.

Li WQ, Hu N, Hyland PL, Gao Y, Wang ZM, Yu K, Su H, Wang CY, Wang LM, Chanock SJ, Burdett L, Ding T, Qiao YL, Fan JH, Wang Y, Xu Y, Shi JX, Gu F, Wheeler W, Xiong XQ, Giffen C, Tucker MA, Dawsey SM, Freedman ND, Abnet CC, Goldstein AM, Taylor PR (2013a). Genetic variants in DNA repair pathway genes and risk of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma in a Chinese population. *Carcinogenesis*.

Li X, Li Z, Li N, Qi J, Fan K, Yin P, Zhao C, Liu Y, Yao W, Cai X, Wang L, Zha X (2013b). MAGI2 enhances the sensitivity of BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cells to staurosporine-induced apoptosis by increasing PTEN stability. *Int. J Mol. Med.*

Li Y, Fan S, Koo J, Yue P, Chen ZG, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Khuri FR, Sun SY (2012a). Elevated expression of eukaryotic translation initiation factor 4E is associated with proliferation, invasion and acquired resistance to erlotinib in lung cancer. *Cancer Biol. Ther.* 13, 272-280.

Li ZJ, Nieuwenhuis E, Nien W, Zhang X, Zhang J, Puvilindran V, Wainwright BJ, Kim PC, Hui CC (2012b). Kif7 regulates Gli2 through Sufu-dependent and -independent functions during skin development and tumorigenesis. *Development* 139, 4152-4161.

Liang Y, Diehn M, Watson N, Bollen AW, Aldape KD, Nicholas MK, Lamborn KR, Berger MS, Botstein D, Brown PO, Israel MA (2005). Gene expression profiling reveals molecularly

and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **102**, 5814-5819.

Liao B, Hu Y, Brewer G (2011). RNA-binding protein insulin-like growth factor mRNA-binding protein 3 (IMP-3) promotes cell survival via insulin-like growth factor II signaling after ionizing radiation. *J Biol. Chem.* **286**, 31145-31152.

Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G (2005). The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol. Chem.* **280**, 18517-18524.

Lignitto L, Arcella A, Sepe M, Rinaldi L, Delle DR, Gallo A, Stefan E, Bachmann VA, Oliva MA, Tiziana SC, L'Abbate A, Brunetti A, Gargiulo S, Gramanzini M, Insabato L, Garbi C, Gottesman ME, Feliciello A (2013). Proteolysis of MOB1 by the ubiquitin ligase praja2 attenuates Hippo signalling and supports glioblastoma growth. *Nat Commun.* **4**, 1822.

Ligon KL, Huillard E, Mehta S, Kesari S, Liu H, Alberta JA, Bachoo RM, Kane M, Louis DN, Depinho RA, Anderson DJ, Stiles CD, Rowitch DH (2007). Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma. *Neuron* **53**, 503-517.

Lin C, Meng S, Zhu T, Wang X (2010a). PDCD10/CCM3 acts downstream of {gamma}-protocadherins to regulate neuronal survival. *J Biol. Chem.* **285**, 41675-41685.

Lin L, Zhang J, Wang Y, Zheng L, Lin Z, Cai Y (2013). [Expression of insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 expression and analysis of prognosis in the patients with lung squamous cell carcinoma]. *Xi. Bao. Yu Fen. Zi. Mian. Yi. Xue. Za Zhi.* **29**, 694-697.

Lin SY, Pan HW, Liu SH, Jeng YM, Hu FC, Peng SY, Lai PL, Hsu HC (2008). ASPM is a novel marker for vascular invasion, early recurrence, and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **14**, 4814-4820.

Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA (2010b). Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc. Health Risk Manag.* **6**, 73-85.

Liu J, Yue P, Artym VV, Mueller SC, Guo W (2009). The role of the exocyst in matrix metalloproteinase secretion and actin dynamics during tumor cell invadopodia formation. *Mol. Biol. Cell* **20**, 3763-3771.

Liu RZ, Graham K, Glubrecht DD, Lai R, Mackey JR, Godbout R (2012a). A fatty acid-binding protein 7/RXR β pathway enhances survival and proliferation in triple-negative breast cancer. *J Pathol.* **228**, 310-321.

Liu X, Chen N, Wang X, He Y, Chen X, Huang Y, Yin W, Zhou Q (2006). Apoptosis and proliferation markers in diffusely infiltrating astrocytomas: profiling of 17 molecules. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* **65**, 905-913.

Liu Y, Li Q, Zhu L (2012b). Expression of the hepatocyte growth factor and c-Met in colon cancer: correlation with clinicopathological features and overall survival. *Tumori* **98**, 105-112.

- Lo ML, Staibano S, Pannone G, Mignogna MD, Mariggio A, Salvatore G, Chieffi P, Tramontano D, De RG, Altieri DC (2001). Expression of the apoptosis inhibitor survivin in aggressive squamous cell carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.* **70**, 249-254.
- Lobas MA, Helsper L, Vernon CG, Schreiner D, Zhang Y, Holtzman MJ, Thedens DR, Weiner JA (2012). Molecular heterogeneity in the choroid plexus epithelium: the 22-member gamma-protocadherin family is differentially expressed, apically localized, and implicated in CSF regulation. *J Neurochem.* **120**, 913-927.
- Losada A, Hirano T (2005). Dynamic molecular linkers of the genome: the first decade of SMC proteins. *Genes Dev.* **19**, 1269-1287.
- Lossie AC, Nakamura H, Thomas SE, Justice MJ (2005). Mutation of l7Rn3 shows that Odz4 is required for mouse gastrulation. *Genetics* **169**, 285-299.
- Loyo M, Brait M, Kim MS, Ostrow KL, Jie CC, Chuang AY, Califano JA, Liegeois NJ, Begum S, Westra WH, Hoque MO, Tao Q, Sidransky D (2011). A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer* **128**, 1393-1403.
- Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda BA, Liu Q, Dresser K, Mercurio AM, Rock KL, Jiang Z (2011). IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am. J Surg. Pathol.* **35**, 1638-1645.
- Lu KV, Jong KA, Kim GY, Singh J, Dia EQ, Yoshimoto K, Wang MY, Cloughesy TF, Nelson SF, Mischel PS (2005). Differential induction of glioblastoma migration and growth by two forms of pleiotrophin. *J Biol Chem.* **280**, 26953-26964.
- Lu QR, Park JK, Noll E, Chan JA, Alberta J, Yuk D, Alzamora MG, Louis DN, Stiles CD, Rowitch DH, Black PM (2001). Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human glial brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**, 10851-10856.
- Lu QR, Yuk D, Alberta JA, Zhu Z, Pawlitzky I, Chan J, McMahon AP, Stiles CD, Rowitch DH (2000). Sonic hedgehog-regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron* **25**, 317-329.
- Lu Y, Lemon W, Liu PY, Yi Y, Morrison C, Yang P, Sun Z, Szoke J, Gerald WL, Watson M, Govindan R, You M (2006). A gene expression signature predicts survival of patients with stage I non-small cell lung cancer. *PLoS. Med.* **3**, e467.
- Luksch H, Uckermann O, Stepulak A, Hendruschka S, Marzahn J, Bastian S, Staufen C, Temme A, Ikonomidou C (2011). Silencing of selected glutamate receptor subunits modulates cancer growth. *Anticancer Res.* **31**, 3181-3192.
- Mackie EJ, Halfter W, Liverani D (1988). Induction of tenascin in healing wounds. *J Cell Biol.* **107**, 2757-2767.
- Mahlamaki EH, Barlund M, Tanner M, Gorunova L, Hoglund M, Karhu R, Kallioniemi A (2002). Frequent amplification of 8q24, 11q, 17q, and 20q-specific genes in pancreatic cancer. *Genes Chromosomes Cancer* **35**, 353-358.
- Malagon MM, Cruz-Garcia D, Diaz-Ruiz A, Peinado JR, Pulido MR, Araujo J, Garcia-Navarro S, Gracia-Navarro F, Castano JP, Vazquez-Martinez R (2009). Identification of novel

genes involved in the plasticity of pituitary melanotropes in amphibians. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1163, 233-240.

Mao X, Boyd LK, Yanez-Munoz RJ, Chaplin T, Xue L, Lin D, Shan L, Berney DM, Young BD, Lu YJ (2011). Chromosome rearrangement associated inactivation of tumour suppressor genes in prostate cancer. *Am. J Cancer Res.* 1, 604-617.

Marchand M, Van BN, Weynants P, Brichard V, Dreno B, Tessier MH, Rankin E, Parmiani G, Arienti F, Humblet Y, Bourlond A, Vanwijck R, Lienard D, Beauduin M, Dietrich PY, Russo V, Kerger J, Masucci G, Jager E, De GJ, Atzpodien J, Brasseur F, Coulie PG, van der BP, Boon T (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int. J. Cancer* 80, 219-230.

Marchand M, Weynants P, Rankin E, Arienti F, Belli F, Parmiani G, Cascinelli N, Bourlond A, Vanwijck R, Humblet Y, . (1995). Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int. J. Cancer* 63, 883-885.

Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM (2009). Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun. Signal.* 7, 14.

Marei HE, Ahmed AE, Michetti F, Pescatori M, Pallini R, Casalbore P, Cenciarelli C, Elhadidy M (2012). Gene expression profile of adult human olfactory bulb and embryonic neural stem cell suggests distinct signaling pathways and epigenetic control. *PLoS ONE*. 7, e33542.

Marie SK, Okamoto OK, Uno M, Hasegawa AP, Oba-Shinjo SM, Cohen T, Camargo AA, Kosoy A, Carlotti CG, Jr., Toledo S, Moreira-Filho CA, Zago MA, Simpson AJ, Caballero OL (2008). Maternal embryonic leucine zipper kinase transcript abundance correlates with malignancy grade in human astrocytomas. *Int J Cancer* 122, 807-815.

Marie Y, Sanson M, Mokhtari K, Leuraud P, Kujas M, Delattre JY, Poirier J, Zalc B, Hoang-Xuan K (2001). OLIG2 as a specific marker of oligodendroglial tumour cells. *Lancet* 358, 298-300.

Marquardt A, Stohr H, White K, Weber BH (2000). cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. *Genomics* 66, 175-183.

Martineau Y, Azar R, Muller D, Lasfargues C, El KS, Anesia R, Pelletier J, Bousquet C, Pyronnet S (2013). Pancreatic tumours escape from translational control through 4E-BP1 loss. *Oncogene*.

Marzo AL, Kinnear BF, Lake RA, Frelinger JJ, Collins EJ, Robinson BW, Scott B (2000). Tumor-specific CD4+ T cells have a major "post-licensing" role in CTL mediated anti-tumor immunity. *J Immunol.* 165, 6047-6055.

Masuda H, Fukabori Y, Nakano K, Shimizu N, Yamanaka H (2004). Expression of bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) in human prostate. *Prostate* 59, 101-106.

Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, Rossi JE, Thiessen B, Dropcho EJ, Dalmau J (2007). Orchietomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* 68, 900-905.

Mattera L, Escaffit F, Pillaire MJ, Selves J, Tyteca S, Hoffmann JS, Gourraud PA, Chevillard-Briet M, Cazaux C, Trouche D (2009). The p400/Tip60 ratio is critical for colorectal cancer cell proliferation through DNA damage response pathways. *Oncogene* 28, 1506-1517.

McCarthy PL, Mercer FC, Savicky MW, Carter BA, Paterno GD, Gillespie LL (2008). Changes in subcellular localisation of MI-ER1 alpha, a novel oestrogen receptor-alpha interacting protein, is associated with breast cancer progression. *Br. J Cancer* 99, 639-646.

McInroy L, Maatta A (2007). Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 360, 109-114.

McManus KJ, Barrett IJ, Nouhi Y, Hieter P (2009). Specific synthetic lethal killing of RAD54B-deficient human colorectal cancer cells by FEN1 silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 106, 3276-3281.

McMillan DR, Kayes-Wandover KM, Richardson JA, White PC (2002). Very large G protein-coupled receptor-1, the largest known cell surface protein, is highly expressed in the developing central nervous system. *J Biol. Chem.* 277, 785-792.

Megumi K, Ishigami S, Uchikado Y, Kita Y, Okumura H, Matsumoto M, Uenosono Y, Arigami T, Kijima Y, Kitazono M, Shinchi H, Ueno S, Natsugoe S (2012). Clinicopathological significance of BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg. Oncol.* 19, 2066-2071.

Mehrle A, Rosenfelder H, Schupp I, del VC, Arlt D, Hahne F, Bechtel S, Simpson J, Hofmann O, Hide W, Glatting KH, Huber W, Pepperkok R, Poustka A, Wiemann S (2006). The LIFEdb database in 2006. *Nucleic Acids Res.* 34, D415-D418.

Mellai M, Caldera V, Patrucco A, Annovazzi L, Schiffer D (2008). Survivin expression in glioblastomas correlates with proliferation, but not with apoptosis. *Anticancer Res.* 28, 109-118.

Melrose J, Numata Y, Ghosh P (1996). Biotinylated hyaluronan: a versatile and highly sensitive probe capable of detecting nanogram levels of hyaluronan binding proteins (hyaladherins) on electroblots by a novel affinity detection procedure. *Electrophoresis* 17, 205-212.

Mendez MG, Kojima S, Goldman RD (2010). Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J* 24, 1838-1851.

Mendiola M, Carrillo J, Garcia E, Lalli E, Hernandez T, de AE, Tirode F, Delattre O, Garcia-Miguel P, Lopez-Barea F, Pestana A, Alonso J (2006). The orphan nuclear receptor DAX1 is up-regulated by the EWS/FLI1 oncoprotein and is highly expressed in Ewing tumors. *Int. J. Cancer* 118, 1381-1389.

Merighi S, Mirandola P, Varani K, Gessi S, Leung E, Baraldi PG, Tabrizi MA, Borea PA (2003). A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy. *Pharmacol. Ther.* 100, 31-48.

Merritt WM, et al. (2008). Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N. Engl. J Med.* 359, 2641-2650.

Meunier L, Puijfe ML, Le PC, Filali-Mouhim A, Chevrette M, Tonin PN, Provencher DM, Mes-Masson AM (2010). Effect of ovarian cancer ascites on cell migration and gene expression in an epithelial ovarian cancer in vitro model. *Transl. Oncol.* 3, 230-238.

Meyer-Puttlitz B, Junker E, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. II. Immunocytochemical localization of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* 366, 44-54.

Midorikawa Y, Tsutsumi S, Taniguchi H, Ishii M, Kobune Y, Kodama T, Makuuchi M, Aburatani H (2002). Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling analysis. *Jpn. J Cancer Res.* 93, 636-643.

Miki M, Ball DW, Linnoila RI (2012). Insights into the achaete-scute homolog-1 gene (hASH1) in normal and neoplastic human lung. *Lung Cancer* 75, 58-65.

Milev P, Friedlander DR, Sakurai T, Karthikeyan L, Flad M, Margolis RK, Grumet M, Margolis RU (1994). Interactions of the chondroitin sulfate proteoglycan phosphacan, the extracellular domain of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, with neurons, glia, and neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 127, 1703-1715.

Milkereit P, Strauss D, Bassler J, Gadal O, Kuhn H, Schutz S, Gas N, Lechner J, Hurt E, Tschochner H (2003). A Noc complex specifically involved in the formation and nuclear export of ribosomal 40 S subunits. *J Biol. Chem.* 278, 4072-4081.

Min J, Mesika A, Sivaguru M, Van Veldhoven PP, Alexander H, Futerman AH, Alexander S (2007). (Dihydro)ceramide synthase 1 regulated sensitivity to cisplatin is associated with the activation of p38 mitogen-activated protein kinase and is abrogated by sphingosine kinase 1. *Mol. Cancer Res.* 5, 801-812.

Minde DP, Anvarian Z, Rudiger SG, Maurice MM (2011). Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? *Mol. Cancer* 10, 101.

Mita R, Coles JE, Glubrecht DD, Sung R, Sun X, Godbout R (2007). B-FABP-expressing radial glial cells: the malignant glioma cell of origin? *Neoplasia* 9, 734-744.

Miyamoto K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Asahara T, Sugimura T, Ushijima T (2005). Identification of 20 genes aberrantly methylated in human breast cancers. *Int. J. Cancer* 116, 407-414.

Mobius W, Patzig J, Nave KA, Werner HB (2008). Phylogeny of proteolipid proteins: divergence, constraints, and the evolution of novel functions in myelination and neuroprotection. *Neuron Glia Biol.* 4, 111-127.

Mohamed A, Gonzalez RS, Lawson D, Wang J, Cohen C (2012). SOX10 Expression in Malignant Melanoma, Carcinoma, and Normal Tissues. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*

Morales G, Hubert M, Brummendorf T, Treubert U, Tarnok A, Schwarz U, Rathjen FG (1993). Induction of axonal growth by heterophilic interactions between the cell surface recognition proteins F11 and Nr-CAM/Bravo. *Neuron* 11, 1113-1122.

Moreira F, Kiehl TR, So K, Ajeawung NF, Honculada C, Gould P, Pieper RO, Kamnasaran D (2011). NPAS3 demonstrates features of a tumor suppressive role in driving the progression of Astrocytomas. *Am. J Pathol.* 179, 462-476.

Morello S, Petrella A, Festa M, Popolo A, Monaco M, Vuttariello E, Chiappetta G, Parente L, Pinto A (2008). Cl-IB-MECA inhibits human thyroid cancer cell proliferation independently of A3 adenosine receptor activation. *Cancer Biol. Ther.* 7, 278-284.

Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Topalian SL, Kammula US, Restifo NP, Zheng Z, Nahvi A, de Vries CR, Rogers-Freezer LJ, Mavroukakis SA, Rosenberg SA (2006). Cancer Regression in Patients After Transfer of Genetically Engineered Lymphocytes. *Science*.

Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL (1997). HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. *Transplantation* 64, 1017-1027.

Morishita H, Yagi T (2007). Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 584-592.

Mortara L, Castellani P, Meazza R, Tosi G, De Lerma BA, Procopio FA, Comes A, Zardi L, Ferrini S, Accolla RS (2006). CIITA-induced MHC class II expression in mammary adenocarcinoma leads to a Th1 polarization of the tumor microenvironment, tumor rejection, and specific antitumor memory. *Clin Cancer Res.* 12, 3435-3443.

Mosavi LK, Cammett TJ, Desrosiers DC, Peng ZY (2004). The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Sci.* 13, 1435-1448.

Motoyama K, Tanaka F, Kosaka Y, Mimori K, Uetake H, Inoue H, Sugihara K, Mori M (2008). Clinical significance of BMP7 in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15, 1530-1537.

Mu J, Roach PJ (1998). Characterization of human glycogenin-2, a self-glucosylating initiator of liver glycogen metabolism. *J Biol. Chem.* 273, 34850-34856.

Mueller LN, Rinner O, Schmidt A, Letarte S, Bodenmiller B, Brusniak MY, Vitek O, Aebersold R, Muller M (2007). SuperHirn - a novel tool for high resolution LC-MS-based peptide/protein profiling. *Proteomics* 7, 3470-3480.

Muir K, Hazim A, He Y, Peyressatre M, Kim DY, Song X, Beretta L (2013). Proteomic and Lipidomic Signatures of Lipid Metabolism in NASH-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* 73, 4722-4731.

Mulholland PJ, Fiegler H, Mazzanti C, Gorman P, Sasieni P, Adams J, Jones TA, Babbage JW, Vatcheva R, Ichimura K, East P, Poulikas C, Collins VP, Carter NP, Tomlinson IP, Sheer D (2006). Genomic profiling identifies discrete deletions associated with translocations in glioblastoma multiforme. *Cell Cycle* 5, 783-791.

Muller S, Kunkel P, Lamszus K, Ulbricht U, Lorente GA, Nelson AM, von SD, Chin DJ, Lohr SC, Westphal M, Melcher T (2003). A role for receptor tyrosine phosphatase zeta in glioma cell migration. *Oncogene* 22, 6661-6668.

Murray-Stewart T, Wang Y, Devereux W, Casero RA, Jr. (2002). Cloning and characterization of multiple human polyamine oxidase splice variants that code for isoenzymes with different biochemical characteristics. *Biochem. J.* 368, 673-677.

Musacchio A, Gibson T, Rice P, Thompson J, Saraste M (1993). The PH domain: a common piece in the structural patchwork of signalling proteins. *Trends Biochem. Sci.* 18, 343-348.

Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Carmi R, Iannaccone A, Jacobson SG, Weleber RG, Wright AF, Riise R, Hennekam RC, Luleci G, Berker-Karauzum S, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC (2003). Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am. J. Hum. Genet.* 72, 429-437.

Myung PS, Takeo M, Ito M, Atit RP (2013). Epithelial Wnt ligand secretion is required for adult hair follicle growth and regeneration. *J Invest Dermatol.* 133, 31-41.

Na YR, Seok SH, Kim DJ, Han JH, Kim TH, Jung H, Lee BH, Park JH (2009). Bone morphogenetic protein 7 induces mesenchymal-to-epithelial transition in melanoma cells, leading to inhibition of metastasis. *Cancer Sci.* 100, 2218-2225.

Nagai M, Ichimiya S, Ozaki T, Seki N, Mihara M, Furuta S, Ohira M, Tomioka N, Nomura N, Sakiyama S, Kubo O, Takakura K, Hori T, Nakagawara A (2000). Identification of the full-length KIAA0591 gene encoding a novel kinesin-related protein which is mapped to the neuroblastoma suppressor gene locus at 1p36.2. *Int. J. Oncol.* 16, 907-916.

Nakada Y, Hunsaker TL, Henke RM, Johnson JE (2004). Distinct domains within Mash1 and Math1 are required for function in neuronal differentiation versus neuronal cell-type specification. *Development* 131, 1319-1330.

Nakamura Y, Suzuki T, Arai Y, Sasano H (2009). Nuclear receptor DAX1 in human prostate cancer: a novel independent biological modulator. *Endocr. J.* 56, 39-44.

Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, Aoki T, Maki T, Kikuchi M, Migita T, Ohto T, Yokouchi Y, Tanaka R, Hasegawa M, Matsui A, Hamaguchi H, Arinami T (2000). Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum. Mol. Genet.* 9, 87-91.

Nakayama M, Miyake T, Gahara Y, Ohara O, Kitamura T (1995). A novel RING-H2 motif protein downregulated by axotomy: its characteristic localization at the postsynaptic density of axosomatic synapse. *J Neurosci.* 15, 5238-5248.

Nara Y, Kato Y, Torii Y, Tsuji Y, Nakagaki S, Goto S, Isobe H, Nakashima N, Takeuchi J (1997). Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human breast tumours with special reference to PG-M/versican. *Histochem. J.* 29, 21-30.

Nasr Z, Robert F, Porco JA, Jr., Muller WJ, Pelletier J (2013). eIF4F suppression in breast cancer affects maintenance and progression. *Oncogene* 32, 861-871.

Need AC, Keefe RS, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, Goldstein DB (2009). Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 17, 946-957.

Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D (1998). Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* 4, 328-332.

Niakan KK, McCabe ER (2005). DAX1 origin, function, and novel role. *Mol. Genet. Metab.* 86, 70-83.

Nibbe RK, Markowitz S, Myeroff L, Ewing R, Chance MR (2009). Discovery and scoring of protein interaction subnetworks discriminative of late stage human colon cancer. *Mol. Cell Proteomics.* 8, 827-845.

Nichols AC, Chan-Seng-Yue M, Yoo J, Xu W, Dhaliwal S, Basmaji J, Szeto CC, Dowthwaite S, Todorovic B, Starmans MH, Lambin P, Palma DA, Fung K, Franklin JH, Wehrli B, Kwan K, Koropatnick J, Mymryk JS, Boutros P, Barrett JW (2012). A Pilot Study Comparing HPV-Positive and HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinomas by Whole Exome Sequencing. *ISRN Oncol.* 2012, 809370.

Nigg EA, Raff JW (2009). Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *Cell* 139, 663-678.

Nikkila H, McMillan DR, Nunez BS, Pascoe L, Curnow KM, White PC (2000). Sequence similarities between a novel putative G protein-coupled receptor and Na⁺/Ca²⁺ exchangers define a cation binding domain. *Mol. Endocrinol.* 14, 1351-1364.

Nishioka M, Kohno T, Takahashi M, Niki T, Yamada T, Sone S, Yokota J (2000). Identification of a 428-kb homozygously deleted region disrupting the SEZ6L gene at 22q12.1 in a lung cancer cell line. *Oncogene* 19, 6251-6260.

Niu Z, Li X, Hu B, Li R, Wang L, Wu L, Wang X (2012). Small interfering RNA targeted to secretory clusterin blocks tumor growth, motility, and invasion in breast cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 44, 991-998.

Novak P, Jensen T, Oshiro MM, Watts GS, Kim CJ, Futscher BW (2008). Agglomerative epigenetic aberrations are a common event in human breast cancer. *Cancer Res.* 68, 8616-8625.

Nurmi EL, Dowd M, Tadevosyan-Leyfer O, Haines JL, Folstein SE, Sutcliffe JS (2003). Exploratory subsetting of autism families based on savant skills improves evidence of genetic linkage to 15q11-q13. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 42, 856-863.

Nwankwo JO, Spector AA, Domann FE (2003). A nucleotide insertion in the transcriptional regulatory region of FADS2 gives rise to human fatty acid delta-6-desaturase deficiency. *J Lipid Res.* 44, 2311-2319.

Oda T, Tian T, Inoue M, Ikeda J, Qiu Y, Okumura M, Aozasa K, Morii E (2009). Tumorigenic role of orphan nuclear receptor NR0B1 in lung adenocarcinoma. *Am. J Pathol.* 175, 1235-1245.

Ohira M, et al. (2000). Identification and characterization of a 500-kb homozygously deleted region at 1p36.2-p36.3 in a neuroblastoma cell line. *Oncogene* 19, 4302-4307.

Ohmae S, Takemoto-Kimura S, Okamura M, Adachi-Morishima A, Nonaka M, Fuse T, Kida S, Tanji M, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S, Okuno H, Bito H (2006). Molecular

identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases I/IV. *J Biol. Chem.* 281, 20427-20439.

Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima AM, Akazawa C, Watabe Y, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, Tsuda H (2013). SOX10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: a clue to the histogenesis for tumor diagnosis. *Mod. Pathol.* 26, 1041-1050.

Okada K, Fujiwara Y, Nakamura Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, Doki Y (2012). Oncofetal protein, IMP-3, a potential marker for prediction of postoperative peritoneal dissemination in gastric adenocarcinoma. *J Surg. Oncol.* 105, 780-785.

Olsen ML, Sontheimer H (2008). Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem.* 107, 589-601.

Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Horio Y, Takahashi T (2005). ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. *Cancer Res.* 65, 10680-10685.

Ostrow KL, Park HL, Hoque MO, Kim MS, Liu J, Argani P, Westra W, Van CW, Sidransky D (2009). Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced genes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 15, 1184-1191.

Otey CA, Pavalko FM, Burridge K (1990). An interaction between alpha-actinin and the beta 1 integrin subunit in vitro. *J Cell Biol.* 111, 721-729.

Ou XM, Chen K, Shih JC (2006). Monoamine oxidase A and repressor R1 are involved in apoptotic signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103, 10923-10928.

Ozerdem U (2006). Targeting of pericytes diminishes neovascularization and lymphangiogenesis in prostate cancer. *Prostate* 66, 294-304.

Panico F, Casali C, Rossi G, Rizzi F, Morandi U, Bettuzzi S, Davalli P, Corbetta L, Storelli ES, Corti A, Fabbri LM, Astancolle S, Luppi F (2013). Prognostic role of clusterin in resected adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer* 79, 294-299.

Pannuti A, Lanfrancone L, Pascucci A, Pelicci PG, La MG, Lania L (1988). Isolation of cDNAs encoding finger proteins and measurement of the corresponding mRNA levels during myeloid terminal differentiation. *Nucleic Acids Res.* 16, 4227-4237.

Papachristou DJ, Korpetinou A, Giannopoulou E, Antonacopoulou AG, Papadaki H, Grivas P, Scopa CD, Kalofonos HP (2011). Expression of the ribonucleases Drosha, Dicer, and Ago2 in colorectal carcinomas. *Virchows Arch.* 459, 431-440.

Parisi M, Glass I (1993). Joubert Syndrome and Related Disorders.

Park WJ, Kothapalli KS, Lawrence P, Brenna JT (2011). FADS2 function loss at the cancer hotspot 11q13 locus diverts lipid signaling precursor synthesis to unusual eicosanoid fatty acids. *PLoS. ONE.* 6, e28186.

Paron I, Berchtold S, Voros J, Shamarla M, Erkan M, Hofler H, Esposito I (2011). Tenascin-C enhances pancreatic cancer cell growth and motility and affects cell adhesion through activation of the integrin pathway. *PLoS ONE*. *6*, e21684.

Pascolo S, Ginhoux F, Laham N, Walter S, Schoor O, Probst J, Rohrlich P, Obermayr F, Fisch P, Danos O, Ehrlich R, Lemonnier FA, Rammensee HG (2005). The non-classical HLA class I molecule HFE does not influence the NK-like activity contained in fresh human PBMCs and does not interact with NK cells. *Int. Immunol.* *17*, 117-122.

Passon N, Gerometta A, Puppin C, Lavarone E, Puglisi F, Tell G, Di LC, Damante G (2012). Expression of Dicer and Drosha in triple-negative breast cancer. *J Clin Pathol.* *65*, 320-326.

Paterno GD, Ding Z, Lew YY, Nash GW, Mercer FC, Gillespie LL (2002). Genomic organization of the human mi-erl gene and characterization of alternatively spliced isoforms: regulated use of a facultative intron determines subcellular localization. *Gene* *295*, 79-88.

Paterno GD, Li Y, Luchman HA, Ryan PJ, Gillespie LL (1997). cDNA cloning of a novel, developmentally regulated immediate early gene activated by fibroblast growth factor and encoding a nuclear protein. *J Biol. Chem.* *272*, 25591-25595.

Pattani KM, et al. (2010). Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses is independently associated with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *Cancer Prev. Res. (Phila)* *3*, 1093-1103.

Pattyn A, Guillemot F, Brunet JF (2006). Delays in neuronal differentiation in Mash1/Ascl1 mutants. *Dev. Biol.* *295*, 67-75.

Pegoraro E, Cepollaro F, Prandini P, Marin A, Fanin M, Trevisan CP, El-Messlemani AH, Tarone G, Engvall E, Hoffman EP, Angelini C (2002). Integrin alpha 7 beta 1 in muscular dystrophy/myopathy of unknown etiology. *Am. J Pathol.* *160*, 2135-2143.

Pellikka M, Tanentzapf G, Pinto M, Smith C, McGlade CJ, Ready DF, Tepass U (2002). Crumbs, the *Drosophila* homologue of human CRB1/RP12, is essential for photoreceptor morphogenesis. *Nature* *416*, 143-149.

Pender-Cudlip MC, Krag KJ, Martini D, Yu J, Guidi A, Skinner SS, Zhang Y, Qu X, He C, Xu Y, Qian SY, Kang JX (2013). Delta-6-desaturase activity and arachidonic acid synthesis are increased in human breast cancer tissue. *Cancer Sci.* *104*, 760-764.

Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET (2001). Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* *30*, 707-723.

Piesche M, Hildebrandt Y, Zettl F, Chapuy B, Schmitz M, Wulf G, Trumper L, Schroers R (2007). Identification of a promiscuous HLA DR-restricted T-cell epitope derived from the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Hum. Immunol.* *68*, 572-576.

Pinheiro PS, Perraïs D, Coussen F, Barhanin J, Bettler B, Mann JR, Malva JO, Heinemann SF, Mulle C (2007). GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *104*, 12181-12186.

Poomsawat S, Buajeeb W, Khovidhunkit SO, Punyasingh J (2010). Alteration in the expression of cdk4 and cdk6 proteins in oral cancer and premalignant lesions. *J Oral Pathol. Med.* 39, 793-799.

Populo H, Lopes JM, Soares P (2012). The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int. J Mol. Sci.* 13, 1886-1918.

Prades C, Arnould I, Annilo T, Shulennin S, Chen ZQ, Orosco L, Triunfol M, Devaud C, Maintoux-Larois C, Lafargue C, Lemoine C, Denefle P, Rosier M, Dean M (2002). The human ATP binding cassette gene ABCA13, located on chromosome 7p12.3, encodes a 5058 amino acid protein with an extracellular domain encoded in part by a 4.8-kb conserved exon. *Cytogenet. Genome Res.* 98, 160-168.

Prajapati SC, Chauhan SS (2011). Dipeptidyl peptidase III: a multifaceted oligopeptide N-end cutter. *FEBS J* 278, 3256-3276.

Prakash S, Sarran L, Socci N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, Maki RG, Wexler LH, LaQuaglia MP, Besmer P, Antonescu CR (2005). Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr. Hematol. Oncol.* 27, 179-187.

Prieto JL, McStay B (2007). Recruitment of factors linking transcription and processing of pre-rRNA to NOR chromatin is UBF-dependent and occurs independent of transcription in human cells. *Genes Dev.* 21, 2041-2054.

Pritchett J, Athwal V, Roberts N, Hanley NA, Hanley KP (2011). Understanding the role of SOX9 in acquired diseases: lessons from development. *Trends Mol. Med.* 17, 166-174.

Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Xu H (2008). IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Mod. Pathol.* 21, 431-437.

Puyol M, Martin A, Dubus P, Mulero F, Pizcueta P, Khan G, Guerra C, Santamaria D, Barbacid M (2010). A synthetic lethal interaction between K-Ras oncogenes and Cdk4 unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell* 18, 63-73.

Qiao Y, Liu X, Harvard C, Hildebrand MJ, Rajcan-Separovic E, Holden JJ, Lewis ME (2008). Autism-associated familial microdeletion of Xp11.22. *Clin Genet.* 74, 134-144.

Qin Z, Blankenstein T (2000). CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity*. 12, 677-686.

Qin Z, Schwartzkopff J, Pradera F, Kammertoens T, Seliger B, Pircher H, Blankenstein T (2003). A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 63, 4095-4100.

Raji OY, Agbaje OF, Duffy SW, Cassidy A, Field JK (2010). Incorporation of a genetic factor into an epidemiologic model for prediction of individual risk of lung cancer: the Liverpool Lung Project. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 664-669.

Rammensee HG, Bachmann J, Emmerich NP, Bachor OA, Stevanovic S (1999). SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. *Immunogenetics* 50, 213-219.

- Rammensee HG, Bachmann J, Stevanovic S (1997). MHC Ligands and Peptide Motifs. (Heidelberg, Germany: Springer-Verlag).
- Ramos S, Khademi F, Somesh BP, Rivero F (2002). Genomic organization and expression profile of the small GTPases of the RhoBTB family in human and mouse. *Gene* 298, 147-157.
- Rao P, Fuller GN, Prieto VG (2010). Expression of Sox-9 in metastatic melanoma--a potential diagnostic pitfall. *Am. J Dermatopathol.* 32, 262-266.
- Rapa I, Ceppi P, Bollito E, Rosas R, Cappia S, Bacillo E, Porpiglia F, Berruti A, Papotti M, Volante M (2008). Human ASH1 expression in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Mod. Pathol.* 21, 700-707.
- Rauch U (2004). Extracellular matrix components associated with remodeling processes in brain. *Cell Mol. Life Sci.* 61, 2031-2045.
- Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E, Jan M, Lachuer J, Trouillas J (2010). Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol. Metab* 95, 1708-1716.
- Reamy AA, Wolfgang MJ (2011). Carnitine palmitoyltransferase-1c gain-of-function in the brain results in postnatal microencephaly. *J Neurochem.* 118, 388-398.
- Reilly PT, Mak TW (2012). Molecular pathways: tumor cells Co-opt the brain-specific metabolism gene CPT1C to promote survival. *Clin Cancer Res.* 18, 5850-5855.
- Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre M, Dyrskjot L, ORntoft TF (2011). Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. *Clin Cancer Res.* 17, 5582-5592.
- Ren B, Yu YP, Tseng GC, Wu C, Chen K, Rao UN, Nelson J, Michalopoulos GK, Luo JH (2007). Analysis of integrin alpha7 mutations in prostate cancer, liver cancer, glioblastoma multiforme, and leiomyosarcoma. *J Natl. Cancer Inst.* 99, 868-880.
- Renkonen S, Heikkila P, Haglund C, Makitie AA, Hagstrom J (2012). Tenascin-C, GLUT-1, and syndecan-2 expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Correlations to vessel density and tumor stage. *Head Neck.*
- Rheinbay E, Suva ML, Gillespie SM, Wakimoto H, Patel AP, Shahid M, Oksuz O, Rabkin SD, Martuza RL, Rivera MN, Louis DN, Kasif S, Chi AS, Bernstein BE (2013). An aberrant transcription factor network essential for Wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma. *Cell Rep.* 3, 1567-1579.
- Richiardi L, Fiano V, Grasso C, Zugna D, Delsedime L, Gillio-Tos A, Merletti F (2013). Methylation of APC and GSTP1 in Non-Neoplastic Tissue Adjacent to Prostate Tumour and Mortality from Prostate Cancer. *PLoS. ONE.* 8, e68162.
- Richter P, Umbreit C, Franz M, Berndt A, Grimm S, Uecker A, Bohmer FD, Kosmehl H, Berndt A (2011). EGF/TGFbeta1 co-stimulation of oral squamous cell carcinoma cells causes an epithelial-mesenchymal transition cell phenotype expressing laminin 332. *J Oral Pathol. Med.* 40, 46-54.

Riener MO (2011). [Diagnosis of tumours of the liver and the biliary tract: new tissue and serum markers]. *Pathologe* 32 Suppl 2, 304-309.

Righi L, Rapa I, Votta A, Papotti M, Sapino A (2012). Human achaete-scute homolog-1 expression in neuroendocrine breast carcinoma. *Virchows Arch.* 460, 415-421.

Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL, Theisen J, Mages J, Becker K, Nekarda H, Rosenberg R, Janssen KP, Siewert JR (2008). Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6, 53-61.

Rini BI, Weinberg V, Fong L, Conry S, Hershberg RM, Small EJ (2006). Combination immunotherapy with prostatic acid phosphatase pulsed antigen-presenting cells (provenge) plus bevacizumab in patients with serologic progression of prostate cancer after definitive local therapy. *Cancer* 107, 67-74.

Rivero F, Dislich H, Glockner G, Noegel AA (2001). The Dictyostelium discoideum family of Rho-related proteins. *Nucleic Acids Res.* 29, 1068-1079.

Rodenko B, Toebe M, Hadrup SR, van Esch WJ, Molenaar AM, Schumacher TN, Ova H (2006). Generation of peptide-MHC class I complexes through UV-mediated ligand exchange. *Nat. Protoc.* 1, 1120-1132.

Rodriguez-Martinez A, Alarmino EL, Saarinen L, Ketolainen J, Nousiainen K, Hautaniemi S, Kallioniemi A (2011). Analysis of BMP4 and BMP7 signaling in breast cancer cells unveils time-dependent transcription patterns and highlights a common synexpression group of genes. *BMC Med. Genomics* 4, 80.

Rodriguez-Pineiro AM, Garcia-Lorenzo A, Blanco-Prieto S, Alvarez-Chaver P, Rodriguez-Berrocal FJ, Cadena MP, Martinez-Zorzano VS (2012). Secreted clusterin in colon tumor cell models and its potential as diagnostic marker for colorectal cancer. *Cancer Invest* 30, 72-78.

Rose A, Meier I (2004). Scaffolds, levers, rods and springs: diverse cellular functions of long coiled-coil proteins. *Cell Mol. Life Sci.* 61, 1996-2009.

Rose A, Schraegle SJ, Stahlberg EA, Meier I (2005). Coiled-coil protein composition of 22 proteomes--differences and common themes in subcellular infrastructure and traffic control. *BMC Evol. Biol.* 5, 66.

Ross MT, et al (2005). The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434, 325-337.

Rostomily RC, Born DE, Beyer RP, Jin J, Alvord EC, Jr., Mikheev AM, Matthews RT, Pan C, Khorasani L, Sonnen JA, Montine TJ, Shi M, Zhang J (2010). Quantitative proteomic analysis of oligodendrogiomas with and without 1p/19q deletion. *J Proteome Res.* 9, 2610-2618.

Rothhammer T, Wild PJ, Meyer S, Bataille F, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M, Hein R, Hofstaedter F, Bosserhoff AK (2007). Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) expression is a potential novel prognostic marker for recurrence in patients with primary melanoma. *Cancer Biomark.* 3, 111-117.

Rotunno M, Hu N, Su H, Wang C, Goldstein AM, Bergen AW, Consonni D, Pesatori AC, Bertazzi PA, Wacholder S, Shih J, Caporaso NE, Taylor PR, Landi MT (2011). A gene expression signature from peripheral whole blood for stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 4, 1599-1608.

Rotunno M, Zhao Y, Bergen AW, Koshiol J, Burdette L, Rubagotti M, Linnoila RI, Marincola FM, Bertazzi PA, Pesatori AC, Caporaso NE, McShane LM, Wang E, Landi MT (2010). Inherited polymorphisms in the RNA-mediated interference machinery affect microRNA expression and lung cancer survival. *Br. J Cancer* 103, 1870-1874.

Rousseau A, Nutt CL, Betensky RA, Iafrate AJ, Han M, Ligon KL, Rowitch DH, Louis DN (2006). Expression of oligodendroglial and astrocytic lineage markers in diffuse gliomas: use of YKL-40, ApoE, ASCL1, and NKX2-2. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 1149-1156.

Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P (1993). Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 262, 1731-1734.

Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S (2003). Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumours: immunohistochemical case review. *J Clin Pathol.* 56, 972-975.

Saarakangas J, Hakanen J, Mattila PK, Grumet M, Salminen M, Lappalainen P (2008). ABBA regulates plasma-membrane and actin dynamics to promote radial glia extension. *J Cell Sci.* 121, 1444-1454.

Saddoughi SA, Ogretmen B (2013). Diverse functions of ceramide in cancer cell death and proliferation. *Adv. Cancer Res.* 117, 37-58.

Sadeque A, Serao NV, Southey BR, Delfino KR, Rodriguez-Zas SL (2012). Identification and characterization of alternative exon usage linked glioblastoma multiforme survival. *BMC Med. Genomics* 5, 59.

Sahashi K, Sakai K, Mano K, Hirose G (2003). Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1332-1335.

Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239, 487-491.

Saito S, Ito K, Suzuki T, Utsunomiya H, Akahira J, Sugihashi Y, Niikura H, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H (2005). Orphan nuclear receptor DAX-1 in human endometrium and its disorders. *Cancer Sci.* 96, 645-652.

Saito T, Arifin MT, Hama S, Kajiwara Y, Sugiyama K, Yamasaki F, Hidaka T, Arita K, Kurisu K (2007). Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J Neurooncol.* 82, 193-198.

Sakurai T, Friedlander DR, Grumet M (1996). Expression of polypeptide variants of receptor-type protein tyrosine phosphatase beta: the secreted form, phosphacan, increases dramatically

during embryonic development and modulates glial cell behavior in vitro. *J Neurosci. Res.* **43**, 694-706.

Sakurai T, Lustig M, Babiarz J, Furley AJ, Tait S, Brophy PJ, Brown SA, Brown LY, Mason CA, Grumet M (2001). Overlapping functions of the cell adhesion molecules Nr-CAM and L1 in cerebellar granule cell development. *J Cell Biol.* **154**, 1259-1273.

Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M (1997). Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol.* **136**, 907-918.

Salsano E, Paterra R, Figus M, Menghi F, Maderma E, Pollo B, Solero CL, Massimi L, Finocchiaro G (2012). Expression profile of frizzled receptors in human medulloblastomas. *J Neurooncol.* **106**, 271-280.

Samanta S, Sharma VM, Khan A, Mercurio AM (2012). Regulation of IMP3 by EGFR signaling and repression by ERbeta: implications for triple-negative breast cancer. *Oncogene* **31**, 4689-4697.

Samuelson AV, Narita M, Chan HM, Jin J, de SE, McCurrach ME, Narita M, Fuchs M, Livingston DM, Lowe SW (2005). p400 is required for E1A to promote apoptosis. *J Biol. Chem.* **280**, 21915-21923.

Sarai N, Kagawa W, Fujikawa N, Saito K, Hikiba J, Tanaka K, Miyagawa K, Kurumizaka H, Yokoyama S (2008). Biochemical analysis of the N-terminal domain of human RAD54B. *Nucleic Acids Res.* **36**, 5441-5450.

Sarria AJ, Panini SR, Evans RM (1992). A functional role for vimentin intermediate filaments in the metabolism of lipoprotein-derived cholesterol in human SW-13 cells. *J Biol. Chem.* **267**, 19455-19463.

Sasaki A, Masuda Y, Iwai K, Ikeda K, Watanabe K (2002a). A RING finger protein Praj1 regulates Dlx5-dependent transcription through its ubiquitin ligase activity for the Dlx/Msx-interacting MAGE/Necdin family protein, Dlxin-1. *J Biol. Chem.* **277**, 22541-22546.

Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA (2002b). Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* **104**, 105-109.

Satish L, O'Gorman DB, Johnson S, Raykha C, Gan BS, Wang JH, Kathju S (2013). Increased CCT-eta expression is a marker of latent and active disease and a modulator of fibroblast contractility in Dupuytren's contracture. *Cell Stress Chaperones* **18**, 397-404.

Sato F, Abraham JM, Yin J, Kan T, Ito T, Mori Y, Hamilton JP, Jin Z, Cheng Y, Paun B, Berki AT, Wang S, Shimada Y, Meltzer SJ (2006). Polo-like kinase and survivin are esophageal tumor-specific promoters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **342**, 465-471.

Schaefer C, Grouse L, Buetow K, Strausberg RL (2001). A new cancer genome anatomy project web resource for the community. *Cancer J* **7**, 52-60.

Schaeffer DF, Owen DR, Lim HJ, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH, Huntsman DG, Ng SS, Owen DA (2010). Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival. *BMC. Cancer* **10**, 59.

- Schietke R, Brohl D, Wedig T, Mucke N, Herrmann H, Magin TM (2006). Mutations in vimentin disrupt the cytoskeleton in fibroblasts and delay execution of apoptosis. *Eur. J Cell Biol.* 85, 1-10.
- Schoenfeld AR, Apgar S, Dolios G, Wang R, Aaronson SA (2004). BRCA2 is ubiquitinated in vivo and interacts with USP11, a deubiquitinating enzyme that exhibits prosurvival function in the cellular response to DNA damage. *Mol. Cell Biol.* 24, 7444-7455.
- Scholey JM, Anderson KV (2006). Intraflagellar transport and cilium-based signaling. *Cell* 125, 439-442.
- Schuller M, Jenne D, Voltz R (2005). The human PNMA family: novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *J Neuroimmunol.* 169, 172-176.
- Seeger FH, Schirle M, Gatfield J, Arnold D, Keilholz W, Nickolaus P, Rammensee HG, Stevanovic S (1999). The HLA-A*6601 peptide motif: prediction by pocket structure and verification by peptide analysis. *Immunogenetics* 49, 571-576.
- Sehgal A, Boynton AL, Young RF, Vermeulen SS, Yonemura KS, Kohler EP, Aldape HC, Simrell CR, Murphy GP (1998). Cell adhesion molecule Nr-CAM is over-expressed in human brain tumors. *Int J Cancer* 76, 451-458.
- Sehgal A, Ricks S, Warrick J, Boynton AL, Murphy GP (1999). Antisense human neuroglia related cell adhesion molecule hNr-CAM, reduces the tumorigenic properties of human glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 19, 4947-4953.
- Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC (2011). Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol. Chem.* 286, 37665-37675.
- Seki N, Ohira M, Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Nakajima D, Nomura N, Ohara O (1997). Characterization of cDNA clones in size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res.* 4, 345-349.
- Senkal CE, Ponnusamy S, Rossi MJ, Bialewski J, Sinha D, Jiang JC, Jazwinski SM, Hannun YA, Ogretmen B (2007). Role of human longevity assurance gene 1 and C18-ceramide in chemotherapy-induced cell death in human head and neck squamous cell carcinomas. *Mol. Cancer Ther.* 6, 712-722.
- Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, Ponnusamy S, Gencer S, Selvam SP, Ramshesh VK, Peterson YK, Lemasters JJ, Szulc ZM, Bielawski J, Ogretmen B (2012). Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem. Biol.* 8, 831-838.
- Seo M, Lee WH, Suk K (2010). Identification of novel cell migration-promoting genes by a functional genetic screen. *FASEB J* 24, 464-478.
- Separovic D, Breen P, Joseph N, Bielawski J, Pierce JS, VAN BE, Gudz TI (2012). siRNA-mediated down-regulation of ceramide synthase 1 leads to apoptotic resistance in human head and neck squamous carcinoma cells after photodynamic therapy. *Anticancer Res.* 32, 2479-2485.
- Shaw LM (2011). The insulin receptor substrate (IRS) proteins: at the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle* 10, 1750-1756.

Shedlock DJ, Shen H (2003). Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science* 300, 337-339.

Shida T, Furuya M, Nikaido T, Kishimoto T, Koda K, Oda K, Nakatani Y, Miyazaki M, Ishikura H (2005). Aberrant expression of human achaete-scute homologue gene 1 in the gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res.* 11, 450-458.

Shiota M, Zardan A, Takeuchi A, Kumano M, Beraldi E, Naito S, Zoubeidi A, Gleave ME (2012). Clusterin mediates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis via Twist1 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 72, 5261-5272.

Shirahata A, Sakata M, Sakuraba K, Goto T, Mizukami H, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y, Hibi K (2009). Vimentin methylation as a marker for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 29, 279-281.

Shiras A, Bhosale A, Shepal V, Shukla R, Baburao VS, Prabhakara K, Shastry P (2003). A unique model system for tumor progression in GBM comprising two developed human neuroepithelial cell lines with differential transforming potential and coexpressing neuronal and glial markers. *Neoplasia* 5, 520-532.

Shoji H, Tsuchida K, Kishi H, Yamakawa N, Matsuzaki T, Liu Z, Nakamura T, Sugino H (2000). Identification and characterization of a PDZ protein that interacts with activin type II receptors. *J Biol. Chem.* 275, 5485-5492.

Simaga S, Abramic M, Osmak M, Babic D, Ilic-Forko J (2008). Total tissue lactate dehydrogenase activity in endometrial carcinoma. *Int. J Gynecol. Cancer* 18, 1272-1278.

Simaga S, Babic D, Osmak M, Ilic-Forko J, Vitale L, Milicic D, Abramic M (1998). Dipeptidyl peptidase III in malignant and non-malignant gynaecological tissue. *Eur. J Cancer* 34, 399-405.

Simaga S, Babic D, Osmak M, Sprem M, Abramic M (2003). Tumor cytosol dipeptidyl peptidase III activity is increased with histological aggressiveness of ovarian primary carcinomas. *Gynecol. Oncol.* 91, 194-200.

Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432, 396-401.

Singh-Jasuja H, Emmerich NP, Rammensee HG (2004). The Tubingen approach: identification, selection, and validation of tumor-associated HLA peptides for cancer therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 187-195.

Siow DL, Wattenberg BW (2012). Mammalian ORMDL proteins mediate the feedback response in ceramide biosynthesis. *J Biol. Chem.* 287, 40198-40204.

Siu A, Lee C, Pham E, Ramos DM (2012). Revisiting epithelial-to-mesenchymal transition through adenoid cystic carcinoma. *Anticancer Res.* 32, 3683-3688.

Sivasankaran B, Degen M, Ghaffari A, Hegi ME, Hamou MF, Ionescu MC, Zweifel C, Tolnay M, Wasner M, Mergenthaler S, Miserez AR, Kiss R, Lino MM, Merlo A, Chiquet-Ehrismann R, Boulay JL (2009). Tenascin-C is a novel RBPJkappa-induced target gene for Notch signaling in gliomas. *Cancer Res* 69, 458-465.

- Skaletsky H, et al. (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423, 825-837.
- Slack FJ, Weidhaas JB (2008). MicroRNA in cancer prognosis. *N. Engl. J Med.* 359, 2720-2722.
- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM (2006). Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 24, 3089-3094.
- Smith JA, White EA, Sowa ME, Powell ML, Ottinger M, Harper JW, Howley PM (2010). Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 3752-3757.
- Soderholm H, Ortoft E, Johansson I, Ljungberg J, Larsson C, Axelson H, Pahlman S (1999). Human achaete-scute homologue 1 (HASH-1) is downregulated in differentiating neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 256, 557-563.
- Somasundaram K, Reddy SP, Vinnakota K, Britto R, Subbarayan M, Nambiar S, Hebbar A, Samuel C, Shetty M, Sreepathi HK, Santosh V, Hegde AS, Hegde S, Kondaiah P, Rao MR (2005). Upregulation of ASCL1 and inhibition of Notch signaling pathway characterize progressive astrocytoma. *Oncogene* 24, 7073-7083.
- Song Y, Zhao C, Dong L, Fu M, Xue L, Huang Z, Tong T, Zhou Z, Chen A, Yang Z, Lu N, Zhan Q (2008). Overexpression of cyclin B1 in human esophageal squamous cell carcinoma cells induces tumor cell invasive growth and metastasis. *Carcinogenesis* 29, 307-315.
- Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL, Sidhu SB (2009). Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr. Relat. Cancer* 16, 573-583.
- Span PN, Sweep FC, Wiegerinck ET, Tjan-Heijnen VC, Manders P, Beex LV, de Kok JB (2004). Survivin is an independent prognostic marker for risk stratification of breast cancer patients. *Clin Chem.* 50, 1986-1993.
- Splinter PL, Lazaridis KN, Dawson PA, LaRusso NF (2006). Cloning and expression of SLC10A4, a putative organic anion transport protein. *World J Gastroenterol.* 12, 6797-6805.
- Srour M, Hamdan FF, Schwartzenruber JA, Patry L, Ospina LH, Shevell MI, Desilets V, Dobrzeniecka S, Mathonnet G, Lemyre E, Massicotte C, Labuda D, Amrom D, Andermann E, Sebire G, Maranda B, Rouleau GA, Majewski J, Michaud JL (2012). Mutations in TMEM231 cause Joubert syndrome in French Canadians. *J Med. Genet.* 49, 636-641.
- Staehler M, Stenzl A, Dietrich PY, Eisen T, Haferkamp A, Beck J, Mayer A, Walter S, Singh-Jasuja H, Stief C (2007). A phase I study to evaluate safety, immunogenicity and anti-tumor activity of the multi-peptide vaccine IMA901 in renal cell carcinoma patients (RCC). *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5098 (Abstract)*.

- Stepulak A, Luksch H, Gebhardt C, Uckermann O, Marzahn J, Siffringer M, Rzeski W, Staufen C, Brocke KS, Turski L, Ikonomidou C (2009). Expression of glutamate receptor subunits in human cancers. *Histochem. Cell Biol.* *132*, 435-445.
- Stoeckli ET, Landmesser LT (1995). Axonin-1, Nr-CAM, and Ng-CAM play different roles in the in vivo guidance of chick commissural neurons. *Neuron* *14*, 1165-1179.
- Stolt CC, Lommes P, Friedrich RP, Wegner M (2004). Transcription factors Sox8 and Sox10 perform non-equivalent roles during oligodendrocyte development despite functional redundancy. *Development* *131*, 2349-2358.
- Sugito N, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitsui A, Kurehara H, Ando T, Mori R, Takashima N, Ogawa R, Fujii Y (2006). RNASEN regulates cell proliferation and affects survival in esophageal cancer patients. *Clin Cancer Res.* *12*, 7322-7328.
- Sugiyama T, Sadzuka Y, Tanaka K, Sonobe T (2001). Inhibition of glutamate transporter by theanine enhances the therapeutic efficacy of doxorubicin. *Toxicol. Lett.* *121*, 89-96.
- Sulzbacher I, Birner P, Trieb K, Pichlbauer E, Lang S (2002). The expression of bone morphogenetic proteins in osteosarcoma and its relevance as a prognostic parameter. *J Clin Pathol.* *55*, 381-385.
- Sun C, Cheng MC, Qin R, Liao DL, Chen TT, Koong FJ, Chen G, Chen CH (2011). Identification and functional characterization of rare mutations of the neuroligin-2 gene (NLGN2) associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* *20*, 3042-3051.
- Sun JC, Bevan MJ (2003). Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. *Science* *300*, 339-342.
- Sunavala-Dossabhoy G, Palaniyandi S, Clark C, Nathan CO, Abreo FW, Caldito G (2011). Analysis of eIF4E and 4EBP1 mRNAs in head and neck cancer. *Laryngoscope* *121*, 2136-2141.
- Suvasini R, Shruti B, Thota B, Shinde SV, Friedmann-Morvinski D, Nawaz Z, Prasanna KV, Thennarasu K, Hegde AS, Arivazhagan A, Chandramouli BA, Santosh V, Somasundaram K (2011). Insulin growth factor-2 binding protein 3 (IGF2BP3) is a glioblastoma-specific marker that activates phosphatidylinositol 3-kinase/mitogen-activated protein kinase (PI3K/MAPK) pathways by modulating IGF-2. *J Biol. Chem.* *286*, 25882-25890.
- Suzuki H, Gabrielson E, Chen W, Anbazhagan R, Van EM, Weijenberg MP, Herman JG, Baylin SB (2002). A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. *Nat Genet.* *31*, 141-149.
- Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de VS, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y (2012). Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. *J Neurosci.* *32*, 11586-11599.
- Suzuki T, Urano T, Miki Y, Moriya T, Akahira J, Ishida T, Horie K, Inoue S, Sasano H (2007). Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Sci.* *98*, 644-651.

- Svendsen A, et al. (2011). Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 122, 495-510.
- Tagawa H, Miura I, Suzuki R, Suzuki H, Hosokawa Y, Seto M (2002). Molecular cytogenetic analysis of the breakpoint region at 6q21-22 in T-cell lymphoma/leukemia cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 34, 175-185.
- Takebayashi H, Yoshida S, Sugimori M, Kosako H, Kominami R, Nakafuku M, Nabeshima Y (2000). Dynamic expression of basic helix-loop-helix Olig family members: implication of Olig2 in neuron and oligodendrocyte differentiation and identification of a new member, Olig3. *Mech. Dev.* 99, 143-148.
- Tan G, Sun SQ, Yuan DL (2008). Expression of Kir 4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 743-747.
- Tan HY, Liu J, Wu SM, Luo HS (2005). Expression of a novel apoptosis inhibitor-survivin in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 11, 4689-4692.
- Tatenhorst L, Senner V, Puttmann S, Paulus W (2004). Regulators of G-protein signaling 3 and 4 (RGS3, RGS4) are associated with glioma cell motility. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 210-222.
- Taylor TE, Furnari FB, Cavenee WK (2012). Targeting EGFR for treatment of glioblastoma: molecular basis to overcome resistance. *Curr. Cancer Drug Targets* 12, 197-209.
- Tchernitsa O, Kasajima A, Schafer R, Kuban RJ, Ungethüm U, Györfi B, Neumann U, Simon E, Weichert W, Ebert MP, Rocken C (2010). Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression. *J Pathol.* 222, 310-319.
- Teratani T, Domoto T, Kuriki K, Kageyama T, Takayama T, Ishikawa A, Ozono S, Nozawa R (2007). Detection of transcript for brain-type fatty Acid-binding protein in tumor and urine of patients with renal cell carcinoma. *Urology* 69, 236-240.
- Thompson DM, Gill GN (1985). The EGF receptor: structure, regulation and potential role in malignancy. *Cancer Surv.* 4, 767-788.
- Thomson S, Buck E, Petti F, Griffin G, Brown E, Ramnarine N, Iwata KK, Gibson N, Haley JD (2005). Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res.* 65, 9455-9462.
- Thurner B, et al. (1999). Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp. Med.* 190, 1669-1678.
- Tina E, Lindqvist BM, Gabrielson M, Lubovac Z, Wegman P, Wingren S (2012). The mitochondrial transporter SLC25A43 is frequently deleted and may influence cell proliferation in HER2-positive breast tumors. *BMC. Cancer* 12, 350.
- Torres A, Torres K, Paszkowski T, Jodlowska-Jedrych B, Radomanski T, Ksiazek A, Maciejewski R (2011). Major regulators of microRNAs biogenesis Dicer and Drosha are down-regulated in endometrial cancer. *Tumour Biol.* 32, 769-776.

- Toyooka S, Fukuyama Y, Wistuba II, Tockman MS, Minna JD, Gazdar AF (2002). Differential expression of FEZ1/LZTS1 gene in lung cancers and their cell cultures. *Clin Cancer Res.* 8, 2292-2297.
- Tsai JR, Chong IW, Chen YH, Yang MJ, Sheu CC, Chang HC, Hwang JJ, Hung JY, Lin SR (2007). Differential expression profile of MAGE family in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 56, 185-192.
- Tsavachidou-Fenner D, Tannir N, Tamboli P, Liu W, Petillo D, Teh B, Mills GB, Jonasch E (2010). Gene and protein expression markers of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21, 1599-1606.
- Tsourlakis MC, Walter E, Quaas A, Graefen M, Huland H, Simon R, Sauter G, Steurer S, Schlomm T, Minner S (2013). High Nr-CAM expression is associated with favorable phenotype and late PSA recurrence in prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
- Tsuritani K, Irie T, Yamashita R, Sakakibara Y, Wakaguri H, Kanai A, Mizushima-Sugano J, Sugano S, Nakai K, Suzuki Y (2007). Distinct class of putative "non-conserved" promoters in humans: comparative studies of alternative promoters of human and mouse genes. *Genome Res.* 17, 1005-1014.
- Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R (2006). Teneurins: a conserved family of transmembrane proteins involved in intercellular signaling during development. *Dev. Biol.* 290, 237-245.
- Turashvili G, Bouchal J, Baumforth K, Wei W, Dziechciarkova M, Ehrmann J, Klein J, Fridman E, Skarda J, Srovnal J, Hajduch M, Murray P, Kolar Z (2007). Novel markers for differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas by laser microdissection and microarray analysis. *BMC Cancer* 7, 55.
- Tuy FP, Saillour Y, Kappeler C, Chelly J, Francis F (2008). Alternative transcripts of Dclk1 and Dclk2 and their expression in doublecortin knockout mice. *Dev. Neurosci.* 30, 171-186.
- Uematsu M, Ohsawa I, Aokage T, Nishimaki K, Matsumoto K, Takahashi H, Asoh S, Teramoto A, Ohta S (2005). Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index. *J Neurooncol.* 72, 231-238.
- Ulbricht U, Brockmann MA, Aigner A, Eckerich C, Muller S, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2003). Expression and function of the receptor protein tyrosine phosphatase zeta and its ligand pleiotrophin in human astrocytomas. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 1265-1275.
- Ulbricht U, Eckerich C, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2006). RNA interference targeting protein tyrosine phosphatase zeta/receptor-type protein tyrosine phosphatase beta suppresses glioblastoma growth in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 98, 1497-1506.
- Unger T, Lakowa N, Bette S, Engele J (2012). Transcriptional regulation of the GLAST/EAAT-1 gene in rat and man. *Cell Mol. Neurobiol.* 32, 539-547.
- Upton MP, Hirohashi S, Tome Y, Miyazawa N, Suemasu K, Shimosato Y (1986). Expression of vimentin in surgically resected adenocarcinomas and large cell carcinomas of lung. *Am. J. Surg. Pathol.* 10, 560-567.

Urban P, Bilecova-Rabajdova M, Stefekova Z, Ostro A, Marekova M (2011). [Overview of potential oncomarkers for detection of early stages of ovarian cancer]. *Klin. Onkol.* 24, 106-111.

Usadel H, Brabender J, Danenberg KD, Jeronimo C, Harden S, Engles J, Danenberg PV, Yang S, Sidransky D (2002). Quantitative adenomatous polyposis coli promoter methylation analysis in tumor tissue, serum, and plasma DNA of patients with lung cancer. *Cancer Res.* 62, 371-375.

Utreras E, Jimenez-Mateos EM, Contreras-Vallejos E, Tortosa E, Perez M, Rojas S, Saragoni L, Maccioni RB, Avila J, Gonzalez-Billault C (2008). Microtubule-associated protein 1B interaction with tubulin tyrosine ligase contributes to the control of microtubule tyrosination. *Dev. Neurosci.* 30, 200-210.

Vaarala MH, Porvari KS, Kyllonen AP, Mustonen MV, Lukkarinen O, Vihko PT (1998). Several genes encoding ribosomal proteins are over-expressed in prostate-cancer cell lines: confirmation of L7a and L37 over-expression in prostate-cancer tissue samples. *Int. J Cancer* 78, 27-32.

Valiente M, Andres-Pons A, Gomar B, Torres J, Gil A, Tapparel C, Antonarakis SE, Pulido R (2005). Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. *J Biol. Chem.* 280, 28936-28943.

van de Pavert SA, Sanz AS, Aartsen WM, Vos RM, Versteeg I, Beck SC, Klooster J, Seeliger MW, Wijnholds J (2007). Crb1 is a determinant of retinal apical Muller glia cell features. *Glia* 55, 1486-1497.

van AM, Schepens M, de BD, Janssen B, Merkx G, Geurts van KA (2000). Construction of a 350-kb sequence-ready 11q13 cosmid contig encompassing the markers D11S4933 and D11S546: mapping of 11 genes and 3 tumor-associated translocation breakpoints. *Genomics* 66, 35-42.

Van CE, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulias V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D (2009). Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 20, 1842-1847.

Van dA, I, et al. (2008). Aberrant methylation of the Adenomatous Polyposis Coli (APC) gene promoter is associated with the inflammatory breast cancer phenotype. *Br. J Cancer* 99, 1735-1742.

Varga I, Hutoczki G, Petras M, Scholtz B, Miko E, Kenyeres A, Toth J, Zahuczky G, Bognar L, Hanzely Z, Klekner A (2010). Expression of invasion-related extracellular matrix molecules in human glioblastoma versus intracerebral lung adenocarcinoma metastasis. *Cent. Eur. Neurosurg.* 71, 173-180.

Varga I, Hutoczki G, Szemcsak CD, Zahuczky G, Toth J, Adamecz Z, Kenyeres A, Bognar L, Hanzely Z, Klekner A (2012). Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma. *Pathol. Oncol. Res.* 18, 413-420.

Vasquez K, Kuizon S, Junaid M, Idrissi AE (2013). The effect of folic acid on GABA(A)-B 1 receptor subunit. *Adv. Exp. Med. Biol.* 775, 101-109.

Vecchione A, Ishii H, Baldassarre G, Bassi P, Trapasso F, Alder H, Pagano F, Gomella LG, Croce CM, Baffa R (2002). FEZ1/LZTS1 is down-regulated in high-grade bladder cancer, and its restoration suppresses tumorigenicity in transitional cell carcinoma cells. *Am. J Pathol.* **160**, 1345-1352.

Vecchione A, Ishii H, Shiao YH, Trapasso F, Rugge M, Tamburrino JF, Murakumo Y, Alder H, Croce CM, Baffa R (2001). Fez1/lzts1 alterations in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* **7**, 1546-1552.

Vignier N, Moghadaszadeh B, Gary F, Beckmann J, Mayer U, Guicheney P (1999). Structure, genetic localization, and identification of the cardiac and skeletal muscle transcripts of the human integrin alpha7 gene (ITGA7). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **260**, 357-364.

Visnyei K, Onodera H, Damoiseaux R, Saigusa K, Petrosyan S, De VD, Ferrari D, Saxe J, Panosyan EH, Masterman-Smith M, Mottahedeh J, Bradley KA, Huang J, Sabatti C, Nakano I, Kornblum HI (2011). A molecular screening approach to identify and characterize inhibitors of glioblastoma stem cells. *Mol. Cancer Ther.* **10**, 1818-1828.

Vissers JH, Nicassio F, van LM, Di Fiore PP, Citterio E (2008). The many faces of ubiquitinated histone H2A: insights from the DUBs. *Cell Div.* **3**, 8.

Volkmer H, Leuschner R, Zacharias U, Rathjen FG (1996). Neurofascin induces neurites by heterophilic interactions with axonal NrCAM while NrCAM requires F11 on the axonal surface to extend neurites. *J Cell Biol.* **135**, 1059-1069.

Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J (1999). A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N. Engl. J Med.* **340**, 1788-1795.

Vranic S, Gurjeva O, Frkovic-Grazio S, Palazzo J, Tawfik O, Gatalica Z (2011). IMP3, a proposed novel basal phenotype marker, is commonly overexpressed in adenoid cystic carcinomas but not in apocrine carcinomas of the breast. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* **19**, 413-416.

Vulcani-Freitas TM, Saba-Silva N, Cappellano A, Cavalheiro S, Marie SK, Oba-Shinjo SM, Malheiros SM, de Toledo SR (2011). ASPM gene expression in medulloblastoma. *Childs Nerv. Syst.* **27**, 71-74.

Wachter DL, Kristiansen G, Soll C, Hellerbrand C, Breuhahn K, Fritzsche F, Agaimy A, Hartmann A, Riener MO (2012). Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) expression in hepatocellular carcinoma. A clinicopathological analysis with emphasis on diagnostic value. *Histopathology* **60**, 278-286.

Wachter DL, Schlabrakowski A, Hoegel J, Kristiansen G, Hartmann A, Riener MO (2011). Diagnostic value of immunohistochemical IMP3 expression in core needle biopsies of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J Surg. Pathol.* **35**, 873-877.

Walia S, Fishman GA, Jacobson SG, Aleman TS, Koenekoop RK, Traboulsi EI, Weleber RG, Pennesi ME, Heon E, Drack A, Lam BL, Allikmets R, Stone EM (2010). Visual acuity in patients with Leber's congenital amaurosis and early childhood-onset retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* **117**, 1190-1198.

- Wang J, Svendsen A, Kmiecik J, Immervoll H, Skaftnesmo KO, Planaguma J, Reed RK, Bjerkvig R, Miletic H, Enger PO, Rygh CB, Chekenya M (2011a). Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma. *PLoS. ONE.* *6*, e23062.
- Wang JC, Livingstone AM (2003). Cutting edge: CD4+ T cell help can be essential for primary CD8+ T cell responses in vivo. *J Immunol.* *171*, 6339-6343.
- Wang KS, Liu X, Aragam N, Jian X, Mullersman JE, Liu Y, Pan Y (2011b). Family-based association analysis of alcohol dependence in the COGA sample and replication in the Australian twin-family study. *J Neural Transm.* *118*, 1293-1299.
- Wang L, He S, Yuan J, Mao X, Cao Y, Zong J, Tu Y, Zhang Y (2012a). Oncogenic role of SOX9 expression in human malignant glioma. *Med. Oncol.* *29*, 3484-3490.
- Wang L, Li HG, Xia ZS, Lu J, Peng TS (2010). IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of gastric adenocarcinoma: a retrospective study. *Chin Med. J (Engl.)* *123*, 3554-3558.
- Wang R, Ferrell LD, Faouzi S, Maher JJ, Bishop JM (2001). Activation of the Met receptor by cell attachment induces and sustains hepatocellular carcinomas in transgenic mice. *J. Cell Biol.* *153*, 1023-1034.
- Wang S, Pang T, Gao M, Kang H, Ding W, Sun X, Zhao Y, Zhu W, Tang X, Yao Y, Hu X (2013). HPV E6 induces eIF4E transcription to promote the proliferation and migration of cervical cancer. *FEBS Lett.* *587*, 690-697.
- Wang X, Su H, Bradley A (2002). Molecular mechanisms governing Pcdh-gamma gene expression: evidence for a multiple promoter and cis-alternative splicing model. *Genes Dev.* *16*, 1890-1905.
- Wang XL, Cai HP, Ge JH, Su XF (2012b). Detection of eukaryotic translation initiation factor 4E and its clinical significance in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* *18*, 2540-2544.
- Wang XZ, Kuroda M, Sok J, Batchvarova N, Kimmel R, Chung P, Zinszner H, Ron D (1998). Identification of novel stress-induced genes downstream of chop. *EMBO J* *17*, 3619-3630.
- Wang Y, Cheong D, Chan S, Hooi SC (2000). Ribosomal protein L7a gene is up-regulated but not fused to the tyrosine kinase receptor as chimeric trk oncogene in human colorectal carcinoma. *Int. J Oncol* *16*, 757-762.
- Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H (2005). Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K⁺ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl)* *109*, 418-426.
- Watabe-Uchida M, John KA, Janas JA, Newey SE, Van AL (2006). The Rac activator DOCK7 regulates neuronal polarity through local phosphorylation of stathmin/Op18. *Neuron* *51*, 727-739.
- Weake VM, Workman JL (2008). Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol. Cell* *29*, 653-663.

- Wegner AM, Nebhan CA, Hu L, Majumdar D, Meier KM, Weaver AM, Webb DJ (2008). N-wasp and the arp2/3 complex are critical regulators of actin in the development of dendritic spines and synapses. *J Biol. Chem.* 283, 15912-15920.
- Weiskirchen R, Erdel M, Utermann G, Bister K (1997). Cloning, structural analysis, and chromosomal localization of the human CRP2 gene encoding the LIM domain protein CRP2. *Genomics* 44, 83-93.
- Wellstein A (2012). ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol* 2, 192.
- Werner H, Dimou L, Klugmann M, Pfeiffer S, Nave KA (2001). Multiple splice isoforms of proteolipid M6B in neurons and oligodendrocytes. *Mol. Cell Neurosci.* 18, 593-605.
- Wheater MJ, Johnson PW, Blaydes JP (2010). The role of MNK proteins and eIF4E phosphorylation in breast cancer cell proliferation and survival. *Cancer Biol. Ther.* 10, 728-735.
- White MF (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J Physiol Endocrinol. Metab* 283, E413-E422.
- Wiame E, Tyteca D, Pierrot N, Collard F, Amyere M, Noel G, Desmedt J, Nassogne MC, Vikkula M, Octave JN, Vincent MF, Courtoy PJ, Boltshauser E, van SE (2010). Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypoacetylaspartia. *Biochem. J* 425, 127-136.
- Wiemann S, Arlt D, Huber W, Wellenreuther R, Schleeger S, Mehrle A, Bechtel S, Sauermann M, Korf U, Pepperkok R, Sultmann H, Poustka A (2004). From ORFeome to biology: a functional genomics pipeline. *Genome Res.* 14, 2136-2144.
- Wikman H, Kettunen E, Seppanen JK, Karjalainen A, Hollmen J, Anttila S, Knuutila S (2002). Identification of differentially expressed genes in pulmonary adenocarcinoma by using cDNA array. *Oncogene* 21, 5804-5813.
- Williams AA, Higgins JP, Zhao H, Ljunberg B, Brooks JD (2009). CD 9 and vimentin distinguish clear cell from chromophobe renal cell carcinoma. *BMC. Clin Pathol.* 9, 9.
- Williamson SM, Silva DA, Richey E, Qin H (2012). Probing the role of IFT particle complex A and B in flagellar entry and exit of IFT-dynein in *Chlamydomonas*. *Protoplasma* 249, 851-856.
- Willoughby V, Sonawala A, Werlang-Perurena A, Donner LR (2008). A comparative immunohistochemical analysis of small round cell tumors of childhood: utility of peripherin and alpha-internexin as markers for neuroblastomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 16, 344-348.
- Wiltshire TD, Lovejoy CA, Wang T, Xia F, O'Connor MJ, Cortez D (2010). Sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition identifies ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11) as a regulator of DNA double-strand break repair. *J Biol. Chem.* 285, 14565-14571.
- Winkler GS, Mulder KW, Bardwell VJ, Kalkhoven E, Timmers HT (2006). Human Ccr4-Not complex is a ligand-dependent repressor of nuclear receptor-mediated transcription. *EMBO J* 25, 3089-3099.

- Wolfgang MJ, Kurama T, Dai Y, Suwa A, Asaumi M, Matsumoto S, Cha SH, Shimokawa T, Lane MD (2006). The brain-specific carnitine palmitoyltransferase-1c regulates energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **103**, 7282-7287.
- Wood JD, Yuan J, Margolis RL, Colomer V, Duan K, Kushi J, Kaminsky Z, Kleiderlein JJ, Sharp AH, Ross CA (1998). Atrophin-1, the DRPLA gene product, interacts with two families of WW domain-containing proteins. *Mol. Cell Neurosci.* **11**, 149-160.
- Wool IG (1996). Extraribosomal functions of ribosomal proteins. *Trends Biochem. Sci.* **21**, 164-165.
- Wu A, Wu B, Guo J, Luo W, Wu D, Yang H, Zhen Y, Yu X, Wang H, Zhou Y, Liu Z, Fang W, Yang Z (2011). Elevated expression of CDK4 in lung cancer. *J Transl. Med.* **9**, 38.
- Wu H, Xu H, Miraglia LJ, Crooke ST (2000). Human RNase III is a 160-kDa protein involved in preribosomal RNA processing. *J Biol. Chem.* **275**, 36957-36965.
- Wu M, Liu Y, Di X, Kang H, Zeng H, Zhao Y, Cai K, Pang T, Wang S, Yao Y, Hu X (2013). EIF4E over-expresses and enhances cell proliferation and cell cycle progression in nasopharyngeal carcinoma. *Med. Oncol.* **30**, 400.
- Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Marasa BS, Chen J, Turner DJ, Passaniti A, Wang JY (2007). Induced JunD in intestinal epithelial cells represses CDK4 transcription through its proximal promoter region following polyamine depletion. *Biochem. J* **403**, 573-581.
- Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, Guan XY (2006). Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *Br. J Cancer* **94**, 108-114.
- Xin WJ, Weng HR, Dougherty PM (2009). Plasticity in expression of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST in spinal dorsal horn glial cells following partial sciatic nerve ligation. *Mol. Pain* **5**, 15.
- Xu C, Mullersman JE, Wang L, Bin SB, Mao C, Posada Y, Camarillo C, Mao Y, Escamilla MA, Wang KS (2013). Polymorphisms in seizure 6-like gene are associated with bipolar disorder I: evidence of gene x gender interaction. *J Affect. Disord.* **145**, 95-99.
- Yamada A, Irie K, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Takai Y (2003). Nectin-dependent localization of synaptic scaffolding molecule (S-SCAM) at the puncta adherentia junctions formed between the mossy fibre terminals and the dendrites of pyramidal cells in the CA3 area of the mouse hippocampus. *Genes Cells* **8**, 985-994.
- Yamamoto K, Murata H, Putranto EW, Kataoka K, Motoyama A, Hibino T, Inoue Y, Sakaguchi M, Huh NH (2013). DOCK7 is a critical regulator of the RAGE-Cdc42 signaling axis that induces formation of dendritic pseudopodia in human cancer cells. *Oncol Rep.* **29**, 1073-1079.
- Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H (1992). An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Cancer* **70**, 2326-2333.

- Yamashita S, Masuda Y, Kurizaki T, Haga Y, Murayama T, Ikeya S, Kamei M, Takeno S, Kawahara K (2007). Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. *Anticancer Res.* 27, 2803-2808.
- Yamauchi J, Miyamoto Y, Chan JR, Tanoue A (2008). ErbB2 directly activates the exchange factor Dock7 to promote Schwann cell migration. *J Cell Biol.* 181, 351-365.
- Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, Cook EH, Jr., Sommer SS (2008). Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr. Genet.* 18, 204-207.
- Yan Y, Lagenaud C, Narayanan V (1993). Molecular cloning of M6: identification of a PLP/DM20 gene family. *Neuron* 11, 423-431.
- Yang GF, Li XM, Xie D (2009). Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J Gynecol. Cancer* 19, 1342-1346.
- Yang H, Li LW, Shi M, Wang JH, Xiao F, Zhou B, Diao LQ, Long XL, Liu XL, Xu L (2012a). In vivo study of breast carcinoma radiosensitization by targeting eIF4E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 423, 878-883.
- Yang HY, Lieska N, Shao D, Kriho V, Pappas GD (1994). Proteins of the intermediate filament cytoskeleton as markers for astrocytes and human astrocytomas. *Mol. Chem. Neuropathol.* 21, 155-176.
- Yang HY, Xue LY, Xing LX, Wang J, Wang JL, Yan X, Zhang XH (2013). Putative role of the mTOR/4E-BP1 signaling pathway in the carcinogenesis and progression of gastric cardiac adenocarcinoma. *Mol. Med. Rep.* 7, 537-542.
- Yang Y, Wang F, Shi C, Zou Y, Qin H, Ma Y (2012b). Cyclin D1 G870A Polymorphism Contributes to Colorectal Cancer Susceptibility: Evidence from a Systematic Review of 22 Case-Control Studies. *PLoS ONE*. 7, e36813.
- Yantiss RK, Cosar E, Fischer AH (2008). Use of IMP3 in identification of carcinoma in fine needle aspiration biopsies of pancreas. *Acta Cytol.* 52, 133-138.
- Yasukawa M, Ishida K, Yuge Y, Hanaoka M, Minami Y, Ogawa M, Sasaki T, Saito M, Tsuji T (2013). Dpysl4 is involved in tooth germ morphogenesis through growth regulation, polarization and differentiation of dental epithelial cells. *Int. J Biol. Sci.* 9, 382-390.
- Yau C, Esserman L, Moore DH, Waldman F, Sninsky J, Benz CC (2010). A multigene predictor of metastatic outcome in early stage hormone receptor-negative and triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 12, R85.
- Yeh IT, Lenci RE, Qin Y, Buddavarapu K, Ligon AH, Leteurtre E, Do CC, Cardot-Bauters C, Pigny P, Dahia PL (2008). A germline mutation of the KIF1B beta gene on 1p36 in a family with neural and nonneuronal tumors. *Hum. Genet.* 124, 279-285.
- Yi HJ, Zhang BQ, Guo W, Zhao LD, Yang SM (2012). The role of molecular margins as prognostic factors in laryngeal carcinoma in Chinese patients. *Acta Otolaryngol.* 132, 874-878.
- Ylisaukko-oja T, Rehnstrom K, Auranen M, Vanhala R, Alen R, Kempas E, Ellonen P, Turunen JA, Makkonen I, Riikonen R, Nieminen-von WT, von WL, Peltonen L, Jarvela I

(2005). Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *Eur. J Hum. Genet.* 13, 1285-1292.

Yokoi K, Thaker PH, Yazici S, Rebhun RR, Nam DH, He J, Kim SJ, Abbruzzese JL, Hamilton SR, Fidler IJ (2005). Dual inhibition of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation by AEE788 reduces growth and metastasis of human colon carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res.* 65, 3716-3725.

Yokota S, Yanagi H, Yura T, Kubota H (2001). Cytosolic chaperonin-containing t-complex polypeptide 1 changes the content of a particular subunit species concomitant with substrate binding and folding activities during the cell cycle. *Eur. J Biochem.* 268, 4664-4673.

Yoon H, Liyanarachchi S, Wright FA, Davuluri R, Lockman JC, de la CA, Pellegata NS (2002). Gene expression profiling of isogenic cells with different TP53 gene dosage reveals numerous genes that are affected by TP53 dosage and identifies CSPG2 as a direct target of p53. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 15632-15637.

Yue Y, Stout K, Grossmann B, Zechner U, Brinckmann A, White C, Pilz DT, Haaf T (2006). Disruption of TCBA1 associated with a de novo t(1,6)(q32.2;q22.3) presenting in a child with developmental delay and recurrent infections. *J Med. Genet.* 43, 143-147.

yuso-Sacido A, Graham C, Greenfield JP, Boockvar JA (2006). The duality of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and neural stem cell phenotype: cell enhancer or cell transformer? *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 1, 387-394.

Zacharias U, Norenberg U, Rathjen FG (1999). Functional interactions of the immunoglobulin superfamily member F11 are differentially regulated by the extracellular matrix proteins tenascin-R and tenascin-C. *J Biol. Chem.* 274, 24357-24365.

Zadravec D, Tvrđik P, Guillou H, Haslam R, Kobayashi T, Napier JA, Capecchi MR, Jacobsson A (2011). ELOVL2 controls the level of n-6 28:5 and 30:5 fatty acids in testis, a prerequisite for male fertility and sperm maturation in mice. *J Lipid Res.* 52, 245-255.

Zangen I, Kneitz S, Monoranu CM, Rutkowski S, Hinkes B, Vince GH, Huang B, Roggendorf W (2007). Ependymoma gene expression profiles associated with histological subtype, proliferation, and patient survival. *Acta Neuropathol.* 113, 325-337.

Zaremba S, Barzaga E, Zhu M, Soares N, Tsang KY, Schlom J (1997). Identification of an enhancer agonist cytotoxic T lymphocyte peptide from human carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.* 57, 4570-4577.

Zekri AR, Hassan ZK, Bahnassy AA, Sherif GM, ELdahshan D, Abouelhoda M, Ali A, Hafez MM (2012). Molecular prognostic profile of Egyptian HCC cases infected with hepatitis C virus. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 13, 5433-5438.

Zelano J, Mikulovic S, Patra K, Kuhnemund M, Larhammar M, Emilsson L, Leao R, Kullander K (2013). The synaptic protein encoded by the gene Slc10A4 suppresses epileptiform activity and regulates sensitivity to cholinergic chemoconvulsants. *Exp. Neurol.* 239, 73-81.

Zhai L, Mu J, Zong H, DePaoli-Roach AA, Roach PJ (2000). Structure and chromosomal localization of the human glycogenin-2 gene GYG2. *Gene* 242, 229-235.

- Zhang H, Baader SL, Sixt M, Kappler J, Rauch U (2004). Neurocan-GFP fusion protein: a new approach to detect hyaluronan on tissue sections and living cells. *J Histochem Cytochem.* 52, 915-922.
- Zhang QW, Liu L, Gong CY, Shi HS, Zeng YH, Wang XZ, Zhao YW, Wei YQ (2012). Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS. ONE.* 7, e50946.
- Zhao C, Ma H, Bu X, Wang W, Zhang N (2012a). SFRP5 inhibits gastric epithelial cell migration induced by macrophage-derived Wnt5a. *Carcinogenesis.*
- Zhao J, He H, Zhou K, Ren Y, Shi Z, Wu Z, Wang Y, Lu Y, Jiao J (2012b). Neuronal transcription factors induce conversion of human glioma cells to neurons and inhibit tumorigenesis. *PLoS. ONE.* 7, e41506.
- Zhao M, Kim YT, Yoon BS, Kim SW, Kang MH, Kim SH, Kim JH, Kim JW, Park YW (2006). Expression profiling of cyclin B1 and D1 in cervical carcinoma. *Exp. Oncol.* 28, 44-48.
- Zhao W, Yue L, Zhou F, Xu C, Liang W, Sui A, Ding A, Qiu W (2013). Clinical significance of vimentin expression and Her-2 status in patients with gastric carcinoma. *Clin Transl. Sci.* 6, 184-190.
- Zhen HN, Zhang X, Hu PZ, Yang TT, Fei Z, Zhang JN, Fu LA, He XS, Ma FC, Wang XL (2005). Survivin expression and its relation with proliferation, apoptosis, and angiogenesis in brain gliomas. *Cancer* 104, 2775-2783.
- Zheng D, Gu S, Li Y, Ji C, Xie Y, Mao Y (2011). A global genomic view on LNX siRNA-mediated cell cycle arrest. *Mol. Biol. Rep.* 38, 2771-2783.
- Zheng D, Niu S, Yu D, Zhan XH, Zeng X, Cui B, Chen Y, Yoon J, Martin SS, Lu X, Zhan X (2010). Abba promotes PDGF-mediated membrane ruffling through activation of the small GTPase Rac1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 401, 527-532.
- Zheng PS, Wen J, Ang LC, Sheng W, Viloria-Petit A, Wang Y, Wu Y, Kerbel RS, Yang BB (2004). Versican/PG-M G3 domain promotes tumor growth and angiogenesis. *FASEB J* 18, 754-756.
- Zheng SE, Yao Y, Dong Y, Lin F, Zhao H, Shen Z, Sun YJ, Tang LN (2009). Down-regulation of ribosomal protein L7A in human osteosarcoma. *J Cancer Res. Clin Oncol.* 135, 1025-1031.
- Zhou D, Yang L, Zheng L, Ge W, Li D, Zhang Y, Hu X, Gao Z, Xu J, Huang Y, Hu H, Zhang H, Zhang H, Liu M, Yang H, Zheng L, Zheng S (2013). Exome capture sequencing of adenoma reveals genetic alterations in multiple cellular pathways at the early stage of colorectal tumorigenesis. *PLoS. ONE.* 8, e53310.
- Zhou L, Picard D, Ra YS, Li M, Northcott PA, Hu Y, Stearns D, Hawkins C, Taylor MD, Rutka J, Der SD, Huang A (2010). Silencing of thrombospondin-1 is critical for myc-induced metastatic phenotypes in medulloblastoma. *Cancer Res.* 70, 8199-8210.
- Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, Colapietro AM, Sampath J, Morris JJ, Lagutina I, Grosveld GC, Osawa M, Nakauchi H, Sorrentino BP (2001). The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is

expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat. Med.* 7, 1028-1034.

Zhu ZH, Yu YP, Shi YK, Nelson JB, Luo JH (2009). CSR1 induces cell death through inactivation of CPSF3. *Oncogene* 28, 41-51.

Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, Heitz PU (1994). [Expression of the extracellular matrix proteoglycan, versican, in human skin]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 78, 481-484.

Zimmermann G, Moghaddam A, Wagner C, Vock B, Wentzzenen A (2006). [Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones]. *Unfallchirurg* 109, 528-537.

Zindy P, Berge Y, Allal B, Filleron T, Pierredon S, Cammas A, Beck S, Mhamdi L, Fan L, Favre G, Delord JP, Roche H, Dalenc F, Lacroix-Triki M, Vagner S (2011). Formation of the eIF4F translation-initiation complex determines sensitivity to anticancer drugs targeting the EGFR and HER2 receptors. *Cancer Res.* 71, 4068-4073.

Zody MC, et al. (2006). DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature* 440, 1045-1049.

Zou JX, Revenko AS, Li LB, Gemo AT, Chen HW (2007). ANCCA, an estrogen-regulated AAA+ ATPase coactivator for ERalpha, is required for coregulator occupancy and chromatin modification. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 18067-18072.

Zuo L, Wang K, Zhang XY, Krystal JH, Li CS, Zhang F, Zhang H, Luo X (2013). NKAIN1-SERINC2 is a functional, replicable and genome-wide significant risk gene region specific for alcohol dependence in subjects of European descent. *Drug Alcohol Depend.* 129, 254-264.

Zuo X, Zhang J, Zhang Y, Hsu SC, Zhou D, Guo W (2006). Exo70 interacts with the Arp2/3 complex and regulates cell migration. *Nat Cell Biol.* 8, 1383-1388.

Seibold P, Hein R, Schmezer P, Hall P, Liu J, Dahmen N, Flesch-Janys D, Popanda O, Chang-Claude J (2011). Polymorphisms in oxidative stress-related genes and postmenopausal breast cancer risk. *Int. J Cancer* 129, 1467-1476.

Song JS, Cho HH, Lee BJ, Bae YC, Jung JS (2011). Role of thioredoxin 1 and thioredoxin 2 on proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 20, 1529-1537.

Tanaka T, Hosoi F, Yamaguchi-Iwai Y, Nakamura H, Masutani H, Ueda S, Nishiyama A, Takeda S, Wada H, Spyrou G, Yodoi J (2002). Thioredoxin-2 (TRX-2) is an essential gene regulating mitochondria-dependent apoptosis. *EMBO J* 21, 1695-170.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептид, который связывается с молекулой главного комплекса гистосовместимости человека (MHC) I класса, включающий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 28 или последовательность, которая по меньшей мере на 90% гомологична SEQ ID NO: 28; или его фармацевтически приемлемая соль, причем указанный пептид имеет общую длину от 9 до 30 аминокислот.

2. Пептид по п.1, состоящий из SEQ ID NO: 28.

3. Пептид по п.1 или 2, включающий непептидные связи.

4. Способ получения активированных цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) *in vitro*, включающий контактирование ЦТЛ *in vitro* с нагруженными антигеном молекулами МНС человека I класса, экспрессированными на поверхности подходящей антигенпрезентирующей клетки или искусственной конструкции, имитирующей антигенпрезентирующую клетку, в течение периода времени, достаточного для активации указанных ЦТЛ антиген-специфическим образом, где указанный антиген является пептидом по пп.1 или 2.

5. Активированный цитотоксический Т-лимфоцит (ЦТЛ), полученный способом по п.4, который селективно распознает клетку, аберрантно экспрессирующую полипептид, включающий аминокислотную последовательность, указанную в пп.1 или 2.

6. Антитело, которое специфически распознает пептид по любому из пп.1-3.

7. Антитело по п.6, которое специфически распознает указанный пептид, связанный с молекулой МНС человека I класса.

8. Т-клеточный рецептор, реагирующий с пептидом по п.1.

9. Нуклеиновая кислота, кодирующая пептид по любому из пп.1-3.

10. Нуклеиновая кислота, кодирующая Т-клеточный рецептор по п.8.

11. Вектор экспрессии, экспрессирующий нуклеиновую кислоту по п.9.

12. Клетка-хозяин, включающая нуклеиновую кислоту по п.9 или вектор экспрессии по п.11.

13. Клетка-хозяин по п.12, являющаяся антигенпрезентирующей клеткой или дендритной клеткой.

14. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая эффективное количество активного ингредиента, выбранного из пептида по любому из пп.1-3, активированного цитотоксического Т-лимфоцита по п.5, антитела по пп.6 или 7, Т-клеточного рецептора по п.8, нуклеиновой кислоты по п.9, нуклеиновой кислоты по п.10, вектора экспрессии по п.11, либо клетки по п.12 или 13; и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Фармацевтическая композиция по п.14 для лечения рака, такого как: астроцитома, пилоидная астроцитома, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, олигодендроглиомы, эпендимома, мультиформная глиобластома, смешанные глиомы, олигоастроцитомы, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминома, тератома, ганглиоглиомы, ганглиоцитома, центральная ганглиоцитома, примитивные нейроэктодермальные опухоли PNET (медуллобластома, медуллэпителиома, нейробластома, ретинобластома, эпендимобластома), опухоли паренхимы шишковидной железы (пинеоцитома, пинеобластома), опухоли, развивающиеся из эпендимных клеток, опухоли хориоидного сплетения, нейроэпителиальные опухоли неопределенного происхождения (глиоматоз головного мозга, астробластома), глиобластома, опухоль предстательной железы, рак молочной железы, рак пищевода, колоректальный рак, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома, рак легких, рак ЦНС, рак яичника, меланома, рак поджелудочной железы, плоскоклеточная карцинома, лейкемия или медуллобластома, опухоли толстого кишечника, прямой кишки, желудка, почек, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи и другие опухоли, проявляющие избыточную экспрессию белка, включающего SEQ ID NO: 28.

16. Набор для лечения рака, содержащий:

(а) контейнер, включающий фармацевтическую композицию, содержащую пептид по любому из пп.1-3, активированный цитотоксический Т-лимфоцит по п.5, антитело по пп.6 или 7, нуклеиновую кислоту по п.9, нуклеиновую кислоту по п.10, вектор экспрессии по п.11, либо клетку по пп.12 или 13, в виде раствора или в лиофилизированной форме; и

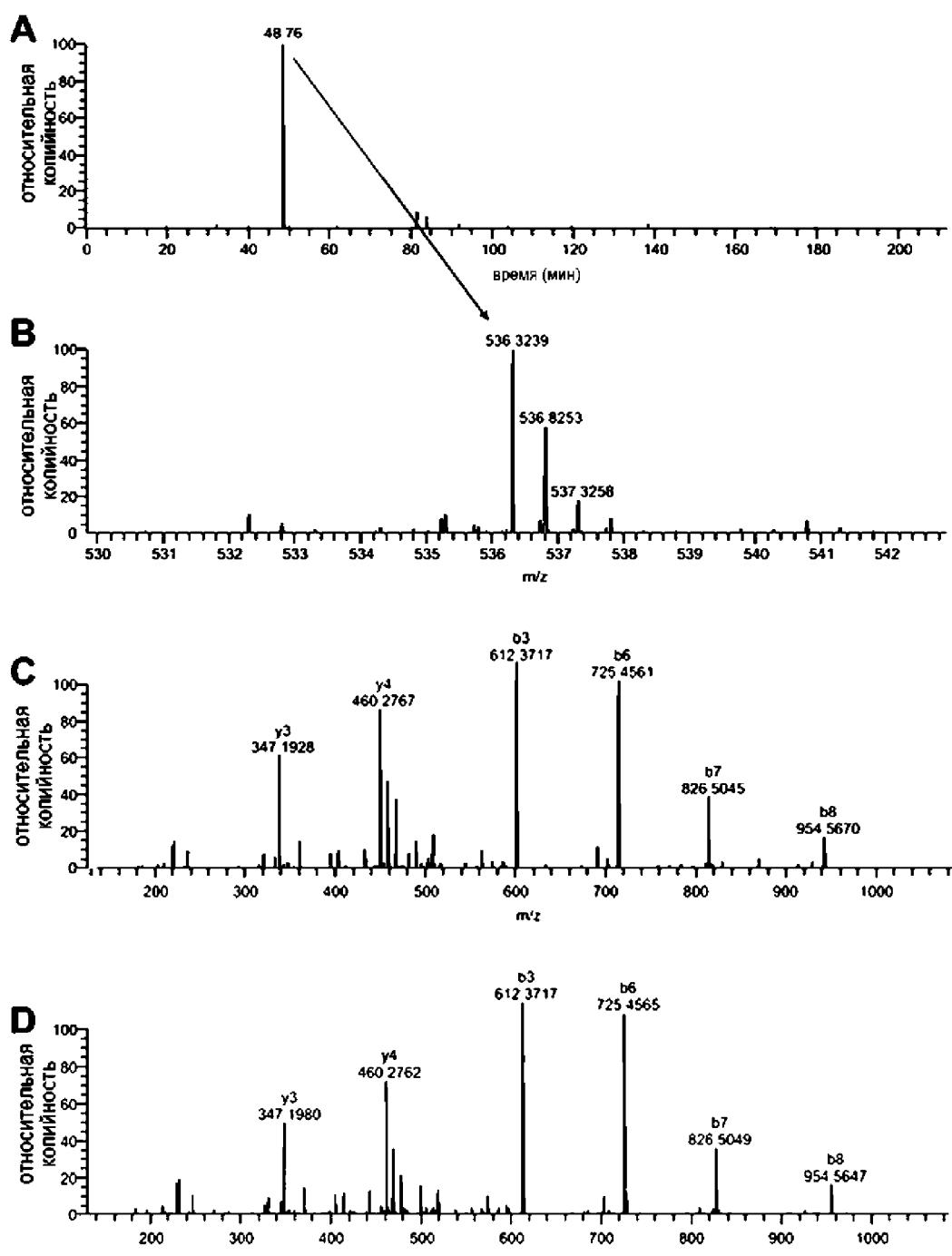
(б) второй контейнер, содержащий разбавитель или восстанавливающий раствор для лиофилизированного состава.

17. Набор по п.16, дополнительно содержащий:

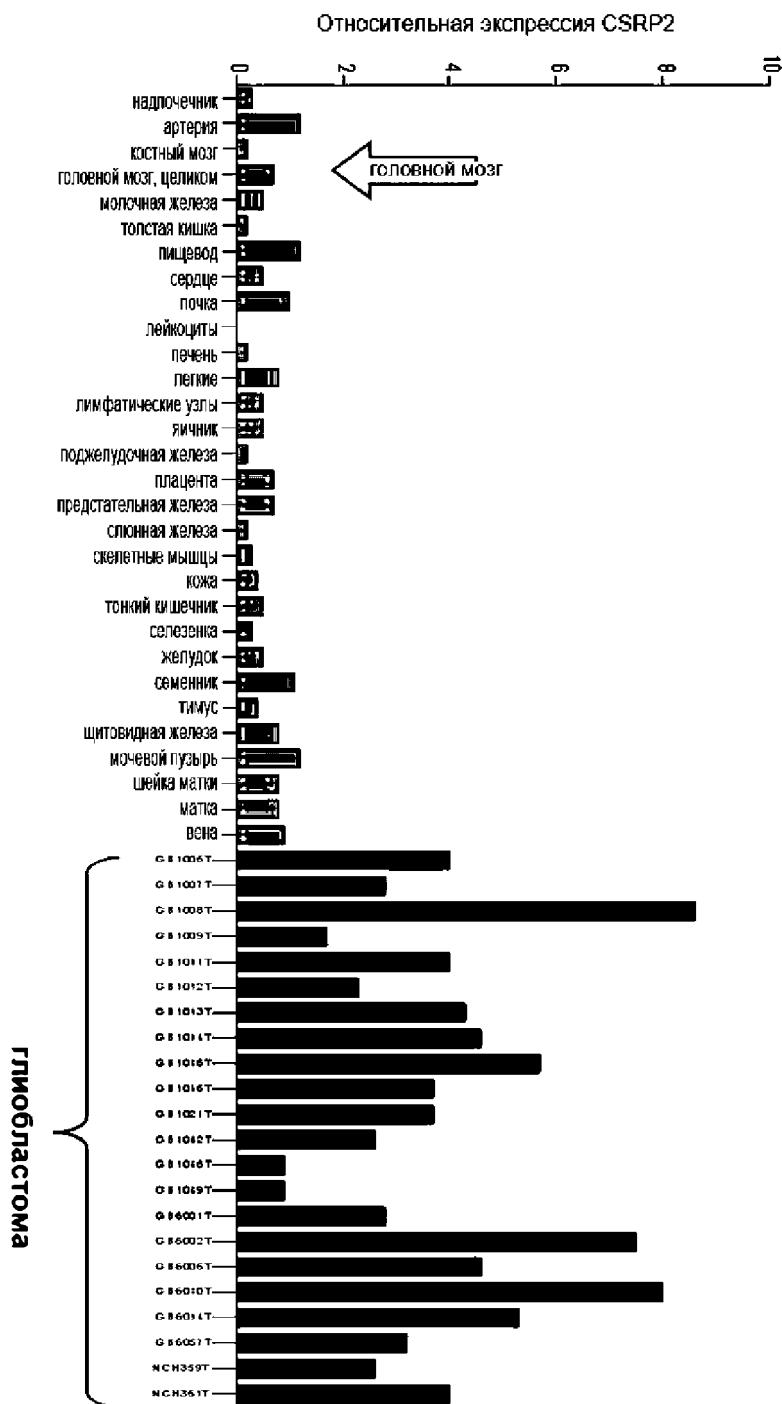
(в) по меньшей мере еще один пептид с аминокислотной последовательностью, выбранной из SEQ ID NO: 1-27, 29-131.

18. Набор по пп.16 или 17, дополнительно содержащий:

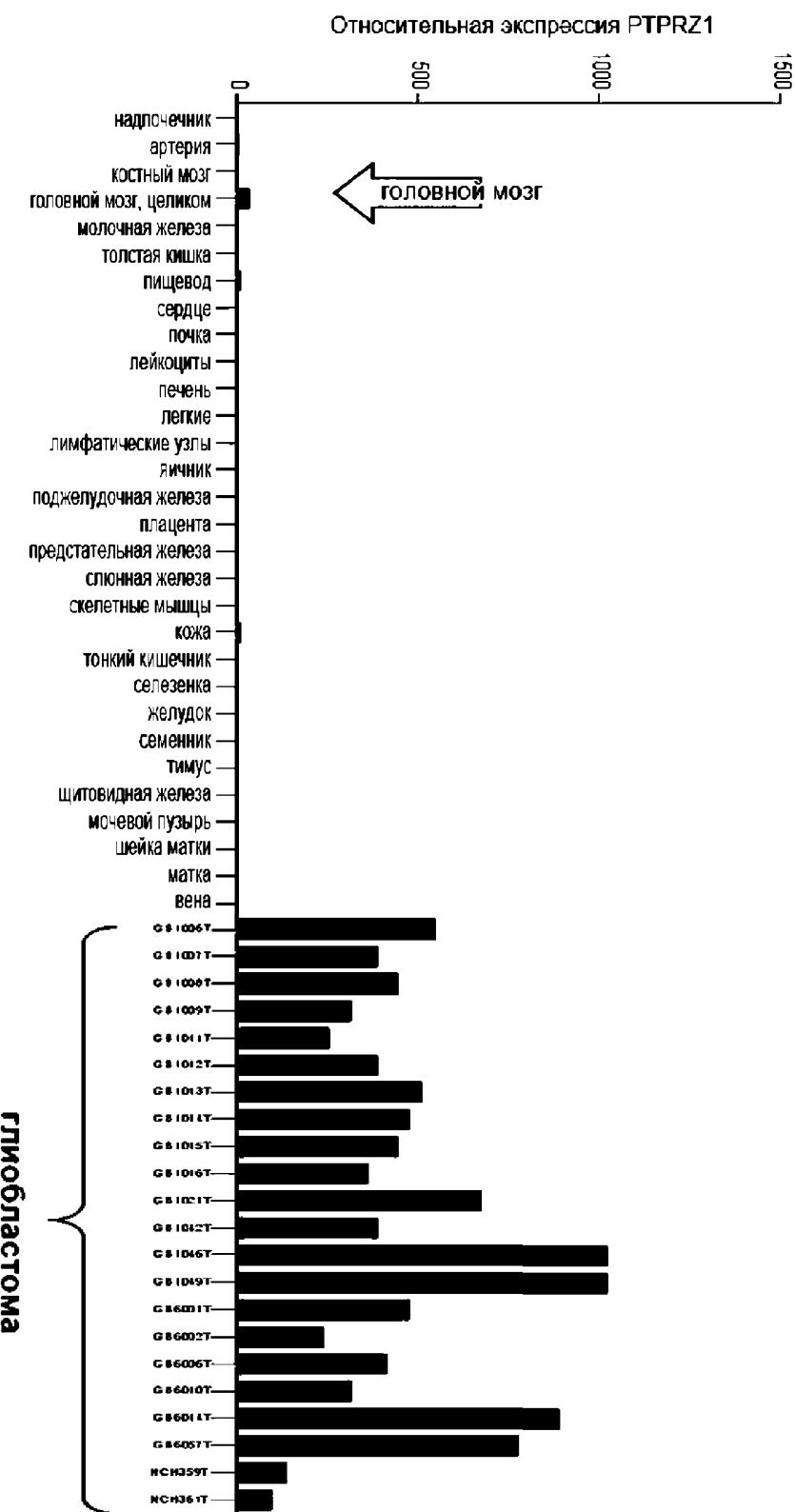
(г) инструкции по (i) применению раствора или (ii) восстановлению и применению лиофилизированного состава.



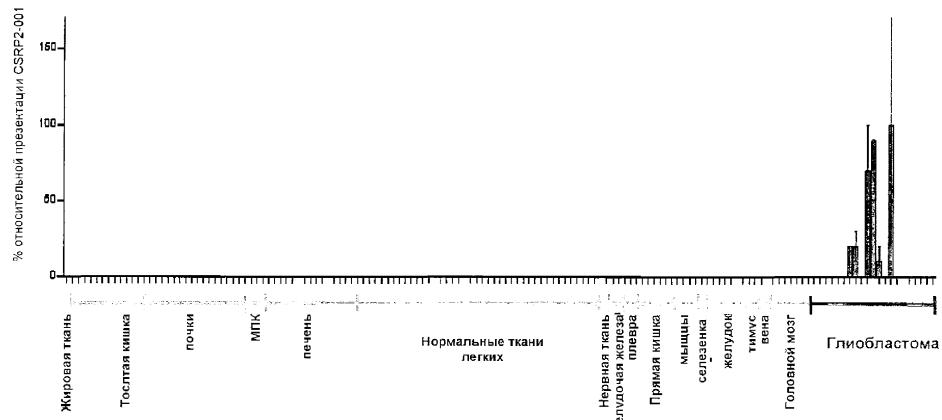
Фиг. 1



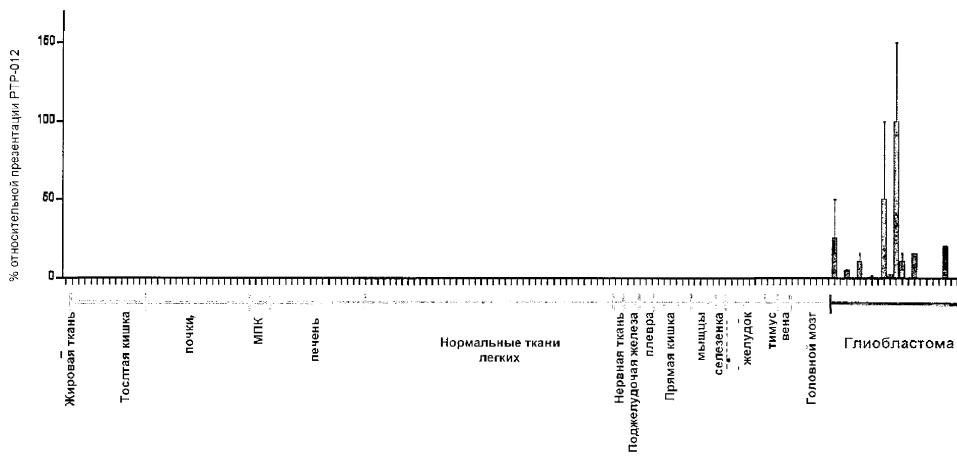
Фиг. 2а



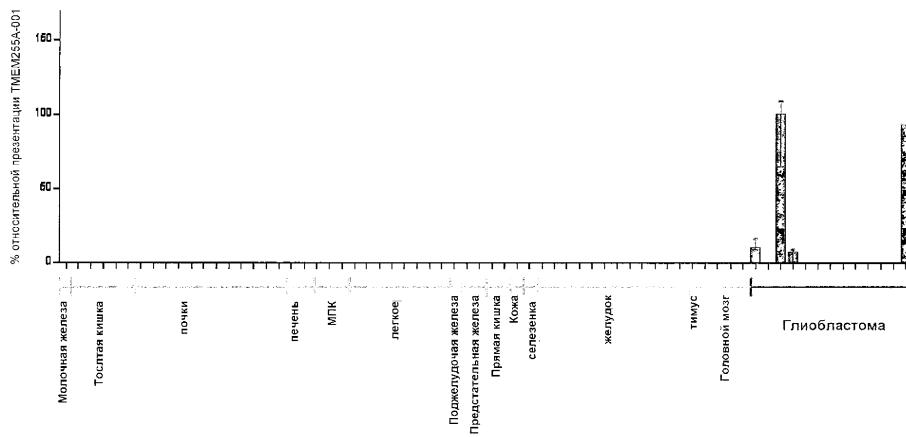
Фиг. 2b



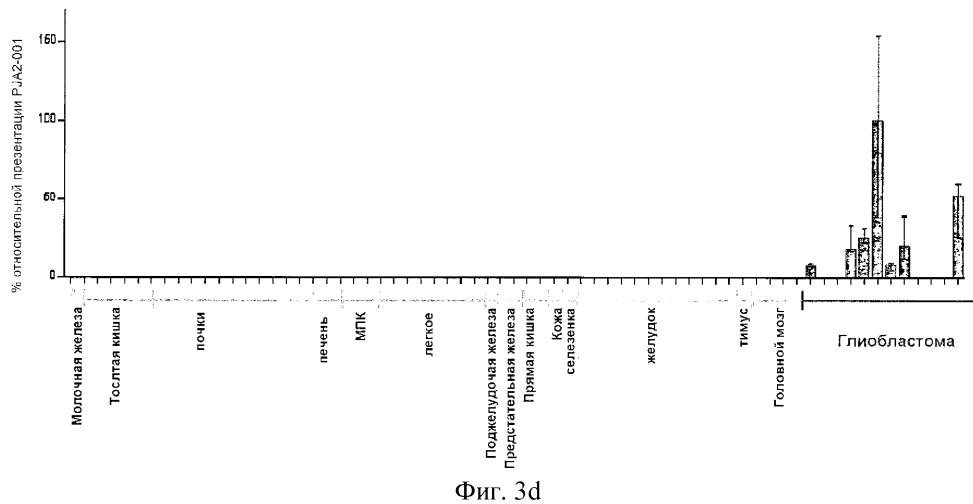
Фиг. 3а



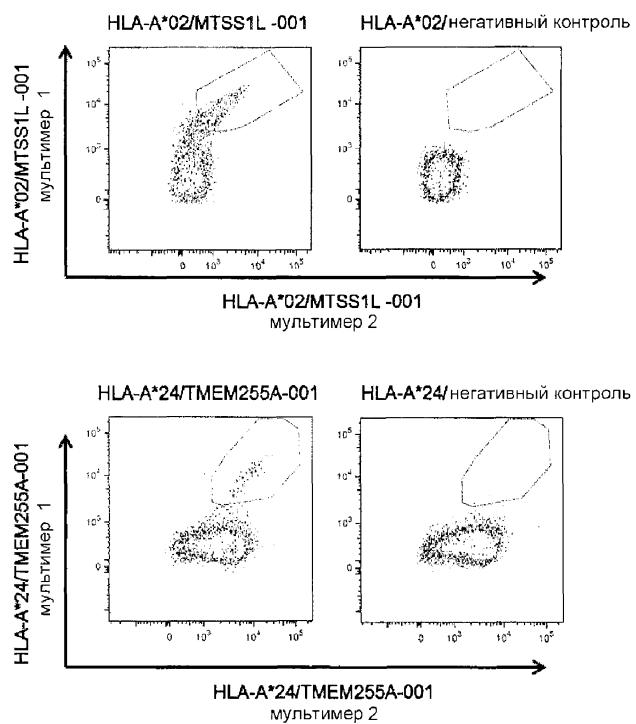
Фиг. 3б



Фиг. 3с



Фиг. 3д



Фиг. 4

