



MD/EP 3317296 T2 2021.01.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3317296 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07K 14/47 (2006.01.01)
A61K 38/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2018 0477 (22) Data de depozit: 2016.06.29 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 16733523.1, 2016.06.29 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3317296, 2018.05.09 (31) Numărul cererii prioritare: 201562187507 P; 2015111546 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2015.07.01; 2015.07.01 (33) Țara cererii prioritare: US; GB	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 01/2021, 2021.01.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 40/2020, 2020.09.30 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 06/2018, 2018.06.30
(71) Solicitant: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH, DE (72) Inventatori: MAHR Andrea, DE; WEINSCHENK Toni, DE; HORZER Helen, DE; SCHOOR Oliver, DE; FRITSCH Jens, DE; SINGH Harpreet, US (73) Titular: IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH, DE (74) Mandatar autorizat: FOCȘA Valentin	

(54) Noi peptide și combinații de peptide pentru utilizare în imunoterapie împotriva cancerului ovarian și a altor cancere

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție se referă la peptide, proteine, acizi nucleici și celule pentru utilizare în metode imunoterapeutice. În mod special, prezenta invenție se referă la imunoterapia cancerului. În plus, prezenta invenție se referă la epitopii peptidici ai celulelor T citotoxice asociate tumorii, singuri sau asociați cu alte peptide asociate tumorii, care pot servi, de exemplu, drept componente farmaceutice active ale formulilor de vaccin care stimulează răspunsurile imunitare antitumorale sau pentru

2

stimularea celulelor T *ex vivo* și transferarea la pacienți. Peptidele legate de molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC), sau peptidele ca atare, pot fi, de asemenea, ținte ale anticorpilor, ale receptorilor solubili ai celulelor T și ale altor molecule de legare

Secvențe: 665

Revendicări: 14

Figuri: 3

MD/EP 3317296 T2 2021.01.31

**(54) Novel peptides and combination of peptides for use in immunotherapy
against ovarian cancer and other cancers**

(57) Abstract:

1

The present invention relates to peptides, proteins, nucleic acids and cells for use in immunotherapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumor-associated T-cell peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated peptides that can for example serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine

2

compositions that stimulate anti-tumor immune responses, or to stimulate T cells ex vivo and transfer into patients. Peptides bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC), or peptides as such, can also be targets of antibodies, soluble T-cell receptors, and other binding molecules.

Sequences: 665

Claims: 14

Fig.: 3

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție se referă la peptide, proteine, acizi nucleici și celule pentru utilizare în metode imunoterapeutice. În mod special, prezenta invenție descrie imunoterapia cancerului. În plus, prezenta invenție se referă la epitopii peptidici ai celulelor T citotoxice asociate tumorii, singuri sau asociați cu alte peptide asociate tumorii, care pot servi, de exemplu, drept componente farmaceutice active ale formulărilor de vaccin care stimulează răspunsurile imunitare antitumorale sau pentru stimularea celulelor T ex vivo și transferarea la pacienți. Peptidele legate de molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC), sau peptidele ca atare, pot fi, de asemenea, ținte ale anticorpilor, ale receptorilor solubili ai celulelor T și ale altor molecule de legare.

Prezenta invenție se referă la o secvență de peptide derivată dintr-o moleculă HLA de clasă I a celulelor tumorale umane care se pot folosi în formule de vaccin pentru inducerea de răspunsuri imunitare antitumorale sau drept ținte pentru dezvoltarea de compuși sau celule active din punct de vedere farmaceutic/imunologic.

FUNDAMENTELE INVENȚIEI**Cancerul ovarian**

Cu aproximativ 239 000 de cazuri noi în 2012, cancerul ovarian este al șaptelea cel mai frecvent cancer la femei, reprezentând 4% din toate cazurile de cancer la femei. Rata de mortalitate a cancerului ovarian tinde să fie destul de ridicată în comparație cu alte tipuri de cancer al organelor reproductive feminine, iar mortalitatea cazurilor este mai mare în condiții de resurse mai reduse. În consecință, cancerul ovarian este cea de-a opta cea mai frecventă cauză de deces prin cancer la femei, cu 152.000 de decese. În 2012, aproape 55% din toate cazurile noi au avut loc în țări cu niveluri ridicate sau foarte ridicate de dezvoltare umană; 37% din noile cazuri și 39% din decese au avut loc în Europa și America de Nord. Ratele de incidență sunt cele mai mari în nordul și estul Europei, America de Nord și Oceania și tind să fie relativ scăzute în Africa și o mare parte din Asia. Ratele de incidență au scăzut în anumite țări cu niveluri foarte ridicate de dezvoltare umană, în special în Europa și America de Nord.

Cele mai frecvente tipuri de cancer ovarian sunt carcinoamele ovariene, care sunt, de asemenea, cele mai letale malignități ginecologice. Pe baza histopatologiei și geneticii moleculare, carcinoamele ovariene sunt împărțite în cinci tipuri principale: seroase de grad înalt (70%), endometrioid (10%), cu celule clare (10%), mucinoase (3%) și seroase de grad scăzut (<5%), care împreună reprezintă mai mult de 95% din cazuri. Mult mai puțin frecvente sunt tumorile maligne cu celule germinale (disgerminoamele, tumorile sacului vitelin și teratoamele imature) (3% din cancerele ovariene) și tumorile stromale ale cordonului sexual potențial maligne (1%–2%), dintre care cele mai frecvente sunt tumorile cu celule granuloase.

Antecedentele familiale de cancer ovarian reprezintă 10% din cazuri; riscul este crescut de 3 ori atunci când au fost afectate două sau mai multe rude de gradul I. Femeile cu mutații germinale în BRCA1 sau BRCA2 au un risc de 30%–70% de a dezvolta cancer ovarian, în principal carcinoame seroase de grad înalt, până la vârsta de 70 de ani (Risch et al., 2006).

Rezecția chirurgicală este terapia primară atât în carcinomul ovarian precoce, cât și în cel în stadiu avansat. Îndepărtarea chirurgicală este urmată de chimioterapie sistemică cu analogi de platină, cu excepția cancerelor ovariene de grad foarte scăzut (stadiul IA, gradul I), unde chimioterapia post-operatorie nu este indicată. În cancerul ovarian în stadiu avansat, chimioterapia de primă linie cuprinde o combinație de carboplatină cu paclitaxel, care poate fi suplimentată cu bevacizumab. Tratamentul standard pentru cancerele ovariene rezistente la platină constă într-o monoterapie cu una dintre următoarele medicamente chimioterapice: doxorubicină lipozomală pegilată, topotecan, gemcitabină sau paclitaxel (S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013).

Imunoterapia pare a fi o strategie promițătoare pentru ameliorarea tratamentului pacienților cu cancer ovarian, deoarece prezența limfocitelor infiltrante de tumori pro-inflamatorii, în special celule T CD8 pozitive, se corelează cu prognosticul bun și celulele T specifice antigenelor asociate tumorii pot fi izolate din țesutul canceros.

Prin urmare, se depune mult efort științific în investigarea diferitelor imunoterapii în cancerul ovarian. A fost deja efectuat un număr considerabil de studii pre-clinice și clinice și sunt în curs de desfășurare studii suplimentare. Sunt disponibile date clinice pentru terapia cu citokine, vaccinare, tratament cu anticorpi monoclonali și transfer de celule adoptive și imunomodulare.

Terapia cu citokine cu interleukină-2, interferon-alfa, interferon-gamma sau factor de stimulare a coloniilor de granulocite-macrofage are ca scop creșterea propriului răspuns imun antitumoral al pacientului și aceste tratamente au arătat deja rezultate promițătoare în cohorte de studiu mici.

Studiile de vaccinare de fază I și II, utilizând peptide singulare sau multiple, derivate din mai multe proteine asociate tumorii (Her2/neu, NY-ESO-1, p53, tumoare Wilms-1) sau antigeni tumorali întregi, derivate din celule tumorale autologe, au arătat profiluri bune de siguranță și tolerabilitate, însă numai efecte clinice de la scăzute până la moderate.

Se crede că anticorpul monoclonal care recunoaște în mod specific proteinele asociate tumorii sporesc distrugerea celulelor tumorale mediată de celule imune. Anticorpul anti-CA-125 oregovomab și abagovomab, precum și anticorpul anti-EpCAM catumaxomab au obținut rezultate promițătoare în studiile de fază II și III. În contrast, anticorpul anti-MUC1 HMFG1 nu a reușit să îmbunătățească în mod clar supraviețuirea într-un studiu de fază III.

O abordare alternativă utilizează anticorpi monoclonali pentru a ținti și a bloca factorii de creștere și receptorii de supraviețuire pe celulele tumorale. În timp ce administrarea de trastuzumab (anticorp anti-HER2/neu) și MOv18 și MORAb-003 (anticorpi alfa anti-receptor de folat) a conferit doar beneficii clinice limitate pacienților cu cancer ovarian, adăugarea de bevacizumab (anticorp anti-VEGF) la chimioterapia standard în cancerul ovarian avansat pare a fi avantajoasă.

Transferul adoptiv de celule imune a obținut rezultate eterogene în studiile clinice. Transferul adoptiv de celule T infiltrante de tumori autologe expandate in vitro s-a dovedit a fi o abordare promițătoare într-un studiu pilot. În schimb, transferul de celule T care conțin un receptor de antigen himeric specific pentru receptorul folat alfa nu a indus un răspuns clinic semnificativ într-un studiu de fază I. Celulele dendritice pulsate cu lizat de celule tumorale sau proteine asociate tumorii in vitro s-au dovedit a spori răspunsul celulelor T antitumorale la transfer, dar amploarea activării celulelor T nu s-a corelat cu efectele clinice. Transferul de celule natural killer a cauzat toxicități semnificative într-un studiu de fază II.

Imunitatea intrinsecă antitumorală, precum și imunoterapia sunt împiedicate de un microambient tumoral imunosupresor. Pentru a depăși acest obstacol, medicamentele imunomodulatoare, precum ciclofosfamidă, anticorpii anti-CD25 și doxorubicina lipozomală pegilată sunt testate în combinație cu imunoterapia. Cele mai fiabile date sunt disponibile în prezent pentru ipilimumab, un anticorp anti-CTLA4, care îmbunătățește activitatea celulelor T. S-a demonstrat că ipilimumabul exercită efecte antitumorale semnificative la pacienții cu cancer ovarian (Mantia-Smaldone et al., 2012).

Având în vedere efectele secundare severe și cheltuielile asociate cu tratarea cancerului, este necesară identificarea factorilor care pot fi folosiți în tratamentul cancerului în general și al cancerului ovarian în special. De asemenea, este necesară identificarea factorilor care reprezintă biomarkeri pentru cancer în general și pentru cancerul ovarian în special, conducând la îmbunătățirea diagnosticării cancerului, a evaluării prognosticului și a prezicerii succesului tratamentului.

Imunoterapia cancerului reprezintă o opțiune de țintire specifică a celulelor canceroase concomitent cu minimizarea efectelor secundare. Imunoterapia cancerului folosește existența antigenilor asociați tumorii.

Clasificarea curentă a antigenilor asociați tumorii (AAT) cuprinde următoarele grupuri principale:

a) Antigenele pentru cancer testicular: primele AAT identificate vreodată care se pot recunoaște de către celulele T aparțin acestei clase, denumite inițial antigeni de cancer testicular (CT) deoarece exprimarea membrilor clasei se face în diferite tipuri histologice de tumori umane și, la nivelul țesuturilor naturale, are loc numai în spermatocite/spermatogoniile din testicul și, ocazional, în placentă. Deoarece celulele testiculare nu exprimă molecule HLA de clasă I și II, acești antigeni nu pot fi recunoscuți de celulele T în țesuturi normale și prin urmare pot fi considerați specifici tumorii din punct de vedere imunologic specific tumorii. Exemple bine cunoscute de antigeni CT sunt membrii familiei MAGE și NY-ESO-1.

b) Antigene de diferențiere: Aceste TAA sunt comune tumorilor și țesutului normal din care provin tumorile. Majoritatea antigenilor de diferențiere cunoscuți sunt identificați în melanoame și melanocite normale. Multe dintre aceste proteine corelate cu linia melanocitară sunt implicate în biosinteza melaninei și prin urmare nu sunt specifice tumorii, dar sunt totuși folosite pe scară largă pentru imunoterapia cancerului. Exemplele includ, fără a se limita la, tirozinază și Melan-A/MART-1 pentru melanom sau PSA pentru cancer prostatic.

c) TAA-uri supraexprimate: Genele care codifică TAA-uri larg exprimate au fost depistate în tipuri histologice diferite de tumori precum și în multe țesuturi normale, în general cu niveluri reduse de exprimare. Este posibil ca mulți dintre epitopii procesați și posibil prezentați de țesuturile normale să fie sub nivelul prag pentru recunoașterea de către celulele T, în timp ce supraexprimarea lor în celulele tumorale poate declanșa un răspuns anticanceros prin încălcarea

toleranței anterior stabilite. Exemplele cunoscute pentru această clasă de TAA-uri sunt Her-2/neu, survivina, telomeraza sau WT1.

d) Antigene specifice tumorilor: aceste TAA unice apar din mutații ale genelor normale (cum ar fi β -catenina, CDK4 etc.). Unele dintre aceste modificări moleculare sunt asociate cu transformări neoplazice și/sau progresie. Antigenii specifici tumorii sunt în general capabile să inducă un răspuns imunitar puternic fără a purta riscul unor reacții autoimune împotriva țesuturilor normale. Pe de altă parte aceste TAA sunt în majoritatea cazurilor relevante numai tumorii exacte din care au fost identificate și de obicei nu sunt comune mai multor tipuri individuale de tumori. Specificitatea (sau asocierea) cu tumoarea a unei peptide poate apărea, de asemenea, dacă peptida provine dintr-un exon din tumoare (asociat tumorii) în cazul izoformelor specifice tumorii (asociate tumorii).

e) TAA care apar prin modificări anormale posttranslație: aceste TAA apar din proteine care nu sunt nici specifice, nici supra-exprimate în tumori, dar care devin totuși asociate tumorii prin procese post-translaționale active în mod principal în tumori. Exemplele pentru aceste clase apar din tipare de glicozilare alterată, care duc la epitopi noi în tumori cum ar fi pentru MUC1 sau evenimente de tip scindarea proteinei în timpul degradării, care pot sau nu să fie specifice tumorii.

f) Proteine oncovirale: aceste TAA sunt proteine virale care pot juca un rol critic în procesul oncogen și acestea, deoarece sunt străine (nu au origine umană) pot evoca un răspuns al celulelor T. Exemple de astfel de proteine sunt proteinele papilomavirusului uman de tip 16, E6 și E7, care sunt exprimate în carcinomul cervical.

Imunoterapia bazată pe celule T vizează epitopi peptidici derivați din proteine asociate tumorii sau specifice tumorii, care sunt prezentate de molecule ale complexului major de histocompatibilitate (MHC). Antigenii care sunt recunoscuți de limfocitele T specifice tumorii, epitopii acestora, pot fi molecule derivate din toate categoriile de proteine, cum ar fi enzimele, receptori, factorii de transcriere etc. care sunt exprimate și care, comparativ cu celulele nemodificate cu aceeași origine, sunt, de obicei, suprareglate în celulele respectivei tumorii.

Există două clase de molecule MHC, MHC de clasă I și MHC de clasă II. Moleculele MHC de clasă I sunt compuse dintr-un lanț greu alfa și din beta-2-microglobuline, molecule MHC de clasă II ale unui lanț alfa și ale unui lanț beta. Conformarea lor tridimensională prezintă o incizură de legare care este folosită pentru interacțiuni necovalente cu peptide.

Moleculele MHC de clasă I pot fi găsite pe majoritatea celulelor nucleate. MHC de clasă I prezintă peptide care rezultă din clivajul proteolitic al proteinelor predominant endogene, produse ribozomale defecte (DRIP) și peptide mai mari. Totuși, proteinele derivate din compartimentele endozomale sau surse exogene se regăsesc frecvent pe moleculele MHC de clasă I. Această modalitate non-clasică de prezentare a clasei I este cunoscută în literatură ca „prezentare încrucișată” (Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990). Moleculele MHC de clasă II se pot găsi numai pe celulele „profesioniste” prezentatoare de antigen (APC) și prezintă inițial peptidele unor proteine exogene sau transmembranare captate de APC-uri, de exemplu în timpul endocitozei, și care sunt procesate ulterior.

Complexele de peptidă și MHC de clasă I sunt recunoscute de celule T CD8-pozitive purtătoare de receptor de celule T (TCR) adecvat, în timp ce complexe de peptidă și molecule MHC de clasă II sunt recunoscute de celule T helper CD4-pozitive cu TCR-ul adecvat. Este bine cunoscut faptul că TCR, peptida și MHC sunt prezente în raport stoechiometric 1:1:1.

Celulele T pozitive pentru CD4 joacă un rol important în inducerea și susținerea răspunsurilor efective de către celulele T citotoxice pozitive pentru CD8. Identificarea epitopilor celulelor T CD4-pozitive derivate din antigene asociate tumorilor (TAA) are o mare importanță pentru dezvoltarea de produse farmaceutice care declanșează răspunsuri imune antitumorale (Gnjatic et al., 2003). La locul tumorii, celulele T helper susțin un mediu citokinic favorabil celulelor T (CTL-favorabil) (Mortara et al., 2006) și atrag celulele efectoare, de exemplu CTL-uri, celule natural killer (NK), macrofage și granulocite (Hwang et al., 2007).

În absența inflamației, exprimarea moleculelor MHC de clasă II este limitată în principal la celulele sistemului imunitar, în special la celulele profesioniste prezentatoare de antigen (APC) cum ar fi monocitele, celulele derivate din monocite, macrofagele sau celulele dendritice. La pacienții cu cancer, celulele tumorale au fost identificate surprinzător că exprimă molecule MHC de clasă II (Dengjel et al., 2006).

Peptidele alungite (mai lungi) ale invenției pot acționa ca epitopi activi ai MHC de clasă II. Celulele T helper, activate de epitopii MHC de clasă II, joacă un rol important în modularea rolului efector al CTL în imunitatea antitumorală. Epitopii celulelor T care declanșează un răspuns din partea celulelor T helper de tip TH1 susțin funcțiile efectorii ale celulelor T killer CD8, care includ funcții citotoxice îndreptate împotriva celulelor tumorale care prezintă pe suprafața celulară complexe MHC/peptide asociate tumorii. Astfel epitopii peptidei unei celule T helper asociate

tumorii, singur sau asociat cu alte peptide asociate tumorii, poate servi ca ingredient farmaceutic activ al formulelor de vaccin care ar stimula răspunsul imunitar antitumoral.

S-a demonstrat pe modele animale (mamifere), de exemplu șoarece, că chiar și în absența limfocitelor T CD8 pozitive, celulele T CD4-pozitive sunt suficiente pentru inhibarea manifestărilor tumorale prin inhibarea angiogenezei prin sinteza de interferon gamma (IFN γ) (Beatty and Paterson, 2001; Mumberg et al., 1999). Există dovezi pentru celule T CD4 ca efectori antitumoral direcți (Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014).

Deoarece exprimarea constitutivă a moleculelor HLA de clasă II este, de obicei, limitată la celulele imune, posibilitatea de izolare a peptidelor de clasă II direct din tumori primare nu a fost considerată anterior posibilă. Totuși, Dengjel et al. au reușit să identifice un număr de epitopi MHC de clasă II direct din tumori (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1).

Deoarece ambele tipuri de răspuns, CD8 și CD4 dependente, contribuie împreună și sinergic la efectul antitumoral, identificarea și caracterizarea antigenilor asociați tumorii recunoscuți de celule T CD8+ (ligand: moleculă MHC de clasă I + epitop peptidă) sau celule T helper CD4-pozitive (ligand: moleculă MHC de clasă II + epitop peptidă) este important în dezvoltarea de vaccinuri tumorale.

Pentru ca o peptidă MHC de clasă II să declanșeze (inducă) un răspuns imunitar celular, trebuie, de asemenea, să se lege de o moleculă MHC. Acest proces depinde de alelele moleculei MHC și de polimorfismele specifice ale secvenței de aminoacizi ai peptidei. Peptidele care leagă MHC de clasă I au de obicei o lungime de 8-12 resturi de aminoacizi și conțin două resturi conservate („ancore”) în secvența acestora, care interacționează cu șanțul de legare corespunzătoare a moleculei MHC. Astfel, fiecare alelă MHC are un „motiv de legare” care determină ce peptide se pot lega specific de incizura de legare.

În cazul reacțiilor imunitare dependente de MHC de clasă I, peptidele nu numai că se pot lega de anumite molecule MHC de clasă I exprimate de celulele tumorale, dar trebuie să fie și recunoscute ulterior de celulele T care prezintă receptori specifici pentru celulele T (TCR).

Pentru ca proteinele să fie recunoscute de limfocitele T ca antigeni specifici tumorii sau asociați tumorii, și pentru a putea fi utilizate în terapie, trebuie îndeplinite anumite condiții prealabile. Antigenul trebuie să fie exprimat preponderent în celulele tumorale, și deloc sau nici măcar în cantități mici în țesuturile sănătoase. Într-o realizare preferată, peptida trebuie să fie supraprezentată de celulele tumorale comparativ cu țesuturile sănătoase normale. Este, de asemenea, de dorit ca respectivul antigen să nu fie prezent într-un singur tip de tumoare, și să fie prezent în concentrații mari (de exemplu, număr de copii per celulă pentru respectiva peptidă). Antigenii specifici tumorii și asociați tumorii sunt adesea derivate din proteine implicate direct în transformarea unei celule normale într-o celulă tumorală datorită funcției lor, de exemplu, în controlul ciclului celular sau suprimarea apoptozei. Suplimentar, țintele din aval pentru proteinele care cauzează direct transformarea pot fi reglate în sens crescător și prin urmare pot fi asociate indirect tumorii. Aceste antigene asociate indirect tumorii pot fi de asemenea ținta unei abordări de tip vaccinare (Singh-Jasuja et al., 2004). Este esențială prezența epitopilor în secvența de aminoacizi a antigenului pentru a se asigura faptul că o astfel de peptidă („peptidă imunogenă”), fiind derivată dintr-un antigen asociat tumorii, duce la un răspuns in vitro sau in vivo al celulelor T.

În principiu, orice peptidă care se poate lega de o moleculă MHC poate funcționa ca epitop al celulei T. Cerința prealabilă pentru inducerea unui răspuns al celulelor T, in vitro sau in vivo, este prezența unei celule având TCR corespunzător și absența toleranței imunologice pentru acest anumit epitop.

Prin urmare, TAA sunt un punct de plecare pentru dezvoltarea unei terapii bazate pe celule T, incluzând, însă nelimitându-se la vaccinuri tumorale. Metodele pentru identificarea și caracterizarea TAA sunt bazate, de obicei, pe utilizarea de celule T care se pot izola de la pacienți sau subiecți sănătoși sau sunt bazate pe generarea de profiluri diferențiate sau tipare de exprimare diferențiate pentru peptide între tumori și țesuturi normale. Cu toate acestea, identificarea genelor supraexprimate în țesuturi tumorale sau linii celulare tumorale umane sau exprimate selectiv în astfel de țesuturi sau linii celulare nu asigură informații precise asupra utilizării antigenilor care se transcriu din aceste gene într-un tratament imunitar. Aceasta deoarece numai o subpopulație individuală de epitopi ai acestor antigeni este adecvată pentru o astfel de aplicație deoarece o linie de celule T cu TCR corespunzător trebuie să fie prezentă iar toleranța imunologică pentru acest anumit epitop trebuie să fie absentă sau minimală. Într-o concretizare foarte preferată a invenției este, deci, important să se selecteze numai acele peptide prezentate peste sau selectiv împotriva cărora se poate găsi o celulă T funcțională și/sau proliferantă. Astfel de celule T funcționale sunt definite ca celule T care, la stimularea cu un anumit antigen, pot fi extinse clonal și pot executa funcții efector („celule T efectoare”).

W02006/029176 descrie o peptidă de 69 aa (SEQ ID NO 6) derivată din proteina CT45 specifică testiculului și cuprinzând SEQ ID NO 11 (KIFEMLEGV) din prezenta invenție. W02006/029176 se referă la orice tip de molecule antigenice derivate din CT45 care sunt utilizate în principal pentru a genera anticorpi sau fragmente de legare a antigenului acestora care sunt utilizate în terapie. W02006/029176 menționează celule T care recunosc epitopii unei polipeptide izolate prezentate de moleculele MHC, dar nu posedă date specifice în acest sens.

În cazul ținării peptidei-MHC de către TCR-uri specifice (de exemplu, TCR solubile) și anticorpi în conformitate cu invenția, imunogenitatea peptidelor subiacente este secundară. În aceste cazuri, prezentarea este factorul determinant.

10 REZUMATUL INVENȚIEI

Intr-un prim aspect, prezenta invenție se referă la o peptidă constând dintr-o secvență aminoacidică în conformitate cu SEQ ID NO 11 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acesteia.

Tabelele următoare prezintă peptidele așa cum sunt ele prezentate, valorile lor SEQ ID NO respective și genele-sursă (subiacente) prospective pentru aceste peptide. Toate peptidele din Tabelul 1 și Tabelul 2 se leagă la HLA-A*02. Peptidele din Tabelul 2 au fost descrise anterior, de exemplu în liste mari ca rezultate ale screeningurilor cu debit mare cu rate de eroare mari sau calculate folosindu-se algoritmi, dar nu au fost deloc asociate anterior cu cancerul. Peptidele din Tabelul 3 sunt peptide suplimentare care pot fi utile în combinație cu celelalte peptide descrise. Peptidele din Tabelul 4 sunt, de asemenea, utile în diagnosticul și/sau tratamentul diferitelor alte malignități care implică o supraexprimare sau o supraprezentare a polipeptidei respective.

Tabelul 1: Peptidele descrise, SEQ ID NO: 11, în conformitate cu prezenta invenție. J = fosfoserină.

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
1	SLMEPPAVLLL	8900	CCNA1
2	SLLEADPFL	8900	CCNA1
3	SLASKLTTL	94025	MUC16
4	GIMEHITKI	94025	MUC16
5	HLTEVYPEL	94025	MUC16
6	VLVSDGVHSV	1952	CELSR2
7	SLVGLLLYL	100101267,9883	POM121C, POM121
8	FTLGNVVGMYL	100287425,647087	C7orf73
9	GAAKDLPGV	100534599,57461	ISY1-RAB43, ISY1
10	FLATFPLAAV	10076	PTPRU
11	KIFEMLEGV	101060208,101060210,101060211,441519,441520,441521,541465,541466,728911	CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2
12	SLWDPMEV	101060557,146177	VWA3A
13	YLMDESLNL	101060756,115948	CCDC151
14	AAYGGLNEKSFV	10140	TOB1
15	VLLTFKIFL	10149	GPR64
16	VLFGQASL	10154	PLXNC1
17	GLLPGDRLVSV	10207	INADL
18	YLVAKLVEV	10277	UBE4B
19	FMVDNEAIYDI	10376,112714,113457,51807,7277,7278,7846,84790	TUBA1B, TUBA3E, TUBA3D, TUBA8, TUBA4A, TUBA3C, TUBA1A, TUBA1C
20	RMIEYFIDV	10396,153020	ATP8A1, RASGEF1B
21	VLDELDMEL	10437	IFI30
22	IMEENPGIFAV	10558	SPTLC1
23	VLLDDIFAQL	10565	ARFGEF1

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
24	SLSDGLEEV	10651	MTX2
25	FLPDEPYIKV	10686	CLDN16
26	ALLELAEEL	10694,644131	CCT8, CCT8P1
27	ILADIVISA	10797	MTHFD2
28	QLLDETSAIL	10915	TCERG1
29	KMLGIPISNLMV	10964	IFI44L
30	LILDWVPYI	10975	UQCR11
31	YLAPELFVNV	11035	RIPK3
32	KLDDLTQDLTV	11116	FGFR1OP
33	VLLSLLEKV	1130	LYST
34	ILVEADSLWVV	11329	STK38
35	KINDTIYEV	113510	HELQ
36	YVLEDLEVT	114960,22820,26958	TSGA13, COPG1, COPG2
37	LLWDVVTGQSV	114987	WDR31
38	FLLEDDIHVS	116461	TSEN15
39	SVAPNLPV	120114	FAT3
40	TLLVKVFSV	122402	TDRD9
41	SLMPHIPGL	122402	TDRD9
42	VLLQKIVSA	122402	TDRD9
43	VLSSLEINI	1233	CCR4
44	ILDPISSGFL	127795	C1orf87
45	SLWQDIPDV	128272	ARHGEF19
46	ILTEENIHL	130540	ALS2CR12
47	ILLSVPLL	1314	COPA
48	ALAELYEDEV	137886	UBXN2B
49	YLPVFEV	9961	MVP
50	SLSELEALM	143686	SESN3
51	LLPDLEFYV	143888	KDELC2
52	FLLAHGLGFL	144110	TMEM86A
53	KMIETDILQKV	146562	C16orf71
54	SLLEQGKEPVMV	147949,163087,342892,374899,84503	ZNF583, ZNF383, ZNF850, ZNF829, ZNF527
55	SLLDLETSL	148137	C19orf55
56	KLYEGIPVLL	152110	NEK10
57	TLAELQPPVQL	157922	CAMSAP1
58	FLDTLKDLI	162	AP1B1
59	IMEDIILTL	1656	DDX6
60	SLTIDGIYYV	1659	DHX8
61	FLQGYQLHL	19	ABCA1
62	VLLDVSAGQLLM	196463	PLBD2
63	YLLPSGGSVTL	196483,286042,348926,55199,692099	FAM86A, FAM86B3P, FAM86EP, FAM86C1, FAM86DP

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
64	YAAPGGLIGV	1968,255308	EIF2S3
65	LKVNQGLESL	197358	NLRC3
66	FLDENIGGVAV	200424	TET3
67	TLLAEALVTV	200958	MUC20
68	SLMELPRGLFL	219527	LRRC55
69	FQLDPSSGVLVTV	2196	FAT2
70	GLLDYPVGV	219736	STOX1
71	GILARIASV	221322	C6orf170
72	SLLELDGINL	221806	VWDE
73	NIFDLQIYV	222256	CDHR3
74	ALLDPEVLSIFV	22898	DENND3
75	GLLEVMVNL	23001	WDFY3
76	ILIDSIYKV	23007	PLCH1
77	ILVEADGAWVV	23012	STK38L
78	SLFSSLEPQIQPV	23029	RBM34
79	SLFIGEKAVLL	23029	RBM34
80	FLYDNLVESL	23132	RAD54L2
81	FLFSQLQYL	23165	NUP205
82	FLSSVTYNL	23312	DMXL2
83	ILAPTVMMI	23312	DMXL2
84	VTFGEKLLGV	23428	SLC7A8
85	KMSELRVTL	23499	MACF1
86	NLIGKIENV	23639	LRRC6
87	ALPEAPAPLLPHIT	23786	BCL2L13
88	FLLVGDLMAV	23787	MTCH1
89	YILPTETIYV	254956	MORN5
90	TLLQIETV	256309	CCDC110
91	IMQDFPAEIFL	25914	RTTN
92	YLIPFTGIVGL	26001	RNF167
93	LLQAIKLYL	260293	CYP4X1
94	YLIDIKTIAI	26160	IFT172
95	SVIPQIQKV	26272	FBXO4
96	YIFTDNPAAV	26301	GBGT1
97	SLINGSFLV	27	ABL2
98	LIIDQADIYL	27042	DIEXF
99	ALVSKGLATV	27044	SND1
100	YLLSTNAQL	27285	TEKT2
101	ILVGGGALATV	2820	GPD2
102	YLFESGLVL	283431	GAS2L3
103	TLAEEVVAL	283755,400322,8924	HERC2P3, HERC2P2, HERC2
104	STMEQNFL	284110	GSDMA
105	LLLEHSFEI	284361	EMC10
106	LLYDAVHIVSV	2899	GRIK3

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
107	FLQPVDQTQHL	2906	GRIN2D
108	ALFPGVALLLA	2923	PDIA3
109	IILSILEQA	2953,653689	GSTT2, GSTT2B
110	FLSQVDFEL	2968	GTF2H4
111	YVWGFYPAEV	3109	HLA-DMB
112	FLITSNNQL	353497,79441	POLN, HAUS3
113	GLLPTPLFGV	359710	BPIFB3
114	SLVGEPILQNV	359710	BPIFB3
115	AIAGAGILYGV	362	AQP5
116	YHIDEEVGF	3620	IDO1
117	ILPDGEDFLAV	3636	INPPL1
118	KLIDNNINV	3696	ITGB8
119	FLYIGDIVSL	3709	ITPR2
120	ALLGIPLTLV	3777,60598	KCNK3, KCNK15
121	GVVDPRAISVL	387522,7335	TMEM189-UBE2V1, UBE2V1
122	FLLAEDDIYL	389677	RBM12B
123	NLWDLTDASVV	3959	LGALS3BP
124	ALYETELADA	4001	LMNB1
125	VQIHQVAQV	4053	LTBP2
126	VLAYFLPEA	4171	MCM2
127	KIGDEPPKV	4291	MLF1
128	YLFDDPLSAV	4363	ABCC1
129	GLLDGGVDILL	4548	MTR
130	FLWNGEDSALL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
131	FVPPVTVFPSL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
132	LLVEQPPLAGV	4773	NFATC2
133	KVLSNIHTV	4867	NPHP1
134	YLQELIFSV	51000	SLC35B3
135	ALSEVDFQL	51059	FAM135B
136	YLADPSNLFVV	51072,728556	MEMO1, MEMO1P1
137	TLVLTLPV	51073	MRPL4
138	YQYPRAILSV	51105	PHF20L1
139	SVMEVNSGIYRV	51182	HSPA14
140	YMDAPKAAL	51246	SHISA5
141	YLDFSNNRL	51284	TLR7
142	FLFATPVFI	51296	SLC15A3
143	LLLDITPEI	51430	SUCO
144	YIMEPSIFNTL	51497	TH1L
145	FLATSGTLGI	51522	TMEM14C
146	SLATAGDGLIEL	5245	PHB
147	SLLEAVSFL	5261	PHKG2
148	ALNPEIVSV	5277	PIGA
149	NLLELFVQL	5297	PI4KA

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
150	RLWEEGEELEL	5329	PLAUR
151	KILQQLVTL	541468	LURAP1
152	ILFEDIFDV	5437	POLR2H
153	FLIANVLYL	5476	CTSA
154	ALDDGTPAL	54798	DCHS2
155	RVANLHFPSV	54809	SAMD9
156	AISQGITLPSL	54856	GON4L
157	SLNDEVPEV	54919	HEATR2
158	KLFDVDEDEGYI	54947	LPCAT2
159	GLVGNPLPSV	55127	HEATR1
160	FLFDEEIEQI	55132	LARP1B
161	ALLEGVNTV	55211	DPPA4
162	YQQAQVPSV	55217	TMLHE
163	ALDEMGDLLQL	55304	SPTLC3
164	ALLPQPKNLTV	5546	PRCC
165	SLLDEIRAV	55567	DNAH3
166	YLNHLEPPV	55666	NPLOC4
167	KVLEVTEEFGV	55705	IPO9
168	KILDADIQL	55779	WDR52
169	NLPEYLPFV	55832,91689	CAND1, C22orf32
170	RLQETLSAA	5591	PRKDC
171	LLLPLQILL	5650	KLK7
172	VLYSYTIITV	56941	C3orf37
173	LLDSASAGLYL	56992	KIF15
174	ALAQYLITA	57060	PCBP4
175	YLFENISQL	57115	PGLYRP4
176	YLMEGSYNKVFL	5714	PSMD8
177	YLLPEEYTSTL	57143	ADCK1
178	ALTEIAFVV	57148	RALGAPB
179	KVLNELYTV	57522	SRGAP1
180	FQIDPHSGLVTV	57526	PCDH19
181	LLWAGTAFQV	57535	KIAA1324
182	MLLEAPGIFL	57570	TRMT5
183	FGLDLVTEL	57674	RNF213
184	YLMDINGKMWL	57674	RNF213
185	FLIDDKGYTL	57685	CACHD1
186	TLFFQQNAL	5771	PTPN2
187	RQISIRGIVGV	5836	PYGL
188	GLFPVTPEAV	59352	LGR6
189	ALQRKLPYV	60598	KCNK15
190	FLSSLTETI	629	CFB
191	LLQEGQALEYV	629	CFB
192	KMLDGASFTL	63941	NECAB3

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
193	QLLDADGFLNV	63967	CLSPN
194	ALPLFVITV	64078	SLC28A3
195	GLFADLLPRL	642475	MROH6
196	YLYSVEIKL	642987	TMEM232
197	ALGPEGGRV	64321	SOX17
198	KTINKVPTV	6498	SKIL
199	ALQDVPLSSV	65003	MRPL11
200	LLFGSVQEV	65250	C5orf42
201	RLVDYLEGI	65260	SELRC1
202	ALLDQQGSRWTL	6565	SLC15A2
203	VLLEDAHSHTL	6614	SIGLEC1
204	KIAENVEEV	6804	STX1A
205	SLYPGTETMGL	6840	SVIL
206	VLQEGKLQKLAQL	6891	TAP2
207	GLTSTNAEV	7029	TFDP2
208	KISPVTFVSV	728661,9906	SLC35E2B, SLC35E2
209	KLIESKHEV	7328	UBE2H
210	LLLNAVLTV	7374	UNG
211	LLWPGAALL	7462	LAT2
212	ALWDQDNLSV	7464	CORO2A
213	VTAAAYMDTVSL	7498	XDH
214	FLLDLDPLLL	7915	ALDH5A1
215	QLINHLHAV	79365	BHLHE41
216	NLWEDPYYL	79659	DYNC2H1
217	ALIHPVSTV	79690	GAL3ST4
218	SALEELVNV	79707	NOL9
219	KLSDIGITV	79725	THAP9
220	LLQKFVPEI	79832	QSER1
221	ALYEEGLLL	80311	KLHL15
222	NLIENVQRL	8195	MKKS
223	ALLENIALYL	833	CARS
224	TLIDAQWVL	84000	TMPRSS13
225	SLLKVLPAL	84125	LRRIQ1
226	MLYVVPIYL	84187	TMEM164
227	ALMNTLLYL	84197	
228	AMQEYIAVV	84320	ACBD6
229	RLPGPLGTV	84875	PARP10
230	ILVDWLVEV	85417,890,8900	CCNB3, CCNA2, CCNA1
231	FLSPQQPPLLL	8621	CDK13
232	ALLEAQDVELYL	8701	DNAH11
233	VLSETLYEL	8914	TIMELESS
234	ALMEDTGRQML	89782	LMLN
235	YLNDLHEVLL	898	CCNE1

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
236	GLLEAKVSL	89845	ABCC10
237	ALLEASGTLLL	90580	C19orf52
238	YLISFQTHI	90592	ZNF700
239	AAFAGKLLSV	91543	RSAD2
240	ILLEQAFYL	92255	LMBRD2
241	SLVEVNPAYSV	92305	TMEM129
242	AIAYILQGV	92335	STRADA
243	LLLNELPSV	92345	NAF1
244	SLFGGTEITI	93035	PKHD1L1
245	SMIDDLEGV	93233	CCDC114
246	LLWEVVSQL	9462	RASAL2
247	VLLPNDLLEKV	9472	AKAP6
248	FLFPNQYVDV	9632	SEC24C
249	LLDGFLVNV	9632	SEC24C
250	ALSEEGLLVYL	9690	UBE3C
251	ALYTGFSILV	972	CD74
252	LLIGTDVSL	9730	VPRBP
253	GLDAATATV	9869	SETDB1
254	TLLAFIMEL	987	LRBA
255	VLASYNLTV	987	LRBA
256	FLPPEHTIVYI	9896	FIG4
257	SIFSAPLSV	9918	NCAPD2
258	ELAERVPAI	9918	NCAPD2
259	TLMRQLQQV	140680	C20orf96
260	TLLEGPDPAELLL	100101267,9883	POM121C, POM121
261	YVLEFLEEI	10026	PIGK
262	LLWGDLIWL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
263	LLVSNLDFGV	10189	ALYREF
264	SLQEQLHSV	133584	EGFLAM
265	LLFGGTKTV	1572	CYP2F1
266	KITDTLIHL	2099	ESR1
267	ALQDFLLSV	2189	FANCG
268	IAGPGLPDL	220074	LRTOMT
269	RVLEVGAQAV	25885	POLR1A
270	LLLDEEGTFSL	27013	CNPPD1
271	LVYPLELYPA	29956	CERS2
272	ALGNTVPAV	352909	DNAAF3
273	NLFQSVREV	367	AR
274	SLLFSLFEA	3938	LCT
275	YLVYILNEL	51202	DDX47
276	ALFTFSPLTV	54665	RSBN1
277	LLPPLESLATV	5518	PPP2R1A
278	QLLDVVLTI	55295	KLHL26

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
279	ALWGGTQPLL	56063	TMEM234
280	VLPDPEVLEAV	57326	PBXIP1
281	ILRESTEEL	57639	CCDC146
282	LLADVVPPTT	57661	PHRF1
283	ALYIGDGYVIHLA	5920	RARRES3
284	ILLSQTTGV	7175	TPR
285	QLLHVGVTV	79598	CEP97
286	YLFPGIPEL	80308	FLAD1
287	FLNEFFLNV	833	CARS
288	NLINEINGV	8672	EIF4G3
289	VLLEIEDLQV	8826	IQGAP1
290	GLLDLNNAILQL	2104	ESRRG
291	GLDSNLKYILV	23269	MGA
292	LLWEAGSEA	26167	PCDHB5
293	GLGELQELYL	2811	GP1BA
294	ILDPFQYQL	9420	CYP7B1
295	VLDRESPNV	1000	CDH2
296	FMEGAIIV	10006	ABI1
297	VLADIELAQA	10039	PARP3
298	VMITKLVEV	10076	PTPRU
299	YLLETSGNL	10135	NAMPT
300	ALLGQTFSL	10147	SUGP2
301	FLVEDLVDSL	10313,6253	RTN3, RTN2
302	ALLQEGEVYSA	10594	PRPF8
303	AILPQLFMV	10945	KDELR1
304	MTLGQIYYL	10959	TMED2
305	SIANFSEFYV	111,112	ADCY5, ADCY6
306	ALVNVQIPL	11194	ABCB8
307	ALPVSLPQI	11218	DDX20
308	SQYSGQLHEV	114884	OSBPL10
309	GLFDGVPTTA	122618	PLD4
310	FLVDTPLARA	124975	GGT6
311	RLYTGMHTV	130367	SGPP2
312	IISDLTIAL	144110	TMEM86A
313	VLFDDELLMV	1687	DFNA5
314	ALIAEGIALV	1778	DYNC1H1
315	YLQDVVEQA	19	ABCA1
316	ILLERLWYV	215	ABCD1
317	SLAALVVHV	2196	FAT2
318	GLINTGVLSV	221656	KDM1B
319	SLEPQIQPV	23029	RBM34
320	KMFEFVEPLL	23092	ARHGAP26
321	GLFEDVTQPGILL	23140	ZZEF1

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
322	TLMTSLPAL	23154	NCDN
323	IQIGEETVITV	2316	FLNA
324	FLYDEIEAEV	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
325	FIMPATVADATAV	23352	UBR4
326	FLPEALDFV	23511	NUP188
327	GLAPFTEGISFV	23780	APOL2
328	ALNDQVFEI	2475	MTOR
329	FLVTLNNEV	25839	COG4
330	QLALKVEGV	25896	INTS7
331	KVDTVWVNV	25917	THUMPD3
332	YLISELEAA	25940	FAM98A
333	FLPDANSSV	25942	SIN3A
334	TLTKVLVAL	26292	MYCBP
335	YSLSSVVTV	28396,3500,3501,3502,3503,3507	IGHV4-31, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHM
336	ILLTAIVQV	29100	TMEM208
337	HLLSELEAAPYL	2976	GTF3C2
338	SVLEDPVHAV	29927	SEC61A1
339	GLWEIENNPTVKA	3068	HDGF
340	ALLSMTFPL	3094	HINT1
341	SQIALNEKLVNL	339799,8665	EIF3FP3, EIF3F
342	HIYDKVMTV	340706	VWA2
343	SLLEVNEESTV	3428	IFI16
344	YLQDQHLLLTV	3636	INPPL1
345	VIWKALIDL	3689	ITGB2
346	LLDSKVPSV	3691	ITGB4
347	SLFKHDPAAWEA	3728	JUP
348	ILLDVKTRL	3728,3861,3868,3872	JUP, KRT14, KRT16, KRT17
349	SLTEYLQNV	3799	KIF5B
350	ALLDVTHSELTV	3911	LAMA5
351	SLIPNLRNV	3949	LDLR
352	SLLELLHIYV	401494	PTPLAD2
353	YLFEMDSSL	4074	M6PR
354	LILEGVDTV	4126	MANBA
355	SIQQSIERLLV	4809	NHP2L1
356	KLLGKLPEL	4929	NR4A2
357	SMHDLVLQV	51435	SCARA3
358	ALDEYTSEL	51477	ISYNA1
359	YLLPESVDL	51657	STYXL1
360	ALDJGASLLHL	54101	RIPK4
361	ALYELEGTTV	54625	PARP14
362	TLYGLSVLL	54896	PQLC2

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
363	KVLDVSDLESV	54961	SSH3
364	LLQNEQFEL	55329	MNS1
365	YVIDQGETDVYV	5573	PRKAR1A
366	RLLDMGETDLML	55898	UNC45A
367	SLQNHNHQL	56254,9810	RNF20, RNF40
368	ILLEEVSPEL	5660	PSAP
369	GLFPEHLIDV	56997	ADCK3
370	SLLQDLVSV	57169	ZNFX1
371	FLQAHLHTA	57674	RNF213
372	TMLLNIPLV	57674	RNF213
373	SLLEDKGLAEV	59342	SCPEP1
374	FLLQQHLISA	5993	RFX5
375	SLTETIEGV	629	CFB
376	AMFESSQNVLL	64328	XPO4
377	FLLDSSASV	64856	VWA1
378	ALGYFVPYV	6567	SLC16A2
379	IMEGTLTRV	6654	SOS1
380	TLIEDEIATI	6788	STK3
381	FIDEAYVEV	6873	TAF2
382	ALQNYIKEA	7022	TFAP2C
383	ALLELENSVTL	715,83481	C1R, EPPK1
384	ILFANPNIFV	728689,8663	EIF3CL, EIF3C
385	SLLEQGLVEA	7468	WHSC1
386	ILFRYPLTI	767	CA8
387	ALFQATAEV	7840	ALMS1
388	SLTIDGIRYV	79665	DHX40
389	LLADVTHLL	79699	ZYG11B
390	ALFMKQIYL	79781	IQCA1
391	YVYPQRLNFV	81704	DOCK8
392	ALLHPQGFEV	8269	TMEM187
393	GLLDTQTSQVLTA	83481	EPPK1
394	LLAVIGGLVYL	84061	MAGT1
395	ALALGGIAVV	84159	ARID5B
396	ALLPDLPAL	84273	NOA1
397	YLFGERLLEC	84365	MKI67IP
398	KLLEEDGTIITL	84612	PARD6B
399	YLFEPLYHV	8534	CHST1
400	SLLTEQDLWTV	90806	ANGEL2
401	ILLDDTGLAYI	9125	RQCD1
402	VLFSGALLGL	968	CD68
403	KLYDRILRV	9746	CLSTN3
404	AIDIJGRDPAV	100288805,54768	HYDIN2, HYDIN
405	ALYDVFLEV	1774	DNASE1L1

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
406	SVQGEDLYLV	2880	GPX5
407	YLMDLINFL	54536	EXOC6
408	VLDDSIYLV	57565	KLHL14
409	LLDAMNYHL	57565	KLHL14
410	VLSDVIPJI	139231	FAM199X
411	LLAHLSPDL	57194	ATP10A
412	YLDDLNEGVYI	9897	KIAA0196
413	TLLEKVEGC	149371	EXOC8
414	YVDDIFLRV	19	ABCA1
415	LLDKVYSSV	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
416	VLSDIQNLSV	3071	NCKAP1L
417	NLQDTEYNL	472	ATM
418	ALAELENIEV	55561	CDC42BPG
419	GQYEGKVSSV	55705	IPO9
420	FMYDTPQEV	629	CFB
421	RLPETLPSL	6337	SCNN1A
422	FLPKLLLLA	6614	SIGLEC1
423	GLDGPPPTV	7127	TNFAIP2
424	TLLDALYEI	8690	JRKL
425	FLYEKSSQV	89876	MAATS1
426	RLADKSVLV	9918	NCAPD2

Tabelul 2: Peptide suplimentare descrise fără asociere cu cancer cunoscută anterior. J = fosfoserină.

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
427	ALLPLSPYL	79679	VTCN1
428	KLGHTDILVGV	23016	EXOSC7
429	GLVNDLARV	10075	HUWE1
430	HLYSIEHLTT	10075	HUWE1
431	SLVNVVVKL	1020	CDK5
432	TLIEESAKV	10257	ABCC4
433	AMLNEPWAV	10379,55072	IRF9, RNF31
434	KVNSNGITRV	10575	CCT4
435	WLMPVIPAL	10809,134266,26259,30820,54906,56260,57461,57619,9016,91133,91574	STARD10, GRPEL2, FBXW8, KCNIP1, FAM208B, C8orf44, ISY1, SHROOM3, SLC25A14, L3MBTL4, C12orf65
436	HLAEVSAEV	11130	ZWINT
437	SMAPGLVIQAV	11160	ERLIN2
438	KLLPLAGLYL	113655	MFSD3
439	YLLQEIYGI	114804,23295	RNF157, MGRN1
440	ALADGVTMQV	114960,26958	TSGA13, COPG2
441	ALLENPKMEL	140901,149420	STK35, PDIK1L
442	GLLGGGGVLGV	149954	BPIFB4
443	GLWEIENNPTV	154150,3068	HDGFL1, HDGF

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
444	GLLRDEALAEV	1663,440081,642846	DDX11, DDX12P
445	GLYQDPVTL	201292	TRIM65
446	QLIPALAKV	2070,2138,2139	EYA4, EYA1, EYA2
447	QLVPALAKV	2140	EYA3
448	NLLETKLQL	219988	PATL1
449	KLAEGLDIQL	221656	KDM1B
450	FMIDASVHPTL	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
451	LLLLDTVTMQV	22820	COPG1
452	ILLEHGADPNL	22852	ANKRD26
453	KLLEATSAV	100129478,201725	C4orf46
454	KLPPPPPPQA	23028	KDM1A
455	SLLKEPQKVQL	23154	NCDN
456	LLIGHLERV	23165	NUP205
457	SLLPGNLVEKV	23341	DNAJC16
458	SLIDKLYNI	25885	POLR1A
459	ALITEVVRL	26005	C2CD3
460	AMLEKKNYKL	26160	IFT172
461	VMFRTPLASV	26271	FBXO5
462	KLAKQPETV	27085	MTBP
463	SLVESHLSDQLTL	284361	EMC10
464	ALNDICIYSV	3652	IPP
465	QLCDLNAEL	3833	KIFC1
466	VLIANLEKL	440590	ZYG11A
467	FLAKDFNFL	4600	MX2
468	YLRSVGGETV	4904,8531	YBX1, CSDA
469	YLASDEITTV	4976	OPA1
470	MLQDSIHVV	4999	ORC2
471	YLYNNMIAKI	51284	TLR7
472	KLLEVSDDPQV	51606	ATP6V1H
473	AMATESILHFA	5297	PI4KA
474	YLDPALELGPRNV	537	ATP6AP1
475	LLLNEEALAQI	54497	HEATR5B
476	ALMERTGYSMV	54502	RBM47
477	ALLPASGQIAL	54512	EXOSC4
478	YLLHEKLN	55010	PARBP
479	SLFGNSGILENV	55125	CEP192
480	ALLEDSCHYL	55161	TMEM33
481	GLIEDYEALL	55755	CDK5RAP2
482	SLAPAGIADA	55839	CENPN
483	ALTDIVSQV	56924	PAK6
484	SLIEKVTQL	56992	KIF15
485	NVPDSFNEV	57508	INTS2
486	AVMESIQGV	57646	USP28

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
487	LLINSVFHV	57655	GRAMD1A
488	FLAEDPKVTL	60489	APOBEC3G
489	KMWEELPEVV	622	BDH1
490	FLLQHVQEL	64127	NOD2
491	GLNDRSDAV	64151	NCAPG
492	SLFDGFADGLGV	64219,9867	PJA1, PJA2
493	GLLGEKTQDLIGV	6522	SLC4A2
494	ALQPEPIKV	6653	SORL1
495	FIFSEKPVFV	6653	SORL1
496	FLVEKQPPQV	6778	STAT6
497	GLLEKLTAI	6875	TAF4B
498	KLWTGGLDNTV	7088,7090,7091	TLE1, TLE3, TLE4
499	KIFDIDEAEEGV	728350,8894	EIF2S2P4, EIF2S2
500	SLMEDQVLQL	7486	WRN
501	LLDPNVKSIFV	79033	ERI3
502	RLLAQVPGL	79096	C11orf49
503	SLNHFTHSV	79670	ZCCHC6
504	GLSDGNPSL	79684	MSANTD2
505	SLAPGDVVRQV	79729	SH3D21
506	KLLGKVETA	80185	TTI2
507	KLIDDQDISISL	80208	SPG11
508	ILAQEQLVVG	80347	COASY
509	FLFDTKLPLIV	821	CANX
510	KLYSVVSQ	8239,8287	USP9X, USP9Y
511	FLDPYCSASV	85415	RHPN2
512	SLSEIVPCL	8900	CCNA1
513	SLWPSPEQL	90480	GADD45GIP1
514	ILVDWLQVQV	9133	CCNB2
515	LLQELVLFL	93589	CACNA2D4
516	AVGPASILKEV	9406	ZRANB2
517	LLMPIPEGLTL	9540	TP53I3
518	KLNAEVACV	9569	GTF2IRD1
519	GLLHLTLL	9603	NFE2L3
520	LAVHPSGVAL	9636	ISG15
521	MLLTKLPTI	9804	TOMM20
522	TLWYRSPEV	983	CDK1
523	YQIPRTFTL	9846	GAB2
524	ALIENLTHQI	100508782,9677	PPIP5K1
525	VLLEAGEGLVTI	10072,582	DPP3, BBS1
526	RLAEVGQYEQV	23019	CNOT1
527	FLLEPGNLEV	23218	NBEAL2
528	SVAEGRALMSV	51428	DDX41
529	LLADELITV	56904	SH3GLB2

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
530	VMYADIGGMDI	5704	PSMC4
531	YTLPIASSIRL	7249	TSC2
532	ALNNLLHSL	101060416,101060589, 23049,440345,440354, 552900,641298	SMG1, BOLA2, SMG1P1
533	RMVAEIQNV	11262	SP140
534	HLANIVERL	117854,445372,53840	TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM34
535	KLIAQNLEL	3832	KIF11
536	YLVEGRFSV	55125	CEP192
537	TLAPGEVLRV	3996	LLGL1
538	LLLAHIAL	9415	FADS2
539	ALFDAQAQV	7297	TYK2
540	ALIPETTTTLTV	100529251,51192	CKLF-CMTM1, CKLF
541	SMLEPVPEL	10277	UBE4B
542	RVWDISTVSSV	11137	PWP1
543	GLLPTPITQQASL	133619	PRRC1
544	LLWDVPAPSL	1388,7148	ATF6B, TNXB
545	LLADLLHNV	1677	DFFB
546	VMIAGKVAVV	191	AHCY
547	TLDITPHTV	2177	FANCD2
548	ALWENPESGEL	22893	BAHD1
549	AMLENASDIKL	23	ABCF1
550	FLYDEIEAEVNL	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
551	KLYESLLPFA	23310	NCAPD3
552	GLLDLPFRVGV	23347	SMCHD1
553	SLLNQDLHWSL	23355	VPS8
554	LLMPSEDLLL	26046	LTN1
555	YVLEGLKSV	26098	C10orf137
556	FLTDLEDLTL	26151	NAT9
557	KLYDDMIRL	26160	IFT172
558	GLLENIPRV	2618	GART
559	VTVPGPSL	266971,5710	PIPSL, PSMD4
560	ALWDIETGQQTTT	2782	GNB1
561	YLQLTQSEL	283237	TTC9C
562	YLEELPEKCLKL	2944,2949	GSTM1, GSTM5
563	WLLPYNGVTV	2976	GTF3C2
564	TVTNAVVTV	3312	HSPA8
565	ALQETPTSV	3434	IFIT1
566	VIADGGIQNV	3615	IMPDH2
567	SLLPLDDIVRV	3708,3709	ITPR1, ITPR2
568	TLYDIAHTPGV	4191	MDH2
569	KLVDRTWTL	441733,5613,5616	PRKXP1, PRKX, PRKY
570	ALANQIPTV	4436	MSH2
571	LLLTTIPQI	4507	MTAP

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
572	ALADLIEKELSV	4850	CNOT4
573	ILVANAIVGV	488,489	ATP2A2, ATP2A3
574	YLLQEPRTV	5074	PAWR
575	YLISQVEGHQV	51002	TPRKB
576	ILLNNSGQIKL	51755	CDK12
577	VMFEDGVLML	545	ATR
578	FLDPGGPMMKL	55627	SMPD4
579	NLMEMVAQL	55636	CHD7
580	LLMENAERV	55726	ASUN
581	RLWNETVEL	55789	DEPDC1B
582	TLCDVILMV	55975	KLHL7
583	ILANDGVLLAA	5685	PSMA4
584	ALAEVAAMENV	56987	BBX
585	ALWDLAADKQTL	5701	PSMC2
586	KLKPGDLVGV	5702	PSMC3
587	VMNDRLYAI	57565	KLHL14
588	SLLPLSHLV	57674	RNF213
589	KLYPQLPAEI	57724	EPG5
590	SLIEKLWQT	5991	RFX3
591	SMAELDIKL	60561	RINT1
592	RLLJAAENFL	64092	SAMSN1
593	GLPRFGIEMV	64397	ZFP106
594	IMLKGDNITL	6635	SNRPE
595	VLLSIYPRV	6890	TAP1
596	ALLDQTKTLAESAL	7094	TLN1
597	KLLEGQVIQL	7629	ZNF76
598	FLFPHSVLV	79022	TMEM106C
599	YLLNDASLISV	79145	CHCHD7
600	ALAAPDIVPAL	79886	CAAP1
601	SAFPFPVTV	79939	SLC35E1
602	YLLEQIKLIEV	79956	ERMP1
603	FLIEPEHVNTV	80124	VCPIP1
604	SILDRDDIFV	8237	USP11
605	KLYEAVPQL	8317	CDC7
606	ALWETEVYI	8398	PLA2G6
607	RLYSGISGLEL	84172	POLR1B
608	SLLSVSHAL	84219	WDR24
609	ALWKQLLEL	85441	HELZ2
610	LLAPTPYIIGV	8567	MADD
611	YLLDDGTLVV	8872	CDC123
612	YLYNEGLSV	899	CCNF
613	RLLPPGAVVAV	90353	CTU1
614	LLLPDQPPYHL	9246	UBE2L6

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
615	VLPPDTPA	93100	NAPRT1
616	VLIDEVESL	9319	TRIP13
617	ALMYESEKVG	9342	SNAP29
618	VLFDSESIGIYV	9555	H2AFY
619	ALQDRVPLA	9636	ISG15
620	KLLNKIYEA	9875	URB1
621	VLMTRLPSLL	9875	URB1
622	RLLGEEVVRVLQA	9894	TELO2
623	YLVEDIQHI	9985	REC8
624	FLQEEPGQLL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
625	VVLEGASLETV	10436	EMG1
626	LLMATILHL	1315	COPB1
627	KLLETLLQEI	151636	DTX3L
628	KLWEFFQVDV	178	AGL
629	HLLNESPML	23165	NUP205
630	LLSHVIVAL	545	ATR
631	FLDVFLPRV	5591	PRKDC
632	YLIPDIDLKL	6599	SMARCC1
633	ALSRVSVNV	80746	TSEN2
634	VVAEFVPLI	8295	TRRAP
635	SLDSTLHAV	85444	LRRCC1
636	LLTEIRAVV	9263	STK17A
637	SIYGGFLLGV	9276	COPB2
638	KLIQESPTV	9702	CEP57
639	SLFQNCFEL	9716	AQR
640	YLFSEALNAA	987	LRBA

Tabelul 3: Pepetide utile pentru terapia cancerului, de exemplu terapii anticancer personalizate

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
641	VLLPVEVATHYL	10568	SLC34A2
642	FLHDISDVQL	10715	CERS1
643	ALFPHLLQPV	1434	CSE1L
644	LTFGDVVAV	2173	FABP7
645	LLYDAVHIV	2899	GRIK3
646	ILSPTVVSI	3832	KIF11
647	SLGLFLAQV	51435	SCARA3
648	LLWGNAIFL	547	KIF1A
649	ALAFKLDEV	201780	SLC10A4
650	AIMGFIGFFV	23480	SEC61G
651	ILQDRLNQV	990	CDC6
652	TLWYRAPEV	1019,1021	CDK4, CDK6
653	TLISRLPAV	1104	RCC1
654	KILEDVVG	22974	TPX2

SEQ ID NO	Secvență	ID-uri gene	Simboluri oficiale de gene
655	ALMDKEGLTAL	26115	TANC2
656	KLLEYIEEI	3161	HMMR
657	SLAERLFFQV	339983	NAT8L
658	LLQDRLVSV	57664	PLEKHA4
659	ILFPDIIARA	64110	MAGEF1
660	AILDTLYEYV	84725	PLEKHA8
661	SLIDADPYL	890	CCNA2
662	KIQEILTQV	10643	IGF2BP3
663	KIQEMQHFL	4321	MMP12

Prezenta invenție se mai referă în mod general la peptida în conformitate cu prezenta invenție pentru utilizare în tratamentul unor boli proliferative, cum ar fi, de exemplu, cancer pulmonar non-microcelular, cancer pulmonar microcelular, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară, carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și cancer de cale biliară.

Sunt descrise peptidele – singure sau în combinație – unde SEQ ID NO: 11 este, în conformitate cu prezenta invenție, selectată din grupul constând din SEQ ID NO: 1, 11, 427, 408, 198, 512, 519 și 587 și utilizările acestora în imunoterapia pentru cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer pulmonar microcelular, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară, carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară și, preferabil, cancer ovarian.

Așa cum se arată în Tabelele 4A și B de mai jos, multe dintre peptidele descrise se găsesc, de asemenea, pe alte tipuri de tumori și, prin urmare, pot fi utilizate, de asemenea, în imunoterapia altor indicații. Consultați, de asemenea, Figura 1 și Exemplul 1.

Tabelul 4A: Peptidele descrise, SEQ ID NO: 11, în conformitate cu prezenta invenție și utilizările lor specifice în alte boli proliferative, în special în alte boli canceroase. Tabelul arată, pentru peptidele selectate pe care au fost găsite tipuri de tumori suplimentare, prezentând fie supraprezentare pe mai mult de 5% din probele tumorale măsurate, fie prezentare pe mai mult de 5% din probele tumorale măsurate cu un raport de medii geometrice tumoare vs. țesuturi normale mai mare de trei. Supraprezentarea este definită ca prezentare mai mare pe proba tumorală în comparație cu proba normală cu prezentarea cea mai mare. Țesuturile normale pentru care a fost testată supraprezentarea au fost: țesut adipos, glandă suprarenală, arteră, măduvă osoasă, creier, nerv central, colon, duoden, esofag, vezică biliară, inimă, rinichi, ficat, plămân, ganglion limfatic, leucocite mononucleare, pancreas, nerv periferic, peritoneu, hipofiză, pleură, rect, glandă salivară, mușchi scheletic, piele, intestin subțire, splină, stomac, timus, glandă tiroidă, trahee, ureter, vezică urinară, venă. J = fosfoserină

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
1	SLMEPPAVLLL	NSCLC, SCLC, cancer esofagian
2	SLLEADPFL	Cancer esofagian
6	VLVSDGVHSV	SCLC, cancer cerebral, BrCa, MCC, cancer esofagian
7	SLVGLLLYL	RCC, PC, BrCa
9	GAAKDLPGV	RCC, GC, HCC, cancer de vezică urinară
10	FLATFPLAAV	Cancer de vezică urinară
11	KIFEMLEGV	NSCLC
14	AAYGGLNEKSFV	HCC, cancer de vezică urinară
17	GLLPGDRLVSV	NSCLC, SCLC, BrCa
19	FMVDNEAIYDI	SCLC, CRC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
20	RMIEYFIDV	SCLC, HCC, MCC

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
22	IMEENPGIFAV	CRC, leucemie, melanom
24	SLSDGLEEV	CRC, PC, cancer de vezică urinară
26	ALLELAEEL	Leucemie, cancer esofagian
27	ILADIVISA	NSCLC, SCLC, PC, BrCa, cancer esofagian
28	QLLDETSAIL	SCLC, HCC, leucemie, cancer de vezică urinară
31	YLAPELFVNV	SCLC, GC, leucemie, melanom
32	KLDDLTQDLTV	HCC,
33	VLLSLLEKV	Leucemie
34	ILVEADSLWVV	SCLC, PrC, leucemie, melanom
36	YVLEDLEVT	SCLC, HCC, leucemie
38	FLLEDDIHVS	SCLC, leucemie, melanom
45	SLWQDIPDV	NSCLC, SCLC
47	ILLSVPLL	SCLC, leucemie, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
48	ALAELYEDEV	SCLC, cancer cerebral, HCC, leucemie, melanom, cancer uterin
49	YLPVFEV	Leucemie
51	LLPDLEFYV	SCLC, PrC, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
54	SLLEQGKEPVMV	SCLC, HCC, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
55	SLLDLETSL	SCLC
56	KLYEGIPVLL	BrCa
57	TLAELQPPVQL	NSCLC, SCLC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian
58	FLDTLKDIL	NSCLC, SCLC, GC, CRC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
59	IMEDIILT	SCLC, leucemie, BrCa
60	SLTIDGIYYV	SCLC, prostată, leucemie
61	FLQGYQLHL	NSCLC, SCLC, BrCa, melanom, cancer esofagian
62	VLLDVSAGQLLM	NSCLC, melanom
63	YLLPSGGSVTL	HCC, melanom, cancer esofagian
64	YAAPGGLIGV	HCC, PC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
65	LKVNQGLESL	NSCLC, SCLC, PC, leucemie, BrCa, cancer esofagian
66	FLDENIGGVAV	SCLC, HCC
68	SLMELPRGLFL	Cancer cerebral
69	FQLDPSSGVLVT	Cancer esofagian
72	SLLELDGINL	NSCLC, SCLC, prostată
74	ALLDPEVLSIFV	NSCLC, leucemie, melanom
75	GLLEVMMNL	SCLC
76	ILIDSIYKV	SCLC, CRC, BrCa
77	ILVEADGAWVV	Melanom, cancer esofagian
79	SLFIGEKAVLL	NSCLC, SCLC, CRC, leucemie, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
80	FLYDNLVESL	Leucemie
82	FLSSVTYNL	SCLC,
84	VTFGEKLLGV	NSCLC, CRC, PC, PrC, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
85	KMSELRVTL	SCLC, cancer esofagian

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
86	NLIGKIENV	Colon, rect
87	ALPEAPAPLLPHIT	HCC, PC, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
88	FLLVGDLMAV	SCLC
91	IMQDFPAEIFL	SCLC
92	YLIPFTGIVGL	SCLC, HCC, leucemie, melanom
93	LLQAIKLYL	BrCa
94	YLIDIKTIAI	HCC
95	SVIPQIQKV	PC, cancer esofagian
97	SLINGSFLV	NSCLC, RCC, CRC, HCC, PC, melanom, cancer esofagian
98	LIIDQADIYL	NSCLC, SCLC, RCC, CRC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian
101	ILVGGGALATV	Melanom, cancer de vezică urinară
103	TLAEVVAL	SCLC, BrCa, cancer esofagian
104	STMEQNFL	NSCLC,
105	LLLEHSFEI	NSCLC, melanom
106	LLYDAVHIVSV	Cancer cerebral
107	FLQPVDQTQHL	Melanom, cancer esofagian
108	ALFPGVALLA	SCLC, HCC, endometru
110	FLSQVDFEL	BrCa
117	ILPDGEDFLAV	SCLC
118	KLIDNNINV	Cancer cerebral
119	FLYIGDIVSL	Leucemie
121	GVVDPRAISVL	Cancer esofagian
123	NLWDLTDASVV	SCLC, prostată
125	VQIHQVAQV	NSCLC, SCLC, HCC, PC, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
126	VLAYFLPEA	NSCLC, SCLC, CRC, PC, leucemie, cancer esofagian, cancer uterin
127	KIGDEPPKV	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, PC, cancer esofagian, cancer uterin
128	YLFDDPLSAV	Leucemie, cancer esofagian
129	GLLDGGVDILL	HCC, leucemie, cancer esofagian, cancer uterin
130	FLWNGEDSALL	PC
131	FVPPVTVFPSL	BrCa
132	LLVEQPPLAGV	Leucemie
134	YLQELIFSV	Endometru
135	ALSEVDFQL	SCLC, cancer cerebral
137	TLVLTLPV	PC
139	SVMEVNSGIYRV	HCC, MCC
141	YLDIFSNNRL	SCLC, BrCa
142	FLFATPVFI	SCLC
143	LLLDITPEI	SCLC, cancer cerebral, HCC, PC, BrCa, melanom, cancer esofagian
144	YIMEPSIFNTL	HCC, leucemie, melanom, cancer de vezică urinară
145	FLATSGTLGI	Prostată

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
146	SLATAGDGLIEL	Vezică urinară, endometru
148	ALNPEIVSV	Cancer esofagian, cancer de vezică urinară
149	NLLELFVQL	SCLC, leucemie, BrCa, cancer de vezică urinară, cancer uterin
150	RLWEEGEELEL	NSCLC, melanom, cancer esofagian
151	KILQQLVTL	Endometru
152	ILFEDIFDV	SCLC, endometru
153	FLIANVLYL	SCLC, cancer de vezică urinară, cancer uterin
154	ALDDGTPAL	HCC
155	RVANLHFPSV	Melanom, cancer esofagian
157	SLNDEVPEV	NSCLC, cancer cerebral, HCC, cancer esofagian, cancer uterin
159	GLVGNPLPSV	HCC, leucemie
161	ALLEGVNTV	NSCLC, leucemie
163	ALDEMGDLLQL	HCC
166	YLNHLEPPV	SCLC, HCC, leucemie, cancer esofagian
167	KVLEVTEEFV	NSCLC, HCC, melanom
169	NLPEYLPFV	SCLC, BrCa, cancer de vezică urinară
170	RLQETLSAA	HCC, cancer esofagian
171	LLLPLQILL	SCLC
174	ALAQYLITA	Cancer cerebral, HCC, PrC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
176	YLMESYKNVFL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, melanom
177	YLLPEEYTSLL	Melanom, cancer esofagian
178	ALTEIAFVV	CRC, HCC, PrC
179	KVLNELYTV	NSCLC
183	FGLDLVTEL	NSCLC, SCLC, RCC, GC, PC, leucemie, BrCa, melanom
184	YLMIDNGKMWL	NSCLC, SCLC, melanom
186	TLFFQQNAL	Prostată,
188	GLFPVTPEAV	colon, rect, HCC
190	FLSSLTETI	Cancer de vezică urinară
195	GLFADLLPRL	NSCLC
197	ALGPEGGRV	HCC
198	KTINKVPTV	NSCLC, HCC
199	ALQDVPLSSV	Melanom
200	LLFGSVQEV	SCLC, PC, PrC, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
201	RLVDYLEGI	NSCLC, HCC, cancer esofagian
204	KIAENVEEV	NSCLC, SCLC, PC, leucemie, BrCa, cancer esofagian
205	SLYPGTETMGL	SCLC, vezică biliară, cale biliară
207	GLTSTNAEV	HCC, PrC, cancer esofagian, cancer uterin
208	KISPVTFVS	HCC
209	KLIESKHEV	Cancer cerebral, HCC
210	LLLNAVLTV	Cancer de vezică urinară
212	ALWDQDNLSV	HCC , PrC, BrCa, cancer de vezică urinară
213	VTAAVMDTVSL	NSCLC, SCLC, HCC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
214	FLLDLDPLLL	SCLC, HCC, leucemie, cancer uterin
216	NLWEDPYYL	SCLC, PrC, BrCa, cancer de vezică urinară
217	ALIHPVSTV	NSCLC, RCC, HCC, melanom, cancer esofagian
218	SALEELVNV	RCC
222	NLIENVQRL	NSCLC, RCC, CRC, HCC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
223	ALLENIALYL	Cancer esofagian, cancer de vezică urinară
226	MLYVVPYYL	BrCa
228	AMQEYIAVV	NSCLC, SCLC, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
229	RLPGPLGTV	HCC, cancer esofagian, endometru
230	ILVDWLVEV	Melanom, endometru
233	VLSETLYEL	SCLC, endometru
234	ALMEDTGRQML	NSCLC, SCLC, HCC, cancer esofagian
235	YLNDLHEVLL	Cancer esofagian, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
237	ALLEASGTLLL	SCLC, HCC, PrC, leucemie, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
240	ILLEQAFYL	SCLC
241	SLVEVNPAYSV	Prostată, vezică biliară, cale biliară
242	AIAYILQGV	SCLC, leucemie, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
243	LLLNELPSV	Colon, rect, cancer esofagian
247	VLLPNDLLEKV	Cancer cerebral
248	FLFPNQYVDV	NSCLC, SCLC, HCC, leucemie, melanom
249	LLDGFLVNV	SCLC
251	ALYTGFSLV	SCLC, leucemie, melanom
252	LLIGTDVSL	PrC, leucemie, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
253	GLDAATATV	Prostată, leucemie
255	VLASYNLTV	BrCa
256	FLPPEHTIVYI	SCLC, HCC, leucemie, melanom
257	SIFSAFLSV	Stomac, cancer de vezică urinară
258	ELAERVPAI	Cancer esofagian
262	LLWGDLIWL	Leucemie
263	LLVSNLDFGV	NSCLC, SCLC, RCC, leucemie
264	SLQEQLHSV	NSCLC, SCLC, PrC, BrCa, melanom, cancer esofagian
266	KITDTLIHL	BrCa
267	ALQDFLLSV	HCC, cancer esofagian, endometru
268	IAGPGLPDL	NSCLC, RCC, BrCa
269	RVLEV GALQAV	HCC
270	LLLDEEGTFSL	Leucemie
271	LVYPLELYPA	RCC, HCC, leucemie, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
272	ALGNTVPAV	PC, leucemie, endometru
273	NLFQSVREV	HCC, BrCa
275	YLVYILNEL	RCC, GC, HCC, PC, melanom, cancer esofagian
276	ALFTFSPLTV	Leucemie

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
277	LLPPLESLATV	SCLC, leucemie, melanom
279	ALWGGTQPLL	SCLC, cancer cerebral, cancer esofagian
280	VLPDPEVLEAV	Prostată, leucemie
282	LLADVVPPTT	Leucemie, melanom
283	ALYIGDGYVIHLA	SCLC, BrCa, MCC, melanom
284	ILLSQTTGV	Prostată, leucemie
285	QLLHVGVTV	NSCLC, RCC, CRC, leucemie, cancer esofagian
286	YLFPGIPEL	SCLC, HCC
287	FLNEFFLNV	NSCLC, leucemie, melanom, cancer esofagian
288	NLINEINGV	SCLC, PrC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin
289	VLLEIEDLQV	Leucemie, BrCa
290	GLLDLNNAILQL	HCC
291	GLDSNLKYILV	PC, melanom
292	LLWEAGSEA	Cancer cerebral, PC
294	ILDPFQYQL	HCC, cancer esofagian
296	FMEGAIIV	SCLC, leucemie
298	VMITKLVEV	Cancer de vezică urinară
299	YLLETSGNL	Leucemie, cancer de vezică urinară
300	ALLGQTFSL	SCLC, cancer cerebral, CRC
301	FLVEDLVDSL	SCLC, HCC, leucemie
303	AILPQLFMV	NSCLC, RCC, CRC, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
306	ALVNVQIPL	HCC, cancer esofagian
308	SQYSGQLHEV	Leucemie, vezică biliară, cale biliară
309	GLFDGVPTTA	HCC, leucemie, BrCa, melanom
310	FLVDTPLARA	Cancer de vezică urinară
311	RLYTGMHTV	RCC, CRC, PC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
312	IISDLTIAL	SCLC, PC
313	VLFDDELLMV	NSCLC, RCC, cancer cerebral, HCC, cancer esofagian
314	ALIAEGIALV	SCLC, melanom
315	YLQDVVEQA	SCLC, endometru
316	ILLERLWYV	Melanom
317	SLAALVVHV	Cancer esofagian, cancer de vezică urinară
318	GLINTGVLSV	Colon, rect
319	SLEPQIQPV	NSCLC, CRC, leucemie, cancer esofagian
320	KMFEFVEPLL	Colon, rect
321	GLFEDVTQPGILL	Leucemie, melanom
322	TLMTSLPAL	SCLC,
323	IQIGEETVITV	NSCLC, SCLC, PrC, leucemie, melanom, cancer esofagian, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
324	FLYDEIEAEV	Leucemie
325	FIMPATVADATAV	Leucemie
327	GLAPFTEGISFV	HCC
328	ALNDQVFEI	SCLC, cancer cerebral, HCC, cancer esofagian, cancer uterin

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
329	FLVTLNNVEV	Melanom
330	QLALKVEGV	Cancer esofagian
331	KVDTVWVNV	SCLC, leucemie, BrCa, melanom, cancer de vezică urinară
332	YLISELEAA	Cancer cerebral, HCC, PC, PrC, cancer esofagian, cancer uterin
333	FLPDANSSV	NSCLC, cancer cerebral, PrC, leucemie, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
334	TLTKVLVAL	Cancer de vezică urinară
335	YSLSSVVTV	NSCLC, GC, PC, BrCa, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
336	ILLTAIVQV	BrCa, cancer esofagian
338	SVLEDPVHAV	NSCLC, SCLC, HCC, melanom
339	GLWEIENNPTVKA	HCC, melanom, endometru
340	ALLSMTFPL	Cancer cerebral, HCC, BrCa
341	SQIALNEKLVNL	SCLC, HCC
342	HIYDKVMTV	Colon, rect
343	SLLEVNEESTV	NSCLC, leucemie, melanom
344	YLQDQHLLTV	SCLC, melanom
345	VIWKALIHL	SCLC
346	LLDSKVPSV	SCLC, HCC, PC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
347	SLFKHDPAAWEA	NSCLC, HCC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
348	ILLDVKTRL	NSCLC, CRC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
349	SLTEYLQNV	Colon, rect, HCC
351	SLIPNLRNV	PC
354	LILEGVDTV	Cancer esofagian
355	SIQQSIERLLV	NSCLC, CRC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian
356	KLLGKLPEL	NSCLC, CRC, cancer esofagian
357	SMHDLVLQV	Cancer cerebral, PC, endometru
358	ALDEYTSEL	Cancer cerebral, PC, leucemie, BrCa, cancer uterin
359	YLLPESVDL	NSCLC, CRC, HCC, cancer esofagian
360	ALDJGASLLHL	RCC, HCC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin
361	ALYELEGTTV	Cancer esofagian
362	TLYGLSVLL	BrCa
363	KVLDVSDLESV	Vezică urinară, endometru
364	LLQNEQFEL	RCC
365	YVIDQGETDVYV	Leucemie, melanom
366	RLLDMGETDLML	SCLC, leucemie, melanom
367	SLQNHNHQL	HCC, cancer de vezică urinară
369	GLFPEHLIDV	HCC
370	SLLQDLVSV	HCC
371	FLQAHLHTA	BrCa
372	TMLLNIPLV	SCLC, HCC, PC, PrC, BrCa
373	SLLEDKGLAEV	NSCLC, SCLC, leucemie, BrCa, MCC, melanom
374	FLLQQHLISA	Leucemie

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
375	SLTETIEGV	BrCa, cancer esofagian
376	AMFESSQNVLL	Colon, rect
378	ALGYFVPYV	HCC
379	IMEGTLTRV	Leucemie
381	FIDEAYVEV	Leucemie
382	ALQNYIKEA	Cancer esofagian
383	ALLELENSVTL	HCC
384	ILFANPNIFV	CRC, leucemie, melanom
385	SLLEQGLVEA	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, cancer esofagian, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
386	ILFRYPLTI	Cancer de vezică urinară
387	ALFQATAEV	HCC, cancer esofagian
388	SLTIDGIRYV	SCLC, melanom
389	LLADVTHLL	Cancer cerebral, endometru
390	ALFMKQIYL	Cancer de vezică urinară
391	YVYPQRLNFV	Leucemie, melanom
393	GLLDTQTSQVLTA	HCC, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
394	LLAVIGGLVYL	NSCLC, SCLC, RCC, HCC, PrC, leucemie, melanom, cancer de vezică urinară
395	ALALGGIAVV	NSCLC, CRC, HCC, PrC, leucemie, BrCa, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin
396	ALLPDLPAL	HCC, BrCa
397	YLFGERLLEC	Colon, rect, leucemie
398	KLLEEDGTIITL	Colon, rect, PC
399	YLFEPLYHV	SCLC
400	SLLTEQDLWTV	Leucemie
401	ILLDDTGLAYI	SCLC, HCC, leucemie, BrCa, melanom
403	KLYDRILRV	NSCLC, RCC
404	AIDIJGRDPAV	SCLC, leucemie
405	ALYDVFLEV	PC, cancer esofagian
406	SVQGEDLYLV	HCC, endometru
407	YLMDLINFL	PC, prostată
408	VLDSDIYLV	Leucemie
409	LLDAMNYHL	HCC, leucemie
410	VLSDVIPJI	SCLC, RCC, cancer cerebral, GC, HCC, PC, PrC, leucemie, melanom, cancer esofagian
411	LLAHLSPDL	HCC
412	YLDDLNEGVI	Leucemie, melanom
415	LLDKVYSSV	NSCLC, HCC, leucemie, cancer esofagian
418	ALAELENIEV	SCLC, MCC
419	GQYEGKVSSV	HCC
420	FMYDTPQEV	SCLC, HCC, BrCa
421	RLPETLPSL	NSCLC, SCLC, GC, CRC, PC
422	FLPKLLLLA	BrCa
423	GLDGPPTV	HCC, PC, BrCa, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
424	TLLDALYEI	RCC, cancer esofagian, endometru
425	FLYEKSSQV	Cancer cerebral, endometru
426	RLADKSVLV	Colon, rect
427	ALLPLSPYL	NSCLC, SCLC, HCC, PC, BrCa, cancer uterin
428	KLGHTDILVGV	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, leucemie
429	GLVNDLARV	NSCLC, HCC
430	HLYSSIEHLLT	NSCLC, CRC, HCC, MCC, cancer esofagian
431	SLVNVVPKL	NSCLC, SCLC, RCC, cancer cerebral, melanom, cancer esofagian
432	TLIEESAKV	Prostată
433	AMLNEPWAV	SCLC
434	KVSNSGITRV	NSCLC
435	WLMPVIPAL	SCLC
437	SMAPGLVIQAV	SCLC, prostată
439	YLLQEIYGI	SCLC, BrCa
440	ALADGVMTQV	Vezică biliară, cale biliară
441	ALLENPKMEL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, MCC, cancer esofagian
443	GLWEIENNPTV	NSCLC, SCLC, HCC, PC, PrC, melanom
444	GLLRDEALAEV	NSCLC, SCLC, CRC, melanom, cancer esofagian
446	QLIPALAKV	NSCLC, SCLC, PrC, BrCa, MCC, cancer uterin
447	QLVPALAKV	NSCLC, SCLC, HCC, PrC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
448	NLLETKLQL	Colon, rect, leucemie
449	KLAEGLDIQL	SCLC, colon, rect
450	FMIDASVHPTL	NSCLC, SCLC, RCC, cancer cerebral, CRC, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian
451	LLLLDTVMTQV	SCLC, HCC
452	ILLEHGADPNL	HCC, leucemie, melanom
454	KLPPPPPPQA	NSCLC, SCLC
455	SLLKEPQKVQL	RCC
456	LLIGHLERV	NSCLC, cancer cerebral, CRC
457	SLLPGNLVEKV	NSCLC, HCC, leucemie, melanom
458	SLIDKLYNI	NSCLC, colon, rect,
459	ALITEVVRL	NSCLC, CRC, PC, leucemie, BrCa, cancer esofagian
461	VMFRTPLASV	SCLC, melanom, cancer esofagian
463	SLVESHLSQTL	NSCLC, SCLC, HCC, melanom
464	ALNDCIYSV	Cancer cerebral, HCC, PC
465	QLCDLNAEL	HCC, cancer esofagian
466	VLIANLEKL	BrCa, cancer esofagian
468	YLRVSGDGETV	Leucemie, melanom
469	YLASDEITTV	SCLC,
472	KLLEVSDDPQV	HCC , MCC, melanom, cancer esofagian
473	AMATESILHFA	SCLC, cancer cerebral, CRC, HCC, MCC, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
474	YLDPALELGPRNV	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, MCC, melanom

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
475	LLLNEEALAQI	SCLC, leucemie
476	ALMERTGYSMV	HCC
477	ALLPASGQIAL	NSCLC, HCC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
478	YLLHEKLN	Colon, rect,
479	SLFGNSGILENV	NSCLC, SCLC, HCC, MCC, cancer de vezică urinară
480	ALLEDSCHYL	NSCLC, CRC, HCC, Leukemia, cancer esofagian
481	GLIEDYEALL	SCLC
483	ALTDIVSQV	Cancer de vezică urinară
484	SLIEKVTQL	HCC
485	NVPDSFNEV	Stomac
486	AVMESIQGV	NSCLC, HCC, PrC, leucemie, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin
487	LLINSVFHV	Melanom
488	FLAEDPKVTL	Leucemie
489	KMWEELPEVV	NSCLC, HCC, leucemie
490	FLLQHVQEL	Leucemie
491	GLNDRSDAV	Cancer esofagian, endometru
492	SLFDGFADGLGV	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, PrC, cancer esofagian
493	GLLGEKTQDLIGV	NSCLC, SCLC
494	ALQPEPIKV	Vezică urinară, vezică biliară, cale biliară
495	FIFSEKPVFV	Cancer de vezică urinară
496	FLVEKQPPQV	Leucemie, melanom
497	GLLEKLTAI	NSCLC, RCC, cancer esofagian, cancer uterin
498	KLWTGGLDNTV	HCC, cancer esofagian
499	KIFDIDEAEEGV	PC, melanom, cancer esofagian
500	SLMEDQVLQL	SCLC, colon, rect
501	LLDPNVKSIFV	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, PrC, MCC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
502	RLLAQVPGL	RCC, cancer de vezică urinară
503	SLNHFTHSV	NSCLC, leucemie
504	GLSDGNPSL	Leucemie, BrCa
505	SLAPGDVVRQV	Cancer esofagian
506	KLLGKVETA	NSCLC, cancer cerebral, leucemie, cancer esofagian
507	KLIDDQDISISL	Leucemie
508	ILAQEQLVVG	Leucemie, cancer esofagian
510	KLYSVVSQ	Colon, rect, leucemie
513	SLWPSPEQL	HCC, cancer esofagian
514	ILVDWLQV	NSCLC, SCLC, RCC, cancer cerebral, GC, CRC, HCC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin
517	LLMPIEGLTL	NSCLC, SCLC, HCC, melanom
518	KLNAEVACV	CRC, PrC, cancer esofagian
520	LAVHPSGVAL	Leucemie
521	MLLTKLPTI	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, BrCa, melanom, cancer de vezică urinară

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
522	TLWYRSPEV	SCLC
523	YQIPRTFTL	SCLC, cancer cerebral, HCC, leucemie, melanom
525	VLLEAGEGLVTI	Melanom
526	RLAEVGQYEQV	NSCLC, HCC, MCC, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
527	FLLEPGNLEV	Cancer de vezică urinară
528	SVAEGRALMSV	Cancer cerebral, CRC, HCC, cancer esofagian
529	LLADELITV	Prostată, leucemie, cancer de vezică urinară
530	VMYADIGGMDI	SCLC, melanom
531	YTLPIASSIRL	SCLC, CRC, HCC
533	RMVAEIQNV	Leucemie, cancer esofagian
535	KLIAQNLEL	Colon, rect
536	YLVEGRFSV	Leucemie
538	LLLAHIAL	NSCLC, cancer cerebral, HCC
539	ALFDAQAQV	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, PC, PrC, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
540	ALIPETTTTLTV	HCC, PC, melanom
541	SMLEPVPEL	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, CRC, HCC cancer esofagian
542	RVWDISTVSSV	SCLC, leucemie, melanom, cancer esofagian
543	GLLPTPITQQASL	Cancer esofagian
544	LLWDVPAPSL	Leucemie, melanom
545	LLADLLHNV	NSCLC, SCLC, colon, rect
546	VMIAGKVAVV	Colon, rect, HCC
549	AMLENASDIKL	Melanom
550	FLYDEIEAEVNL	Leucemie, melanom
551	KLYESLLPFA	SCLC, HCC, PrC, melanom
552	GLLDLPFRVGV	SCLC, cancer cerebral, leucemie, melanom
554	LLMPSEDLLL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, PrC, BrCa, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
555	YVLEGLKSV	SCLC, melanom
556	FLTDLEDLTL	SCLC, leucemie
557	KLYDDMIRL	Colon, rect,
558	GLLENIPRV	NSCLC, SCLC, RCC, cancer cerebral, HCC, cancer esofagian, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
559	VTVPGPSL	Leucemie
560	ALWDIETGQQTTT	SCLC, HCC, melanom, cancer esofagian
561	YLQLTQSEL	SCLC, leucemie, cancer esofagian, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
563	WLLPYNGVTV	SCLC, melanom
564	TVTNAVVTV	RCC, GC, HCC, melanom
565	ALQETPTSV	SCLC, melanom, cancer esofagian, cancer uterin
566	VIADGGIQNV	Leucemie, melanom, endometru
567	SLLPLDDIVRV	Leucemie
568	TLYDIAHTPGV	NSCLC, SCLC, CRC, melanom, cancer esofagian

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
571	LLLTTIPQI	Prostată, leucemie
572	ALADLIEKELSV	Leucemie
573	ILVANAIVGV	NSCLC, HCC, leucemie, melanom
574	YLLQEPPRTV	SCLC
575	YLISQVEGHQV	CRC, HCC, MCC, melanom, cancer esofagian
576	ILLNNSGQIKL	NSCLC, CRC, HCC, leucemie, BrCa, melanom, cancer esofagian
577	VMFEDGVLMLR	Colon, rect, leucemie
578	FLDPGGPMMKL	NSCLC, CRC, MCC, melanom
579	NLMEMVAQL	NSCLC, CRC, HCC, leucemie
580	LLMENAERV	CRC, leucemie, BrCa, melanom
581	RLWNETVEL	SCLC, colon, rect
583	ILANDGVLLAA	HCC, cancer esofagian
584	ALAEVAAMENV	Melanom
585	ALWDLAADKQTL	Cancer de vezică urinară
586	KLKPGDLVGV	Cancer cerebral, HCC
587	VMNDRLYAI	Leucemie
588	SLLPLSHLV	Melanom, cancer esofagian
589	KLYPQLPAEI	NSCLC, SCLC, cancer cerebral, HCC, leucemie, melanom, cancer esofagian
590	SLIEKLWQT	SCLC, cancer cerebral
591	SMAELDIKL	Leucemie, cancer esofagian, endometru
592	RLIJAAENFL	SCLC, cancer cerebral, BrCa, cancer esofagian
593	GLPRFGIEMV	Cancer cerebral
594	IMLKGDNITL	Cancer esofagian
595	VLLSIYPRV	NSCLC, SCLC, RCC, leucemie, BrCa
596	ALLDQTKTLAESAL	Leucemie, melanom
597	KLLEGQVIQL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, BrCa
599	YLLNDASLISV	NSCLC, CRC, HCC, melanom, cancer uterin
600	ALAAPDIVPAL	Leucemie
601	SAFPFPVTV	Stomac, leucemie, cancer esofagian
602	YLLEQIKLIEV	NSCLC, SCLC
603	FLIEPEHVNTV	HCC, PC, leucemie, melanom
604	SILDRDDIFV	Leucemie
606	ALWETEVYI	SCLC, cancer cerebral, HCC, PrC
607	RLYSGISGLEL	NSCLC
608	SLLSVSHAL	RCC
609	ALWKQLLEL	PC
610	LLAPTPYIIGV	NSCLC, SCLC, RCC, cancer cerebral, CRC, HCC, PrC, leucemie, BrCa, MCC, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
611	YLLDDGTLVV	HCC, melanom
613	RLLPPGAVVAV	NSCLC, SCLC, HCC
614	LLLPDQPPYHL	Melanom

SEQ ID NO	Secvență	Alte organe/boli canceroase relevante
616	VLIDEVESL	NSCLC, SCLC, RCC, GC, BrCa, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară
617	ALMYESEKVG	HCC, vezică biliară, cale biliară
618	VLFDSESIGIYV	SCLC, melanom
619	ALQDRVPLA	Cancer cerebral, CRC, cancer esofagian, cancer uterin
620	KLLNKIYEA	Cancer cerebral
621	VLMDRLPSLL	Melanom
622	RLLGEEVVRVLQA	NSCLC, SCLC, CRC, melanom
624	FLQEEPGQLL	Leucemie, melanom, cancer esofagian
625	VVLEGASLETV	SCLC, melanom
626	LLMATILHL	SCLC, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară
627	KLLETLLQEI	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, MCC, melanom
628	KLWEFFQVDV	SCLC, cancer cerebral, HCC
629	HLLNESPML	SCLC, cancer esofagian
630	LLSHVIVAL	PC, leucemie
631	FLDVFLPRV	PC, leucemie, melanom, cancer esofagian
632	YLIPDIDLKL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, PC, leucemie, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin
633	ALSRVSVNV	Melanom, cancer esofagian
634	VVAEFVPLI	Cancer cerebral, leucemie
635	SLDSTLHAV	NSCLC, cancer cerebral, CRC, HCC, BrCa, cancer esofagian
637	SIYGGFLLGV	NSCLC, SCLC, HCC, PrC, BrCa, cancer uterin
638	KLIQESPTV	SCLC, HCC, prostată
639	SLFQNCFEL	Leucemie
640	YLFSEALNAA	SCLC, GC, CRC, HCC, PrC, BrCa, MCC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară

NSCLC = cancer pulmonar non-microcelular, SCLC = cancer pulmonar microcelular, RCC = cancer renal, CRC = cancer colorectal, GC = cancer gastric, HCC = cancer hepatic, PC = cancer pancreatic, PrC = cancer de prostată, BrCa = cancer de glandă mamară, MCC = carcinom cu celule Merkel

- 5 Tabelul 4B: Peptidele descrise, SEQ ID NO: 11, în conformitate cu prezenta invenție și utilizările lor specifice în alte boli proliferative, în special în alte boli canceroase (modificare a Tabelului 4). Tabelul arată, ca Tabelul 4A, pentru peptidele selectate pe care au fost găsite tipuri de tumori suplimentare, prezentând supraprezentare (inclusiv prezentare specifică) pe mai mult de 5% din probele tumorale măsurate sau prezentare pe mai mult de 5% din probele tumorale
- 10 măsurate cu un raport de medii geometrice tumoare vs. țesuturi normale mai mare de 3. Supraprezentarea este definită ca prezentare mai mare pe proba tumorală în comparație cu proba normală cu prezentarea cea mai mare. Țesuturile normale pentru care a fost testată supraprezentarea au fost: țesut adipos, glandă suprarenală, arteră, măduvă osoasă, creier, nerv central, colon, duoden, esofag, ochi, vezică biliară, inimă, rinichi, ficat, plămân, ganglion limfatic,
- 15 leucocite mononucleare, pancreas, glandă paratiroidă, nerv periferic, peritoneu, hipofiză, pleură, rect, glandă salivară, mușchi scheletic, piele, intestin subțire, splină, stomac, glandă tiroidă, trahee, ureter, vezică urinară, venă.

SEQ ID NO	Secvență	Organe/boli canceroase suplimentare
1	SLMEPPAVLLL	BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, HNSCC
2	SLLEADPFL	CLL, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
3	SLASKLTTL	Cancer uterin
5	HLTEVYPEL	Cancer de vezică urinară, cancer uterin

6	VLVSDGVHSV	Melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, HNSCC
7	SLVGLLLYL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
8	FTLGNVVGMYL	Melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin
9	GAAKDLPGV	Cancer esofagian
11	KIFEMLEGV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
13	YLMDESLNL	NSCLC, cancer cerebral, BRCA, melanom
14	AAYGGLNEKSFV	CLL, cancer esofagian
15	VLLTFKIFL	Cancer uterin, NHL
16	VLFGQASL	Melanom, cancer uterin, AML, NHL
18	YLVAKLVEV	NSCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, HNSCC
21	VLDELDMEL	Melanom
22	IMEENPGIFAV	CLL, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară
23	VLLDDIFAQL	CLL, cancer uterin, AML
24	SLSDGLEEV	NSCLC, BRCA, melanom, OC, cancer uterin, HNSCC
26	ALLELAEEL	BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
27	ILADIVISA	Melanom, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
28	QLLDETSITL	CLL
29	KMLGIPISNLMV	Cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară
30	LILDWVPYI	Melanom, cancer uterin, HNSCC
31	YLAPELFVNV	BRCA, cancer uterin
32	KLDDLTQDLTV	SCLC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
33	VLLSLLEKV	CLL, melanom
34	ILVEADSLWVV	AML
36	YVLEDLEVTV	NSCLC, CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
38	FLLEDDIHVS	CLL, cancer de vezică urinară, NHL
40	TLLVKVFSV	Melanom
42	VLLQKIVSA	Cancer esofagian, AML
43	VLSSLEINI	NHL
45	SLWQDIPDV	BRCA, cancer de vezică urinară, HNSCC
47	ILLSVPLLVV	CLL, cancer uterin
49	YLPVAFEEV	CLL
51	LLPDLEFYV	Melanom, cancer de vezică urinară
54	SLLEQGKEPWMV	NSCLC, CLL
57	TLAELQPPVQL	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
58	FLDTLKDLI	Cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, NHL
60	SLTIDGIYYV	BRCA, cancer uterin
61	FLQGYQLHL	Cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
63	YLLPSGGSVTL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
64	YAAPGGLIGV	NSCLC, SCLC, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC
65	LKVNQGLESL	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL

66	FLDENIGGVAV	Melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
67	TLLAEALVTV	SCLC
69	FQLDPSSGVLTV	HNSCC
71	GILARIASV	AML, NHL
72	SLLELDGINL	BRCA, cancer uterin
73	NIFDLQIYV	BRCA
75	GLLEVMVNL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
76	ILIDSIYKV	Cancer uterin
77	ILVEADGAWVV	BRCA, cancer uterin, AML, NHL
78	SLFSSLEPQIQPV	CLL, melanom, cancer de vezică urinară, AML, HNSCC
79	SLFIGEKAVLL	CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
80	FLYDNLVESL	CLL, NHL
81	FLFSQLQYL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
82	FLSSVTYNL	Melanom
83	ILAPTVMMI	Melanom
84	VTFGEKLLGV	Melanom
88	FLLVGDLMAV	Melanom
91	IMQDFPAEFL	CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
92	YLIPFTGIVGL	CLL, AML, NHL, HNSCC
93	LLQAIKLYL	Cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară
94	YLIDIKTIAI	SCLC, melanom, cancer de vezică urinară
97	SLINGSFLV	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
98	LIIDQADIYL	CLL, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
100	YLLSTNAQL	Cancer de vezică urinară
102	YLFSEGLVL	CLL, melanom
103	TLAAEVVAL	Melanom, HNSCC
104	STMEQNFL	SCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
105	LLLEHSFEI	Cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
107	FLQPVDQTQHL	Cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
108	ALFPGVALLA	Melanom
111	YVWGFYPAEV	CLL, cancer uterin, NHL
117	ILPDGEDFLAV	CLL, BRCA, cancer uterin, NHL
119	FLYIGDIVSL	CLL, melanom
120	ALLGIPLTLV	Cancer uterin
123	NLWDLTDASVV	NSCLC, BRCA, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
124	ALYETELADA	CLL, cancer uterin, AML, NHL
126	VLAYFLPEA	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
127	KIGDEPPKV	BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC

128	YLFDDPLSAV	CLL, BRCA, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
129	GLLDGGVDILL	HNSCC
131	FVPPVTVFPSL	Cancer uterin
132	LLVEQPPLAGV	CLL, melanom
134	YLQELIFSV	CLL, HNSCC
137	TLVLTLPV	SCLC, CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
138	YQYPRAILSV	NSCLC, AML
139	SVMEVNSGIYRV	SCLC, CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
140	YMDAPKAAL	Melanom, AML
141	YLDFSNNRL	CLL
144	YIMEPSIFNTL	CLL, BRCA
146	SLATAGDGLIEL	BRCA
147	SLLEAVSFL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
148	ALNPEIVSV	SCLC, CLL, melanom, NHL, HNSCC
150	RLWEEGEELEL	Cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
151	KILQQLVTL	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară
152	ILFEDIFDV	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară
153	FLIANVLYL	HNSCC
154	ALDDGTPAL	Cancer uterin
155	RVANLHFPSV	CLL, HNSCC
157	SLNDEVPEV	BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
159	GLVGNPLPSV	BRCA
160	FLFDEEIEQI	BRCA
161	ALLEGVNTV	AML
163	ALDEMGDLLQL	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
164	ALLPQPKNLTV	Melanom
166	YLNHLEPPV	Cancer cerebral, CLL, BRCA, AML, NHL
167	KVLEVTEEFV	BRCA, cancer de vezică urinară
170	RLQETLSAA	Cancer de vezică urinară, AML
171	LLLPLQILL	HNSCC
172	VLYSYTITV	SCLC, CLL, cancer uterin, NHL
173	LLDSASAGLYL	SCLC, cancer uterin, AML, NHL
174	ALAQYLITA	SCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară
175	YLFENISQL	Cancer esofagian, cancer de vezică urinară, HNSCC
176	YLMEGSYNKVFL	Cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară
177	YLLPEEYTSTL	NHL, HNSCC
178	ALTEIAFVV	SCLC, CLL, BRCA, melanom, cancer uterin
179	KVLNELYTV	CRC, BRCA, melanom, cancer uterin
180	FQIDPHSGLVTV	SCLC
182	MLLEAPGIFL	CLL
183	FGLDLVTEL	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC

184	YLMDINGKMWL	CLL, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
185	FLIDDKGYTL	HNSCC
186	TLFFQQNAL	PC, NHL, HNSCC
187	RQISIRGIVGV	NSCLC, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, HNSCC
188	GLFPVTPEAV	Cancer uterin
190	FLSSLTETI	BRCA, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
191	LLQEGQALEYV	Cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
192	KMLDGASFTL	BRCA
193	QLLDADGFLNV	SCLC, NHL
194	ALPLFVITV	AML, HNSCC
195	GLFADLLPRL	PC, cancer uterin, AML, HNSCC
197	ALGPEGGRV	Cancer uterin
198	KTINKVPTV	SCLC, cancer cerebral, CRC, cancer de vezică urinară, cancer uterin, HNSCC
199	ALQDVPLSSV	SCLC, cancer de vezică urinară
201	RLVDYLEGI	SCLC, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
205	SLYPGTETMGL	AML
206	VLQEGKLQKLAQL	NSCLC, SCLC, BRCA, cancer uterin, HNSCC
207	GLTSTNAEV	AML
209	KLIESKHEV	Melanom, cancer uterin
210	LLLNAVLTV	SCLC, AML, NHL
211	LLWPGAALL	CLL, AML, NHL
214	FLLDLDPLLL	Cancer cerebral, CRC, CLL, cancer de vezică urinară
217	ALIHPVSTV	BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
218	SALEELVNV	GC
224	TLIDAQWVL	HNSCC
226	MLYVVPiYL	SCLC, melanom, AML, NHL
227	ALMNTLLYL	Cancer uterin, AML, HNSCC
228	AMQEYIAVV	PC, melanom, HNSCC
229	RLPGPLGTV	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară
230	ILVDWLVEV	Cancer esofagian, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
233	VLSETLYEL	BRCA, HNSCC
234	ALMEDTGRQML	Cancer cerebral, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
235	YLNDLHEVLL	NSCLC, cancer de vezică urinară
236	GLLEAKVSL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
237	ALLEASGTLLL	BRCA, AML
238	YLISFQTHI	CLL
242	AIAYILQGV	RCC, CRC, CLL, melanom, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC
243	LLLNELPSV	SCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
244	SLFGGTEITI	Cancer uterin
246	LLWEVVSQQL	BRCA

247	VLLPNDLLEKV	Melanom
248	FLFPNQYVDV	CLL, BRCA
249	LLDGFLVNV	CLL, melanom, NHL
250	ALSEEGLLVYL	BRCA, melanom
252	LLIGTDVSL	CLL, NHL
256	FLPPEHTIVYI	CLL, cancer uterin
257	SIFS AFLSV	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
258	ELAERVPAI	CLL, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
259	TLMRQLQQV	Cancer uterin
260	TLLEGPDPAELLL	AML
261	YVLEFLEEI	RCC, CLL, BRCA
262	LLWGDLIWL	CRC, PrC, CLL, melanom, AML
263	LLVSNLDFGV	CRC, CLL, cancer de vezică urinară, AML, NHL
264	SLQEQLHSV	Cancer uterin
266	KITDTLIHL	Cancer uterin
267	ALQDFLLSV	NSCLC, SCLC, CRC, BRCA, cancer de vezică urinară, AML, AML, HNSCC
268	IAGPGLPDL	HCC, cancer uterin, NHL
269	RVLEV GALQAV	CLL
270	LLLDEEGTFSL	CLL, BRCA, melanom, NHL
271	LVYPLELYPA	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
274	SLLFSLFEA	Cancer de vezică urinară, AML, NHL
275	YLVYILNEL	CLL, melanom, NHL
276	ALFTFSPLTV	Cancer uterin
277	LLPPLESLATV	CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, HNSCC
278	QLLDVVLTI	HNSCC
280	VLPDPEVLEAV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, SCLC
281	ILRESTEEL	Melanom
282	LLADVPTT	CLL, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC
283	ALYIGDGYVIHLA	Cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL
284	ILLSQTTGV	CLL, cancer de vezică urinară, AML, HNSCC
285	QLLHVGVTV	CLL, melanom, cancer de vezică urinară, AML, NHL
286	YLFPGIPEL	NSCLC, CLL, melanom, AML, NHL, HNSCC
289	VLEIEDLQV	CLL, NHL
290	GLLDLNNAILQL	Cancer uterin
292	LLWEAGSEA	Melanom
293	GLGELQELYL	AML, NHL
294	ILDPFQYQL	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
297	VLADIELAQA	CLL
298	VMITKLVEV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
300	ALLGQTFSL	AML, HNSCC
301	FLVEDLVDSL	CLL, BRCA, melanom, OC, cancer uterin, AML
302	ALLQEGEVYSA	Melanom, cancer de vezică urinară

303	AILPQLFMV	Melanom
304	MTLGQIYYL	NSCLC, SCLC, CRC, HCC, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
306	ALVNVQIPL	Melanom, cancer uterin
307	ALPVSLPQI	CLL, BRCA, melanom, AML, NHL, HNSCC
308	SQYSGQLHEV	CLL
309	GLFDGVPTTA	SCLC, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
310	FLVDTPLARA	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
311	RLYTGMHTV	SCLC, BRCA, NHL, HNSCC
312	IISDLTIAL	NSCLC, CRC, BRCA, melanom, cancer esofagian, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
314	ALIAEGIALV	Cancer uterin
317	SLAALVVHV	NSCLC, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
318	GLINTGVLSV	SCLC, CLL, NHL, HNSCC
319	SLEPQIQPV	HCC, CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
320	KMFEFVEPLL	SCLC, cancer cerebral, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
321	GLFEDVTQPGILL	CLL
322	TLMTSLPAL	CLL, BRCA, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
323	IQIGEETVITV	CRC, CLL, BRCA
324	FLYDEIEAEV	CLL
325	FIMPATVADATAV	CLL, BRCA, melanom, OC, cancer uterin, NHL
326	FLPEALDFV	CLL, AML, NHL
327	GLAPFTEGISFV	NSCLC, cancer de vezică biliară și de cale biliară
328	ALNDQVFEI	AML
330	QLALKVEGV	CLL, cancer de vezică urinară, AML, NHL, HNSCC
331	KVDTVWVNV	CLL, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
332	YLISELEAA	RCC, GC, BRCA, melanom
333	FLPDANSSV	HCC, melanom
334	TLTKVLVAL	CLL
335	YSLSSVVTV	HNSCC
336	ILLTAIVQV	Melanom
337	HLLSELEAAPYL	CLL
338	SVLEDPVHAV	BRCA, cancer esofagian, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
339	GLWEIENNPTVKA	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
340	ALLSMTFPL	SCLC, AML
341	SQIALNEKLVNL	Cancer de vezică urinară
342	HIYDKVMTV	Cancer esofagian, cancer de vezică biliară și de cale biliară
343	SLLEVNEESTV	CLL
345	VIWKALIHIL	NSCLC, melanom, NHL
346	LLDSKVPSV	HNSCC
347	SLFKHDPAAWEA	Cancer uterin, HNSCC

348	ILLDVKTRL	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
350	ALLDVTHSELTV	BRCA, HNSCC
351	SLIPNLRNV	CRC, cancer esofagian
352	SLLELLHIYV	CLL, AML
354	LILEGVDTV	BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL
356	KLLGKLPEL	Melanom, cancer de vezică urinară
358	ALDEYTSEL	Cancer de vezică urinară
359	YLLPESVDL	CLL, cancer uterin, NHL, HNSCC
360	ALDJGASLLHL	HNSCC
361	ALYELEGTTV	NSCLC, SCLC, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
362	TLYGLSVLL	AML
363	KVLVDSDLESV	NSCLC, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
364	LLQNEQFEL	Cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
365	YVIDQGETDVYV	CLL, cancer de vezică urinară, NHL
366	RLLDMGETDLML	CLL, cancer de vezică urinară, AML, NHL
367	SLQNHNHQL	NSCLC, CRC, melanom, cancer esofagian, AML, NHL, HNSCC
370	SLLQDLVSV	BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
372	TMLLNIPLV	CLL, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
374	FLLQQHLISA	CLL
375	SLTETIEGV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
376	AMFESSQNVLL	CLL
379	IMEGTLTRV	RCC, CLL, melanom, cancer de vezică urinară, NHL
380	TLIEDEIATI	SCLC, melanom, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
381	FIDEAYVEV	GC, CLL, melanom, NHL
382	ALQNYIKEA	BRCA
384	ILFANPNIFV	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL
385	SLLEQGLVEA	BRCA, AML, HNSCC
386	ILFRYPLTI	Melanom, cancer uterin, AML
387	ALFQATAEV	SCLC, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
388	SLTIDGIRYV	Cancer cerebral
389	LLADVTHLL	Melanom, AML
393	GLLDTQTSQVLTA	CRC, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
394	LLAVIGGLVYL	BRCA
395	ALALGGIAVV	CLL, NHL, HNSCC
396	ALLPDLPAL	SCLC, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
397	YLFGERLLEC	CLL, cancer uterin
398	KLLEEDGTIITL	BRCA, cancer esofagian, cancer de vezică biliară și de cale biliară
400	SLLTEQDLWTV	CLL
401	ILLDDTGLAYI	CLL, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
403	KLYDRILRV	BRCA

407	YLMDLINFL	AML
408	VLDDSIYLV	CLL, cancer uterin, NHL
409	LLDAMNYHL	CLL, NHL
411	LLAHLSPHEL	Melanom
412	YLDDLNEGVI	BRCA
413	TLLEKVEGC	Melanom
414	YVDDIFLRV	GC, melanom
415	LLDKVYSSV	Cancer cerebral, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
416	VLSDIIQNLSV	CLL, NHL
417	NLQDTEYNL	CLL, AML, NHL
418	ALAELENIEV	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
419	GQYEGKVSSV	BRCA
420	FMYDTPQEV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
422	FLPKLLLLA	Melanom
423	GLDGPPPTV	NHL
424	TLLDALYEI	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
425	FLYEKSSQV	SCLC
426	RLADKSVLV	BRCA, AML
427	ALLPLSPYL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
428	KLGHDTILVGV	CLL, cancer uterin, HNSCC
429	GLVNDLARV	SCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
430	HLYSSIEHLTT	SCLC, BRCA, cancer de vezică urinară, NHL
431	SLVNVVVKL	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
433	AMLNEPWAV	BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, HNSCC
434	KVSNNGITRV	Cancer esofagian, HNSCC
435	WLMPVIPAL	Melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
436	HLAEVSAEV	NSCLC, SCLC, CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
438	KLLPLAGLYL	CLL, BRCA, melanom, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
439	YLLQEIYGI	AML
440	ALADGVTMQV	SCLC, BRCA, melanom, cancer uterin
441	ALLENPKMEL	Cancer de vezică urinară
443	GLWEIENNPTV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
444	GLLRDEALAEV	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC
445	GLYQDPVTL	Cancer uterin, AML
446	QLIPALAKV	Cancer cerebral
447	QLVPALAKV	BRCA, melanom, HNSCC
448	NLLETKLQL	CLL, melanom, NHL, HNSCC
450	FMIDASVHPTL	CLL, cancer de vezică urinară, HNSCC
451	LLLLDTVTMQV	Melanom, HNSCC
452	ILLEHGADPNL	CLL, cancer de vezică urinară, NHL

453	KLLEATSAV	SCLC, BRCA, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
454	KLPPPPQA	BRCA, AML, HNSCC
455	SLLKEPQKVQL	CLL, melanom, HNSCC
456	LLIGHLERV	BRCA, AML, NHL, HNSCC
458	SLIDKLYNI	SCLC, cancer cerebral, melanom, cancer de vezică urinară, AML, HNSCC
459	ALITEVVRL	SCLC, CLL, AML, NHL
461	VMFRTPLASV	BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL
462	KLAKQPETV	NHL
463	SLVESHLSDQLTL	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
464	ALNDCIYSV	HNSCC
465	QLCDLNAEL	SCLC, melanom, AML, HNSCC
466	VLIANLEKL	Cancer de vezică urinară, NHL
467	FLAKDFNFL	NSCLC, melanom, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
468	YLRVGDGETV	Cancer uterin
469	YLASDEITTV	CLL
470	MLQDSIHVV	BRCA
472	KLLEVSDDPQV	HNSCC
473	AMATESILHFA	AML
474	YLDPALELGPRNV	BRCA
476	ALMERTGYSMV	Cancer uterin
477	ALLPASGQIAL	CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
478	YLLHEKLN	NHL
479	SLFGNSGILENV	Melanom, cancer uterin, AML, HNSCC
480	ALLEDSCHYL	HNSCC
481	GLIEDYEALL	Melanom, AML
482	SLAPAGIADA	Melanom, cancer uterin, HNSCC
483	ALTDIVSQV	NSCLC, SCLC, BRCA, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
484	SLIEKVTQL	SCLC, CRC, CLL, BRCA, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, AML, NHL
486	AVMESIQGV	CLL
487	LLINSVFHV	Cancer de vezică urinară, NHL
488	FLAEDPKVTL	CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, NHL
489	KMWEELPEVV	CLL, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, AML, NHL, HNSCC
490	FLLQHVQEL	CLL, NHL
491	GLNDRSDAV	BRCA, AML, HNSCC
492	SLFDGFADGLGV	BRCA
493	GLLGEKTQDLIGV	CLL, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
495	FIFSEKPVFV	Melanom, AML, NHL
496	FLVEKQPPQV	CLL, NHL
497	GLLEKLTAI	SCLC, CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, AML, NHL

498	KLWTGGLDNTV	NSCLC, cancer cerebral, CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL
500	SLMEDQVLQL	CLL, AML
501	LLDPNVKSIFV	BRCA, cancer de vezică urinară, HNSCC
502	RLLAQVPGL	Melanom, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
503	SLNHFTHSV	HCC, CLL, cancer de vezică urinară, AML, NHL, HNSCC
504	GLSDGNPSL	CLL, cancer uterin
505	SLAPGDVVRQV	BRCA, cancer de vezică urinară, HNSCC
506	KLLGKVETA	CLL, NHL
507	KLIDDQDISISL	CLL, cancer de vezică urinară, NHL
508	ILAQEQLVVG	SCLC, cancer de vezică biliară și de cale biliară
509	FLFDTKPLIV	CLL
510	KLYSVVSQ	NHL
511	FLDPYCSASV	SCLC, cancer uterin
512	SLSEIVPCL	Cancer uterin, AML, HNSCC
513	SLWPSPEQL	Melanom, AML, NHL, HNSCC
514	ILVDWLQV	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
517	LLMPIEGLTL	Cancer de vezică urinară, cancer uterin, HNSCC
518	KLNAEVACV	BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, HNSCC
519	GLLHLTLL	SCLC, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, HNSCC
520	LAVHPSGVAL	SCLC, CLL, BRCA, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară
521	MLLTKLPTI	Cancer cerebral, CLL, cancer uterin, AML, NHL, HNSCC
522	TLWYRSPEV	Melanom
523	YQIPRTFTL	CLL, AML
524	ALIENLTHQI	CLL, melanom, NHL
525	VLLEAGEGLVTI	NSCLC, SCLC, CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL, HNSCC
526	RLAEVGQYEQV	Cancer uterin, NHL
528	SVAEGRALMSV	NSCLC, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
529	LLADELITV	SCLC, CLL, HNSCC
530	VMYADIGGMDI	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
531	YTLPIASSIRL	BRCA
532	ALNNLLHSL	Melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL
533	RMVAEIQNV	CLL, NHL
534	HLANIVERL	CLL
535	KLIAQNLEL	AML, NHL, HNSCC
536	YLVEGRFSV	CLL, cancer de vezică urinară
538	LLLAHIIAL	BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin
539	ALFDAQAQV	Melanom, AML
540	ALIPETTTTLTV	NHL
541	SMLEPVPEL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară
542	RVWDISTVSSV	NSCLC, CLL, BRCA

543	GLLPTPITQQASL	BRCA
544	LLWDVPAPSL	CLL, cancer uterin, HNSCC
545	LLADLLHNV	BRCA
546	VMIAGKVAVV	SCLC, cancer de vezică urinară, HNSCC
547	TLDITPHTV	Cancer esofagian
548	ALWENPESGEL	BRCA
549	AMLENASDIKL	SCLC, CLL, cancer de vezică urinară
550	FLYDEIEAEVNL	CLL
551	KLYESLLPFA	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
552	GLLDLPFRVGV	CLL, AML, NHL
553	SLLNQDLHWSL	CLL
554	LLMPSSDLLL	CLL, melanom, HNSCC
555	YVLEGLKSV	CRC, CLL, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL, HNSCC
556	FLTDLEDLTL	CLL, cancer uterin, NHL
557	KLYDDMIRL	Cancer cerebral, NHL
558	GLLENIPRV	CLL, BRCA, melanom, AML, NHL
559	VTVPGPSL	CLL, AML
560	ALWDIETGQQTTT	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
561	YLQLTQSEL	CLL, NHL, HNSCC
563	WLLPYNGVTV	CLL, cancer uterin, NHL
565	ALQETPTSV	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară
566	VIADGGIQNV	CRC, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
567	SLLPLDDIVRV	CLL, BRCA
568	TLYDIAHTPGV	CLL, cancer de vezică urinară, NHL, HNSCC
570	ALANQIPTV	HCC
571	LLLTTIPQI	Melanom
572	ALADLIEKELSV	CLL, NHL
573	ILVANAIVGV	CLL, SCLC, cancer de vezică urinară
575	YLISQVEGHQV	NSCLC, SCLC, BRCA, melanom, cancer de vezică urinară, HNSCC
577	VMFEDGVLMRL	SCLC, CLL, cancer de vezică urinară, AML, NHL, HNSCC
578	FLDPGGPMMKL	SCLC, CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, HNSCC
579	NLMEMVAQL	SCLC, CLL, melanom, cancer de vezică urinară, NHL
580	LLMENAERV	CLL, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, NHL, HNSCC
581	RLWNETVEL	AML, NHL
582	TLCDVILMV	Melanom
583	ILANDGVLLAA	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL, HNSCC
585	ALWDLAADKQTL	Melanom
586	KLKPGDLVGV	Cancer uterin
587	VMNDRLYAI	CLL, NHL
588	SLLPLSHLV	CLL, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC

589	KLYPQLPAEI	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară
590	SLIEKLWQT	Cancer uterin, AML
591	SMAELDIKL	AML, HNSCC
594	IMLKGDNITL	Cancer uterin
595	VLLSIYPRV	CLL, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară
596	ALLDQTKTLAESAL	CLL, NHL
597	KLLEGQVIQL	CLL, melanom, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
598	FLFPHSVLV	CRC
599	YLLNDASLISV	SCLC
600	ALAAPDIVPAL	CLL, cancer uterin, AML
601	SAFPFPVTV	CLL, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
603	FLIEPEHVNTV	CLL
604	SILDRDDIFV	CLL, melanom, NHL
605	KLYEAVPQL	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
607	RLYSGISGLEL	CLL, melanom, AML, NHL
609	ALWKQLEL	CRC, cancer esofagian, cancer uterin
611	YLLDDGTLVV	Cancer uterin
612	YLYNEGLSV	BRCA, cancer de vezică urinară, AML, NHL, HNSCC
613	RLLPPGAVVAV	CLL, BRCA, cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
614	LLLPDQPPYHL	CLL
615	VLPPDTPDA	Melanom, cancer esofagian
616	VLIDEVESL	CRC, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
619	ALQDRVPLA	BRCA, cancer de vezică biliară și de cale biliară
620	KLLNKIYEA	BRCA, AML
621	VLMDRLPSLL	CLL
622	RLLGEEVVRVLQA	Cancer de vezică urinară, AML, NHL
623	YLVEDIQHI	NSCLC, PC
624	FLQEEPGQLL	CLL, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
625	VVLEGASLETV	CLL, cancer de vezică urinară
626	LLMATILHL	CLL, AML, NHL, HNSCC
627	KLLETELLQEI	CLL, cancer de vezică urinară
628	KLWEFFQVDV	Melanom
629	HLLNESPML	RCC, PC, BRCA, melanom, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML, NHL, HNSCC
630	LLSHVIVAL	CLL, cancer de vezică biliară și de cale biliară, NHL
631	FLDVFLPRV	SCLC, CLL, NHL
632	YLIPDIDLKL	CLL, AML, NHL, HNSCC
633	ALSRVSVNV	CLL
634	VVAEFVPLI	CLL, AML, NHL
635	SLDSTLHAV	SCLC, melanom, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și de cale biliară
636	LLTEIRAVV	CLL, NHL

637	SIYGGFLLGV	Cancer de vezică urinară, cancer de vezică biliară și de cale biliară, HNSCC
638	KLIQESPTV	Cancer de vezică biliară și de cale biliară, AML
639	SLFQNCFEL	CLL, melanom, cancer uterin, NHL, HNSCC

NSCLC = cancer pulmonar non-microcelular, SCLC = cancer pulmonar microcelular, RCC = cancer renal, CRC = cancer de colon sau rect, GC = cancer stomacal, HCC = cancer hepatic, PC = cancer pancreatic, PrC = cancer de prostată, BRCA = cancer de glandă mamară, NHL = limfom non-Hodgkin, AML = leucemie mieloidă acută, CLL = leucemie limfocitară cronică, HNSCC =

5 carcinom cu celule scuamoase al capului și gâtului

Astfel, este descrisă utilizarea a cel puțin unei peptide în conformitate cu oricare dintre SEQ ID NO: 1, 11, 17, 27, 45, 57, 58, 61, 62, 65, 72, 74, 79, 84, 97, 98, 104, 105, 125, 126, 143, 150, 157, 161, 167, 176, 179, 183, 184, 195, 198, 201, 204, 213, 217, 222, 228, 234, 248, 263, 264, 268, 285, 287, 303, 313, 319, 323, 333, 335, 338, 343, 347, 348, 355, 356, 359, 373, 385, 394, 395, 403, 415, 421, 427, 428, 429, 430, 431, 434, 441, 443, 444, 446, 447, 450, 454, 456, 457, 458, 459, 463, 474, 477, 479, 480, 486, 489, 492, 493, 497, 501, 503, 506, 514, 517, 521, 526, 538, 539, 540, 541, 545, 554, 558, 568, 573, 576, 578, 579, 589, 595, 597, 599, 602, 607, 610, 613, 616, 627, 632, 635 și 637 pentru tratamentul – într-o concretizare preferată combinată – al NSCLC.

15 In continuare, un alt aspect al prezentei invenții se mai referă la utilizarea peptidei în conformitate cu prezenta invenție pentru – preferabil într-o concretizare combinată – tratamentul unei boli proliferative selectate din grupul de cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer pulmonar microcelular, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară,

20 carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară și cancer de cale biliară.

Prezenta invenție se referă în continuare la peptida descrisă în prezenta invenție, în care respectiva peptidă include legături non-peptidice.

25 De asemenea, prezenta invenție se referă la peptida în conformitate cu prezenta invenție, în condițiile în care peptida este fuzionată cu aminoacizi N-terminali ai lanțului invariabil asociat antigenului HLA-DR (Ii).

Prezenta invenție se referă în continuare la un acid nucleic care codifică peptida conform prezentei invenții. Prezenta invenție se referă în continuare la acidul nucleic conform prezentei invenții, care este ADN, ADNc, APN, ARN sau combinații ale acestora.

30 Prezenta invenție se referă în continuare la un vector de exprimare care exprimă un acid nucleic conform prezentei invenții.

Prezenta invenție se referă în continuare la o peptidă conform prezentei invenții, un acid nucleic conform prezentei invenții sau un vector de exprimare conform prezentei invenții pentru utilizare în tratarea bolilor și în medicină, în special în tratarea cancerului.

35 Prezenta invenție se mai referă la anticorpi care sunt specifici împotriva complexelor peptidei în conformitate cu prezenta invenție cu MHC și metode de realizare a acestora.

Prezenta invenție se referă în continuare la receptori de celule T (TCR), în special TCR solubil (sTCR) și TCR clonate transformate în celule T autologe sau alogene și metode de realizare a acestora, precum și celule NK sau alte celule care poartă respectivul TCR sau care reacționează

40 încrucișat cu TCR menționate.

Anticorpii și TCR sunt exemple de realizare suplimentare ale utilizării imunoterapeutice a peptidei în conformitate cu invenția la îndemână.

Prezenta invenție se referă în continuare la o celulă-gazdă cuprinzând un acid nucleic în conformitate cu prezenta invenție sau un vector de exprimare așa cum a fost descris mai înainte. 45 Prezenta invenție se referă în continuare la celula-gazdă în conformitate cu prezenta invenție care este o celulă prezentatoare de antigen și, preferabil, este o celulă dendritică.

Prezenta invenție se referă în continuare la o metodă de producere a unei peptide în conformitate cu prezenta invenție, metoda cuprinzând cultivarea celulei-gazdă conform prezentei invenții și izolarea peptidei din celula-gazdă sau din mediul său de cultură.

50 Prezenta invenție se referă în continuare la metoda menționată în conformitate cu prezenta invenție în care antigenul este încărcat pe molecule de MHC de clasă I exprimate pe suprafața unei celule prezentatoare de antigen adecvate sau a unei celule prezentatoare de antigen artificiale prin punerea în contact a unei cantități suficiente de antigen cu o celulă prezentatoare de antigen.

Prezenta invenție se referă în continuare la metoda în conformitate cu prezenta invenție în 55 care celula prezentatoare de antigen cuprinde un vector de exprimare care exprimă respectiva peptidă care conține SEQ ID NO 11.

Prezenta invenție se referă în continuare la celulele T activate produse prin metoda în conformitate cu prezenta invenție, în care celula T menționată recunoaște selectiv o celulă care exprimă o polipeptidă cuprinzând o secvență de aminoacizi în conformitate cu prezenta invenție.

Prezenta invenție descrie și o metodă de ucidere a celulelor țintă la un pacient la care celulele țintă exprimă aberant o polipeptidă cuprinzând orice secvență de aminoacizi în conformitate cu prezenta invenție, metoda cuprinzând administrarea pacientului unui număr eficient de celule T produse în conformitate cu prezenta invenție.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea oricăreia dintre peptidele descrise, la acidul nucleic în conformitate cu prezenta invenție, la vectorul de exprimare în conformitate cu prezenta invenție, la celula în conformitate cu prezenta invenție, la limfocita T citotoxică activată, la receptorul de celule T sau la anticorpii în conformitate cu prezenta invenție ca medicament sau în fabricarea unui medicament. De preferință, respectivul medicament este activ împotriva cancerului.

De preferință, respectivul medicament este o terapie celulară, un vaccin sau o proteină bazată pe un TCR sau anticorp solubil.

Prezenta invenție se mai referă la o utilizare în conformitate cu prezenta invenție, în care celulele canceroase respective sunt cancer ovarian, cancer pulmonar non-microcelular, cancer pulmonar microcelular, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară, carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară și, preferabil, celule de cancer ovarian.

Opțional, anticorpii poartă o funcție efectoare suplimentară, cum ar fi un domeniu de stimulare imunitară sau o toxină.

Genele CT45 s-au dovedit a fi potențiali biomarkeri prognostici și ținte terapeutice în cancerul ovarian epitelial (Zhang et al., 2015). Proteina CT45A1, care este de obicei exprimată numai în celulele germinale testiculare, s-a dovedit a fi exprimată și în cancerul pulmonar, cancerul de glandă mamară și cancerul ovarian (Chen et al., 2009d). CT45A1 s-a dovedit a fi asociat cu prognostic slab și rezultate slabe în mielomul multiplu (Andrade et al., 2009). CT45A1 a fost descris ca genă care reglează în sens crescător tranziția epitelial-mezenchimală (EMT) și a genelor metastatice, promovând EMT și diseminarea tumorii. Mai mult, CT45A1 a fost descris ca fiind implicat în inițierea sau menținerea celulelor canceroase de tip stem, promovând tumorigeneză și progresie malignă (Yang et al., 2015a). S-a demonstrat că supraexprimarea CT45A1 într-un model de cancer al glandelor mamare are drept rezultat reglarea în sens crescător a diverselor gene oncogene și metastatice, căilor de semnalizare ERK și CREB activate constitutiv și creșterea tumorigenezei, invaziei și metastazei. Atenuarea CT45A1 s-a dovedit că reduce migrarea și invazia celulelor canceroase. Astfel, CT45A1 poate funcționa ca un nou proto-oncogen și poate fi o țintă pentru descoperirea de medicamente și terapii împotriva cancerului. (Shang et al., 2014).

CT45A2 s-a dovedit a fi un nou partener de fuziune MLL scindată la un pacient pediatric cu leucemie acută bi-fenotipică de novo și, prin urmare, ar putea fi relevant pentru leucemogeneză (Cerveira et al., 2010). Familia de antigene cancer/testicul 45 s-a dovedit a fi frecvent exprimată atât în liniile celulare canceroase, cât și în probele de cancer pulmonar (Chen et al., 2005). Genele CT45 s-au dovedit a fi potențiali biomarkeri prognostici și ținte terapeutice în cancerul ovarian epitelial (Zhang et al., 2015).

Familia de antigene cancer/testicul 45 s-a dovedit a fi frecvent exprimată atât în liniile celulare canceroase, cât și în probele de cancer pulmonar (Chen et al., 2005). Genele CT45 s-au dovedit a fi potențiali biomarkeri prognostici și ținte terapeutice în cancerul ovarian epitelial (Zhang et al., 2015).

Familia de antigene cancer/testicul 45 s-a dovedit a fi frecvent exprimată atât în liniile celulare canceroase, cât și în probele de cancer pulmonar (Chen et al., 2005). Genele CT45 s-au dovedit a fi potențiali biomarkeri prognostici și ținte terapeutice în cancerul ovarian epitelial (Zhang et al., 2015).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Stimularea unui răspuns imunitar depinde de prezența unor antigeni recunoscuți ca străini de către sistemul imunitar al gazdei. Descoperirea antigenilor asociați tumorilor a creat posibilitatea de a folosi sistemul imunitar al gazdei pentru a interveni asupra creșterii tumorale. În prezent, imunoterapia cancerului explorează diferite mecanisme de valorificare a ambelor componente, umorală și celulară, ale sistemului imunitar.

Elemente specifice ale răspunsului imunitar celular sunt capabile de a recunoaște și distruge în mod specific celulele tumorale. Izolarea celulelor T din populațiile celulare care infiltrază tumorile sau din sângele periferic sugerează că aceste celule au un rol important în reacția

imunitară naturală împotriva cancerului. În special celulele T CD8-pozitive capabile să recunoască moleculele de clasă I ale peptidelor purtătoare ale complexului major de histocompatibilitate (MHC), care includ, de obicei, 8 până la 10 resturi de aminoacizi derivate din proteine sau produse ribozomale defectuoase (DRIP) localizați în citozol, joacă un rol important în acest răspuns.

5 Moleculele MHC umane sunt desemnate și ca antigeni leucocitari umani (HLA).

După cum sunt folosiți aici, și cu excepția cazurilor în care este altfel specificat, toți termenii sunt definiți după cum urmează:

10 Termenul „răspuns celular T” se referă la proliferarea și activarea specifică a funcțiilor efectoare induse de o peptidă, in vitro sau in vivo. Pentru celule T citotoxice restricționate la MHC de clasă I, funcțiile efectoare pot fi de liză a celulelor țintă cu peptide pulsate, precursori de peptide pulsate sau care prezintă peptide naturale, de secreție de citokine, preferabil interferon gamma, TNF-alfa sau IL-2 indusă de peptide, secreție de molecule efectoare, preferabil granzime sau perforine induse de peptidă, sau degranulare.

15 Termenul „peptidă” este folosit în prezentul document pentru a desemna o serie de resturi aminoacid conectate între ele de obicei prin punți peptidice între grupările alfa-amino și carbonil ale aminoacizilor adiacenți. Peptidele au, preferabil, o lungime de 9 aminoacizi, dar pot avea lungimea de 8 aminoacizi și până la 10, 11, 12, 13 sau 14 aminoacizi sau mai mult și, în cazul peptidelor MHC de clasă II (variante alungite ale peptidelor din invenție), pot avea o lungime de
20 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 de aminoacizi sau mai mult.

Mai mult, termenul „peptidă” va include săruri ale unei serii de resturi aminoacid conectate între ele, de obicei, prin punți peptidice între grupările alfa-amino și carbonil ale aminoacizilor adiacenți. De preferință, sărurile sunt săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic ale peptidelor, cum ar fi, de exemplu, sărurile de clorură sau acetat (trifluoroacetat). Trebuie menționat
25 că sărurile peptidelor în conformitate cu prezenta invenție diferă în mod substanțial de peptidele în starea lor in vivo, întrucât peptidele nu sunt săruri in vivo.

Termenul „peptidă” include, de asemenea, „oligopeptidă”. Termenul „oligopeptidă” este folosit în prezentul document pentru a desemna o serie de resturi aminoacid conectate între ele de obicei prin punți peptidice între grupările alfa-amino și carbonil ale aminoacizilor adiacenți.
30 Lungimea oligopeptidei nu este critică pentru invenție atât timp cât epitopul corect (sau epitopii corecți) se includ în aceasta. Oligopeptidele au, de obicei, o lungime mai mică de 30 de aminoacizi, dar mai mare de 15 aminoacizi.

Termenul „polipeptidă” desemnează o serie de resturi aminoacid conectate între ele de obicei prin punți peptidice între grupările alfa-amino și carbonil ale aminoacizilor adiacenți.
35 Lungimea polipeptidei nu este critică pentru invenție atâta timp cât sau epitopii corecți se păstrează. Spre deosebire de termenii „peptidă” sau „oligopeptidă”, termenul „polipeptidă” se referă la molecule care conțin mai mult de circa 30 de resturi de aminoacid.

O peptidă, oligopeptidă, proteină sau polinucleotidă care codifică o astfel de moleculă este „imunogenă” (desemnată prin termenul „imunogen” în prezenta invenție) dacă este capabilă să
40 inducă un răspuns imunitar. În cazul prezentei invenții, imunogenitatea este definită mai specific ca fiind abilitatea de a induce un răspuns mediat de celulele T. Astfel, o „imunogenă” este o moleculă capabilă să inducă un răspuns imunitar și, în cazul prezentei invenții, o moleculă capabilă să inducă un răspuns al celulelor T. Într-un alt aspect, imunogenul poate fi peptida, complexul peptidei cu MHC, oligopeptida și/sau proteina care este utilizată pentru a ridica
45 anticorpi sau TCR-uri specifice împotriva acesteia.

Un „epitop” al celulei T de clasă I necesită o peptidă scurtă care se leagă de receptorul MHC de clasă I formând un complex ternar (catenă alfa MCH de clasă I, beta-2-microglobulină și peptidă) care poate fi recunoscut de o celulă T care poartă un receptor de celulă T corespunzător care se leagă de complexul MHC/peptidă cu afinitatea adecvată. Peptidele care se leagă de
50 molecule MHC de clasă I au de obicei o lungime de 8-14 aminoacizi, cel mai frecvent având lungimea de 9 aminoacizi.

La oameni există trei loci genetici diferiți care codifică moleculele MHC de clasă I (moleculele MHC ale omului sunt și antigeni leucocitari umani desemnați (HLA)): HLA-A, HLA-B, and HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02, and HLA-B*07 sunt exemple de diferite alele MHC de
55 clasă I care pot fi exprimate din acești loci.

Tabelul 5: Frecvențele de exprimare F pentru HLA*A02 și HLA-A*24 și cele mai frecvente serotipuri HLA-DR. Frecvențele sunt deduse din frecvențele haplotipurilor Gf din populația americană adaptate din Mori et al. (Mori et al., 1997) folosind formula Hardy-Weinberg: $F = 1 - (1 - Gf)^2$. Combinațiile de A*02 sau A*24 cu anumite alele HLA-DR pot fi îmbogățite sau
60 mai puțin frecvente decât s-a estimat pe baza frecvențelor singulare datorită unor dezechilibre de legare. Pentru detalii, vezi Chanock et al. (Chanock et al., 2004).

Alelă	Populație	Fenotip calculat din frecvența alelei
A*02	Caucasiană (America de Nord)	49,1%
A*02	Afro-americană (America de Nord)	34,1%
A*02	Asiatic-americană (America de Nord)	43,2%
A*02	Latino-americană (America de Nord)	48,3%
DR1	Caucasiană (America de Nord)	19,4%
DR2	Caucasiană (America de Nord)	28,2%
DR3	Caucasiană (America de Nord)	20,6%
DR4	Caucasiană (America de Nord)	30,7%
DR5	Caucasiană (America de Nord)	23,3%
DR6	Caucasiană (America de Nord)	26,7%
DR7	Caucasiană (America de Nord)	24,8%
DR8	Caucasiană (America de Nord)	5,7%
DR9	Caucasiană (America de Nord)	2,1%
DR1	Afro-(nord)-americană	13,20%
DR2	Afro-(nord)-americană	29,80%
DR3	Afro-(nord)-americană	24,80%
DR4	Afro-(nord)-americană	11,10%
DR5	Afro-(nord)-americană	31,10%
DR6	Afro-(nord)-americană	33,70%
DR7	Afro-(nord)-americană	19,20%
DR8	Afro-(nord)-americană	12,10%
DR9	Afro-(nord)-americană	5,80%
DR1	Afro-(nord)-americană	6,80%
DR2	Afro-(nord)-americană	33,80%
DR3	Afro-(nord)-americană	9,20%
DR4	Afro-(nord)-americană	28,60%
DR5	Afro-(nord)-americană	30,00%
DR6	Afro-(nord)-americană	25,10%
DR7	Afro-(nord)-americană	13,40%
DR8	Afro-(nord)-americană	12,70%
DR9	Afro-(nord)-americană	18,60%
DR1	Latino-(nord)-americană	15,30%
DR2	Latino-(nord)-americană	21,20%
DR3	Latino-(nord)-americană	15,20%
DR4	Latino-(nord)-americană	36,80%
DR5	Latino-(nord)-americană	20,00%
DR6	Latino-(nord)-americană	31,10%
DR7	Latino-(nord)-americană	20,20%
DR8	Latino-(nord)-americană	18,60%
DR9	Latino-(nord)-americană	2,10%
A*24	Filipine	65%
A*24	Neneția, Rusia	61%

Alelă	Populație	Fenotip calculat din frecvența alelei
A*24:02	Japonia	59%
A*24	Malaysia	58%
A*24:02	Filipine	54%
A*24	India	47%
A*24	Coreea de Sud	40%
A*24	Sri Lanka	37%
A*24	China	32%
A*24:02	India	29%
A*24	Australia de Vest	22%
A*24	SUA	22%
A*24	Samara, Rusia	20%
A*24	America de Sud	20%
A*24	Europa	18%

Peptidele descrise, de preferință atunci când sunt incluse într-un vaccin al invenției, așa cum este descris aici, se leagă de A*02. Un vaccin poate include, de asemenea, peptide MHC de clasă II. Prin urmare, vaccinul din invenție poate fi utilizat pentru tratarea cancerului la pacienți care sunt A*02 pozitivi, întrucât nu este necesară nicio selecție pentru alotipurile MHC de clasă II din cauza pan-legării acestor peptide.

Dacă peptidele A*02 descrise sunt combinate cu peptide care se leagă la o altă alelă, de exemplu A*24, un procentaj mai mare din orice populație de pacienți poate fi tratat comparativ cu abordarea oricărei alele de MHC de clasă I singulare. În timp ce în majoritatea populațiilor, mai puțin de 50% dintre pacienți pot fi abordați printr-o alelă singulară, un vaccin care conține epitopi de HLA-A*24 și HLA-A*02 poate trata cel puțin 60% dintre pacienți din orice populație relevantă. În mod specific, următoarele procentaje de pacienți vor fi pozitive pentru cel puțin una dintre aceste alele în diferite regiuni: SUA 61%, Europa de Vest 62%, China 75%, Coreea de Sud 77%, Japonia 86% (calculare de pe www.allelefrequencies.net).

Intr-o concretizare preferată, termenul „secvență nucleotidică” se referă la un heteropolimer al dezoxiribonucleotidelor.

Secvența nucleotidică ce codifică o anumită peptidă, oligopeptidă sau polipeptidă poate fi întâlnită în mod natural sau poate fi construită artificial. În general, segmentele ADN care codifică peptidele, polipeptidele și proteinele care fac subiectul acestei invenții sunt asamblate pornind de la fragmente ADNc și liganzi scurți oligonucleotidici sau de la serii de oligonucleotide, care asigură o genă sintetică capabilă de a fi exprimată într-o unitate de transcriere recombinantă care conține elemente reglatoare derivate dintr-un operon microbial sau viral.

Așa cum se utilizează aici, termenul „o codificare (sau codare) cu nucleotide pentru o peptidă” se referă la o codificare cu o secvență de nucleotide pentru peptidă care include coduri de start și stop artificiale (făcute de om) compatibile pentru sistemul biologic pentru care secvența urmează să fie exprimată, de exemplu, o celulă dendritică sau un alt sistem celular util pentru producerea de TCR.

Așa cum este utilizată aici, referirea la o secvență de acid nucleic include atât acid nucleic monocatenar, cât și acid nucleic dublu-catenar. Astfel, de exemplu pentru ADN, secvența specifică, dacă contextul nu indică altminteri, se referă la ADN-ul monocatenar al secvenței respective, la duplexul respectivei secvențe cu complementul acesteia (ADN dublu catenar) și la complementul secvenței respective.

Termenul „regiune de codare” se referă la acea porțiune a genei care codifică, fie în mod natural, fie în mod normal, produsul de exprimare al acelei gene în mediul său genomic natural, adică regiunea care codifică in vivo produsul de expresie nativ al genei respective.

Regiunea de codificare poate fi derivată dintr-o genă non-mutantă („normală”), mutantă sau alterată ori poate fi derivată chiar dintr-o secvență ADN sau o genă sintetizată în întregime în laborator folosindu-se metode bine cunoscute profesioniștilor din domeniul sintezelor ADN.

Termenul „produs de exprimare” se referă la polipeptida sau proteina care reprezintă produsul natural de translație al genei și orice echivalenți de codificare a secvenței de acid nucleic rezultați din degenerarea codului genetic care, astfel, codifică aceiași aminoacizi.

Termenul „fragment”, atunci când se referă la o secvență de codificare, înseamnă o porțiune de ADN care conține mai puțin decât regiunea completă de codificare, al cărei produs complet de exprimare reține, în principal, aceeași funcție sau activitate biologică ca și produsul de exprimare al întregii regiuni de codificare.

5 Termenul „segment ADN” se referă la un polimer ADN, sub forma unui fragment separat sau ca o componentă a unei construcții ADN mai mari, care a fost obținută din ADN izolat cel puțin o dată în formă substanțială pură, adică fără contaminanți endogeni și în cantități sau concentrații care permit identificarea, manipularea și recuperarea segmentului și a secvențelor nucleotidice componente prin metode biochimice standard, de exemplu prin utilizarea unui vector de clonare. Aceste segmente sunt furnizate sub forma unui cadru deschis de citire, neîntrerupt de secvențe interne netraduse (sau introni) care sunt de obicei prezente în genele eucariote. Secvențele de ADN netradus pot fi prezente în aval de cadrul de citire deschis, unde acestea nu interferează cu manipularea sau exprimarea regiunilor de codificare.

15 Termenul „amorsă” se referă la o secvență de acid nucleic scurtă care se poate împerechea cu o monocatenă ADN și care asigură un capăt 3'-OH liber la nivelul căruia ADN polimeraza începe sinteza unei catene de dezoxiribonucleotide.

Termenul „promotor” se referă la o regiune ADN implicată în legarea ARN-polimerazei pentru a iniția transcrierea.

20 Termenul „izolat” se referă la faptul că materialul este îndepărtat din mediul său original (de exemplu, mediul natural, dacă apare în mod natural). De exemplu, o polinucleotidă sau polipeptidă care apare natural într-un animal viu nu este izolată; dar aceeași polinucleotidă sau polipeptidă separată de una sau toate materialele coexistente din sistemul natural reprezintă un izolat. Aceste polinucleotide pot face parte dintr-un vector și/sau aceste polinucleotide sau polipeptide pot face parte dintr-un compus, dar rămânând izolate deoarece vectorul sau compusul nu face parte din mediul natural.

25 Polinucleotidele și polipeptidele recombinante sau imunogene, dezvăluite în conformitate cu prezenta invenție, pot să fie în formă „purificată”. Termenul „purificat” nu se referă la puritate absolută; mai degrabă este intenționat ca definiție relativă, și poate include produse care sunt înalt purificate sau produse care sunt numai parțial purificate, deoarece acești termeni sunt înțeleși de cei instruiți în domeniul relevant. Pentru exemplificare, clonele individuale izolate dintr-o bibliotecă de ADNc au fost purificate în mod convențional până la omogenitate electroforetică. Purificarea materialelor de început sau naturale până la cel puțin un ordin de mărime, preferabil la două sau trei ordine de mărime, și ideal la patru sau cinci ordine de mărime este de dorit în special. Mai mult, este avută în vedere în mod special o polipeptidă revendicată care are o puritate de, 35 preferabil, 99,999%, sau cel puțin 99,99% sau 99,9%; sau chiar și 99% ca greutate sau mai mare.

Produsele de exprimare a acizilor nucleici și polipeptidelor descrise conform prezentei invenții, precum și vectorii de exprimare care conțin acești acizi nucleici și/sau aceste polipeptide pot fi în „formă îmbogățită”. În accepțiunea documentului, termenul „îmbogățit” se referă la faptul că materialul respectiv este în concentrație de cel puțin 2, 5, 10, 100 sau 1000 de ori mai mare decăt concentrația sa naturală (de exemplu), mai avantajos 0,01% masic, preferabil cel puțin 0,1% masic. Produsele îmbogățite cu 0,5%, 1%, 5%, 10% și 20% masic sunt de asemenea de interes. Secvențele, compușii, vectorii, clonele și celelalte materiale care sunt cuprinse în prezentul brevet pot fi, în funcție de interes, în formă îmbogățită sau izolată. Termenul „fragment activ” se referă la un fragment, de obicei o peptidă, o polipeptidă sau o secvență de acid nucleic, care generează un răspuns imunitar (adică, are activitate imunogenă) la administrare, singur sau, opțional, alături de un adjuvant adecvat, unui animal, cum ar fi de exemplu un mamifer, ca de exemplu un iepure sau cobai, dar care include și un om, răspunsul imunitar putând lua forma unui răspuns de stimulare a celulelor T în cadrul animalului primitor, cum ar fi omul. Alternativ, termenul „fragment activ” se poate utiliza pentru inducerea unui răspuns celular T in vitro.

50 În accepțiunea prezentului document, termenii „porțiune”, „segment” și „fragment”, atunci când sunt folosiți în raport cu polipeptidele, se referă la o secvență continuă de resturi, cum ar fi resturi de aminoacid, care secvență formează un subset al unei secvențe mai mari. De exemplu, dacă o polipeptidă este supusă unui tratament cu oricare dintre endopeptidazele uzuale, cum ar fi tripsina sau chimotripsina, oligopeptidele care rezultă din acest tratament reprezintă porțiuni, 55 segmente sau fragmente ale polipeptidei inițiale. Atunci când sunt folosiți în raport cu polinucleotidele, acești termeni se referă la produse obținute prin tratarea polinucleotidelor respective cu oricare dintre endonucleazele uzuale.

60 În accepțiunea prezentului brevet, termenul de „identitate procentuală” sau „procentaj identic”, cu referire la o secvență, presupune că o secvență este comparată cu o secvență patentată sau descrisă după alinierea secvenței care se compară („secvența comparată”) cu secvența descrisă

sau patentată („secvență de referință”). Identitatea procentuală se determină conform următoarelor formule:

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

unde C este numărul de diferențe dintre secvența de referință și secvența comparată pe lungimea aliniamentului dintre secvența de referință și cea comparată, în care

- (i) fiecare bază sau aminoacid din secvența de referință care nu are un corespondent aliniat, bază sau aminoacid, în secvența comparată și
 - (ii) fiecare lipsă din secvența de referință și
 - (iii) fiecare bază sau aminoacid aliniat(ă) din secvența de referință care diferă de baza sau aminoacidul aliniat din secvența comparată, reprezintă diferențe;
 - (iiii) alinierea trebuie să înceapă la poziția 1 a secvențelor aliniate;
- și R este numărul de baze sau aminoacizi din secvența de referință pe lungimea alinierii cu secvența comparată, orice lipsă apărută în secvența de referință fiind de asemenea numărată ca bază sau aminoacid.

Dacă există un aliniament între secvența comparată și secvența de referință pentru care identitatea procentuală calculată anterior este aproximativ egală cu, sau mai mare decât o identitate procentuală minimă specificată, atunci secvența comparată are o identitate procentuală minimă specificată cu secvența de referință, deși pot exista aliniamente pentru care anterior-menționata identitate procentuală să fie mai mică decât identitatea procentuală specificată.

După cum s-a menționat mai sus, prezenta invenție se referă, prin urmare, la o peptidă constând din SEQ ID NO 11. Peptida din invenție are capacitatea de a se lega de o moleculă a complexului major de histocompatibilitate umană (MHC) de clasă I.

În prezenta invenție, termenul „omolog” se referă la gradul de identitate (consultați secțiunea „Identitate procentuală” de mai sus) dintre secvențele a două secvențe de aminoacizi, adică secvențe peptidice sau polipeptidice. Anterior menționata „omologie” se stabilește prin compararea a două secvențe aliniate în condiții optime cu secvențele care vor trebui comparate. O astfel de omologie a secvenței se poate calcula prin crearea unei alinieri folosind, de exemplu, algoritmul ClustalW. Programe de analiză a secvenței disponibile în mod obișnuit, mai specific Vector NTI, GENETYX sau alte instrumente sunt furnizate de baze de date publice.

Specialiștii în domeniu vor putea analiza dacă celulele T induse de o variantă a unei peptide specifice vor putea reacționa încrucișat la peptida în sine (Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997).

Celulele T pot apoi reacționa încrucișat cu celulele și pot ucide celulele care exprimă o polipeptidă care conține secvența naturală de aminoacizi a peptidei înrudite definite în descrierea invenției. După cum se poate deriva din literatura de specialitate și baze de date (Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997), anumite poziții ale peptidelor care leagă HLA sunt de obicei reziduuri ancoră care constituie o secvență centrală care corespunde tiparului de cuplare al incizurii de cuplare a receptorului HLA, care este definit de proprietățile polare, electrofizice, hidrofobe și spațiale ale lanțului polipeptidei care constituie incizura de cuplare.

Desigur, peptida conformă cu prezenta invenție va avea capacitatea de a se lega de o moleculă a complexului major de histocompatibilitate (MHC) uman de clasă I. Legarea unei peptide sau a unei variante a complexului MHC se poate testa prin metode cunoscute în domeniu.

De preferat, atunci când celulele T specifice pentru o peptidă în conformitate cu prezenta invenție față de peptide substituite, concentrația de peptide la care peptidele substituite ating jumătate din creșterea maximă a lizei comparativ cu fundalul este mai mică de 1 mM, preferabil nu depășește 1 mM, și mai preferabil nu depășește 1 nM, cel mai preferabil nu depășește 100 pM și în mod ideal nu depășește 10 pM. Este de asemenea de preferat ca peptida substituită să fie recunoscută de celule T provenind de la mai mulți indivizi, preferabil doi, dar, și mai preferabil, trei indivizi.

Intr-o realizare preferată în mod special a prezentei invenții, peptida constă dintr-o secvență de aminoacizi conformă cu SEQ ID NO 11.

prezenta invenție, peptida este fuzionată cu cei 80 de aminoacizi N-terminali ai catenei invariante asociate antigenului HLA-DR (p33, în cele ce urmează – „Ii”) derivat din NCBI, numărul de acces GenBank X00497.

În plus, peptida se poate ulterior modifica pentru a îmbunătăți stabilitatea și/sau legarea de molecule MHC pentru a exercita un răspuns imun mai puternic.

O legătură non-peptidică este, de exemplu, -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, și -CH₂SO-. US 4,897,445 furnizează o metodă pentru sinteza în fază solidă a unor legături non-peptidice (-CH₂-NH) în lanțuri de polipeptide care implică polipeptide sintetizate de procedurile standard și legături non-peptidice sintetizate prin reacția dintre o aminoaldehidă și un aminoacid în prezența NaCNBH₃.

Peptidele care conțin secvențele descrise mai sus pot fi sintetizate cu ajutorul unor grupări chimice suplimentare prezente la capetele amino- sau carboxi-terminale, pentru a îmbunătăți stabilitatea, biodisponibilitatea și/sau afinitatea peptidelor. De exemplu, grupările hidrofobe, cum ar fi carbo-benzoxil, dansil sau T-butil-oxi-carbonil pot fi adăugate capătului peptidic amino-terminal. Similar, o grupare acetyl sau o grupare 9-fluorenil-metoxi-carbonil se poate plasa la capătul amino-terminal al peptidei. În plus, grupările hidrofobe, cum ar fi T-butil-oxi-carbonil, sau o grupare amido- pot fi adăugate capătului peptidic amino-terminal.

O peptidă sau o variantă, în care peptida include legături non-peptidice este o concretizare preferată a invenției. În general, peptidele (cel puțin cele care conțin legături peptidice între resturile aminoacidice) pot fi sintetizate prin modul Fmoc-poliamidă al sintezei peptidelor în stare solidă, după cum se arată în Lu et al. (Lukas et al., 1981) și referințele citate în prezentul document. Protecția temporară a grupării N-amino este asigurată de gruparea 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc). Clivajul repetitiv al acestei grupări de protecție cu intensă labilitate de bază este realizat folosind 20% piperidină în N,N-dimetilformamidă. Funcționalitățile lanțurilor secundare se pot proteja sub forma butil-eterilor (în cazul serinei, treoninei și tirozinei), a butil-esterilor (în cazul acizilor glutamic și aspartic), a derivaților butiloxycarbonil (în cazul lizinei și histidinei), a derivaților tritil (în cazul cisteinei) și a derivaților de 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzensulfonil (în cazul argininei). Dacă resturile C-terminale sunt glutamina sau asparagina, pentru protejarea funcției amido a lanțului secundar se va folosi gruparea 4,4'-dimetoxibenzhidril. Suportul în faza solidă este furnizat de un polimer polidimetil-acrilamidă format din cei trei monomeri dimetilacrilamidă (schelet-monomer), bisacriloeilen diamină (agent de legătură) și acrilolsarcozin-metil-ester (agent de funcționalizare). Agentul de legătură peptidă-rășină scindabil folosit este derivatul labil în mediu acid al acidului 4-hidroximetil-fenoxiacetic. Toți derivații aminoacid sunt adăugați sub formă de derivați simetrici anhidri preformați cu excepția asparaginei și glutaminei, care sunt adăugate folosind o procedură de cuplare inversă mediată de N,N-diciclohexil-carbodiimidă/1-hidroxibenzotriazol. Toate reacțiile de cuplare și deprotejare sunt monitorizate folosind proceduri care folosesc ninhidrină, trinitrobenzen, acid sulfonic și izotin-test. După finalizarea sintezei, peptidele sunt scindate din suportul rezinic cu îndepărtarea concomitentă a grupărilor protectoare ale lanțurilor secundare prin tratarea cu acid trifluoroacetic 95% care conține un amestec curățător 50%. Substanțele de curățare folosite cel mai frecvent includ etan-ditiol, fenol, anisol și apă, alegerea exactă fiind dependentă de aminoacizii constituenți ai peptidei sintetizate. De asemenea, pentru sintetizarea peptidelor, se poate utiliza o combinație de metode în stare solidă și în stare de soluție (vezi, de exemplu, (Bruckdorfer et al., 2004) și referințele citate în prezentul document).

Acidul trifluoroacetic este îndepărtat prin evaporare in vacuo, cu triturarea ulterioară cu dietileter, care duce la formarea peptidului brut. Toate substanțele de curățare prezente sunt eliminate printr-o procedură simplă de extragere, care, după liofilizare în fază apoasă, conduce la peptida brută fără substanțe de curățare. Reactivii pentru sinteza peptidelor sunt în general disponibili, de exemplu, de la Calbiochem-Novabiochem (Nottingham, Regatul Unit).

Purificarea poate fi realizată prin una sau mai multe tehnici, precum recristalizarea, cromatografia cu excludere dimensională, cromatografia cu schimb de ioni, cromatografia cu interacțiune hidrofobă și (de regulă) cromatografia lichidă de înaltă performanță în fază inversă, folosind, de exemplu, separare în gradient de acetonitril/apă.

Analiza peptidelor poate fi efectuată folosind cromatografie în strat subțire, electroforeză, în particular electroforeză capilară, extragere în fază solidă (CSPE), cromatografie lichidă de înaltă performanță în fază inversă, analiză a aminoacizilor după hidroliza acidă și prin analiză spectrometrică în masă la bombardarea rapidă cu atomi (FAB), dar și analiză spectrometrică în masă de tip MALDI și ESI-Q-TOF.

Pentru a selecta peptide supraprezentate, se calculează un profil de prezentare arătând prezentarea mediană a probei, precum și variația replicării. Profilul juxtapune probe ale entității tumorale de interes pentru o linie de bază a probelor de țesut normal. Fiecare dintre aceste profile poate fi apoi consolidat într-un scor de supraprezentare, calculându-se valoarea p a unui model liniar cu efecte combinate (Pinheiro et al., 2015), care se ajustează pentru testarea multiplă prin rata de descoperire falsă (Benjamini and Hochberg, 1995).

Pentru identificarea și cuantificarea relativă a liganzilor HLA prin spectrometrie de masă, moleculele HLA din probele de țesut înghețat prin șoc au fost purificate și peptidele asociate cu HLA au fost izolate. Peptidele izolate au fost separate și secvențele au fost identificate prin experimente online de nano-electropulverizare-ionizare (nanoESI) prin cromatografie de lichid-spectrometrie de masă (LC-MS). Secvențele peptidice rezultate au fost verificate prin compararea modelului de fragmentare a peptidelor asociate tumorii (TUMAP) naturale înregistrate din probe de cancer ovarian (N = 20 probe A*02-pozitive) cu modele de fragmentare ale peptidelor de

referință sintetică corespunzătoare ale secvențelor identice. Deoarece peptidele au fost identificate direct ca liganzi ai moleculelor HLA ale tumorilor primare, aceste rezultate furnizează dovezi directe pentru procesarea și prezentarea naturale ale peptidelor identificate pe țesutul canceros primar obținut de la 20 de pacienți cu cancer ovarian.

5 Pipeline-ul descoperirii XPRESIDENT® v2.1 (vezi, de exemplu, US 2013-0096016) permite identificarea și selectarea candidaților relevanți pentru vaccinare cu peptide supraprezentate pe baza cuantificării relative directe a nivelurilor de peptide HLA-restricționate pe țesuturile canceroase comparativ cu mai multe țesuturi și organe necanceroase diferite. Acest lucru a fost realizat prin dezvoltarea unei cuantificări diferențiale fără etichete utilizându-se datele LC-MS obținute, procesate de un pipeline patentat de analiză a datelor, combinându-se algoritmi pentru identificarea secvențelor, gruparea spectrală, numărarea ionilor, alinierea timpului de retenție, deconvoluția de stare a încărcării și normalizarea.

10 Au fost stabilite nivelurile de prezentare, inclusiv estimările de eroare pentru fiecare peptidă și probă. Au fost identificate peptide prezentate exclusiv pe țesuturi tumorale și peptide supraprezentate în tumoră față de țesuturi și organe necanceroase.

15 Complexele HLA-peptidă din probe de țesut de cancer ovarian au fost purificate și peptidele HLA-asociate au fost izolate și analizate prin LC-MS (vezi exemplele). Toate peptidele TUMAP conținute în prezenta aplicație au fost identificate cu această abordare pe probe de cancer ovarian primar, confirmându-se prezentarea acestora pe cancer ovarian primar.

20 Peptidele TUMAP identificate pe mai multe țesuturi de cancer ovarian și țesuturi normale au fost cuantificate utilizându-se numărarea de ioni la datelor LC-MS fără etichete. Metoda presupune că zonele de semnal LC-MS ale unei peptide se corelează cu abundența sa în probă. Toate semnalele cantitative ale unei peptide în diferite experimente LC-MS au fost normalizate pe baza tendinței centrale, mediate per probă și fuzionate într-o diagramă de bare, denumită profil de prezentare. Profilul de prezentare consolidează diferite metode de analiză, cum ar fi căutarea în baza de date cu proteine, gruparea spectrală, deconvoluția de stare de încărcare (decompresie) și alinierea și normalizarea timpului de retenție.

25 Mai mult, pipeline-ul descoperirii XPRESIDENT® v2.x permite cuantificarea absolută directă a nivelurilor de peptide MHC-restricționate, de preferință HLA-restricționate, pe țesuturi de cancer sau alte țesuturi infectate. Pe scurt, numărul total de celule a fost calculat din conținutul total de ADN al probei de țesut analizate. Cantitatea totală de peptidă pentru un TUMAP într-o probă de țesut a fost măsurată prin nanoLC-MS/MS ca raport între TUMAP-ul natural și o cantitate cunoscută dintr-o versiune marcată cu izotop de TUMAP, așa-numitul standard intern. Eficacitatea izolării TUMAP-urilor a fost determinată prin îmbogățirea complexelor peptidă:MHC ale tuturor TUMAP-urilor selectate în lizatul de țesut în cel mai timpuriu punct posibil al procedurii de izolare a TUMAP-urilor și detectarea lor prin nanoLC-MS/MS după finalizarea procedurii de izolare a peptidei. Numărul total de celule și cantitatea de peptidă totală au fost calculate din măsurători triplicate pentru fiecare probă de țesut. Eficiențele izolării specifice peptidei au fost calculate ca medie din 10 experimente cu îmbogățire, măsurate fiecare ca triplicat (vezi Exemplul 6 și Tabelul 11).

40 În afară de o supraprezentare a peptidei, a fost analizată și exprimarea ARNm-ului genei de bază. Datele despre ARNm au fost obținute prin analize RNASeq ale țesuturilor normale și ale țesuturilor canceroase (vezi Exemplul 2). O sursă suplimentară de date privind țesuturile normale a fost o bază de date cu date de exprimare a ARN-ului disponibilă public din aproximativ 3000 de probe de țesut normal (Lonsdale, 2013). Peptide care sunt derivate din proteine al căror ARNm de codificare este foarte exprimat în țesutul canceros, dar foarte scăzut sau absent în țesuturi vitale sănătoase (normale), au fost incluse de preferință în prezenta invenție.

45 Prezenta invenție furnizează o peptidă care este utilă în tratarea cancerelor/tumorilor, de preferință cancer ovarian care supraprezintă sau prezintă exclusiv peptida invenției. Spectrometria de masă a arătat că peptida este prezentată în mod natural de moleculele HLA pe probe de cancer ovarian uman primar.

50 S-a constatat că genele/proteinele-sursă (denumite și „proteine de lungime completă” sau „proteine subiacente”) din care se derivă peptidele sunt foarte supraexprimate în cancer comparativ cu țesuturile normale – „țesuturi normale”, în raport cu această invenție, înseamnă fie ovare sănătoase, fie alte țesuturi sănătoase, care demonstrează un grad ridicat de asociere tumorală a genelor-sursă (vezi Exemplul 2). Mai mult, peptidele în sine sunt puternic supraprezentate pe țesutul tumoral – „țesut tumoral”, în raport cu această invenție, înseamnă o probă de la un pacient care suferă de cancer ovarian, însă nu și pe țesuturi normale (vezi Exemplul 1).

60 Peptidele legate de HLA se pot recunoaște de către sistemul imunitar, în special de limfocite T. Celulele T pot distruge celulele care prezintă complexul HLA-peptidă recunoscut, de exemplu celulele de cancer ovarian care prezintă peptidele derivate.

Peptida din prezenta invenție s-a dovedit a fi capabilă să stimuleze răspunsurile celulelor T și/sau este supraprezentată și astfel poate fi utilizată pentru producerea de anticorpi și/sau TCR-uri, cum ar fi sTCR-uri solubile, conform prezentei invenții (vezi Exemplul 3 și Exemplul 4). Mai mult, complexul format de peptidă cu MHC-ul respectiv poate fi folosit și pentru producția de anticorpi specifici și/sau TCR-uri, în particular sTCR-uri, în conformitate cu prezenta invenție. Metodele respective sunt bine cunoscute de experții în domeniu și pot fi găsite și în literatura de specialitate respectivă. Astfel, peptida din prezenta invenție este utilă pentru generarea unui răspuns imunitar la un pacient, prin care celulele tumorale pot fi distruse. Răspunsul imunitar la pacient poate fi indus prin administrarea directă a peptidelor descrise sau a substanțelor precursore adecvate (de exemplu peptide elongate, proteine sau acizi nucleici care codifică aceste peptide) la pacient, în mod ideal combinate cu un agent care crește imunogenitatea (de exemplu un adjuvant). Răspunsul imunitar care are originea în astfel de vaccinare terapeutică se poate aștepta să fie foarte specific împotriva celulelor tumorale deoarece peptida-țintă din prezenta invenție nu este prezentată pe țesuturi normale în numere de copii comparabile, fapt care previne riscul unor reacții autoimune nedorite îndreptat împotriva celulelor normale ale pacientului.

Prezenta descriere se referă și la receptori de celule T (TCR-uri) care cuprind un lanț alfa și un lanț beta („TCR-uri alfa/beta”). Prezenta descriere se referă, de asemenea, la acizi nucleici, vectori și celule-gazdă pentru exprimarea TCR-urilor și peptidei din prezenta descriere, precum și la metodele de utilizare ale acestora.

Termenul „receptor de celule T” (prescurtat TCR) se referă la o moleculă heterodimerică cuprinzând un lanț polipeptidic alfa (lanț alfa) și un lanț polipeptidic beta (lanț beta), în care receptorul heterodimeric este capabil să se lege cu un antigen peptidic prezentat de o moleculă HLA. Termenul include, de asemenea, așa-numitele TCR-uri gamma/delta.

Intr-una dintre concretizări, descrierea oferă o metodă de producere a unui TCR așa cum este descris aici, metoda cuprinzând cultivarea unei celule-gazdă capabile să exprime TCR-ul în condiții adecvate pentru promovarea exprimării TCR.

Descrierea într-un alt aspect se referă la metode în conformitate cu descrierea în care antigenul este încărcat pe molecule de MHC de clasă I exprimate pe suprafața unei celule prezentatoare de antigen adecvate sau a unei celule prezentatoare de antigen artificiale prin punerea în contact a unei cantități suficiente de antigen cu o celulă prezentatoare de antigen sau antigenul este încărcat pe terameri MHC de clasă I prin tetramerizarea monomerilor complexului antigen/MHC de clasă I.

Lanțurile alfa și beta ale TCR-urilor alfa/beta și lanțurile gamma și delta ale TCR-urilor gamma/delta sunt considerate, în general, ca având fiecare două „domenii”, respectiv domenii variabile și constante. Domeniul variabil constă într-o concatenare a regiunii variabile (V) și a regiunii de unire (J). Domeniul variabil poate include, de asemenea, o regiune lider (L). Lanțurile beta și delta pot include, de asemenea, o regiune de diversitate (D). Domeniile constante alfa și beta pot include, de asemenea, domenii transmembranare C-terminale (TM) care ancorează lanțurile alfa și beta la membrana celulară.

În ceea ce privește TCR-urile gamma/delta, termenul „domeniu variabil TCR gamma”, așa cum este utilizat aici, se referă la concatenarea regiunii TCR gamma V (TRGV) fără regiunea lider (L) și a regiunii TCR gamma J (TRGJ), iar termenul „domeniu constant TCR gamma” se referă la regiunea TRGC extracelulară sau la o secvență TRGC trunchiată C-terminal. În mod similar, termenul „domeniu variabil TCR delta” se referă la concatenarea regiunii TCR delta V (TRDV) fără regiunea lider (L) și a regiunii TCR delta D/J (TRDD/TRDJ), iar termenul „domeniu constant TCR delta” se referă la regiunea TRDC extracelulară sau la o secvență TRDC trunchiată C-terminal.

TCR-urile din prezenta descriere se leagă de preferință la un complex de molecule peptidice-HLA cu o afinitate de legare (KD) de aproximativ 100 μM sau mai puțin, de aproximativ 50 μM sau mai puțin, de aproximativ 25 μM sau mai puțin ori de aproximativ 10 μM sau mai puțin. Mai preferate sunt TCR-urile cu afinitate ridicată care au afinități de legare de aproximativ 1 μM sau mai puțin, de aproximativ 100 nM sau mai puțin, de aproximativ 50 nM sau mai puțin, de aproximativ 25 nM sau mai puțin. Exemple nelimitatoare de afinitate de legare preferate pentru TCR-urile prezentei invenții includ: de la aproximativ 1 nM până la aproximativ 10 nM; de la aproximativ 10 nM până la aproximativ 20 nM; de la aproximativ 20 nM până la aproximativ 30 nM; de la aproximativ 30 nM până la aproximativ 40 nM; de la aproximativ 40 nM până la aproximativ 50 nM; de la aproximativ 50 nM până la aproximativ 60 nM; de la aproximativ 60 nM până la aproximativ 70 nM; de la aproximativ 70 nM până la aproximativ 80 nM; de la aproximativ 80 nM până la aproximativ 90 nM; și de la aproximativ 90 nM până la aproximativ 100 nM.

Așa cum este utilizat aici în legătură cu TCR-urile din prezenta descriere, „legare specifică” și variante gramaticale ale acestei sintagme sunt utilizate pentru a desemna un TCR care are o afinitate de legare (KD) pentru un complex molecular peptidă-HLA de 100 μM sau mai puțin.

TCR-uri alfa/beta heterodimerice din prezenta descriere pot avea o legătură disulfurică introdusă între domeniile lor constante. TCR-urile preferate de acest tip le includ pe cele care au o secvență de domeniu constant TRAC și o secvență de domeniu constant TRBC1 sau TRBC2, cu excepția faptului că Thr 48 din TRAC și Ser 57 din TRBC1 sau TRBC2 sunt înlocuite cu reziduuri de cisteină, cisteinele menționate formând o legătură disulfurică între secvența de domeniu constant TRAC și secvența de domeniu constant TRBC1 sau TRBC2 a TCR-ului.

Cu sau fără legătura între lanțuri introdusă menționată mai sus, TCR-urile heterodimerice alfa/beta din prezenta descriere pot avea o secvență de domeniu constant TRAC și o secvență de domeniu constant TRBC1 sau TRBC2, iar secvența de domeniu constant TRAC și de domeniu constant TRBC1 sau TRBC2 a TCR-ului poate fi legată de legătura disulfurică nativă dintre Cys4 din exonul 2 al TRAC și Cys2 din exonul 2 al TRBC1 sau TRBC2.

TCR-urile din prezenta descriere pot cuprinde o etichetă detectabilă aleasă din grupul constând dintr-un radionuclid, un fluorofor și biotină. TCR-urile din prezenta descriere pot fi conjugate cu un agent activ terapeutic, cum ar fi un radionuclid, un agent chimioterapeutic sau o toxină.

Intr-una dintre concretizări, un TCR din prezenta descriere care are cel puțin o mutație în lanțul alfa și/sau cel puțin o mutație în lanțul beta a modificat glicozilarea în comparație cu TCR-ul fără mutație.

În altă concretizare, un TCR cuprinzând cel puțin o mutație în lanțul alfa TCR și/sau lanțul beta TCR are o afinitate de legare pentru și/sau o semiviată de legare pentru un complex de molecule peptidă-HLA care este cel puțin dublu față de un TCR cuprinzând lanțul alfa TCR fără mutație și/sau lanțul beta TCR fără mutație. Creșterea afinității TCR-urilor specifice tumorii și exploatarea acestora se bazează pe existența unei ferestre pentru afinități optime ale TCR-urilor. Existența unei astfel de ferestre se bazează pe observații conform cărora TCR-urile specifice pentru agenții patogeni cu HLA-A2-restricționați au valori KD care sunt în general de aproximativ 10 ori mai mici în comparație cu TCR-uri specifice pentru autoantigenii asociați tumorii HLA-A2-restricționate. Este cunoscut acum că, deși antigenii tumorali au potențialul de a fi imunogeni, deoarece tumorile apar din propriile celule ale individului, numai proteinele cu mutație sau proteinele cu procesare translațională modificată vor fi văzute ca străine de către sistemul imunitar. Antigenii care sunt reglați în sens crescător sau supraexpresați (așa-numiții autoantigeni) nu vor induce neapărat un răspuns imun funcțional împotriva tumorii: Celulele T care exprimă TCR-uri foarte reactive la acești antigeni au fost selectate negativ în timus într-un proces cunoscut sub numele de toleranță centrală, ceea ce înseamnă că rămân doar celulele T cu TCR-uri cu afinitate scăzută pentru autoantigeni. Prin urmare, afinitatea TCR-urilor sau a variantelor din prezenta descriere pentru HAVCR1-001 poate fi îmbunătățită prin metode bine cunoscute în domeniu.

Prezenta descriere se mai referă la o metodă de identificare și de izolare a unui TCR în conformitate cu prezenta descriere, respectiva metodă cuprinzând incubarea de PBMC-uri de la donatori sănătoși HLA-A*02-negativi cu monomeri peptidici/A2, incubarea PBMC-urilor cu tetramer-ficoeritrină (PE) și izolarea celulelor T cu aviditate ridicată prin analiză cu sortare de celule activată prin - (FACS)-Calibur.

Prezenta descriere se mai referă la o metodă de identificare și de izolare a unui TCR în conformitate cu prezenta descriere, respectiva metodă cuprinzând obținerea unui șoarece transgenic cu întregii loci a genei TCRαβ complet umani (1,1 și 0,7 Mb) ale cărui celule T exprimă un repertoriu divers de TCR-uri umane, repertoriu care compensează deficiența de TCR-uri de șoarece, imunizând șoarecele cu peptidă, incubând PBMC-urile obținute de la șoarecii transgenici cu tetramer-ficoeritrină (PE) și izolând celulele T cu aviditate ridicată prin analiză cu sortare de celule activată prin fluorescență (FACS)-Calibur.

Intr-unul dintre aspecte, pentru a obține celule T care exprimă TCR-uri din prezenta descriere, acizii nucleici care codifică lanțurile TCR-alfa și/sau TCR-beta din prezenta descriere sunt clonați în vectori de exprimare, de exemplu gamma-retrovirus sau gamma-lentivirus. Virusurile recombinante sunt generate și apoi testate pentru funcționalitate, cum ar fi specificitatea antigenică și aviditatea funcțională. O parte alicotă a produsului final este apoi utilizată pentru a transduce populația de celule T țintă (în general purificată din PBMC-urile pacientului), care este extinsă înainte de perfuzare în pacient.

Intr-un alt aspect, pentru a obține celule T care exprimă TCR-uri din prezenta descriere, ARN-urile TCR-urilor sunt sintetizate prin tehnici cunoscute în domeniu, de exemplu, cu sisteme de transcripție in vitro. ARN-urile de TCR sintetizate in vitro sunt apoi introduse în celulele T

CD8 + primare obținute de la donatori sănătoși prin electroporare pentru a reexprima lanțurile TCR-alfa și/sau TCR-beta specifice tumorii.

Pentru a crește exprimarea, acizii nucleici care codifică TCR-urile din prezenta descriere pot fi legați în mod operațional cu promotori puternici, cum ar fi repetițiile terminale lungi retrovirale (LTR-uri), citomegalovirusul (CMV), virusul celulelor stem murine (MSCV) U3, fosfogliceratul kinazic (PGK), β -actina, ubiquitina și un promotor compus de virus simian 40 (SV40)/CD43, factorul de alungire (EF)-1a și promotorul de virus formator de focar splenic (SFFV). Într-o concretizare preferată, promotorul este heterolog cu acidul nucleic exprimat.

În afară de promotori puternici, casetele de exprimare a TCR-urilor din prezenta descriere pot conține elemente suplimentare care pot îmbunătăți exprimarea transgenică, inclusiv un tract polipurinic central (cPPT), care promovează translocarea nucleară a construcțiilor lentivirale (Follenzi et al., 2000), și elementul de reglare post-transcripțional al virusului hepatitei marmotei (wPRE), care crește nivelul de exprimare transgenică prin creșterea stabilității ARN-ului (Zufferey et al., 1999).

Lanțurile alfa și beta ale unui TCR din prezenta invenție pot fi codificate de acizi nucleici localizați în vectori separați sau pot fi codificate de polinucleotide localizate în același vector.

Realizarea unei exprimări de suprafață de nivel ridicat a TCR-urilor necesită ca atât lanțurile TCR-alfa, cât și lanțurile TCR-beta ale TCR-urilor introduse să fie transcrise la niveluri ridicate. Pentru a realiza acest lucru, lanțurile TCR-alfa și TCR-beta din prezenta descriere pot fi clonate în construcții bi-cistronice într-un singur vector, care s-a dovedit a fi capabil să depășească acest obstacol. Utilizarea unui loc viral de intrare intra-ribozomal (IRES) între lanțurile TCR-alfa și TCR-beta are ca rezultat exprimarea coordonată a ambelor lanțuri, deoarece lanțurile TCR-alfa și TCR-beta sunt generate dintr-o singură transcriere care este scindată în două proteine în timpul translației, asigurându-se producerea unui raport molar egal al lanțurilor TCR-alfa și TCR-beta. (Schmitt et al. 2009).

Acizii nucleici care codifică TCR-urile din prezenta descriere pot fi optimizați cu codoni pentru a crește exprimarea de la o celulă-gazdă. Redundanța în codul genetic permite codificarea unor aminoacizi de către mai mulți codoni, însă anumiți codoni sunt mai puțin „optimi” decât alții din cauza disponibilității relative a ARNt-urilor corespondente, precum și a altor factori (Gustafsson et al., 2004). Modificarea secvențelor de gene TCR-alfa și TCR-beta astfel încât fiecare aminoacid să fie codificat de codonul optim pentru exprimarea genelor de mamifere, precum și eliminarea motivelor de instabilitate a ARNm-ului sau a locurilor de imbinare criptice, s-a dovedit că îmbunătățește semnificativ exprimarea genelor TCR-alfa și TCR-beta (Scholten et al., 2006).

Mai mult, împerecherea greșită între lanțurile de TCR-uri introduse și endogene poate cauza dobândirea de specificități care prezintă un risc semnificativ pentru autoimunitate. De exemplu, formarea de dimeri de TCR-uri mixte poate reduce numărul de molecule CD3 disponibile pentru formarea de complexe TCR împerecheate corespunzător și, prin urmare, poate scădea semnificativ aviditatea funcțională a celulelor care exprimă TCR-ul introdus (Kuball et al., 2007).

Pentru a reduce împerecherea greșită, domeniul C-terminal al lanțurilor TCR introduse din prezenta descriere poate fi modificat pentru promovarea afinității între lanțuri, reducând totodată capacitatea lanțurilor introduse de a se împerechea cu TCR-ul endogen. Aceste strategii pot include înlocuirea domeniilor TCR-alfa și TCR-beta C-terminale umane cu omologii lor murini (domeniul C-terminal murinizat); generarea unei a doua legături de disulfură între lanțuri în domeniul C-terminal prin introducerea unui al doilea reziduu de cisteină atât în lanțurile TCR-alfa, cât și în lanțurile TCR-beta ale TCR-ului introdus (modificare a cisteinei); schimbarea între ele a reziduurilor care interacționează în domeniile C-terminale ale lanțurilor TCR-alfa și TCR-beta („buton în gaură”); și fuzionarea domeniilor variabile ale lanțurilor TCR-alfa și TCR-beta direct cu CD3 ζ (fuziune CD3 ζ). (Schmitt et al. 2009).

Intr-una dintre concretizări, o celulă-gazdă este modificată pentru a exprima un TCR al prezentei descrieri. În concretizările preferate, celula-gazdă este o celulă T umană sau un progenitor de celule T. În unele concretizări, celula T sau progenitorul celulei T este obținut de la un pacient cu cancer. În alte concretizări, celula T sau progenitorul celulei T este obținut de la un donator sănătos. Celulele-gazdă din prezenta descriere pot fi alogene sau autologe în raport cu un pacient care urmează să fie tratat. Într-una dintre concretizări, gazda este o celulă T gamma/delta transformată pentru a exprima un TCR alfa/beta.

O „compoziție farmaceutică” este compoziție potrivită pentru administrarea la o ființă umană într-un cadru medical. De preferință, o compoziție farmaceutică este sterilă și produsă conform recomandărilor GMP.

Compozițiile farmaceutice conțin peptidele fie în forma liberă fie sub forma unei săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic (a se vedea mai sus). În accepțiunea prezentului document, „sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic” se referă la un derivat al peptidei menționate în care peptida este modificată prin formarea de săruri acide sau bazice ale agentului.

5 De exemplu, sărurile acide sunt preparate din baza liberă (de obicei, în forma neutră, medicamentul are o grupare $-NH_2$ neutră) prin reacția cu un acid adecvat. Acizii adecvați pentru pregătirea sărurilor acide includ atât acizi organici (de exemplu acid acetic, acid propionic, acid glicolic, acid piruvic, acid oxalic, acid malic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartaric, acid citric, acid benzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluensulfonic, acid salicilic și alții asemenea lor) cât și acizi anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic și alții asemenea lor. Dimpotrivă, preparatele sărurilor bazice ale grupărilor acide care pot face parte din peptidă sunt preparate folosind o bază acceptabilă farmaceutic, cum ar fi hidroxidul de sodiu, hidroxidul de potasiu, hidroxidul de amoniu, hidroxidul de calciu, trimetilamina sau altele asemenea.

15 Într-o concretizare preferată în mod special, compusul farmaceutic cuprinde peptidele sub forma unor săruri de acid acetic (acetați), trifluor-acetați sau săruri de acid clorhidric (cloruri).

Preferabil, medicamentul din prezenta invenție este unul imunoterapeutic, de exemplu un vaccin. Acesta poate fi administrat direct pacientului, în organul afectat sau administrat pe cale sistemică, i.d., i.m., s.c., i.p. și i.v. sau aplicat ex vivo celulelor preluate de la pacient sau unei linii de celule umane care sunt apoi administrate pacientului sau utilizate in vitro pentru selectarea unei subpopulații de celule imune derivate de la pacient, care sunt apoi readministrate pacientului. Dacă acidul nucleic este administrat celulelor in vitro, poate fi util ca celulele să fie transfectate astfel încât să coexprime citochine imunostimulatoare, cum este interleukina 2. Peptida poate fi substanțial pură sau combinată cu un adjuvant stimulator imun (vezi mai jos) ori poate fi utilizată în combinație cu citokine imunostimulatoare sau poate fi administrată cu un sistem de livrare adecvat, de exemplu lipozomi. De asemenea, peptida poate fi conjugată cu un transportor adecvat, cum ar fi hemocianina melcului *Megathura crenulata* (keyhole limpet hemocyanin, KLH) sau mannan (vezi WO 95/18145 și (Longenecker et al., 1993)). Peptida poate fi, de asemenea, țintită, o proteină de fuziune sau o moleculă hibridă. Se anticipează că peptidele a căror secvență este furnizată în prezenta invenție vor stimula celule T CD4 sau CD8. Cu toate acestea, stimularea celulelor T CD8 este mai eficientă în prezența celulelor T helper CD4. În consecință, pentru epitopii MHC de clasă I care stimulează celulele T CD8, partenerul sau secțiunile de fuziune ale unei molecule hibride furnizează în mod adecvat epitopi care stimulează celule T CD4-pozitive. Epitopii care stimulează CD4 și CD8 sunt bine-cunoscuți în domeniu și includ pe cei identificați în prezenta invenție.

25 Într-unul dintre aspecte, vaccinul cuprinde cel puțin o peptidă având secvența de aminoacizi prezentată în SEQ ID NO 11 și cel puțin o peptidă suplimentară descrisă, preferabil între 2 și 50, mai preferabil între 2 și 25, chiar mai preferabil, între 2 și 20 și, cel mai preferabil, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 sau 18 peptide. Peptida(ele) poate (pot) fi preluată(e) din unul sau mai multe TAA specifice și se pot lega de molecule MHC de clasă I.

Un alt aspect al invenției furnizează un acid nucleic (de exemplu o polinucleotidă) care codifică o peptidă din invenție. Polinucleotida poate fi, de exemplu, ADN, ADNc, APN, ARN sau o combinație a acestora, în helix simplu și/sau dublu sau în forme native sau stabilizate de polinucleotide, cum ar fi, de exemplu, polinucleotidele cu bază de fosforotioat și poate conține sau nu introni, cu condiția să codifice pentru peptidă. Desigur, numai peptidele care conțin resturi de aminoacid existente în mod natural și unite prin legături peptidice care apar în mod natural sunt codificabile de o polinucleotidă. Un alt aspect al invenției constă în furnizarea unui vector de expresie care exprimă o polipeptidă, conform invenției.

50 Au fost dezvoltate mai multe metode de legare a polinucleotidelor, în special a ADN-ului, de vectori, de exemplu, prin terminale coezive complementare. De exemplu segmentului ADN i se pot adăuga regiuni homopolimerice complementare care să fie introduse în ADN-ul vector. Vectorul și segmentul ADN sunt apoi unite prin punți de hidrogen între cozile complementare homopolimer pentru a forma molecule ADN recombinante.

55 Agenții de legătură sintetici care conțin unul sau mai multe situri limitative oferă o modalitate alternativă de alăturare a segmentelor ADN la vectori. Agenții de legare care conțin o varietate de situri de endonucleaze de restricție sunt disponibili comercial de la mai multe surse, dintre care amintim pe International Biotechnologies Inc., New Haven, CN, SUA.

60 O metodă preferabilă de modificare a ADN-ului care codifică polipeptida invenției utilizează reacția de polimerază în lanț descrisă de Saiki RK et al. (Saiki et al., 1988). Această metodă poate fi utilizată pentru introducerea ADN-ului într-un vector potrivit, de exemplu prin

implementarea în locații cu restricții adecvate, sau poate fi utilizată pentru modificarea ADN-ului în alte moduri utile, după cum este cunoscut în domeniu. În cazul utilizării unor vectori virali, sunt preferați vectorii virus variolic sau adenovirus.

ADN-ul (sau în cazul vectorilor retrovirali, ARN-ul) pot fi apoi exprimați într-o gazdă adecvată pentru a produce o polipeptidă compusă din peptidă sau varianta invenției. Prin urmare, ADN-ul care codifică peptida sau varianta din invenție poate fi utilizat în conformitate cu tehnicile cunoscute, modificate corespunzător instrucțiunilor prezente, în vederea construirii unui vector de expresie, care este apoi utilizat pentru transformarea unei celule-gazdă corespunzătoare pentru exprimarea și producerea polipeptidei din invenție. Astfel de tehnici includ cele descrise, de exemplu, în US 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 și 4,810,648.

ADN-ul (sau în cazul vectorilor retrovirali, ARN-ul) care codifică polipeptida care formează compusul invenției poate fi cuplat cu o mare varietate de alte secvențe ADN pentru introducerea într-o gazdă adecvată. ADN-ul însoțitor va depinde de natura gazdei, modul de introducere a ADN-ului în gazdă și dacă se dorește integrarea sau întreținerea episomală.

În general, ADN-ul este inserat într-un vector de expresie, cum ar fi o plasmidă, cu orientarea corectă și intervalul potrivit de citire pentru expresie. Dacă este necesar, ADN-ul poate fi corelat cu secvențele de nucleotide de transcriere și translație corespunzătoare, recunoscute de gazda dorită, cu toate că astfel de controale sunt disponibile în general în vectorul de expresie. Vectorul este apoi introdus în gazdă prin tehnicile standard. În general, nu toate gazdele vor fi transformate de vector. Prin urmare, va fi nevoie de selectarea unor celule-gazdă transformate. Una dintre tehnicile de selectare implică înglobarea în vectorul de exprimare a unei secvențe ADN cu toate elementele de control necesare, care să codifice o trăsătură selectabilă din celula transformată, cum ar fi de exemplu rezistența la antibiotic.

Alternativ, gena unei asemenea trăsături selectabile poate fi pe un alt vector, care este folosit pentru a cotransforma celula-gazdă dorită.

Celulele-gazdă care au fost transformate de ADN-ul recombinant din cadrul invenției sunt apoi cultivate un timp suficient și în condiții corespunzătoare, cunoscute celor inițiați, în conformitate cu îndrumările din acest document, pentru a permite exprimarea polipeptidei, care poate fi apoi recuperată.

Sunt cunoscute numeroase sisteme de exprimare, inclusiv bacterii (de exemplu, *E. coli* și *Bacillus subtilis*), drojdii (de exemplu, *Saccharomyces cerevisiae*), fungi filamentosi (de exemplu, *Aspergillus spec.*), celule vegetale, celule animale și celule provenite de la insecte. Este de preferat ca sistemul să poată fi format din celule de mamifere, cum ar fi celulele CHO, disponibile din ATCC Cell Biology Collection.

O plasmidă vector tipică din celulă de mamifer pentru expresia constitutivă este compusă din protomerul CMV sau SV40 cu o coadă poli-A adecvată și un marker de rezistență, cum ar fi neomicina. Un exemplu este pSVL, disponibil la Pharmacia, Piscataway, NJ, SUA. Un exemplu de vector de expresie la mamifere inductibil este pMSG, disponibil tot de la Pharmacia. Plasmide-vector utile provenite din drojdii sunt pRS403-406 și pRS413-416 și sunt disponibile comercial de la Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, SUA. Plasmidele pRS403, pRS404, pRS405 și pRS406 sunt plasmide integrative din drojdii (Yeast Integrating plasmids, YIp) și includ markerii selectabili din drojdii HIS3, TRP1, LEU2 și URA3. Plasmidele pRS413-416 sunt plasmide centromer provenite din drojdii (Yeast Centromere plasmid, Ycp). Vectorii bazați pe stimulenți CMV (de exemplu de la Sigma-Aldrich) furnizează o expresie tranzitorie sau stabilă, o expresie sau secreție citoplasmică și o marcă N-terminală sau C-terminală în diferite combinații de FLAG, 3xFLAG, c-myc sau MAT. Aceste proteine de fuziune permit detectarea, purificarea și analiza proteinei recombinante. Fuziunile marcate dublu oferă flexibilitate la detectare.

Regiunea de reglare promotore pentru citomegalovirusul uman puternic (CMV) determină creșterea nivelurilor expresiei de proteină constitutivă până la 1 mg/l în celulele COS. Pentru liniile de celule cu potențial mai mic, nivelurile de proteină sunt în jurul valorii de ~0,1 mg/l. Prezența originii de replicare SV40 va conduce la niveluri ridicate de replicare a ADN-ului în celule COS permissive pentru replicarea SV40. Vectorii CMV, de exemplu, pot conține originea pMB1 (derivată din pBR322) pentru replicare în celule bacteriene, gena b-lactamază pentru selecția rezistenței la ampicilină în bacterie, hGH polyA și originea fl. Vectorii care conțin secvența de preprotripsină lider (PPT) pot direcționa secreția de proteine de fuziune FLAG în mediul de cultură pentru purificare cu ajutorul anticorpilor ANTI-FLAG, rășinilor și plăcilor. Ceilalți vectori și celelalte sisteme de exprimare sunt bine cunoscute în domeniu pentru că sunt folosite cu o gamă variată de celule-gazdă.

Intr-o altă realizare, două sau mai multe peptide descrise sunt codificate și exprimate astfel în ordine succesivă (similar mărgelilor înșirate pe un fir). Procedând astfel, peptidele pot fi legate

sau fuzionate împreună prin benzi de aminoacizi lanți, cum ar fi de exemplu LLLLLL, sau pot fi legate fără alte peptide suplimentare între ele. Aceste construcții pot fi utilizate, de asemenea, pentru terapia cancerului și pot induce răspunsuri imunitare implicând MHC I și MHC II.

Prezența invenției este legată și de o serie de celule-gazdă transformate cu un vector polinucleotidic, creat în cadrul prezentei invenții. Celula-gazdă poate fi procariotă sau eucariotă. Este posibil ca celulele bacteriene să fie celule-gazdă procariote preferate în anumite circumstanțe și, de regulă, sunt o tulpină de *E. coli*, cum ar fi, de exemplu, tulpinile *E. coli* DH5, disponibile de la Bethesda Research Laboratories Inc., Bethesda, MD, SUA, și RR1, disponibile de la American Type Culture Collection (ATCC) din Rockville, MD, SUA (No ATCC 31343). Printre celulele-gazdă eucariote se numără celulele de drojdie, insecte și mamifere, de preferință celule de vertebrate precum cele de la șoarece, șobolan, maimuță sau linii de celule fibroblastice sau de colon umane. Celulele-gazdă provenite din drojdii includ YPH499, YPH500 și YPH501, care sunt disponibile în general de la Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA92037, SUA. Celulele-gazdă preferate provenite de la mamifere includ celulele ovariene de hamster chinezesc, disponibile de la ATCC ca CCL61, celulele embrionare de cobai NIH elvețian, NIH/3T3 disponibile de la ATCC ca CRL 1658, celulele COS-1 derivate din rinichii de maimuță disponibile de la ATCC ca CRL 1650 și celulele 293 care sunt celule embrionare renale umane. Celulele preferate provenite de la insecte sunt celulele Sf9 care pot fi transfectate cu vectori de exprimare a baculovirusului. O prezentare generală a opțiunilor de celule-gazdă adecvate poate fi găsită, de exemplu, în manualul scris de Paulina Balbas și Argelia Lorence „Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols”, Partea I, ediția a doua, ISBN 978-1-58829-262-9 și în alte lucrări cunoscute în domeniu.

Transformarea celulelor-gazdă adecvate cu un produs ADN obținut pe baza acestui patent este realizată folosind metode bine cunoscute care depind de obicei de tipul de vector folosit. În ceea ce privește transformarea celulelor-gazdă procariote, vezi, de exemplu, Cohen et al. (Cohen et al., 1972) și (Green and Sambrook, 2012). Transformarea celulelor de drojdie este descrisă în Sherman et al. (Sherman et al., 1986). Metoda lui Beggs (Beggs, 1978) este, de asemenea, utilă. Referitor la celulele de la vertebrate, reactivii utili în transferul unor astfel de celule, de exemplu, formule pe bază de fosfat de calciu și DEAE-dextran sau lipozom, sunt disponibili de la Stratagene Cloning Systems sau de la Life Technologies Inc., Gaithersburg, MD20877, SUA. Electropermeabilizarea este de asemenea utilă pentru transformarea și/sau transfectarea celulelor și este o metodă bine cunoscută pentru transformarea celulelor provenite din drojdii, bacterii, insecte și a celulelor vertebrate.

Celulele transformate cu succes, adică celulele care conțin o construcție ADN din prezenta invenție, pot fi identificate prin tehnici bine cunoscute, cum este PCR. Alternativ, prezența proteinei în stratul supranatant poate fi detectată folosind anticorpi.

Se va aprecia că anumite celule-gazdă din cadrul invenției sunt utile în pregătirea peptidei din invenție, de exemplu celule de bacterii, de drojdie și de insecte. Totuși, și alte celule-gazdă pot fi utile pentru anumite metode terapeutice. De exemplu, celulele prezentatoare de antigen, cum ar fi celulele dendritice, pot fi și ele utile pentru exprimarea peptidei din invenție, astfel încât să fie încărcate în moleculele MHC adecvate. Prin urmare, această invenție prezintă o celulă-gazdă, compusă dintr-un acid nucleic, sau un vector de expresie, conform invenției.

Într-o integrare optimă, celula-gazdă este o celulă prezentatoare de antigen, în particular o celulă dendritică sau o celulă prezentatoare de antigen. Celulele APC încărcate cu o proteină de fuziune recombinantă, care conține fosfatază acidă prostatică (PAP), sunt în prezent în curs de investigare de către U.S. Food and Drug Administration (FDA) la data de 29 aprilie 2010 pentru tratamentul cancerului de prostată asimptomatic sau minim simptomatic (Sipuleucel-T) (Rini et al., 2006; Small et al., 2006).

Un alt aspect al invenției se referă la o metodă de producere a unei peptide, metoda cuprinzând cultivarea unei celule-gazdă și izolarea peptidei din celula-gazdă sau din mediul său de cultură.

În altă integrare a peptidei, acidul nucleic sau vectorul de expresie inventat este utilizat în medicină. De exemplu, peptida poate fi pregătită pentru injectare intravenoasă (i.v.), injectare subcutanată (s.c.), injectare intradermică (i.d.), injectare intraperitoneală (i.p.) sau injectare intramusculară (i.m.). Metodele preferate de administrare injectabilă pentru peptidă sunt s.c., i.d., i.p., i.m. și i.v. Metodele preferate de administrare injectabilă pentru ADN sunt i.d., i.m., s.c., i.p. și i.v. Pot fi date doze de peptidă și ADN cuprinse, de exemplu, între 50 μg și 1,5 mg, preferabil între 125 μg și 500 μg, și vor depinde de peptida sau ADN-ul respectiv. Dozele din acest interval au fost utilizate cu succes în studii anterioare (Walter et al., 2012).

Polinucleotida utilizată pentru vaccinare activă poate fi substanțial pură sau poate fi conținută de un vector sau de un sistem de livrare adecvat. Acidul nucleic poate fi ADN, ADNc,

APN, ARN sau o combinație dintre acestea. Metodele pentru conceperea și introducerea unui astfel de acid nucleic sunt bine cunoscute în domeniu. O prezentare generală este furnizată, de exemplu, de Teufel et al. (Teufel et al., 2005). Vaccinurile polinucleotidice sunt ușor de preparat, însă modul de acțiune al acestor vectori în inducerea unui răspuns imunitar nu este pe deplin înțeles. Printre vectorii și sistemele de livrare adecvate se numără ADN-ul și/sau ARN-ul viral, cum ar fi sistemele bazate pe adenovirus, virusul vaccinia, retrovirusuri, adenovirusuri asociate sau hibridi care conțin elemente din mai multe virusuri. Printre sistemele de livrare nevirale se numără lipide cationice și polimeri cationici, bine cunoscuți în domeniul livrării ADN-ului. Se poate folosi administrarea fizică, cum ar fi cea pe calea unui „pistol genic”. Peptida sau peptidele codificată(e) de acidul nucleic poate (pot) fi o proteină de fuziune, de exemplu cu un epitop care stimulează celulele T pentru celula CDR opusă respectivă, după cum s-a observat mai sus.

Medicamentul din invenție poate include și unul sau mai mulți adjuvanți. Adjuvanții sunt substanțe care ameliorează sau potențează nespecific răspunsul imunitar (de exemplu, răspunsuri imunitare mediate de celule T CD8-pozitiv și celule T helper (TH) la un antigen, și care prin urmare poate fi considerat util în medicamentul din prezenta invenție. Adjuvanții adecvați includ, dar nu sunt limitați la 1018 ISS, săruri de aluminiu, AMPLIVAX®, AS15, BCG, CP-870,893, CpG7909, CyaA, dSLIM, flagelină sau liganzi TLR5 derivați din flagelină, ligand FLT3, GM-CSF, IC30, IC31, Imiquimod (ALDARA®), resiquimod, ImuFact IMP321, interleukine precum IL-2, IL-13, IL-21, interferon alfa sau beta sau derivați pegilați ai acestuia, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, ISCOM, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, monofosforil lipid A, Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, emulsii apă-in-ulei sau ulei-in-apă, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, sistem de vectori PepTel®, microparticule pe bază de poli(lactid co-glicolid) [PLG] și dextran, talactoferină SRL172, virozomi și alte particule similare virusurilor, YF-17D, capcană VEGF, R848, beta-glucan, Pam3Cys, stimulon Aquila's QS21, care este derivat din saponină, extracte microbacteriene și imitatoare sintetice ale peretelui celular bacterian și alți adjuvanți patentati, cum ar fi Ribi Detox, Quil sau Superfos. Adjuvanții de tipul Freund sau GM-CSF sunt de preferat. Mai mulți adjuvanți imunologici (de exemplu, MF59) specifici pentru celulele dendritice și prepararea lor au fost descrise anterior (Allison and Krummel, 1995). De asemenea, pot fi utilizate citokine. Mai multe citokine au fost legate direct de influențarea migrării celulelor dendritice în țesuturi limfoide (de exemplu, TNF-), accelerand maturarea celulelor dendritice în celule prezentatoare de antigen pentru limfocite T eficace (de exemplu, GM-CSF, IL-1 și IL-4) (U.S. Pat. No. 5,849,589) și acționând ca imunoadjuvanți (de exemplu, IL-12, IL-15, IL-23, IL-7, IFN-alfa, IFN-beta) (Gabrilovich et al., 1996).

Oligonucleotidele imunostimulatoare CpG au fost raportate și ca amelioratoare ale efectelor adjuvanților în formulele de vaccin. Fără a fi demonstrat teoretic, oligonucleotidele CpG acționează prin activarea sistemului imunitar înăscut (neadaptiv) prin receptori de tip Toll (TLR), în principal TLR9. Activarea TLR9 declanșată prin CpG ameliorează răspunsul umoral și celular antigen-specific pentru o gamă variată de antigeni, inclusiv antigeni peptidici sau proteici, virus viu sau mort, vaccinuri cu celule dendritice, vaccinuri celulare autologe și conjugate polizaharidice din vaccinuri profilactice și terapeutice. Mai important, ameliorează maturizarea și diferențierea celulelor dendritice care duce la ameliorarea activării celulelor TH1 și generarea de limfocite T citotoxice (CTL) puternice, chiar și în absența ajutorului celulelor T CD4. Biasul TH1 indus prin stimularea TLR9 se menține chiar și în prezența unor adjuvanți de vaccin cum ar fi alaiul sau adjuvantul Freund incomplet (IFA) care în mod normal promovează biasul TH2. Oligonucleotidele CpG prezintă o activitate adjuvantă chiar mai mare când este formulată sau coadministrată cu alți adjuvanți sau în formulări de tip microparticule, nanoparticule, emulsii lipidice sau alte formulări similare, care sunt necesare pentru a induce un răspuns puternic atunci când antigenul este relativ slab. Acestea accelerează și răspunsul imun și permit dozelor de antigen să fie reduse cu aproximativ două ordine de mărime, cu răspunsuri de tip anticorp comparabile cu vaccinul în doză completă fără CpG conform unor experimente (Krieg, 2006). US 6,406,705 B1 descrie utilizarea combinată de oligonucleotide CpG cu adjuvanți non-acid nucleic și un antigen pentru a induce un răspuns imunitar specific antigenului. Un antagonist TLR9 CpG este dSLIM (double Stem Loop Immunomodulator) de la Mologen (Berlin, Germania) care este o componentă preferată din compoziția farmaceutică a prezentei invenții. Se pot utiliza și alte molecule care leagă TLR cum ar fi TLR7, TLR8 și/sau TLR9 care leagă ARN.

Alte exemple de adjuvanți utili includ, dar fără a se limita la, celule CpG modificate chimic (de exemplu, CpR, Idera), analogi de ARNdc, cum ar fi Poly(I:C) și derivați ai acestora (de exemplu, AmpliGen®, Hiltonol®, poly-(ICLC), poly(IC-R), poly(I:C12U), ADN sau ARN non-CpG bacterian, precum și molecule mici și anticorpi imunoactivi, precum ciclofosfamidă, sunitinib, Bevacizumab®, celebrex, NCX-4016, sildenafil, tadalafil, vardenafil, sorafenib,

temozolomide, temsirolimus, XL-999, CP-547632, pazopanib, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, anti-CTLA4, alți anticorpi care țintesc structuri cheie ale sistemului imunitar (de exemplu, receptorul anti-CD40, anti-TGFβ, anti-TNFα) și SC58175, care poate acționa terapeutic și/sau ca adjuvant. Cantitățile și concentrațiile adjuvanților și aditivilor utili în contextul prezentei invenții se pot determina direct de un profesionist fără a necesita experimente inutile.

Adjuvanții preferați sunt anti-CD40, imiquimod, resiquimod, GM-CSF, ciclofosfamidă, sunitinib, bevacizumab, interferon alfa, oligonucleotide și derivați de CpG, poli(I:C) și derivați, ARN, sildenafil și formulări sub formă de particule cu PLG sau virozomi.

Intr-o formulare preferată a compusului farmaceutic conform invenției, adjuvantul este selecționat dintr-un grup care constă din factori stimulatori ai coloniilor, cum ar fi factorul stimulator al coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamidă, imiquimod, resiquimod și interferon alfa.

În concretizarea preferată a compusului farmaceutic conform invenției adjuvantul este selecționat dintr-un grup care constă din factori stimulatori ai coloniilor, cum ar fi factorul stimulator al coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamidă, imiquimod și resiquimod. În formularea preferată a compusului farmaceutic conform invenției, adjuvantul este ciclofosfamidă, imiquimod sau resiquimod. Adjuvanții și mai preferați sunt Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, poly-ICLC (Hiltonol®) și anti-CD40 mAB sau combinații ale acestora.

Această compoziție este folosită pentru administrare parenterală, cum ar fi subcutanată, intradermică, intramusculară sau orală. Pentru aceasta, peptidele și opțional alte molecule sunt dizolvate sau în suspensie într-un mediu de transport (transportor) farmacologic acceptabil, preferabil apos. În plus, compoziția poate conține excipienți, cum ar fi tampoane, agenți de legare, agenți exploziv, diluanți, arome, lubrifianți etc. Peptidele pot fi, de asemenea, administrate împreună cu substanțe care stimulează imunitatea, cum ar fi citokinele. Lista exhaustivă de excipienți care se pot folosi în această compoziție poate, de exemplu, fi preluată din A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe, 2000). Compoziția poate fi folosită pentru prevenirea, profilaxia și/sau tratamentul bolilor adenomatoase sau canceroase. Exemple de formule pot fi găsite, de exemplu, în EP2113253.

Este important de înțeles că răspunsul imunitar declanșat de vaccin în conformitate cu invenția atacă cancerul în diferite stadii celulare și în diferite stadii de dezvoltare. Mai mult, sunt atacate diferite căi de semnalizare asociate cancerului. Acesta este un avantaj față de vaccinurile care vizează doar una sau câteva ținte, ceea ce poate determina adaptarea ușoară a tumorii la atac (evadare a tumorii). Mai mult, nu toate tumorile individuale exprimă același model de antigeni. Prin urmare, o combinație de mai multe peptide asociate tumorii asigură faptul că fiecare tumoră poartă cel puțin unele dintre ținte. Compoziția este concepută astfel încât fiecare tumoră este de așteptat să exprime mai mulți dintre antigeni și să acopere mai multe căi independente necesare pentru creșterea și menținerea tumorii. Astfel, vaccinul poate fi „de uz general” pentru o populație mai mare de pacienți. Acest lucru înseamnă că o preselecție a pacienților care urmează să fie tratați cu vaccinul poate fi restricționată la tiparea HLA, nu necesită evaluări suplimentare ale biomarkerului pentru exprimarea antigenului, dar este totuși asigurat că mai multe ținte sunt atacate simultan de răspunsul imunitar indus, ceea ce este important pentru eficacitate (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012).

Peptida din prezenta invenție se poate folosi pentru a genera și a dezvolta anticorpi specifici contra complexilor MHC/peptidă. Acestea se pot folosi pentru tratament, direcționarea toxinelor sau substanțelor radioactive către țesutul bolnav. O altă utilizare a acestor anticorpi poate fi țintirea radionuclizilor către țesutul bolnav în scopuri imagistice, cum ar fi PET. Această utilizare poate ajuta la depistarea metastazelor mici sau pentru stabilirea dimensiunii și localizării exacte a țesutului bolnav.

Prin urmare, un alt aspect al invenției este furnizarea unei metode pentru producerea unui anticorp recombinant care se leagă în mod specific la un complex major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I uman care este complexat cu un antigen HLA-restricționat, metoda cuprinzând: imunizarea unui mamifer non-uman modificat genetic care cuprinde celule care exprimă respectivul complex major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I uman cu o formă solubilă a moleculei MHC de clasă I complexată cu respectivul antigen HLA-restricționat; izolarea moleculelor ARNm din celulele producătoare de anticorp ale respectivului mamifer non-uman; producerea unei biblioteci de prezentare a fagilor care prezintă molecule de proteină codificate de respectivele molecule ARNm; și izolarea cel puțin a unui fag din respectiva bibliotecă de prezentare a fagilor, cel puțin un fag care prezintă anticorpul respectiv cu legare specifică la complexul major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I uman complexat cu antigenul HLA-restricționat menționat.

Un alt aspect al invenției este acela de a furniza un anticorp care se leagă în mod specific la un complex major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I, fiind complexat cu un antigen restricționat HLA, în care anticorpul este, de preferință, un anticorp policlonal, un anticorp monoclonal, un anticorp bi-specific și/sau un anticorp himeric.

5 Metodele respective pentru producerea unor astfel de anticorpi și complexe majore de histocompatibilitate de clasă I cu catenă unică, precum și alte instrumente pentru producerea acestor anticorpi sunt descrise în WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752 și în publicații (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003).

10 Preferabil, anticorpul se leagă la complex cu o afinitate de legare mai mică de 20 nanomolari, preferabil sub 10 nanomolari, care este, de asemenea, considerată ca fiind „specifică” în contextul prezentei invenții.

Prezenta invenție se referă la o peptidă constând din SEQ ID NO 11.

Prezenta invenție se referă și la peptida în conformitate cu invenția care are capacitatea de a se lega la o moleculă a complexului major de histocompatibilitate (MHC) umană de clasă I.

15 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la peptidele în conformitate cu invenția în care respectivele peptide includ legături non-peptidice.

De asemenea, prezenta invenție se referă la peptidele în conformitate cu invenția în condițiile în care peptida face parte dintr-o proteină de fuziune cu aminoacizi N-terminali ai catenei invariabile asociate antigenului HLA-DR (Ii).

20 Prezenta invenție se referă în continuare la un acid nucleic care codifică peptida în conformitate cu invenția.

Prezenta invenție se referă în continuare la acidul nucleic în conformitate cu invenția, care este ADN, ADNc, APN, ARN sau combinații ale acestora.

25 Prezenta invenție se referă în continuare la un vector de exprimare care exprimă un acid nucleic conform prezentei invenții.

Prezenta invenție se referă în continuare la o peptidă conform prezentei invenții, un acid nucleic conform prezentei invenții sau un vector de exprimare conform prezentei invenții pentru utilizare în medicină, în special în cancerul ovarian.

30 Prezenta invenție se referă în continuare la o celulă-gazdă cuprinzând un acid nucleic conform invenției sau un vector conform invenției.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la celula-gazdă în conformitate cu prezenta invenție care este o celulă prezentatoare de antigen și, preferabil, este o celulă dendritică.

35 Prezenta invenție se referă în continuare la o metodă de producere a unei peptide în conformitate cu prezenta invenție, metoda cuprinzând cultivarea celulei-gazdă conform prezentei invenții și izolarea peptidei din celula-gazdă sau din mediul său de cultură.

Prezenta invenție se referă în continuare la metoda în conformitate cu prezenta invenție în care antigenul este încărcat pe molecule de MHC de clasă I exprimate pe suprafața unei celule prezentatoare de antigen adecvate prin punerea în contact a unei cantități suficiente de antigen cu o celulă prezentatoare de antigen.

40 Prezenta invenție se referă în continuare la metoda în conformitate cu invenția în care celula prezentatoare de antigen cuprinde un vector de exprimare care exprimă respectiva peptidă care conține SEQ ID NO 11.

45 Prezenta invenție se referă în continuare la celulele T activate produse prin metoda în conformitate cu prezenta invenție, în care celulele T menționate recunosc selectiv o celulă care exprimă în mod aberant o polipeptidă cuprinzând o secvență de aminoacizi în conformitate cu prezenta invenție.

50 Este descrisă o metodă de ucidere a celulelor țintă la un pacient la care celulele țintă exprimă aberant o polipeptidă cuprinzând orice secvență de aminoacizi conform prezentei invenții, metoda cuprinzând administrarea pacientului unui număr eficace de celule T în conformitate cu prezenta invenție.

55 Prezenta invenție se referă, de asemenea, la utilizarea peptidei în conformitate cu prezenta invenție, a unui acid nucleic în conformitate cu prezenta invenție, a unui vector de exprimare în conformitate cu prezenta invenție, a unei celule în conformitate cu prezenta invenție sau a unei limfocite T citotoxice activate în conformitate cu prezenta invenție ca medicament sau în fabricarea unui medicament. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o utilizare în conformitate cu prezenta invenție în care respectivul medicament este activ împotriva cancerului.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o utilizare în conformitate cu invenția în care medicamentul este un vaccin. Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o utilizare în conformitate cu invenția în care medicamentul este activ împotriva cancerului.

60 Prezenta invenție se mai referă la o utilizare în conformitate cu invenția, în care celulele canceroase respective sunt celule de cancer ovarian sau alte celule tumorale solide sau

hematologice, cum ar fi cancer pulmonar non-microcelular, cancer pulmonar microcelular, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară, carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară.

Termenul „anticorp” sau „anticorpi” este utilizat aici într-un sens larg și include anticorpi atât policlonali, cât și monoclonali. În plus față de moleculele de imunoglobulină intacte sau „complete”, în termenul „anticorpi” sunt incluse, de asemenea, fragmente (de exemplu, fragmente de CDR, Fv, Fab și Fc) sau polimeri ai acelor molecule de imunoglobulină și versiunile umanizate ale moleculelor de imunoglobulină, atât timp cât acestea manifestă oricare dintre proprietățile dorite (de exemplu, legarea specifică a unei (poli)peptide marker de cancer ovarian, livrarea unei toxine într-o celulă de cancer ovarian care exprimă o genă marker de cancer la un nivel crescut și/sau inhibarea activității unei polipeptide marker de cancer ovarian) în conformitate cu invenția.

Ori de câte ori este posibil, anticorpii invenției pot fi achiziționați din surse comerciale. Anticorpii conform invenției pot fi generați, de asemenea, folosindu-se metode bine cunoscute. Specialiștii în domeniu vor înțelege că pot fi utilizați fie polipeptide markeri de cancer de ovarian de lungime completă, fie fragmente ale acestora pentru generarea anticorpilor în conformitate cu invenția. O polipeptidă de utilizat pentru generarea unui anticorp al invenției poate fi purificată parțial sau complet dintr-o sursă naturală sau poate fi produsă utilizându-se tehnici cu ADN recombinant.

De exemplu, un ADNc care codifică o peptidă conform prezentei invenții, cum ar fi o peptidă cu SEQ ID NO: 11, poate fi exprimat în celule procariote (de exemplu, bacterii) sau celule eucariote (de exemplu, celule de drojdii, de insecte sau de mamifere), după care proteina recombinantă poate fi purificată și utilizată pentru a genera un preparat de anticorpi monoclonali sau policlonali care leagă în mod specific polipeptida marker de cancer ovarian utilizată conform invenției.

Un specialist în domeniu va realiza că generarea a două sau mai multe seturi diferite de anticorpi monoclonali sau policlonali maximizează probabilitatea obținerii unui anticorp cu specificitatea și afinitatea necesare utilizării sale preconizate (de exemplu, ELISA, imunohistochimie, imagistică in vivo, terapie cu imunotoxine). Anticorpii sunt testați pentru activitatea dorită prin metode cunoscute, în conformitate cu scopul pentru care anticorpii urmează să fie utilizați (de exemplu, ELISA, imunohistochimie, imunoterapie etc.), pentru îndrumări suplimentare privind generarea și testarea anticorpilor (vezi, de exemplu, Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014)). De exemplu, anticorpii pot fi testați în teste ELISA, imunoamprente (Western blots), colorare imunohistochimică a cancerelor fixate cu formalină sau secțiuni de țesut înghețat. După caracterizarea inițială in vitro, anticorpii destinați utilizării diagnostice terapeutice sau in vivo sunt testați conform metodelor cunoscute de testare clinică.

Termenul „anticorp monoclonal”, așa cum este utilizat aici, se referă la un anticorp obținut dintr-o populație substanțial omogenă de anticorpi, adică anticorpii individuali cuprinzând populația sunt identici, cu excepția mutațiilor posibile în mod natural care pot fi prezente în cantități minore. Anticorpii monoclonali descriși în mod specific includ anticorpi „himerici”, în care o porțiune din catena grea și/sau ușoară este identică sau omoloagă cu secvențele corespunzătoare din anticorpi derivați dintr-o specie particulară sau aparținând unei anumite clase sau subclase de anticorpi, în timp ce restul catenei (catenelor) este identic sau omolog cu secvențele corespunzătoare din anticorpii derivați de la o altă specie sau aparținând unei alte clase sau subclase de anticorpi, precum și fragmente ale unor astfel de anticorpi, atât timp cât aceștia prezintă activitatea antagonistă dorită (US 4,816,567).

Anticorpii monoclonali ai invenției pot fi generați folosindu-se metode de hibridom. Într-o metodă de hibridom, un șoarece sau alt animal-gazdă adecvat este, de obicei, imunizat cu un agent de imunizare pentru a obține limfocite care produc sau sunt capabile să producă anticorpi care se vor lega în mod specific la agentul imunizant. Ca alternativă, limfocitele pot fi imunizate in vitro.

Anticorpii monoclonali pot fi obținuți, de asemenea, prin metode de ADN recombinant, cum ar fi cele descrise în US 4,816,567. ADN-ul care codifică anticorpii monoclonali ai invenției poate fi izolat ușor și secvențializat utilizându-se proceduri convenționale (de exemplu, prin utilizarea probelor oligonucleotidice care sunt capabile să se lege în mod specific la genele codificatoare ale catenelor grele și ușoare ale anticorpilor murinici).

Metodele in vitro sunt, de asemenea, adecvate pentru prepararea anticorpilor monovalenți. Digestia anticorpilor pentru a produce fragmente ale acestora, în particular fragmente Fab, poate fi realizată folosindu-se tehnici de rutină cunoscute în domeniu. De exemplu, digestia poate fi efectuată folosindu-se papaină. Exemple de digestie cu papaină sunt descrise în WO 94/29348 și US 4,342,566. Digestia cu papaină a anticorpilor produce, de obicei, două fragmente identice de

legare la antigen, numite fragmente Fab, fiecare cu un singur situs de legare a antigenului și un fragment Fc rezidual. Tratamentul pepsinei generează un fragment F(ab')₂ și un fragment pFc'.

Fragmentele de anticorpi, fie că sunt atașate la alte secvențe sau nu, pot include de asemenea inserții, deleții, substituții sau alte modificări selectate ale unor regiuni particulare sau reziduuri specifice de aminoacizi, cu condiția ca activitatea fragmentului să nu fie modificată sau degradată în mod semnificativ față de anticorpus nemodificat sau fragmentul de anticorp. Aceste modificări pot furniza unele proprietăți suplimentare, cum ar fi eliminarea/adăugarea de aminoacizi capabili de legare la disulfuri, creșterea biolongevității, modificarea caracteristicilor secretoare etc. În orice caz, fragmentul de anticorp trebuie să posedă o proprietate bioactivă, cum ar fi activitatea de legare, reglarea legării la domeniul de legare, etc. Regiunile funcționale sau active ale anticorpusului pot fi identificate prin mutageneza unei regiuni specifice a proteinei, urmată de exprimarea și testarea polipeptidei exprimate. Astfel de metode sunt ușor de înțeles pentru un specialist în domeniu și pot include mutageneza specifică situsului acidului nucleic care codifică fragmentul de anticorp.

Anticorpii conform invenției pot cuprinde suplimentar anticorpi umanizați sau anticorpi umani. Formele umanizate ale anticorpusilor non-umani (de exemplu, murini) sunt imunoglobuline himerice, catene de imunoglobulină sau fragmente ale acestora (cum ar fi Fv, Fab, Fab' sau alte subsecvențe de legare la antigenului ale anticorpusilor) care conțin o secvență minimă derivată din imunoglobulină non-umană. Anticorpii umanizați includ imunoglobuline umane (anticorp receptor) în care resturile dintr-o regiune determinantă complementară (CDR) a recipientului sunt înlocuite cu resturi dintr-o CDR a unei specii non-umane (anticorp donor), de exemplu de șoarece, șobolan sau iepure cu specificitatea, afinitatea și capacitatea dorite. În unele cazuri, resturile de cadru Fv (FR) ale imunoglobulinei umane sunt înlocuite cu resturi non-umane corespunzătoare. Anticorpii umanizați pot cuprinde, de asemenea, resturi care nu se găsesc nici în anticorpus receptor, nici în secvențele de CDR sau de cadru importate. În general, anticorpus umanizat va cuprinde, practic, toate cel puțin unul și, de obicei, două domenii variabile în care toate sau, practic, toate regiunile CDR corespund cu cele ale unei imunoglobuline non-umane și toate sau, practic, toate regiunile FR sunt cele ale unei secvențe de consens a imunoglobulinelor umane. Anticorpus umanizat optim va cuprinde, de asemenea, cel puțin o porțiune dintr-o regiune constantă de imunoglobulină (Fc), de obicei cea a unei imunoglobuline umane.

Metodele de umanizare a anticorpusilor non-umani sunt bine cunoscute în domeniu. În general, un anticorp umanizat are unul sau mai multe resturi de aminoacid introduse în el dintr-o sursă non-umană. Aceste reziduuri de aminoacid non-umane sunt adesea denumite reziduuri de „import”, care sunt, de obicei, luate dintr-un domeniu variabil de „import”. Umanizarea poate fi realizată, practic, prin substituirea CDR-urilor sau a secvențelor CDR de la rozătoare pentru secvențele corespunzătoare unui anticorp uman. În consecință, astfel de anticorpi „umanizați” sunt anticorpi himerici (US 4,816,567), în care, practic, mai puțin de un domeniu variabil uman intact a fost substituit cu secvența corespunzătoare de la o specie non-umană. În practică, anticorpii umanizați sunt, de obicei, anticorpi umani în care unele resturi CDR și, posibil, unele resturi FR sunt substituite cu resturi din situsuri analoge în anticorpi de la rozătoare.

Pot fi folosite animale transgenice (de exemplu, șoareci), care sunt capabile, după imunizare, să producă un repertoriu complet de anticorpi umani în absența producției de imunoglobulină endogenă. De exemplu, a fost descris că deleția homozigotă a genei regiunii de legare a catenei grele de anticorp la șoareci mutanți himeric și de filiație germinală conduce la inhibarea completă a producției de anticorpi endogeni. Transferul seriei de gene de imunoglobulină cu filiație germinală umană în astfel de șoareci mutanți cu filiație germinală va conduce la producerea de anticorpi umani după provocarea de către un antigen. Anticorpii umani pot fi, de asemenea, produși în biblioteci de afișare a fagilor.

Anticorpii din invenție sunt, preferabil, administrați unui subiect într-un agent purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic. În mod obișnuit, o cantitate adecvată dintr-o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic este utilizată în formulă pentru a face formularea izotonică. Exemplele de agent purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic includ soluția salină, soluția Ringer și soluția de dextroză. pH-ul soluției este, preferabil, de la aproximativ 5 la aproximativ 8 și, mai preferabil, de la aproximativ 7 până la aproximativ 7,5. Agenții purtători suplimentari includ preparate cu eliberare prelungită, de exemplu matrice semipermeabile de polimeri hidrofobi solizi care conțin anticorpus, matricele fiind sub formă de articole formate, de exemplu, pelicule, lipozomi sau microparticule. Va fi evident pentru persoanele de specialitate din domeniu că anumiți agenți purtători pot fi mai preferabili în funcție de, de exemplu, calea de administrare și concentrația anticorpusului care este administrat.

Anticorpii pot fi administrați subiectului, pacientului sau celulei prin injectare (de exemplu, intravenoasă, intraperitoneală, subcutanată, intramusculară) sau prin alte metode, cum ar fi

perfuzia, care asigură eliberarea sa în sânge într-o formă eficace. De asemenea, anticorpii pot fi administrați pe căi intratumorale sau peritumorale pentru a exercita efecte terapeutice locale, precum și sistemice. Este preferabilă injectarea locală sau intravenoasă.

5 Dozele și schemele eficace pentru administrarea anticorpilor pot fi determinate empiric și realizarea unor astfel de determinări se află în domeniul de specialitate. Specialiștii în domeniu vor înțelege că doza de anticorpi care trebuie administrată va varia în funcție de, de exemplu, subiectul care va primi anticorpul, calea de administrare, de tipul particular de anticorp utilizat și alte medicamente administrate. O doză zilnică tipică de anticorp utilizat singur poate varia de la aproximativ 1 μg/kg până la 100 mg/kg de greutate corporală sau mai mult pe zi, în funcție de factorii menționați mai sus. După administrarea unui anticorp, preferabil pentru tratarea cancerului ovarian, eficacitatea anticorpului terapeutic poate fi evaluată în diverse moduri bine cunoscute de către specialiștii în domeniu. De exemplu, mărimea, numărul și/sau distribuția cancerului la un subiect care primește tratament pot fi monitorizate utilizându-se tehnici standard de imagistică tumorală. Un anticorp administrat terapeutic care oprește creșterea tumorii, are ca rezultat contracția tumorală și/sau împiedică dezvoltarea de tumori noi în comparație cu evoluția bolii care ar avea loc în absența administrării anticorpului este un anticorp eficace pentru tratamentul cancerului.

Un alt aspect al invenției este acela de a furniza o metodă pentru producerea unui receptor de celule T solubil (sTCR) care să recunoască un complex peptidă-MHC specific. Astfel de receptori de celule T solubili pot fi generați din clone de celule T specifice și afinitatea lor poate fi crescută prin mutagenză care vizează regiunile determinante de complementaritate. În scopul selectării receptorilor de celule T, poate fi utilizat o afișare de fagi (US 2010/0113300, (Liddy et al., 2012)). În scopul stabilizării receptorilor celulelor T în timpul afișării fagilor și în cazul utilizării practice ca medicament, catena alfa și catena beta pot fi legate, de exemplu, prin legături disulfidice non-native, alte legături covalente (receptor de celulă T cu o singură catenă) sau prin domenii de dimerizare (Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999). Receptorul de celule T poate fi legat de toxine, medicamente, citokine (a se vedea, de exemplu, US 2013/0115191), domenii care recrutează celule efectoare precum domeniul anti-CD3, etc. pentru a executa anumite funcții asupra celulelor țintă. Mai mult, poate fi exprimată în celule T utilizate pentru transferul adoptiv. Informații suplimentare pot fi găsite în WO 2004/033685A1 și WO 2004/074322A1. O combinație de sTCR-uri este descrisă în WO 2012/056407A1. Alte metode pentru producere sunt prezentate în WO 2013/057586A1.

Un alt aspect al acestei invenții include o metodă in vitro de producere a celulelor T activate, metoda constând în contactarea celulelor T in vitro cu molecule MHC umane încărcate cu antigen, exprimate pe suprafața unei celule prezentatoare de antigen adecvate, pentru o perioadă de timp suficientă pentru activarea celulelor T într-un mod specific antigenului, antigenul fiind o peptidă conform invenției. Este de preferat să se utilizeze o cantitate suficientă de antigen împreună cu celula prezentatoare a antigenului.

Este de preferat o celulă de mamifer, care are un nivel redus sau inexistent de funcționare ca transportator de peptidă TAP. Printre celulele adecvate, care nu sunt transportatoare de peptidă TAP se numără celulele T2, RMA-S și Drosophila. TAP este transportatorul asociat cu procesarea antigenului.

Linia de celule umane T2 deficiente în încărcarea peptidei este disponibilă de la American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, USA, având Nr. de catalog CRL 1992; linia de celule Drosophila, linia Schneider 2 este disponibilă de la ATCC cu NR. de catalog CRL 19863; linia de celule RMA-S de șoarece este descrisă în Ljunggren et al. (Ljunggren and Karre, 1985).

De preferință, înainte de transfectare, celula-gazdă nu exprimă în mod substanțial nicio moleculă MHC de clasă I. Este, de asemenea, de preferat ca celula stimulator să exprime o moleculă importantă pentru furnizarea unui semnal de costimulare pentru celule T, cum ar fi oricare dintre B7.1, B7.2, ICAM-1 și LFA3. Secvențele de acid nucleic ale numeroase molecule de MHC de clasă I și ale moleculelor de costimulator sunt disponibile public în bazele de date GenBank și EMBL.

În cazul unui epitop MHC de clasă I utilizat ca antigen, celulele T sunt celule T CD8-pozitive.

Dacă o celulă care prezintă antigen este transfectată pentru a exprima un astfel de epitop, este de preferat ca celula să conțină un vector care exprimă peptida care conține SEQ. ID NO 11.

Se pot folosi o serie de alte metode pentru generarea celulelor T in vitro. De exemplu, în generarea CTL pot fi folosite limfocite cu infiltrare tumorală autologe. Plebanski et al. (Plebanski et al., 1995) au utilizat limfocite autologe din sânge periferic (PLB) în pregătirea celulelor T. Mai mult, este posibilă producerea de celule T autolog prin pulsarea de celule dendritice cu peptidă sau

polipeptidă sau prin infectare cu un virus recombinant. De asemenea, pot fi folosite celule B pentru producerea de celule T autologe. În plus, celulele macrofage pulsate cu peptidă sau polipeptidă sau infectate cu virus recombinant pot fi utilizate pentru prepararea de celule T autologe. S. Walter et al. (Walter et al., 2003) descriu pregătirea in vitro a celulelor T prin utilizarea de celule prezentatoare de antigen artificiale (aAPC), aceasta reprezentând, de asemenea, o modalitate potrivită de generare de celule T pentru peptida aleasă. În prezenta invenție, celulele aAPC au fost generate prin cuplarea unor complexe de peptide MHC preformate pe suprafața unor particule de polistiren (microgranule) prin biochimie biotină:streptavidină. Acest sistem permite controlul exact al densității MHC pe celulele aAPC, fapt ce permite amplificarea selectivă a răspunsurilor de aviditate ridicată sau scăzută a celulei T specifice antigenului cu eficiență crescută, din probele de sânge. Pe lângă complexele MHC:peptidă, celulele aAPC trebuie să poarte alte proteine cu activitate de costimulare, cum ar fi anticorpi anti-CD28 cuplați pe suprafețele lor. Mai mult, astfel de sisteme bazate pe aAPC necesită adesea adăugarea unor factori solubili adecvați, de exemplu citokine precum interleukina-12.

Pentru pregătirea celulelor T se pot utiliza, de asemenea, celule alogene, iar o metodă este descrisă detaliat în WO 97/26328. De exemplu, pe lângă celulele de *Drosophila* și celulele T2, se pot utiliza și alte celule pentru prezentarea antigenilor, cum ar fi celule CHO, celule de insecte infectate cu bacilovirus, bacterii, drojdii, celule țintă infectate cu vaccin. În plus, se pot utiliza virusuri din plante (a se vedea, de exemplu, Porta et al. (Porta et al., 1994), care descriu dezvoltarea virusului mozaicului din *Vigna unguiculata*, ca fiind un sistem cu productivitate ridicată pentru prezentarea de peptide străine).

Celulele T activate care sunt orientate spre peptida din invenție sunt utile în terapie. Astfel, un aspect suplimentar al invenției constă în descrierea celulelor T activate care se pot obține prin metodele anterior menționate în această invenție.

Celulele T activate, care sunt produse de metoda de mai sus, vor recunoaște selectiv o celulă care exprimă aberant o polipeptidă ce conține o secvență de aminoacizi cu SEQ ID NO 11.

Este de preferat ca celula T să recunoască celula interacționând prin TCR cu complexul HLA/peptidă (de exemplu, legare). Celulele T sunt utile într-o metodă de distrugere a celulelor țintă la un pacient ale cărui celule țintă exprimă aberant o polipeptidă care conține o secvență de aminoacizi din invenție, atunci când pacientului îi este administrat un număr eficient de celule T activate. Celulele T care sunt administrate pacientului pot fi preluate de la pacient și activate conform descrierii de mai sus (adică sunt celule T autologe). Alternativ, celulele T nu sunt preluate de la pacient, ci de la alt individ. Desigur, este de preferat ca sursa să fie un individ sănătos. Prin „individ sănătos”, inventatorii înțeleg că individul are o stare generală de sănătate bună, de preferat un sistem imunitar puternic și, mai bine, nu suferă de nicio boală care să poată fi testată sau detectată.

In vivo, celulele țintă pentru celulele T CD8-pozitive conform prezentei invenții pot fi celule tumorale (care, uneori, exprimă MHC de clasă II) și/sau celulele stromale care înconjură tumora (celule tumorale) (care, uneori, pot și ele exprima MHC de clasă II; (Dengjel et al., 2006)).

Celulele T din prezenta invenție pot fi utilizate ca ingrediente active ale unei compoziții terapeutice. Astfel, invenția furnizează, de asemenea, o metodă de ucidere a celulelor-țintă la un pacient ale cărui celule țintă exprimă aberant o polipeptidă care conține o secvență de aminoacizi din invenție, metoda constând în administrarea unui număr eficient de celule T pacientului, așa cum s-a arătat mai sus.

Prin „exprimată aberant”, inventatorii înțeleg, de asemenea, că polipeptida este supraexprimată în comparație cu nivelurile normale de exprimare sau că gena este silențioasă în țesuturile normale (sănătoase). Prin „supraexprimată”, inventatorii înțeleg că polipeptida este prezentă la un nivel de cel puțin 1,2 ori mai mare decât în țesutul normal; de preferat de cel puțin 2 ori și, mai preferabil, de cel puțin 5 ori sau 10 ori mai mare decât nivelul prezent în țesutul normal.

Celulele T pot fi obținute prin metode cunoscute în domeniu, precum cele descrise mai sus.

Protocoale pentru acest așa-numit transfer adoptiv de celule T sunt bine cunoscute în domeniu. Recenzii pot fi găsite în: Gattinoni et al. și Morgan et al. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006).

Un alt aspect al prezentei invenții include utilizarea peptidelor complexate cu MHC pentru generarea unui receptor de celule T al cărui acid nucleic este clonat și introdus într-o celulă gazdă, de preferință o celulă T. Această celulă T modificată poate fi transferată unui pacient pentru terapia cancerului.

Toate moleculele din această invenție, adică peptida, acidul nucleic, anticorpus, vectorul de exprimare, celula T activată, receptorul celulei T sau acidul nucleic care îl codifică sunt utile pentru tratamentul unor afecțiuni caracterizate de celule care evită un răspuns imunitar. În consecință, orice moleculă din prezenta invenție poate fi utilizată ca medicament sau pentru

fabricarea unui medicament. Molecula poate fi utilizată ca atare sau combinată cu altă(e) moleculă(e) din invenție sau cu o moleculă/molecule cunoscută(e).

Prezenta invenție furnizează în continuare un medicament util în tratarea cancerului, în special cancer ovarian și alte malignități.

5 Prezenta invenție mai include un kit care cuprinde:

(a) un recipient conținând o compoziție farmaceutică conform descrierii de mai sus, în soluție sau în formă liofilizată;

(b) opțional, un al doilea recipient care conține un diluant sau o soluție de reconstituire pentru formula liofilizată; și

10 (c) opțional, cel puțin una sau mai multe peptide selectate din grupul constând din SEQ ID NO 1-10 și 12-640 și

(d) opțional, instrucțiuni pentru (i) utilizarea soluției sau (ii) reconstituirea și/sau utilizarea formulei liofilizate.

15 Trusa poate conține suplimentar și una sau mai multe din următoarele: (iii) soluție tampon, (iv) dizolvant, (v) filtru, (vi) ac sau (v) seringă. Recipientul este, preferabil, o sticlă, o fiolă, o seringă sau o eprubetă, și poate fi un recipient reutilizabil. Compusul farmacologic este, preferabil, liofilizat.

20 Trusele din prezentul brevet vor conține, preferabil, formula liofilizată care face obiectul prezentului brevet într-un recipient adecvat și instrucțiunile pentru reconstituirea și/sau utilizarea acesteia. Recipientele adecvate includ, de exemplu, sticle, fiole (de exemplu fiole dublu compartimentate), seringi (cum ar fi seringile dublu-compartimentate) și eprubete. Recipientul poate fi construit dintr-o varietate de materiale, de exemplu sticlă sau plastic. Preferabil, trusa și/sau recipientul conțin instrucțiuni privind (sau asociate cu) recipientul, care prezintă instrucțiunile de reconstituire și/sau administrare. De exemplu, eticheta poate indica dacă formula liofilizată trebuie reconstituită la o concentrație a peptidelor descrisă anterior. În plus eticheta

25 poate indica dacă formula este utilizabilă sau destinată pentru administrarea subcutanată. Recipientul care conține formula poate fi o fiolă pentru utilizări multiple, care permite administrarea repetată (de exemplu, 2-6 administrări) a formulei reconstituite. Trusa poate include în plus și un al doilea recipient care conține un dizolvant adecvat (de exemplu, soluție de bicarbonat de sodiu).

30 La amestecarea dizolvantului cu formula liofilizată, concentrația finală de peptide în formula reconstituită este preferabil de cel puțin 0,15 mg/mL/peptid (=75 ?g) și preferabil nu depășește 3 mg/mL/peptid (=1500 ?g). În plus trusa poate include și alte materiale necesare din punct de vedere comercial și al utilizării, inclusiv alte soluții tampon, alți dizolvanți, filtre, ace, seringi și pliante cu instrucțiuni de utilizare.

35 Trusele din prezentul brevet pot prezenta un singur recipient care conține formula compusului farmacologic conform cu prezentul brevet, cu sau fără alte componente (de exemplu alți compuși sau alte formule farmacologice ale acestor alți compuși) sau pot prezenta câte un recipient distinct pentru fiecare compus.

40 Preferabil, trusele din invenție includ o formă de condiționare care face obiectul brevetului ambalată pentru utilizarea în combinație cu coadministrarea cu un al doilea compus (cum ar fi adjuvanții (de exemplu GM-CSF, agent chimioterapeutic, produs natural, hormon sau antagonist, agent antiangiogenetic sau inhibitor de angiogeneză, agent inductor de apoptoză sau chelator) sau cu un compus farmacologic al acestora. Componentele trusei pot fi pre-amestecate sau fiecare componentă poate fi într-un recipient separat, distinct, înainte de administrarea către pacient. Componentele trusei se pot furniza în una sau mai multe soluții lichide, preferabil soluții apoase, și în mod ideal ca soluții apoase sterile. Componentele trusei pot fi furnizate de asemenea și în stare solidă, care se poate converti în stare lichidă prin adăugarea solvenților adecvați, care se vor furniza preferabil într-un recipient distinct.

50 Recipientul unei truse terapeutice poate fi fiolă, eprubetă, flacon, sticlă, seringă sau orice altă formă de depozitare a unui solid sau lichid. De obicei, dacă este vorba de mai mult de un singur component, trusa va include și o a doua fiolă sau un alt recipient, care permite dozarea separată. Trusa poate include și un alt recipient pentru un lichid farmacologic acceptabil. Preferabil, trusa terapeutică va include și un sistem (de exemplu unul sau mai multe ace, seringi, picurătoare pentru ochi, pipete etc.) care permit administrarea agenților care fac obiectul invenției și care intră în componența trusei.

55 Formula prezentă este una adecvată pentru administrarea peptidelor pe o cale de administrare acceptabilă, cum ar fi orală (enterală), nazală, oftalmică, subcutanată, intradermică, intramusculară, intravenoasă sau transdermică. Preferabil, administrarea va fi subcutanată și, cel mai preferabil, intradermică. Administrarea se poate face prin injectomat.

60

Deoarece peptidele din invenție au fost izolate din cancer ovarian, medicamentul din invenție este folosit, de preferință, pentru tratarea cancerului ovarian.

Prezența invenției va fi descrisă acum în următoarele exemple care arată concretizările preferate ale acesteia și cu referință la figurile însoțitoare, fără a fi, totuși, limitată la acestea.

FIGURI

Figurile 1A–1AE arată supraprezentarea unor diverse peptide în țesuturi normale (barele albe) și în cancerul ovarian (barele negre). Figura 1A) Simbol genă: CLSR2, Peptidă: VLVSDGVHSV (SEQ ID NO 6); Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 țesut adipos, 3 glande suprarenale, 6 artere, 5 măduve osoase, 7 creiere, 3 sâni, 1 nerv central, 13 colonuri, 1 duoden, 8 esofage, 2 vezici biliare, 5 inimi, 16 rinichi, 2 ganglioni limfatici, 21 fici, 46 plămâni, 1 metastază de ganglion limfatic, 4 probe de leucocite, 7 pancreasuri, 4 nervi periferici, 1 peritoneu, 3 glande hipofizare, 2 placent, 3 pleure, 3 prostate, 6 recturi, 7 glande salivare, 3 mușchi scheletici, 5 piei, 2 intestine subțiri, 4 spline, 7 stomacuri, 4 testicule, 3 timusuri, 4 glande tiroide, 7 trahei, 3 uretere, 6 vezici urinare, 2 utere, 2 vene, 3 ovare, 20 cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 1/6 cancer de glandă mamară, 1/2 carcinoame cu celule Merkel, 3/17 cancer esofagiene, 3/91 cancer pulmonare, 10/29 cancer cerebrale, 1/22 cancer renale și 1/15 cancer pulmonare microcelulare (nereprezentate). Figura 1B) Simbol genă: CCNA1, Peptidă: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO 1); Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 țesut adipos, 3 glande suprarenale, 6 artere, 5 măduve osoase, 7 creiere, 3 sâni, 1 nerv central, 13 colonuri, 1 duoden, 8 esofage, 2 vezici biliare, 5 inimi, 16 rinichi, 2 ganglioni limfatici, 21 fici, 46 plămâni, 1 metastază de ganglion limfatic, 4 probe de leucocite, 7 pancreasuri, 4 nervi periferici, 1 peritoneu, 3 glande hipofizare, 2 placent, 3 pleure, 3 prostate, 6 recturi, 7 glande salivare, 3 mușchi scheletici, 5 piei, 2 intestine subțiri, 4 spline, 7 stomacuri, 4 testicule, 3 timusuri, 4 glande tiroide, 7 trahei, 3 uretere, 6 vezici urinare, 2 utere, 2 vene, 3 ovare, 20 cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 1/2 AML, 1/28 cancer colorectal, 2/17 cancer esofagiene, 7/91 cancer pulmonare, 1/29 cancer cerebrale, 1/22 cancer renale și 2/15 cancer pulmonare microcelulare (nereprezentate). Figura 1C) Simbol genă: VTCN1, Peptidă: ALLPLSPYL (SEQ ID NO 427); Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 țesut adipos, 3 glande suprarenale, 6 artere, 5 măduve osoase, 7 creiere, 3 sâni, 1 nerv central, 13 colonuri, 1 duoden, 8 esofage, 2 vezici biliare, 5 inimi, 16 rinichi, 2 ganglioni limfatici, 21 fici, 46 plămâni, 1 metastază de ganglion limfatic, 4 probe de leucocite, 7 pancreasuri, 4 nervi periferici, 1 peritoneu, 3 glande hipofizare, 2 placent, 3 pleure, 3 prostate, 6 recturi, 7 glande salivare, 3 mușchi scheletici, 5 piei, 2 intestine subțiri, 4 spline, 7 stomacuri, 4 testicule, 3 timusuri, 4 glande tiroide, 7 trahei, 3 uretere, 6 vezici urinare, 2 utere, 2 vene, 3 ovare, 20 cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 4/43 cancer de prostată, 3/6 cancer de glandă mamară, 4/16 cancer hepatice, 1/17 cancer esofagiene, 4/19 pancreatice, 19/91 cancer pulmonare, 1/15 cancer pulmonare microcelulare, 1/4 cancer de vezică urinară și 3/4 cancer uterine (nereprezentate). Figura 1D) Simbol genă: AP1B1, Peptidă: FLDTLKDLI (SEQ ID NO 514); Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 linii celulare (1 limfocitară, 1 renală, 1 pancreatică, 2 PBMC-uri, K562-A2), 2 țesuturi (2 măduve osoase, 2 spline), 49 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 3 cancer de colon, 2 cancer esofagiene, 1 cancer de vezică biliară, 2 leucemii, 3 cancer hepatice, 21 cancer pulmonare, 7 cancer ovariene, 23 cancer rectale, 1 cancer de piele, 4 cancer de stomac, 1 cancer testicular, 1 cancer de vezică urinară). Panelul de țesuturi normale și liniile celulare și xenogrefele canceroase testate au fost aceleași ca în Figurile 1A–C și au constat din 1 țesut adipos, 3 glande suprarenale, 6 artere, 5 măduve osoase, 7 creiere, 3 sâni, 1 nerv central, 13 colonuri, 1 duoden, 8 esofage, 2 vezici biliare, 5 inimi, 16 rinichi, 2 ganglioni limfatici, 21 fici, 46 plămâni, 1 metastază de ganglion limfatic, 4 probe de leucocite, 7 pancreasuri, 4 nervi periferici, 1 peritoneu, 3 glande hipofizare, 2 placent, 3 pleure, 3 prostate, 6 recturi, 7 glande salivare, 3 mușchi scheletici, 5 piei, 2 intestine subțiri, 4 spline, 7 stomacuri, 4 testicule, 3 timusuri, 4 glande tiroide, 7 trahei, 3 uretere, 6 vezici urinare, 2 utere, 2 vene, 3 ovare, 20 cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 2/12 leucemii limfocitare cronice, 5/28 cancer colorectal, 2/16 cancer hepatice, 1/2 melanoame, 2/17 cancer esofagiene, 17/91 cancer pulmonare, 4/46 cancer stomacale, 4/15 cancer pulmonare microcelulare și 1/4 cancer de vezică urinară. Discrepanțele cu privire la lista tipurilor de tumori între Figura 1D și Tabelul 4 s-ar putea datora criteriilor de selecție mai stricte aplicate în Tabelul 4. (Pentru detalii, consultați Tabelul 4.) Figura 1E arată toate probele cu prezentare detectabilă a peptidei Y, indiferent de parametrul supraprezentării și de verificarea tehnică a calității probelor. Figura 1E) Simbol genă: CELSR2, Peptidă: VLVSDGVHSV (SEQ ID NO 6). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroid, 1 peritoneu,

6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 15/34 cancere cerebrale, 3/18 cancere de glandă mamară, 3/18 cancere esofagiene, 4/12 cancere de cap și gât, 1/23 cancere renale, 6/107 cancere pulmonare, 5/18 cancere de piele, 5/15 cancere de vezică urinară, 3/16 cancere uterine. Figura 1F) Simbol genă: SUCO, Peptidă: LLLDITPEI (SEQ ID NO: 143). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroide, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 2/34 cancere cerebrale, 4/18 cancere de glandă mamară, 2/18 cancere esofagiene, 1/12 cancere de cap și gât, 2/21 cancere hepatice, 6/107 cancere pulmonare, 2/18 cancere de piele, 1/45 cancere stomacale, 2/15 cancere de vezică urinară. Figura 1G) Simbol genă: PLAUR, Peptidă: RLWEEGEELEL (SEQ ID NO: 150). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroide, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 4/17 cancere de vezică biliară și de cale biliară, 1/18 cancere de glandă mamară, 1/29 cancere de colon, 2/18 cancere esofagiene, 1/12 cancere de cap și gât, 10/107 cancere pulmonare, 2/18 cancere de piele, 1/16 cancere uterine. Figura 1H) Simbol genă: HEATR2, Peptidă: SLNDEVPEV (SEQ ID NO: 157). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroide, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 1/17 cancere de cale biliară, 5/34 cancere de creier, 1/18 cancere de glandă mamară, 1/29 cancere de colon, 2/18 cancere esofagiene, 1/12 cancere de cap și gât, 2/23 cancere renale, 1/21 cancere hepatice, 4/107 cancere pulmonare, 2/20 cancere de ganglioni limfatici, 1/18 cancere de piele, 1/15 cancere de vezică urinară, 1/16 cancere uterine. Figura 1I) Simbol genă: VTCN1, Peptidă: ALLPLSPYL (SEQ ID NO: 427). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroide, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 7/17 cancere de vezică biliară și cale biliară, 9/18 cancere de glandă mamară, 2/18 cancere esofagiene, 1/12 cancere de cap și gât, 7/21 cancere hepatice, 22/107 cancere pulmonare, 4/19 cancere pancreatice, 4/87 cancere de prostată, 2/15 cancere de vezică urinară, 1/16 cancere uterine. Figura 1J) Simbol genă: DDX11, DDX12P, LOC642846, Peptidă: GLLRDEALAEV (SEQ ID NO: 444). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17 rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroide, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placent, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 spline, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 2/18 cancere de glandă mamară, 3/29 cancere de colon sau rect, 1/18 cancere de esofag, 1/12 cancere de cap și gât, 1/23 cancere renale, 2/17 cancere leucemice leucocitare, 9/107 cancere pulmonare, 6/20 cancere de ganglioni limfatici, 1/18 cancere de celule mieloid, 2/18 cancere de piele, 2/15 de cancere de vezică urinară, 1/16 cancere uterine. Figura 1K) Simbol genă: KDM1B, Peptidă: KLAEGLDIQL (SEQ ID NO: 449). Țesuturi de la stânga la dreapta: 6 țesuturi adipoase, 8 glande suprarenale, 24 celule sanguine, 15 vase sanguine, 10 măduve osoase, 13 creiere, 7 glande mamare, 9 esofage, 2 ochi, 3 vezici biliare, 16 inimi, 17

rinichi, 25 intestine groase, 24 fici, 49 plămâni, 7 ganglioni limfatici, 12 nervi, 3 ovare, 13 pancreasuri, 6 glande paratiroidice, 1 peritoneu, 6 glande pituitare, 7 placentă, 1 pleură, 4 prostate, 7 glande salivare, 9 mușchi scheletici, 11 piei, 9 intestine subțiri, 12 splină, 8 stomacuri, 5 testicule, 3 timusuri, 5 glande tiroide, 16 trahei, 7 uretere, 8 vezici urinare, 6 utere, 20 probe de cancer

5 ovarian. Peptida a fost detectată suplimentar pe 3/29 cancere de colon sau rect, 6/107 cancere pulmonare, 1/20 cancere de ganglioni limfatici. Figura 1L) Simbol genă: CCNA1, Peptidă: SLMEPPAVLLL (SEQ ID NO: 1). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 linie celulară canceroasă, 1 țesut normal (1 ganglion limfatic), 45 țesuturi canceroase (3 cancere de măduvă osoasă, 1 cancer cerebral, 1 cancer de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 1 cancer cap și gât, 1 cancer renal, 3

10 cancere leucemice leucocitare, 12 cancere pulmonare, 1 cancer celular mieloid, 11 cancere ovariene, 2 cancere de vezică urinară, 7 cancere uterine. Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1M) Simbol genă: CT45A5, LOC101060208, CT45A3, CT45A1, LOC101060211, CT45A6, CT45A4, LOC101060210, CT45A2, Peptidă: KIFEMLEGV (SEQ ID NO: 11). Țesuturi de la stânga la dreapta: 3 țesuturi normale (1 creier, 1 plămân, 1

15 ureter), 21 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 1 cancer esofagian, 1 cancer hepatic, 10 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere uterine). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1N) Simbol genă: FGFR1OP, Peptidă: KLDDLTQDLTV (SEQ ID NO: 32). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 linie celulară, 1 țesut normal (1 ficat), 29 țesuturi canceroase (2 cancere de cale biliară, 1 cancer esofagian, 2

20 cancere de cap și gât, 4 cancere hepatice, 4 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 8 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer rectal, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1O) Simbol genă: TSEN15, Peptidă: FLLEDDIHVS (SEQ ID NO: 38). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 cultură primară, 1 țesut normal (1 trahee), 28 țesuturi canceroase (2 cancere de glandă mamară, 1

25 cancer de cap și gât, 4 cancere leucemice leucocitare, 5 cancere pulmonare, 6 cancere de ganglioni limfatici, 1 cancer celular mieloid, 2 cancere ovariene, 1 cancer rectal, 3 cancere de piele, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1P) Simbol genă: ZNF527, ZNF829, ZNF383, ZNF850, ZNF583, Peptidă: SLLEQGKEPVMV (SEQ ID NO: 54). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 linie celulară, 18

30 țesuturi canceroase (2 cancere cerebrale, 1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de vezică biliară, 1 cancer leucemic leucocitar, 2 cancere hepatice, 7 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 2 cancere ovariene, 1 cancer de vezică urinară). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1Q) Simbol genă: CAMSAP1, Peptidă: TLAELQPPVQL (SEQ ID NO: 57). Țesuturi de la stânga la dreapta: 4 linii celulare și culturi primare, 32 țesuturi

35 canceroase (1 cancer de cale biliară, 1 cancer cerebral, 2 cancere esofagiene, 3 cancere de cap și gât, 2 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 9 cancere pulmonare, 4 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1R) Simbol genă: STK38L, Peptidă: ILVEADGAWVV (SEQ ID NO: 77). Țesuturi de la stânga la dreapta: 4

40 linii celulare, 19 țesuturi canceroase (1 cancer cerebral, 2 cancere de glandă mamară, 1 cancer de colon, 1 cancer leucemic leucocitar, 4 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer de piele, 1 cancer urinar, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1S) Simbol genă: PIGA, Peptidă: ALNPEIVSV (SEQ ID NO: 148). Țesuturi de la stânga la dreapta: 3 linii celulare, 20 țesuturi

45 canceroase (1 cancer esofagian, 2 cancer de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 5 cancere pulmonar, 3 cancere de ganglioni limfatici, 2 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 4 cancere de vezică urinară). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1T) Simbol genă: NPLOC4, Peptidă: YLNHLEPPV (SEQ ID NO: 166). Țesuturi de la stânga la dreapta: 2 linii celulare, 20 țesuturi canceroase (3 cancere cerebrale, 1 cancer de glandă mamară, 1

50 cancer esofagian, 3 cancere leucemice leucocitare, 2 cancere hepatice, 4 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 1 cancer de celule mioide, 3 cancere ovariene). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1U) Simbol genă: RNF213, Peptidă: YLMDINGKMWL (SEQ ID NO: 184). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 linie celulară, 19

55 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de vezică biliară, 1 cancer leucemic leucocitar, 6 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1V) Simbol genă: SKIL, Peptidă: KTINKVPTV (SEQ ID NO: 198). Țesuturi de la stânga la dreapta: 2 linii celulare și culturi primare, 1 țesut normal (1 plămân), 36 țesuturi canceroase (3

60 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere de colon, 1 cancer de cap și gât, 1 cancer hepatic, 14 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici 8 cancere ovariene, 1 cancer rectal, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același

ca în Figura 1E-K. Figura 1W) Simbol genă: SEC24C, Peptidă: FLFPNQYVDV (SEQ ID NO: 248). Țesuturi de la stânga la dreapta: 3 linii celulare și culturi primare, 1 țesut normal (1 splină), 24 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 9 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 2 cancere de piele, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1X) Simbol genă: PDIK1L, STK35, Peptidă: ALLENPKMEL (SEQ ID NO: 441). Țesuturi de la stânga la dreapta: 5 linii celulare și culturi primare, 1 țesut normal (1 glandă suprarenală), 26 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de colon, 1 cancer esofagian, 1 cancer de cap și gât, 2 cancere hepatice, 10 cancere pulmonare, 5 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer rectal, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1Y) Simbol genă: EMC10, Peptidă: SLVESHLSDQLTL (SEQ ID NO: 463). Țesuturi de la stânga la dreapta: 1 cultură primară, 32 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 2 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere de cap și gât, 3 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 8 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 2 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1Z) Simbol genă: ZYG11A, Peptidă: VLIANLEKL (SEQ ID NO: 466). Țesuturi de la stânga la dreapta: 5 linii celulare, 17 țesuturi canceroase (3 cancere de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 1 cancer de ficat, 2 cancere pulmonare, 5 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de vezică urinară). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1AA) Simbol genă: CEP192, Peptidă: SLFGNSGILENV (SEQ ID NO: 479). Țesuturi de la stânga la dreapta: 7 linii celulare 1 țesut normal (1 splină), 33 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de colon, 1 cancer esofagian, 1 cancer de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 3 cancere hepatice, 10 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 1 cancer mieloid, 7 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 3 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1AB) Simbol genă: CCNA1, Peptidă: SLSEIVPCL (SEQ ID NO: 512). Țesuturi de la stânga la dreapta: 9 țesuturi canceroase (1 cancer de cap și gât, 2 cancere pulmonare, 1 cancer celular mieloid, 3 cancere ovariene, 2 cancere uterine). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1AC) Simbol genă: GNB1, Peptidă: ALWDIETGQQTTT (SEQ ID NO: 560). Țesuturi de la stânga la dreapta: 5 linii celulare și culturi primare, 26 țesuturi canceroase (1 cancer cerebral, 1 cancer esofagian, 1 cancer esofagian și de stomac, 1 cancer de vezică biliară, 2 cancere de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 1 cancer hepatic, 5 cancere pulmonare, 6 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer de piele, 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1AD) Simbol genă: KLHL14, Peptidă: VMNDRLYAI (SEQ ID NO: 587), Țesuturi de la stânga la dreapta: 5 țesuturi normale (1 pancreas, 3 spline, 1 glandă tiroidă), 38 țesuturi canceroase (14 cancere leucemice leucocitare, 10 cancere de ganglioni limfatici, 9 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 4 cancere uterine). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K. Figura 1AE) Simbol genă: URB1, Peptidă: KLLNKIYEA (SEQ ID NO: 620), Țesuturi de la stânga la dreapta: 3 linii celulare și culturi primare, 2 țesuturi normale (1 plămân, 1 uter), 27 țesuturi canceroase (5 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 5 cancere pulmonare, 5 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 1 cancer de celule mieloid, 5 cancere ovariene, 3 cancere de prostată, 1 cancer rectal 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin). Panelul de țesuturi normale testat a fost același ca în Figura 1E-K.

Figurile 2A–2D arată exemple de profiluri de exprimare ale genelor-sursă, astfel cum sunt descrise, care sunt foarte supraexprimate sau exprimate exclusiv în cancer esofagian într-un panel de țesuturi normale (bare albe) și 20 probe de cancer ovarian (bare negre). Țesuturi de la stânga la dreapta: 7 artere, 1 creier, 1 inimă, 2 ficiți, 2 plămâni, 2 vene, 1 țesut adipos, 1 glandă suprarenală, 4 măduve osoase, 1 colon, 2 esofage, 2 vezici biliare, 1 rinichi, 6 ganglioni limfatici, 1 pancreas, 1 glandă hipofizară, 1 rect, 1 mușchi scheletic, 1 piele, 1 intestin subțire, 1 splină, 1 stomac, 1 timus, 1 glandă tiroidă, 5 trahei, 1 vezică urinară, 1 sân, 3 ovare, 3 placent, 1 prostată, 1 testicul, 1 uter. Figura 2A) CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1, Figura 2B) CLDN16; Figura 2C) ESR1; Figura 2D) IDO1.

Figurile de la 3 A la F arată exemple de date de imunogenitate: rezultate ale citometriei în flux după colorarea multimerică specifică peptidelor. Celulele T CD8⁺ au fost amorțate folosindu-se APC-uri artificiale acoperite cu mAb anti-CD28 și HLA-A*02 în complex cu peptida SEQ ID NO 662 (A, panoul din stanga), SEQ ID NO 663 (B, panoul din stanga), SEQ ID NO 11 (C, panoul din stanga), SEQ ID NO 198 (D, panoul din stanga), SEQ ID NO 587 (E, panoul din stanga) și, respectiv, SEQ ID NO 427 (F, panoul din stanga). După trei cicluri de stimulare, detectarea celulelor reactive la peptide s-a efectuat prin colorare multimerică 2D cu A*02/SEQ ID

NO 662 (A), A*02/SEQ ID NO 663 (B), A*02/SEQ ID NO 11 (C), A*02/SEQ ID NO 198 (D), A*02/SEQ ID NO 587 (E) sau A*02/SEQ ID NO 427 (F). Panourile din dreapta (A, B, C, D, E și F) arată colorarea de control a celulelor stimulate cu complexe A*02/peptidice irelevante. Celulele singlet viabile au fost selectate prin gating pentru limfocite CD8+. Porțile booleene au ajutat la
 5 excluderea evenimentelor fals pozitive detectate cu multimeri specifici pentru diferite peptide. Sunt indicate frecvențele celulelor multimer+ specifice între limfocitele CD8+.

EXAMPLE

EXEMPLUL 1

Identificarea și cuantificarea peptidelor asociate tumorii prezentate pe suprafața celulară

Probe de țesut

10 Țesuturile tumorale ale pacienților au fost obținute de la Asterand (Detroit, SUA și Royston, Herts, Regatul Unit); Spitalul Universitar Val d'Hebron (Barcelona); ProteoGenex Inc., (Culver City, CA, SUA); Centrul pentru Cancer Stanford (Stanford, CA, SUA); Spitalul Universitar din Tübingen. Țesuturile normale (sănătoase) au fost obținute de la Asterand (Detroit,
 15 SUA și Royston, Herts, Regatul Unit); Bio-Options Inc., CA, SUA; BioServe (Beltsville, MD, SUA); Capital BioScience Inc., Rockville, MD, SUA; Geneticist Inc., Glendale, CA, SUA; Spitalul Universitar din Geneva; Spitalul Universitar din Heidelberg; Spitalul Universitar din München; ProteoGenex Inc., Culver City, CA, SUA; Spitalul Universitar din Tübingen; Universitatea de Medicină Prefecturală din Kyoto (KPUM). Consimțămintele informate scrise ale
 20 pacienților a fost obținut înainte de intervențiile chirurgicale sau autopsii. Țesuturile au fost congelate rapid imediat după excizare și stocate până la izolarea TUMAP la -70°C sau temperaturi mai joase.

Izolarea peptidelor HLA din probe de țesut

25 Seturile de peptide HLA din probe de țesut înghețate prin șoc au fost obținute prin precipitare imună din țesuturi solide conform unui protocol ușor modificat (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) folosindu-se anticorpii HLA-A*02-specific BB7.2, anticorpii HLA-A, -B, -C-specific W6/32, sefaroză CNBr-activată, tratament cu acid și ultrafiltrare.

Analize prin spectrometrie de masă

30 Seturile de peptide HLA obținute au fost separate în funcție de hidrofobie prin cromatografie în fază inversă (sistem nanoAcquity UPLC, Waters), iar peptidele eluate au fost analizate în spectrometre de masă hibride LTQ-velos și cu fuziune (ThermoElectron) echipate cu o sursă ESI. Seturile de peptide au fost încărcate direct în coloana de analiză microcapilară cu siliciu
 35 infuzat (75 μm i.d. x 250 mm) prevăzută cu material în fază inversă C18, de 1,7 μm (Waters) cu aplicarea unui debit de 400 nl pe minut. Apoi, peptidele au fost separate cu ajutorul unui gradient binar de 180 minute în două trepte, de la 10% la 33% B la un debit de 300 nl pe minut. Gradientul a fost compus din solvent A (0,1% acid formic în apă) și solvent B (0,1% acid formic în acetonitril). Un capilar din sticlă aurită (PicoTip, New Objective) a fost utilizat pentru introducerea în sursa nanoESI. Spectrometrele de masă LTQ-Orbitrap au fost operate în modul dependent de
 40 date folosindu-se o strategie TOP5. Pe scurt, un ciclu de scanare a fost inițiat cu o scanare completă de mare precizie masică în Orbitrap (R = 30.000), urmată de scanări MS/MS tot în Orbitrap (R = 7500) pe cele mai abundente 5 ioni precursori cu excluderea dinamică a ionilor selectați anterior. Spectrul de masă tandem a fost interpretat de SEQUEST și alte controale manuale. Secvența peptidică identificată a fost asigurată prin compararea modelului de fragmentare a peptidei naturale generat cu modelul de fragmentare a peptidei sintetice de referință, cu secvență
 45 identică.

Cuantificarea LC-MS relativă fără etichete a fost efectuată prin numărarea ionilor, adică prin extracție și analiză a caracteristicilor LC-MS (Mueller et al., 2007). Metoda presupune că zona de semnal LC-MS a peptidei se corelează cu abundența sa în probă. Caracteristicile extrase au fost prelucrate APOI prin deconvoluția de stare a încărcării și alinierea timpului de retenție
 50 (Mueller et al., 2008; Sturm et al., 2008). În final, toate caracteristicile LC-MS au fost referențiate încrucișat cu rezultatele identificării secvenței pentru a combina datele cantitative ale diferitelor probe și țesuturi cu profilurile de prezentare ale peptidelor. Datele cantitative au fost normalizate pe două niveluri în funcție de tendința centrală pentru a ține cont de variațiile în cadrul replicilor tehnice și biologice. Astfel, fiecare peptidă identificată poate fi asociată cu date cantitative care
 55 permit cuantificarea relativă între probe și țesuturi. În plus, toate datele cantitative obținute pentru candidații peptidici au fost inspectate manual pentru a se asigura consecvența datelor și a se verifica acuratețea analizei automate. Pentru fiecare peptidă a fost calculat un profil de prezentare care arată prezentarea medie a probei, precum și variațiile replicilor. Profilurile juxtapun probe de cancer ovarian cu o referință de probe de țesut normal.

60 Profilurile de prezentare ale peptidelor exemplificate supraprezentate sunt prezentate în Figura 1. Scorurile de prezentare pentru exemple de peptide sunt prezentate în Tabelul 8.

- 5 Tabelul 8: Scoruri de prezentare. Tabelul prezintă peptide care sunt extrem de supraprezentate pe tumori în comparație cu un panel de țesuturi normale (+++), foarte supraprezentate pe tumori în comparație cu un panou de țesuturi normale (++) sau supraprezentate pe tumori în comparație cu un panel de țesuturi normale (+). Panelul de țesuturi normale a constat din: țesut adipos, glandă suprarenală, arteră, venă, măduvă osoasă, creier, nerv central și periferic, colon, rect, intestin subțire (inclusiv duoden), esofag, vezică biliară, inimă, rinichi, ficat, plămân, ganglion limfatic, leucocite mononucleare, pancreas, peritoneu, hipofiză, pleură, glandă salivară, mușchi scheletic, piele, splină, stomac, timus, glandă tiroidă, trahee, ureter, vezică urinară.

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
1	SLMEPPAVLLL	+++
2	SLLEADPFL	+++
3	SLASKLTTL	+++
4	GIMEHITKI	+++
5	HLTEVYPEL	+++
6	VLVSDGVHSV	+++
7	SLVGLLLYL	+++
8	FTLGNVVGMYL	+++
9	GAAKDLPGV	++
10	FLATFPLAAV	+++
11	KIFEMLEGV	+++
12	SLWPDPMEV	+++
13	YLMDESLNL	+++
14	AAYGGLNEKSFV	+++
15	VLLTFKIFL	+++
16	VLFQGGASL	++
17	GLLPGDRLVSV	+++
18	YLVAKLVEV	+++
20	RMIEYFIDV	+++
21	VLDELDMEL	+++
23	VLLDDIFAQL	+++
24	SLSDGLEEV	++
25	FLPDEPYIKV	+++
26	ALLELAEEL	+++
27	ILADIVISA	+
28	QLLDETSAIL	+++
29	KMLGIPISNILMV	++
30	LILDWVPYI	++
31	YLAPELFVNV	+++
32	KLDDLTQDLTV	+++
33	VLLSLLEKV	++
34	ILVEADSLWVV	+++
35	KINDTIYEV	+++
36	YVLEDLEVTV	+++
37	LLWDVVTGQSV	+++
38	FLLEDDIHVS	+++
39	SVAPNLPAV	+++
40	TLLVKVFSV	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
41	SLMPHIPGL	+++
42	VLLQKIVSA	+++
43	VLSSLEINI	+
44	ILDPISSGFL	+++
45	SLWQDIPDV	+++
46	ILTEENIHL	+++
47	ILLSVPLL	+++
48	ALAELYEDEV	+++
50	SLSELEALM	+++
51	LLPDLEFYV	+++
52	FLLAHGLGFL	+++
53	KMIETDILQKV	+++
54	SLLEQGKEPWMV	+++
55	SLLDLETSL	+++
56	KLYEGIPVLL	+++
57	TLAELQPPVQL	+++
58	FLDTLKDLI	++
59	IMEDIILTL	+++
60	SLTIDGIYYV	+++
61	FLQGYQLHL	+++
62	VLLDVSAGQLLM	+++
63	YLLPSGGSVTL	+++
64	YAAPGGLIGV	+
65	LKVNQGLESL	+++
67	TLLAEALVT	+++
68	SLMELPRGLFL	+++
69	FQLDPSSGVLVT	+++
70	GLLDYPVGV	+++
71	GILARIASV	+++
72	SLELDGINL	+++
73	NIFDLQIYV	+++
74	ALLDPEVLSIFV	+++
75	GLLEVMVNL	+++
76	ILIDSIYKV	+++
77	ILVEADGAWV	+++
78	SLFSSLEPQIQPV	+++
79	SLFIGEKAVLL	++
81	FLFSQLQYL	+++
82	FLSSVTYNL	+++
83	ILAPTVMMI	+++
84	VTFGEKLLGV	+++
86	NLIGKIENV	+
87	ALPEAPAPLLPHIT	+++
88	FLLVGDLMAV	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
89	YILPTETIYV	+++
90	TLLQIIETV	+++
91	IMQDFPAEFL	+++
92	YLIPFTGIVGL	+++
93	LLQAIKLYL	+++
94	YLIDIKTIAI	+++
96	YIFTDNPAAV	+++
97	SLINGSFLV	+++
98	LIIDQADIYL	+++
99	ALVSKGLATV	+++
100	YLLSTNAQL	+++
101	ILVGGGALATV	+++
102	YLFESGLVL	+++
103	TLAEEVVAL	+++
105	LLLEHSFEI	++
106	LLYDAVHIVSV	+++
107	FLQPVDDTQHL	+++
108	ALFPGVALLA	+++
109	IILSILEQA	+++
110	FLSQVDFEL	+++
111	YVWGFYPAEV	+++
112	FLITSNNQL	+++
113	GLLPTPLFGV	+++
114	SLVGEPILQNV	+++
116	YHIDEEVGF	+++
117	ILPDGEDFLAV	+++
118	KLIDNNINV	+++
119	FLYIGDIVSL	++
120	ALLGIPLTLV	+++
122	FLLAEDDIYL	+++
123	NLWDLTDASVV	+++
124	ALYETELADA	+++
125	VQIHQVAQV	+++
126	VLAYFLPEA	+
127	KIGDEPPKV	++
129	GLLDGGVDILL	++
130	FLWNGEDSALL	+++
131	FVPPVTVPFSL	+++
132	LLVEQPPLAGV	+++
134	YLQELIFSV	+++
135	ALSEVDFQL	+++
136	YLADPSNLFVV	+++
137	TLVLTLPV	+++
138	YQYPRAILSV	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
139	SVMEVNSGIYRV	+++
141	YLDFSNNRL	+++
142	FLFATPVFI	+++
143	LLLDITPEI	+++
144	YIMEPSIFNTL	++
145	FLATSGTLAGI	+++
146	SLATAGDGLIEL	+++
147	SLLEAVSFL	+
148	ALNPEIVSV	+++
149	NLLELFVQL	+++
150	RLWEEGEELEL	+++
151	KILQQLVTL	+++
152	ILFEDIFDV	+++
153	FLIANVLYL	+++
155	RVANLHFPSV	+
156	AISQGITLPSL	+++
157	SLNDEVPEV	+++
158	KLFDVDEDEGYI	+++
159	GLVGNPLPSV	+++
160	FLFDEEIEQI	++
161	ALLEGVNTV	+++
162	YQQAQVPSV	+++
163	ALDEMGDLLQL	+++
164	ALLPQPKNLTV	+++
165	SLLDEIRAV	+++
166	YLNHLEPPV	+++
167	KVLEVTEEFGV	++
168	KILDADIQL	+++
169	NLPEYLPFV	+++
170	RLQETLSAA	+++
171	LLLPLQILL	+++
172	VLYSYTIITV	+++
173	LLDSASAGLYL	+++
174	ALAQYLITA	++
175	YLFENISQL	+++
176	YLMEGSYNKFVL	+++
177	YLLPEEYTSTL	+++
178	ALTEIAFVV	+
179	KVLNELYTV	+++
180	FQIDPHSGLVTV	+++
181	LLWAGTAFQV	+++
182	MLLEAPGIFL	+++
183	FGLDLVTEL	++
184	YLMADINGKMWL	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
185	FLIDDKGYTL	+++
186	TLFFQQNAL	+
187	RQISIRGIVGV	+++
188	GLFPVTPEAV	+
189	ALQRKLPYV	+++
190	FLSSLTETI	+++
191	LLQEGQALEYV	+++
192	KMLDGASFTL	+++
193	QLLDADGFLNV	+++
194	ALPLFVITV	+++
196	YLYSVEIKL	+++
197	ALGPEGGRV	++
198	KTINKVPTV	+++
199	ALQDVPLSSV	+++
200	LLFGSVQEV	+++
201	RLVDYLEGI	+++
202	ALLDQQGSRWTL	+++
203	VLLEDAHSHTL	+++
204	KIAENVVEEV	+++
205	SLYPGTETMGL	+++
206	VLQEGKLQKLAQL	+++
208	KISPVTFVS	+++
209	KLIESKHEV	+++
210	LLNAVLTV	++
211	LLWPGAALL	+++
212	ALWDQDNLSV	+++
213	VTAAAYMDTVSL	++
215	QLINHLHAV	+++
216	NLWEDPYYL	+++
217	ALIHPVSTV	+++
218	SALEELVNV	+++
219	KLSDIGITV	+++
220	LLQKFVPEI	+++
221	ALYEEGLLL	+++
222	NLIENVQRL	++
223	ALLENIALYL	+++
224	TLIDAQWVL	+++
225	SLLKVLPAL	+++
226	MLYVVPIYL	+++
227	ALMNTLLYL	+++
228	AMQEYIAVV	+
229	RLPGPLGTV	++
230	ILVDWLVEV	+++
231	FLSPQQPPLLL	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
232	ALLEAQDVELYL	+++
233	VLSETLYEL	++
234	ALMEDTGRQML	+++
235	YLNDLHEVLL	+++
236	GLLEAKVSL	+++
237	ALLEASGTLLL	+++
238	YLISFQTHI	+++
239	AAFAGKLLSV	+++
240	ILLEQAFYL	+++
241	SLVEVNPAYSV	+++
242	AIAYLQGV	+++
243	LLNELPSV	++
244	SLFGGTEITI	+++
245	SMIDDLGV	+++
246	LLWEVVSQ	+++
247	VLLPNDLLEKV	+++
248	FLFPNQYVDV	+
249	LLDGFLVNV	+++
251	ALYTGFSILV	+++
252	LLIGTDVSL	+++
253	GLDAATATV	+++
254	TLLAFIMEL	+++
255	VLASYNLTV	+++
256	FLPPEHTIVYI	+++
257	SIFSAFLSV	+++
259	TLMRQLQQV	++
261	YVLEFLEEI	+
263	LLVSNLDFGV	+++
267	ALQDFLLSV	+++
271	LVYPLELYPA	++
274	SLLFSLFEA	+
275	YLVYILNEL	+
277	LLPPLESLATV	+
278	QLLDVVLT	+
279	ALWGGTQPLL	++
280	VLPDPEVLEAV	+
281	ILRESTEEL	+
282	LLADVVP	+
285	QLLHVGVTV	+
288	NLINEINGV	+++
289	VLLIEDLQV	+
292	LLWEAGSEA	+
296	FMEGAIIV	++
298	VMITKLVEV	++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
303	AILPQLFMV	+
307	ALPVSLPQI	+
308	SQYSGQLHEV	+
311	RLYTGMHTV	+
315	YLQDVVEQA	++
318	GLINTGVLSV	+
319	SLEPQIQPV	+
320	KMFEFVEPLL	+
321	GLFEDVTQPGILL	++
322	TLMTSLPAL	++
323	IQIGEETVITV	+
325	FIMPATVADATAV	+++
327	GLAPFTEGISFV	++
328	ALNDQVFEI	+
331	KVDTVWVNV	+
332	YLISELEAA	+
333	FLPDANSSV	++
334	TLTKVLVAL	+
338	SVLEDPVHAV	+
341	SQIALNEKLVNL	+
342	HIYDKVMTV	+
343	SLLEVNEESTV	+
345	VIWKALIDL	++
346	LLDSKVPSV	++
348	ILLDVKTRL	+++
351	SLIPNLRNV	+++
352	SLLELLHIYV	+
356	KLLGKLPEL	++
357	SMHDLVLQV	++
358	ALDEYTSEL	+
359	YLLPESVDL	+
360	ALDJGASLLHL	+
363	KVLDVSDLESV	++
368	ILLEEVSPDL	+
370	SLLQDLVSV	+
372	TMLLNIPLV	+++
373	SLLEDKGLAEV	+
375	SLTETIEGV	+++
379	IMEGTLTRV	+
382	ALQNYIKEA	+
384	ILFANPNIFV	+
385	SLLEQGLVEA	+
386	ILFRYPLTI	++
390	ALFMKQIYL	++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
394	LLAVIGGLVYL	+
395	ALALGGIAVV	++
396	ALLPDLPAL	++
397	YLFGERLLEC	+
398	KLLEEDGTIITL	+
399	YLFEPLYHV	+++
401	ILLDDTGLAYI	+
403	KLYDRILRV	++
404	AIDIJGRDPAV	+
406	SVQGEDLYLV	++
410	VLSDVIPJI	++
411	LLAHLSPDL	+
413	TLLEKVEGC	++
414	YVDDIFLRV	+
415	LLDKVYSSV	+
418	ALAELENIEV	+
419	GQYEGKVSSV	+
420	FMYDTPQEV	++
421	RLPETLPSL	++
423	GLDGPPPTV	+++
424	TLLDALYEI	+
425	FLYEKSSQV	+
427	ALLPLSPYL	+++
428	KLGHTDILVGV	++
429	GLVNDLARV	+
430	HLYSSIEHLLT	+
431	SLVNVVVKL	+
432	TLIEESAKV	+++
433	AMLNEPWAV	+++
434	KVSNSGITRV	+++
435	WLMPVIPAL	+++
436	HLAEVSAEV	+++
437	SMAPGLVIQAV	+++
438	KLLPLAGLYL	+++
439	YLLQEIYGI	+++
440	ALADGVTMQV	+++
441	ALLENPKMEL	+++
442	GLGGGGVVLGV	+++
443	GLWEIENNPTV	++
444	GLLRDEALAEV	+++
446	QLIPALAKV	+++
447	QLVPALAKV	+++
448	NLLETKLQL	++
450	FMIDASVHPTL	+++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
451	LLLLDTVTMQV	+++
454	KLPPPPQA	+++
455	SLLKEPQKVQL	+
456	LLIGHLERV	++
457	SLLPGNLVEKV	+++
458	SLIDKLYNI	+++
459	ALITEVVRL	+++
460	AMLEKNYKL	+++
461	VMFRTPLASV	+++
462	KLAKQPETV	+++
463	SLVESHLSDDLTL	+++
464	ALNDCIYSV	+++
465	QLCDLNAEL	+++
466	VLIANLEKL	+++
468	YLRVSGDGETV	+
470	MLQDSIHVV	+++
471	YLYNNMIKI	+++
472	KLLEVSDDPQV	++
473	AMATESILHFA	+++
474	YLDPALELGPRNV	+
475	LLNNEEALAI	+++
476	ALMERTGYSMV	+++
477	ALLPASGQIAL	+++
478	YLLHEKLN	+++
479	SLFGNSGILENV	+
480	ALLEDSCHYL	+
481	GLIEDYEALL	+++
482	SLAPAGIADA	+++
483	ALTDIVSQV	+
486	AVMESIQGV	++
487	LLINSVFHV	+
488	FLAEDPKVTL	+
489	KMWEELPEVV	+++
490	FLLQHVQEL	+++
491	GLNDRSDAV	+++
492	SLFDGFADGLGV	+++
494	ALQPEPIKV	+++
495	FIFSEKPVFV	+
496	FLVEKQPPQV	+++
497	GLLEKLTAI	+
498	KLWTGGLDNTV	+
499	KIFDIDEAEEGV	+++
500	SLMEDQVLQL	+
501	LLDPNVKSIFV	++

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
502	RLLAQVPGL	+++
503	SLNHFTHSV	+
504	GLSDGNPSL	+++
505	SLAPGDVVRQV	+++
506	KLLGKVETA	+++
507	KLIDDQDISISL	+
508	ILAQEQLVVG	+++
509	FLFDTKPLIV	+++
510	KLYSVVSQL	+++
511	FLDPYCSASV	+++
512	SLSEIVPCL	+++
513	SLWPSPEQL	+++
514	ILVDWLQV	+++
515	LLQELVFL	+++
516	AVGPASILKEV	+++
517	LLMPIEGLTL	+
518	KLNAEVACV	+++
519	GLLHLTLL	+++
520	LAVHPSGVAL	++
521	MLLTKLPTI	++
522	TLWYRSPEV	+++
523	YQIPRTFTL	+
525	VLLEAGEGLVTI	+
526	RLAEVGQYEQV	+
527	FLLEPGNLEV	+++
528	SVAEGRALMSV	+
529	LLADELITV	++
530	VMYADIGGMDI	+
531	YTLPIASSIRL	+
538	LLAHIIAL	++
539	ALFDAQAQV	++
540	ALIPETTTLT	++
541	SMLEPVPEL	+
543	GLLPTPITQQASL	+
545	LLADLLHNV	+
546	VMIAGKVAVV	+
550	FLYDEIEAEVNL	+
551	KLYESLLPFA	++
554	LLMPSSDLLL	++
557	KLYDDMIRL	+
558	GLLENIPRV	++
560	ALWDIETGQTTT	+
561	YLQLTQSEL	+++
563	WLLPYNGVTV	+

SEQ ID NO	Secvență	Prezentare a peptidei
564	TVTNAVVTV	++
565	ALQETPTSV	++
566	VIADGGIQNV	++
568	TLYDIAHTPGV	++
570	ALANQIPTV	+
574	YLLQEPPRTV	+
575	YLISQVEGHQV	+
576	ILLNNSGQIKL	++
579	NLMEMVAQL	++
586	KLKPGDLVGV	+
588	SLLPLSHLV	+
589	KLYPQLPAEI	+
590	SLIEKLWQT	+
591	SMAELDIKL	++
593	GLPRFGIEMV	+
595	VLLSIYPRV	+
597	KLLEGQVIQL	+
599	YLLNDASLISV	++
601	SAFPFPVTV	+
603	FLIEPEHVNTV	+
606	ALWETEVYI	++
610	LLAPTPYIIGV	+
613	RLLPPGAVVAV	++
618	VLFDSESIGIYV	+
619	ALQDRVPLA	+
625	VVLEGASLETV	+
626	LLMATILHL	++
627	KLLETLLQEI	+
629	HLLNESPML	++
630	LLSHVIVAL	+
631	FLDVFLPRV	+
632	YLIPDIDLKL	++
634	VVAEFVPLI	+
637	SIYGGFLLGV	++
638	KLIQESPTV	+
639	SLFQNCFEL	+
640	YLFSEALNAA	+

EXEMPLUL 2

Profilarea exprimării genelor care codifică peptidele descrise

- 5 Supraprezentarea sau prezentarea specifică a unei peptide pe celule tumorale în comparație cu celule normale este suficientă pentru utilitatea sa în imunoterapie, iar unele peptide sunt specifice tumorii în pofida proteinei-sursă care apare și în țesuturile normale. Totuși, profilarea exprimării ARNm adaugă un nivel suplimentar de siguranță în selectarea țintelor peptidice pentru imunoterapii. În special pentru opțiunile terapeutice cu riscuri mari de siguranță, cum ar fi TCR-

urile maturizate în funcție de afinitate, peptida-țintă ideală va fi derivată dintr-o proteină care este unică pentru tumoare și care nu se găsește pe țesuturi normale.

Surse de ARN și pregătirea acestora

5 Eșantioanele de țesut prelevate chirurgical au fost furnizate așa cum este indicat mai sus (a se vedea Exemplul 1) după obținerea consimțământului informat scris de la fiecare pacient. Probele de țesut tumoral au fost înghețate instantaneu imediat după intervenția chirurgicală și au fost ulterior omogenizate cu mojar și pistil sub azot lichid. ARN-ul total a fost preparat din aceste probe, utilizându-se reactiv TRI (Ambion, Darmstadt, Germania), urmat de o curățare cu RNeasy (QIAGEN, Hilden, Germania); ambele metode au fost executate conform protocolului

10 producătorului. ARN-ul total din țesuturi umane sănătoase pentru experimentele RNASeq a fost obținut de la: Asterand, Detroit, SUA și Royston, Herts, Regatul Unit; ProteoGenex Inc., Culver City, CA, SUA; Geneticist Inc., Glendale, CA, SUA; Institutul Național al Cancerului „Pascale”, Unitatea de Biologie Moleculară și Oncologie Virală (IRCCS), Napoli, Italia; Spitalul Universitar din

15 Heidelberg, Germania; BioCat GmbH, Heidelberg, Germania. Calitatea și cantitatea tuturor probelor de ARN au fost evaluate printr-un bioanalizor Agilent 2100 (Agilent, Waldbronn, Germania) cu trusă RNA 6000 Pico LabChip (Agilent).

Experimente RNAseq

20 Analiza exprimării genice a probelor de ARN tumoral și de țesut normal a fost realizată prin secvențiere de generație următoare (RNAseq) de către CeGaT (Tübingen, Germania). Pe scurt, bibliotecile de secvențiere sunt pregătite utilizându-se kitul de reactivi Illumina HiSeq v4 conform protocolului furnizorului (Illumina Inc., San Diego, CA, SUA), care include fragmentarea ARN-ului, conversia ADNc-ului și adăugarea de adaptoare de secvențiere. Bibliotecile obținute

25 din mai multe probe sunt amestecate echimolar și secvențiate pe secvențiatorul Illumina HiSeq 2500 conform instrucțiunilor producătorului, generându-se citiri de capete singulare de 50 bp. Citirile procesate sunt cartografiate genomul uman (GRCh38) utilizându-se software-ul STAR. Datele de exprimare sunt furnizate la nivel de transcripție sub formă de RPKM (citiri cartografiate

30 Reads Per Kilobase per Million generate de software-ul Cufflinks) și la nivel de exon (citiri totale generate de software-ul Bedtools), pe baza adnotărilor bazei de date de secvențe ensembl (Ensembl77). Citirile la nivel de exon sunt normalizate pentru lungimea exonului și dimensiunea alinierii pentru a se obține valori RPKM. Exemplele de profiluri de exprimare ale genelor-sursă descrise care sunt puternic supraexprimate sau exprimate exclusiv în cancerul ovarian sunt prezentate în Figurile 2A–2D. Scorurile de exprimare pentru alte exemple de gene sunt prezentate în Tabelul 9.

35 Tabelul 9: Scoruri de exprimare. Tabelul enumeră peptide din gene care sunt extrem de supraexprimate pe tumori în comparație cu un panel de țesuturi normale (+++), foarte supraexprimate pe tumori în comparație cu un panou de țesuturi normale (++) sau supraexprimate pe tumori în comparație cu un panel de țesuturi normale (+). Valoarea de referință pentru acest scor a fost calculată din măsurători ale următoarelor țesuturi normale: țesut adipos, glandă suprarenală, arteră, măduvă osoasă, creier, colon, esofag, vezică biliară, inimă, rinichi, ficat,

40 plămân, ganglion limfatic, pancreas, hipofiză, rect, mușchi scheletic, piele, intestin subțire, splină, stomac, timus, glanda tiroidă, trahee, vezică urinară, venă.

SEQ NO	ID	Nume genă	Secvență	Genă Exprimare
1		CCNA1	SLMEPPAVLLL	+++
2		CCNA1	SLLEADPFL	+++
3		MUC16	SLASKLTTL	+++
4		MUC16	GIMEHITKI	+++
5		MUC16	HLTEVYPEL	+++
11		CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1	KIFEMLEGV	+++
15		GPR64	VLLTFKIFL	+++
21		IFI30	VLDELDMEL	+
25		CLDN16	FLPDEPYIKV	+++
41		TDRD9	SLMPHIPGL	+
42		TDRD9	VLLQKIVSA	+

SEQ NO	ID	Nume genă	Secvență	Genă Exprimare
45		ARHGEF19	SLWQDIPDV	++
67		MUC20	TLLAEALVTV	+
69		FAT2	FQLDPSSGVLTV	+++
72		VWDE	SLLELDGINL	+++
81		NUP205	FLFSQLQYL	+
101		GPD2	ILVGGGALATV	+
102		GAS2L3	YLFSEGLVL	++
113		BPIFB3	GLLPTPLFGV	+++
114		BPIFB3	SLVGEPILQNV	+++
115		AQP5	AIAGAGILYGV	++
116		IDO1	YHIDEEVGF	+++
118		ITGB8	KLIDNNINV	++
126		MCM2	VLAYFLPEA	+
171		KLK7	LLLPLQILL	+++
173		KIF15	LLDSASAGLYL	+++
181		KIAA1324	LLWAGTAFQV	+
183		RNF213	FGLDLVTEL	++
184		RNF213	YLMADINGKMWL	++
193		CLSPN	QLLDADGFLNV	+++
194		SLC28A3	ALPLFVITV	++
195		MROH6	GLFADLLPRL	+
197		SOX17	ALGPEGGRV	++
210		UNG	LLLNAVLTV	+
215		BHLHE41	QLINHLHAV	++
230		CCNA2, CCNA1, CCNB3	ILVDWLVEV	+++
233		TIMELESS	VLSETLYEL	++
235		CCNE1	YLNDLHEVLL	++
239		RSAD2	AAFAGKLLSV	+
244		PKHD1L1	SLFGGTEITI	+++
258		NCAPD2	ELAERVPAI	++
259		C20orf96	TLMRQLQQV	+
266		ESR1	KITDTLIHL	+++
310		GGT6	FLVDTPLARA	+
311		SGPP2	RLYTGMHTV	+
317		FAT2	SLAALVVHV	++
327		APOL2	GLAPFTEGISFV	++
335		IGHG1, IGHG4, IGHG3, IGHG2	YSLSSVVTV	+++
339		HDGF	GLWEIENNPTVKA	+
342		VWA2	HIYDKVMTV	++
350		LAMA5	ALLDVTHSELTV	++
371		RNF213	FLQAHLHTA	++
372		RNF213	TMLLNIPLV	++
387		ALMS1	ALFQATAEV	+

SEQ NO	ID	Nume genă	Secvență	Genă Exprimare
393		EPPK1	GLLDTQTSQVLTA	++
395		ARID5B	ALALGGIAVV	+
408		KLHL14	VLDDSIYLV	+++
409		KLHL14	LLDAMNYHL	+++
421		SCNN1A	RLPETLPSL	+++
423		TNFAIP2	GLDGPPPTV	++
426		NCAPD2	RLADKSVLV	+
427		VTCN1	ALLPLSPYL	+++
432		ABCC4	TLIEESAKV	+
442		BPIFB4	GLLGGGGVLGV	++
443		HDGF, HDGFL1	GLWEIENNPTV	+
446		EYA4, EYA1, EYA2	QLIPALAKV	+++
456		NUP205	LLIGHLERV	+
465		KIFC1	QLCDLNAEL	++
466		ZYG11A	VLIANLEKL	++
467		MX2	FLAKDFNFL	++
484		KIF15	SLIEKVTQL	+++
494		SORL1	ALQPEPIKV	++
495		SORL1	FIFSEKPVFV	+
509		CANX	FLFDTKPLIV	+
512		CCNA1	SLSEIVPCL	+++
519		NFE2L3	GLLHLTLLL	+++
523		GAB2	YQIPRTFTL	+++
551		NCAPD3	KLYESLLPFA	+
579		CHD7	NLMEVAQL	++
580		ASUN	LLMENAERV	+
587		KLHL14	VMNDRLYAI	+++
588		RNF213	SLLPLSHLV	+
595		TAP1	VLLSIYPRV	++
602		ERMP1	YLLEQIKLIEV	++
609		HELZ2	ALWKQLLEL	+
614		UBE2L6	LLLPDQPPYHL	++
616		TRIP13	VLIDEVESL	++
629		NUP205	HLLNESPML	+
631		PRKDC	FLDVFLPRV	+
632		SMARCC1	YLIPIDIDLKL	+

EXEMPLUL 3

Imunogenitatea in vitro pentru peptide prezentate MHC de clasă I

- 5 Pentru a obține informații cu privire la imunogenitatea TUMAP-urilor descrise, inventatorii au efectuat investigații utilizând un test in vitro de amorsare a celulelor T pe baza stimulărilor repetate de celule T CD8+ cu celule care prezintă un antigen artificial (aAPC) încărcate cu complexe de peptide/MHC și anticorp anti-CD28. Astfel inventatorii au putut arăta imunogenitatea pentru 22 TUMAP-uri restricționate de HLA-A*0201 descrise până în prezent, demonstrând că aceste peptide sunt epitopi ai celulelor T împotriva cărora există celule T precursorare CD8+ la oameni (Tabelul 10).

- 10 Stimularea in vitro a celulelor T CD8+

Pentru a efectua stimulări in vitro de către celule prezentatoare de antigen artificiale încărcate cu complex peptidă-MHC (pMHC) și anticorp anti-CD28, inventatorii au izolat mai întâi celule T CD8+ din produse de leucafereză HLA-A*02 proaspete prin selectare pozitivă utilizând microgranule CD8 (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Germania) de la donatori sănătoși, obținute de la University Clinics Mannheim, Germania, după consimțământ informat.

PBMC-urile și limfocitele CD8+ izolate au fost incubate până la utilizare în mediu de celule T (TCM) constând din RPMI-Glutamax (Invitrogen, Karlsruhe, Germania) suplimentat cu ser AB uman inactivat la căldură 10% (PAN-Biotech, Aidenbach, 100 U/ml penicilină/100 µg/ml streptomycină (Cambrex, Köln, Germania), 1 mM piruvat de sodiu (CC Pro, Oberdorla, Germania), 20 µg/ml gentamicină (Cambrex). În această etapă s-au adăugat, de asemenea, la TCM 2,5 ng/ml IL-7 (PromoCell, Heidelberg, Germania) și 10 U/ml IL-2 (Novartis Pharma, Nurnberg, Germania).

Generarea granulelor acoperite cu pMHC/anti-CD28, stimularea celulelor T și citirea au fost realizate într-un sistem in vitro înalt definit utilizându-se 4 molecule diferite de pMHC pentru fiecare condiție de stimulare și 8 molecule diferite de pMHC pentru fiecare condiție de citire.

Anticorpul purificat costimulator 9.3 anti-uman IG2a CD28 de cobai (Jung et al., 1987) a fost biotinitat chimic folosind sulfo-N-hidroxisuccinimicobiotină în condițiile recomandate de producător (Perbio, Bonn, Germania). Granulele utilizate au fost de particule de polistiren de 5,6 µm acoperite cu streptavidină (Bangs Laboratories, Illinois, SUA).

pMHC-ul utilizat pentru stimularea controalelor pozitiv și negativ a fost A*0201/MLA-001 (peptidă ELAGIGILTV (SEQ ID NO 664) din Melan-A/MART-1) modificat și, respectiv, A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI din DDX5, SEQ ID NO 665).

800.000 de granule/200 µl au fost acoperite în plăci cu 96 de godeuri în prezența a 4x12,5 ng de biotină-pMHC diferite, au fost spălate și apoi s-au adăugat 600 ng de biotină anti-CD28 într-un volum de 200 µl. Stimulările au fost inițiate în plăci de 96 de godeuri prin co-incubare cu 1x10⁶ celule T CD8+ cu 2x10⁵ perle tapetate spălate în 200 µl TCM suplimentat cu 5 ng/ml IL-12 (PromoCell) pentru 3 zile la 37°C. Jumătate din mediu a fost apoi schimbat cu TCM proaspete suplimentate cu 80 U/ml IL-2, iar incubarea a fost continuată timp de 4 zile la 37°C. Acest ciclu de stimulare s-a efectuat în total de trei ori. Pentru citirea multimerului pMHC folosindu-se 8 molecule pMHC diferite per condiție, a fost utilizată o abordare de codificare combinatorică bidimensională, așa cum a fost descris anterior (Andersen et al., 2012), cu modificări minore care cuprind cuplarea la 5 fluorocromi diferiți. În final, s-au efectuat analize multimerice prin colorarea celulelor cu colorant aproape IR viu/mort (Invitrogen, Karlsruhe, Germania), clonă de anticorp CD1-FITC SK1 (BD, Heidelberg, Germania) și multimeri fluorescenți pMHC. Pentru analiză a fost utilizat un citometru BD LSRII SORP echipat cu lasere și filtre adecvate. Celulele specifice peptidei au fost calculate ca procentaje din totalul celulelor CD8+. Evaluarea analizei multimerice a fost efectuată utilizându-se software-ul FlowJo (Tree Star, Oregon, SUA). Amorsarea in vitro a limfocitelor multimer+ CD8+ specifice a fost detectată prin comparație cu stimulări de control negative. Imunogenitatea pentru un antigen dat a fost detectată dacă cel puțin un godeu evaluabil stimulat in vitro al unui donor sănătos a fost găsit conținând o anumită linie de celule T CD8+ după stimulare in vitro (adică acest godeu conține cel puțin 1% de multimer+ specific între celulele T CD8+ și procentajul celulelor tetramer+ este de cel puțin 10 ori mediana stimulărilor negative).

Imunogenitatea in vitro pentru peptide de cancer ovarian

Pentru peptidele HLA de clasă I testate, imunogenitatea in vitro se poate demonstra prin generarea de linii de celule T specifice peptidelor. Exemple de rezultate ale citometriei de flux după colorarea cu multimer TUMAP-specific pentru două peptide descrise sunt prezentate în Figura 3 împreună cu controalele negative corespunzătoare. Rezultatele pentru șase peptide descrise sunt rezumate în Tabelul 10A și Tabelul 10B.

Tabelul 10A: Imunogenitatea in vitro a peptidelor HLA de clasă I descrie rezultatele exemplificative ale experimentelor de imunogenitate in vitro efectuate de către solicitant pentru peptidele descrise. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 % = +++; >= 70 % = ++++

SEQ ID NO	Secvență	godeuri	donatori
283	ALYIGDGYVIHLA	+	+++
648	LLWGNAIFL	++	+++
652	TLWYRAPEV	+++	++++
659	ILFPDIARA	+	+++
662	KIQEILTQV	+	+++

663	KIQEMQHFL	+	+++
-----	-----------	---	-----

- 5 Tabelul 10B: Imunogenitatea in vitro a peptidelor HLA de clasă I suplimentare descrise. Rezultatele exemplificative ale experimentelor de imunogenitate in vitro efectuate de către solicitant pentru peptidele restricționate HLA-A*02 descrise. Sunt indicate rezultatele experimentelor de imunogenitate in vitro. Procentajele de godeuri și donatori pozitivi (printre evaluabili) sunt rezumate după cum este indicat; <20% = +; 20% - 49% = ++; 50% - 69% = +++; >= 70% = ++++

SEQ ID NO	Secvență	Godeuri pozitive [%]
2	SLLEADPFL	"+"
3	SLASKLTTL	"+"
5	HLTEVYPEL	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++"
8	FTLGNNVGMYL	"+"
11	KIFEMLEGV	"+"
17	GLLPGDRLVSV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++"
36	YVLEDLEVTV	"+"
38	FLLEDDIHVS	"+"
40	TLLVKVFSV	"++"
48	ALAELEYDEV	"+"
49	YLPVAFEEV	"++"
56	KLYEGIPVLL	"+"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++"
79	SLFIGEKAVLL	"+"
108	ALFPGVALLLA	"++"
113	GLLPTPLFGV	"+"
118	KLIDNNINV	"+"
141	YLDFSNNRL	"+"
143	LLLDITPEI	"+"
150	RLWEEGEELEL	"+"
152	ILFEDIFDV	"++"
157	SLNDEVPEV	"+++"
166	YLNHLEPPV	"++++"
191	LLQEGQALEYV	"+++"
198	KTINKVPTV	"++"
199	ALQDVPLSSV	"+"

SEQ ID NO	Secvență	Godeuri pozitive [%]
215	QLINHLHAV	"++"
242	AIAYILQGV	"+++"
247	VLLPNDLLEKV	"+"
319	SLEPQIQPV	"+"
384	ILFANPNIFV	"+"
395	ALALGGIAVV	"+++"
443	GLWEIENNPTV	"+"
446	QLIPALAKV	"++"
454	KLPPPPQA	"++"
460	AMLEKKNYKL	"+"
463	SLVESHLSDQLTL	"++"
489	KMWEELPEVV	"+"
499	KIFDIDEAEEGV	"+"
511	FLDPYCSASV	"+"
518	KLNAEVACV	"++"
603	FLIEPEHVNTV	"+"

EXEMPLUL 4

Sinteza peptidelor

5 Toate peptidele au fost sintetizate utilizandu-se sinteza standard și bine stabilită de peptide în fază solidă utilizându-se strategia Fmoc. Identitatea și puritatea fiecărei peptide individuale au fost determinate prin spectrometrie de masă și RP-HPLC analitic. Peptidele au fost obținute sub formă de liofilizați de culoare albă până la albă (sare de trifluoroacetat) cu purități >50%. Toate TUMAP-urile se administrează preferabil ca săruri de trifluoroacetat sau de acetat, fiind posibile și alte săruri.

EXEMPLUL 5

10 Teste de legare la MHC

15 Peptidele candidate pentru terapii bazate pe celule T, așa cum sunt descrise, au fost testate în continuare în privința capacității lor de legare la MHC (afinitate). Complexii peptidă-MHC individuali au fost produse prin schimb UV-ligand, unde o peptidă sensibilă la UV este scindată la iradiere UV și schimbată cu peptida de interes, așa cum a fost analizată. Doar candidații peptidici care se pot lega și stabiliza în mod eficient moleculele de MHC receptive la peptide împiedică disocierea complexelor MHC. Pentru a determina randamentul reacției de schimb, a fost efectuat un ELISA bazat pe detectarea lanțului ușor ($\beta 2m$) al complexelor MHC stabilizați. Testul a fost efectuat așa cum este descris cu caracter general în Rodenko et al. (Rodenko et al., 2006).

20 Plăci de 96 de godeuri MAXISorp (NUNC) au fost acoperite peste noapte cu 2 μ g/ml streptavidină în PBS la temperatura camerei, au fost spălate de 4 ori și au fost blocate pentru 1 oră la 37°C în 2% BSA care conținea tamponul de blocare. Monomerii HLA-A*02:01/MLA-001 reasamblați au servit ca standarde, acoperind domeniul 15-500 ng/ml. Monomerii peptidă-MHC ai reacției de schimb UV au fost diluați de 100 de ori în tampon de blocare. Probele au fost incubate timp de 1 oră la 37°C, au fost spălate de patru ori, au fost incubate cu 2 μ g/ml anti- $\beta 2m$ HRP conjugat timp de 1 oră la 37°C, au fost spălate din nou și au fost detectat cu soluția TMB stopată cu NH_2SO_4 . Absorbția a fost măsurată la 450 nm. Peptidele candidate care prezintă un randament de schimb mare (preferabil mai mare de 50%, cele mai preferabil mai mare de 75 %) sunt, în general, preferate pentru o generare și producție de anticorpi sau fragmente ale acestora și/sau receptori de celule T sau fragmente ale acestora, deoarece arată suficientă aviditate la molecule de MHC și împiedică disocierea complexelor MHC.

30

Tabelul 11: Scoruri de legare MHC clasă I. Legarea peptidelor restricționate HLA de clasă I la HLA-A*02:01 fost clasificată prin randamentul schimbului peptidic: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
1	SLMEPPAVLLL	"+++"
2	SLLEADPFL	"+++"
3	SLASKLTTL	"++++"
4	GIMEHITKI	"++++"
5	HLTEVYPEL	"+++"
6	VLVSDGVHSV	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++++"
8	FTLGNVVGMYL	"++++"
9	GAAKDLPGV	"++"
10	FLATFPLAAV	"++++"
11	KIFEMLEGV	"+++"
12	SLWPDPMEV	"+++"
13	YLMDESLNL	"+++"
14	AAYGGLNEKSFV	"+++"
15	VLLTFKIFL	"++"
16	VLFGQQASL	"+++"
17	GLLPGDRLVSV	"+++"
18	YLVAKLVEV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++++"
20	RMIEYFIDV	"+++"
21	VLDELDMEL	"++"
22	IMEENPGIFAV	"+++"
23	VLLDDIFAQL	"+++"
24	SLSDGLEEV	"++"
25	FLPDEPYIKV	"+++"
26	ALLELAEEL	"+++"
27	ILADIVISA	"+++"
28	QLLDETSAIL	"+++"
29	KMLGIPISILMV	"+++"
30	LILDWVPYI	"+++"
31	YLAPELFVNV	"++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
32	KLDDLTQDLTV	"++"
33	VLLSLLEKV	"++"
34	ILVEADSLWVV	"+++"
35	KINDTIYEV	"+++"
36	YVLEDLEVTV	"++"
38	FLLEDDIHVS	"+++"
39	SVAPNLPVAV	"+++"
40	TLLVKVFSV	"+++"
41	SLMPHIPGL	"+++"
42	VLLQKIVSA	"+++"
43	VLSSLEINI	"++"
44	ILDPISSGFL	"++"
45	SLWQDIPDV	"+++"
46	ILTEENIHL	"+++"
47	ILLSVPLLVV	"++"
48	ALAELYEDEV	"+++"
49	YLPVAFEEV	"+++"
50	SLSELEALM	"+++"
51	LLPDLEFYV	"++++"
52	FLLAHGLGFL	"++++"
53	KMIETDILQKV	"++++"
54	SLLEQGKEPWMV	"+++"
55	SLLDLETSL	"++++"
56	KLYEGIPVLL	"++++"
57	TLAELQPPVQL	"+++"
58	FLDTLKDLI	"+++"
59	IMEDIILT	"+++"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++++"
62	VLLDVSAGQLLM	"++++"
63	YLLPSGGSVTL	"++"
64	YAAPGGLIGV	"++"
66	FLDENIGGVAV	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
67	TLLAEALVTV	"+++"
68	SLMELPRGLFL	"++++"
69	FQLDPSSGVLVTV	"+++"
70	GLLDYPVGV	"+++"
71	GILARIASV	"+++"
72	SLLELDGINL	"+++"
73	NIFDLQIYV	"+++"
74	ALLDPEVLSIFV	"+++"
75	GLLEVMMVNL	"+++"
76	ILIDSIYKV	"+++"
77	ILVEADGAWVV	"++++"
78	SLFSSLEPQIQPV	"+++"
79	SLFIGEKAVLL	"+++"
80	FLYDNLVESL	"++"
81	FLFSQLQYL	"++"
82	FLSSVTYNL	"+++"
83	ILAPTVMMI	"+++"
84	VTFGEKLLGV	"++"
85	KMSELRVTL	"+++"
86	NLIGKIENV	"+++"
87	ALPEAPAPLLPHIT	"++"
88	FLLVGDLMAV	"+++"
89	YLPTETIYV	"++++"
90	TLLQIETV	"+++"
91	IMQDFPAEIFL	"++++"
92	YLIPFTGIVGL	"++"
93	LLQAIKLYL	"++"
94	YLIDIKTIAI	"++"
95	SVIPQIQKV	"+++"
96	YIFTDNPAAV	"+++"
97	SLINGSFLV	"+++"
98	LIIDQADIYL	"+++"
99	ALVSKGLATV	"++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
100	YLLSTNAQL	"++++"
101	ILVGGGALATV	"+++"
102	YLFSEGLVL	"+++"
103	TLAEEVVAL	"+++"
104	STMEQNFL	"++++"
106	LLYDAVHIVSV	"+++"
107	FLQPVDQTQHL	"+++"
108	ALFPGVALLA	"++++"
109	IILSILEQA	"++++"
110	FLSQVDFEL	"+++"
111	YVWGFYPAEV	"+++"
113	GLLPTPLFGV	"+++"
114	SLVGEPILQNV	"++"
115	AIAGAGILYGV	"++"
116	YHIDEEVGF	"+"
117	ILPDGEDFLAV	"++++"
118	KLIDNNINV	"+++"
119	FLYIGDIVSL	"++++"
120	ALLGIPLTLV	"+++"
121	GVVDPRAISVL	"++"
122	FLLAEDDIYL	"+++"
123	NLWDLTDASVV	"+++"
124	ALYETELADA	"++"
125	VQIHQVAQV	"+++"
126	VLAYFLPEA	"++++"
127	KIGDEPPKV	"++"
128	YLFDDPLSAV	"++"
129	GLLDGGVDILL	"+++"
130	FLWNGEDSALL	"+++"
131	FVPPVTVFPSL	"++"
132	LLVEQPPLAGV	"+++"
133	KVLSNIHTV	"++"
134	YLQELIFSV	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
135	ALSEVDFQL	"+++"
136	YLADPSNLFVV	"+++"
137	TLVLTLPV	"++++"
138	YQYPRAILSV	"+++"
139	SVMEVNSGIYRV	"+++"
140	YMDAPKAAL	"++"
141	YLDFSNNRL	"++"
142	FLFATPVFI	"++++"
143	LLLDITPEI	"++++"
144	YIMEPSIFNTL	"++++"
145	FLATSGTLGI	"++"
146	SLATAGDGLIEL	"++"
147	SLLEAVSFL	"++++"
148	ALNPEIVSV	"++"
149	NLLELFVQL	"++++"
150	RLWEEGEELEL	"++++"
151	KILQQLVTL	"++++"
152	ILFEDIFDV	"++++"
153	FLIANVLYL	"+"
154	ALDDGTPAL	"++"
155	RVANLHFPSV	"++++"
157	SLNDEVPEV	"++"
158	KLFDVDEGGYI	"++++"
159	GLVGNPLPSV	"++++"
160	FLFDEEIEQI	"++++"
161	ALLEGVNTV	"++++"
162	YQQAQVPSV	"++++"
163	ALDEMGDLLQL	"++++"
164	ALLPQPKNLTV	"++++"
165	SLLDEIRAV	"++++"
166	YLNHLEPPV	"++++"
167	KVLEVTEEFV	"++++"
168	KILDADIQL	"++++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
169	NLPEYLPFV	"+++"
170	RLQETLSAA	"+++"
171	LLLPLQILL	"+++"
172	VLYSYTIITV	"++"
173	LLDSASAGLYL	"+++"
174	ALAQYLITA	"+++"
175	YLFENISQL	"+++"
176	YLMEGSYNKVFL	"++"
177	YLLPEEYTSTL	"++++"
178	ALTEIAFVV	"++++"
179	KVLNELYTV	"+++"
180	FQIDPHSGLVTV	"++"
181	LLWAGTAFQV	"+++"
182	MLLEAPGIFL	"+++"
183	FGLDLVTEL	"+++"
184	YLMADINGKMWL	"+++"
185	FLIDDKGYTL	"++"
186	TLFFQQNAL	"++"
187	RQISIRGIVGV	"+++"
188	GLFPVTPEAV	"+++"
189	ALQRKLPYV	"+++"
190	FLSSLTETI	"+++"
191	LLQEGQALEYV	"++"
192	KMLDGASFTL	"+++"
193	QLLDADGFLNV	"+++"
194	ALPLFVITV	"+++"
195	GLFADLLPRL	"+++"
196	YLYSVEIKL	"++++"
197	ALGPEGGRV	"++"
198	KTINKVPTV	"+++"
199	ALQDVPLSSV	"+++"
200	LLFGSVQEV	"+++"
201	RLVDYLEGI	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
202	ALLDQQGSRWTL	"+++"
204	KIAENVEEV	"++"
205	SLYPGTETMGL	"+++"
206	VLQEGKLQKLAQL	"+++"
207	GLTSTNAEV	"++"
208	KISPVTFVS	"+++"
209	KLIESKHEV	"++"
210	LLNAVLTV	"++"
211	LLWPGAALL	"++"
212	ALWDQDNLSV	"++"
214	FLLDLDPLL	"+++"
215	QLINHLHAV	"+++"
216	NLWEDPYL	"+++"
217	ALIHPVSTV	"++"
218	SALEELVNV	"++"
219	KLSDIGITV	"+++"
220	LLQKFVPEI	"++"
221	ALYEEGLL	"++"
222	NLIENVQRL	"++"
223	ALLENIALYL	"+++"
224	TLIDAQWVL	"+++"
225	SLLKVLPAL	"+++"
226	MLYVVPYIL	"++"
227	ALMNTLLYL	"++"
228	AMQEYIAVV	"++"
229	RLPGPLGTV	"++"
230	ILVDWLVEV	"+"
231	FLSPQQPPLL	"++"
232	ALLEAQDVELYL	"++"
233	VLSETLYEL	"++"
234	ALMEDTGRQML	"++"
235	YLNDLHEVLL	"++++"
236	GLLEAKVSL	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
237	ALLEASGTLLL	"++++"
238	YLISFQTHI	"+++"
239	AAFAGKLLSV	"+++"
240	ILLEQAFYL	"+++"
241	SLVEVNPAYSV	"+++"
242	AIAYILQGV	"++"
243	LLLNELPSV	"+++"
244	SLFGGTEITI	"+++"
245	SMIDDLLGV	"+++"
246	LLWEVVSQL	"+++"
247	VLLPNDLLEKV	"+++"
248	FLFPNQYVDV	"+++"
249	LLDGFLVNV	"+++"
250	ALSEEGLLVYL	"+++"
251	ALYTGFSILV	"++"
252	LLIGTDVSL	"+++"
253	GLDAATATV	"++"
254	TLLAFIMEL	"+++"
255	VLASYNLTV	"+++"
256	FLPPEHTIVYI	"+++"
257	SIFSAFLSV	"+++"
258	ELAERVPAI	"++"
261	YVLEFLEEI	"++"
262	LLWGDLIWL	"+++"
263	LLVSNLDFGV	"+++"
264	SLQEQLHSV	"+++"
265	LLFGGTKTV	"++"
266	KITDTLIHL	"+++"
267	ALQDFLLSV	"+++"
269	RVLEV GALQAV	"++"
270	LLLDEEGTFSL	"++"
271	LVYPLELYPA	"+++"
272	ALGNTVPAV	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
273	NLFQSVREV	"++"
274	SLLFSLFEA	"++"
275	YLVYILNEL	"++"
276	ALFTFSPLTV	"+++"
277	LLPPLESLATV	"++"
278	QLLDVVLTI	"++"
279	ALWGGTQPLL	"++"
280	VLPDPEVLEAV	"+++"
281	ILRESTEEL	"+++"
282	LLADVVPPTT	"+++"
283	ALYIGDGYVIHLA	"+++"
284	ILLSQTTGV	"+++"
285	QLLHVGVTV	"+++"
286	YLFPGIPEL	"+++"
287	FLNEFFLNV	"+++"
288	NLINEINGV	"+++"
289	VLLEIEDLQV	"++++"
295	VLDRESPNV	"+++"
296	FMEGAIYV	"+++"
297	VLADIELAQA	"+++"
298	VMITKLVEV	"+++"
299	YLLETSGNL	"+++"
300	ALLGQTFSL	"+++"
301	FLVEDLVDSL	"+++"
302	ALLQEGEVYSA	"+++"
303	AILPQLFMV	"++++"
304	MTLGQIYYL	"+++"
305	SIANFSEFYV	"++++"
306	ALVNVQIPL	"+++"
307	ALPVSLPQI	"+++"
308	SQYSGQLHEV	"+++"
309	GLFDGVPTTA	"+++"
310	FLVDTPLARA	"++++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
311	RLYTGMHTV	"+++"
312	IISDLTIAL	"+++"
313	VLFDDELLMV	"+++"
314	ALIAEGIALV	"+++"
315	YLQDVVEQA	"+++"
316	ILLERLWYV	"+++"
317	SLAALVVHV	"+++"
318	GLINTGVLSV	"++"
319	SLEPQIQPV	"++"
320	KMFEFVEPLL	"++++"
321	GLFEDVTQPGILL	"++++"
322	TLMTSLPAL	"+++"
324	FLYDEIEAEV	"+++"
325	FIMPATVADATAV	"+++"
326	FLPEALDFV	"+++"
327	GLAPFTEGISFV	"+++"
328	ALNDQVFEI	"+++"
329	FLVTLNNVEV	"++++"
330	QLALKVEGV	"+++"
331	KVDTVWVNV	"+++"
332	YLISELEAA	"+++"
333	FLPDANSSV	"++"
334	TLTKVLVAL	"+++"
335	YSLSSVTV	"+++"
336	ILLTAIVQV	"+++"
337	HLLSELEAAPYL	"++++"
339	GLWEIENNPTVKA	"++++"
340	ALLSMTFPL	"++++"
341	SQIALNEKLVNL	"+++"
342	HIYDKVMTV	"+++"
343	SLLEVNEESTV	"+++"
344	YLQDQHLLLTV	"+++"
345	VIWKALIHL	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
346	LLDSKVPSV	"+++"
347	SLFKHDPAAWEA	"++++"
348	ILLDVKTRL	"++++"
349	SLTEYLQNV	"++++"
350	ALLDVTHSELTV	"+++"
351	SLIPNLRNV	"+++"
352	SLLELLHIYV	"+++"
353	YLFEMDSSL	"++"
354	LILEGVDTV	"++"
355	SIQQSIERLLV	"++"
356	KLLGKLPEL	"+++"
357	SMHDLVLQV	"+++"
358	ALDEYTSEL	"++++"
359	YLLPESVDL	"+++"
361	ALYELEGTTV	"+++"
362	TLYGLSVLL	"+++"
363	KVLDVSDLESV	"++"
364	LLQNEQFEL	"+++"
365	YVIDQGETDVYV	"+++"
366	RLLDMGETDLML	"+++"
367	SLQNHNHQL	"+++"
369	GLFPEHLIDV	"+++"
370	SLLQDLVSV	"+++"
371	FLQAHLHTA	"++++"
372	TMLLNIPLV	"++"
373	SLLEDKGLAEV	"++"
374	FLLQQHLISA	"++"
375	SLTETIEGV	"++"
376	AMFESSQNVLL	"++"
377	FLLDSSASV	"++"
378	ALGYFVPYV	"++++"
379	IMEGTLTRV	"++"
380	TLIEDEIATI	"++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
381	FIDEAYVEV	"++"
382	ALQNYIKEA	"++"
383	ALLELENSVTL	"+++"
384	ILFANPNIFV	"+++"
385	SLLEQGLVEA	"++"
386	ILFRYPLTI	"+++"
387	ALFQATAEV	"++++"
388	SLTIDGIRYV	"+++"
389	LLADVTHLL	"++"
390	ALFMKQIYL	"+++"
391	YVYPQRLNFV	"+++"
392	ALLHPQGFEV	"++"
393	GLLDTQTSQVLTA	"++"
394	LLAVIGGLVYL	"+++"
395	ALALGGIAVV	"++++"
396	ALLPDLPAL	"+++"
397	YLFGERLLEC	"+++"
398	KLLEEDGTITL	"++"
399	YLFEPYHV	"+++"
400	SLLTEQDLWTV	"++"
401	ILLDDTGLAYI	"+++"
402	VLFSGALLGL	"++"
403	KLYDRILRV	"++"
405	ALYDVFLEV	"++"
407	YLMDLINFL	"+++"
408	VLDDSIYLV	"++"
409	LLDAMNYHL	"++"
412	YLDDLNEGVYI	"++"
426	RLADKSVLV	"+++"
427	ALLPLSPYL	"+++"
428	KLGHTDILVGV	"++"
429	GLVNDLARV	"++"
430	HLYSSIEHLTT	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
431	SLVNVVPKL	"++"
432	TLIEESAKV	"++"
433	AMLNEPWAV	"+++"
434	KVSNSGITRV	"++"
436	HLAEVSAEV	"+++"
437	SMAPGLVIQAV	"+++"
438	KLLPLAGLYL	"++++"
439	YLLQEIYGI	"+++"
440	ALADGVTMQV	"++"
441	ALLENPKMEL	"+++"
442	GLLGGGGVLGV	"+++"
443	GLWEIENNPTV	"+++"
444	GLLRDEALAEV	"+++"
446	QLIPALAKV	"+++"
447	QLVPALAKV	"++"
448	NLLETKLQL	"+++"
449	KLAEGLDIQL	"+++"
450	FMIDASVHPTL	"+++"
451	LLLLDTVTMQV	"++"
452	ILLEHGADPNL	"+++"
453	KLLEATSAV	"++"
454	KLPPPPPPQA	"+++"
455	SLLKEPQKVQL	"++"
456	LLIGHLERV	"+++"
457	SLLPGNLVEKV	"+++"
458	SLIDKLYNI	"++"
459	ALITEVVRL	"++"
460	AMLEKNYKL	"++++"
461	VMFRTPLASV	"++"
462	KLAKQPETV	"+++"
463	SLVESHLSQQLTL	"+++"
464	ALNDCIYSV	"+++"
465	QLCDLNAEL	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
466	VLIANLEKL	"++++"
467	FLAKDFNFL	"+++"
468	YLRVGDGETV	"+++"
469	YLASDEITTV	"+++"
471	YLYNNMIKI	"+++"
472	KLLEVSDDPQV	"+++"
473	AMATESILHFA	"+++"
474	YLDPALELGPRNV	"+++"
475	LLLNEEALAI	"+++"
476	ALMERTGYSMV	"+++"
477	ALLPASGQIAL	"+++"
478	YLLHEKLN	"+++"
479	SLFGNSGILENV	"+++"
480	ALLEDCHYL	"+++"
481	GLIEDYEAL	"+++"
484	SLIEKVTQL	"+++"
485	NVPDSFNEV	"+++"
486	AVMESIQGV	"+++"
487	LLINSVFHV	"+++"
488	FLAEDPKVTL	"+++"
489	KMWEELPEVV	"+++"
490	FLLQHVQEL	"+++"
491	GLNDRSDAV	"++"
492	SLFDGFADGLGV	"+++"
493	GLLGEKTQDLIGV	"+++"
494	ALQPEPIKV	"++"
495	FIFSEKPVFV	"+++"
496	FLVEKQPPQV	"+++"
497	GLLEKLTAI	"+++"
498	KLWTGGLDNTV	"+++"
499	KIFDIDEAEEGV	"++"
500	SLMEDQVLQL	"+++"
501	LLDPNVKSIFV	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
502	RLLAQVPGL	"+++"
503	SLNHFTHSV	"+++"
504	GLSDGNPSL	"++"
505	SLAPGDVVRQV	"++"
506	KLLGKVETA	"+++"
507	KLIDDQDISISL	"+++"
508	ILAQEQLVVG	"+++"
509	FLFDTKPLIV	"+++"
510	KLYSVVSQL	"++"
511	FLDPYCSASV	"++"
512	SLSEIVPCL	"+++"
513	SLWPSPEQL	"++"
514	ILVDWLQV	"+++"
515	LLQELVLFL	"+++"
516	AVGPASILKEV	"++"
517	LLMPIEGLTL	"+++"
518	KLNAEVACV	"+++"
519	GLLHLTLL	"+++"
520	LAVHPSGVAL	"+"
521	MLLTKLPTI	"+++"
522	TLWYRSPEV	"++"
523	YQIPRTFTL	"++"
524	ALIENLTHQI	"++"
525	VLLEAGEGLVTI	"+++"
526	RLAEVGQYEQV	"++"
527	FLLEPGNLEV	"++++"
528	SVAEGRALMSV	"+++"
529	LLADELITV	"+++"
530	VMYADIGGMDI	"+++"
531	YTLPIASSIRL	"+++"
537	TLAPGEVLRV	"+++"
538	LLLAHIAL	"++"
539	ALFDAQAQV	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
541	SMLEPVPEL	"+++"
542	RVWDISTVSSV	"+++"
543	GLLPTPITQQASL	"+++"
544	LLWDVPAPSL	"+++"
545	LLADLLHNV	"+++"
546	VMIAGKVAVV	"+++"
547	TLDITPHTV	"+++"
548	ALWENPESGEL	"++"
549	AMLENASDIKL	"+++"
550	FLYDEIEAEVNL	"+++"
551	KLYESLLPFA	"+++"
552	GLLDLPFRVGV	"++++"
553	SLLNQDLHWSL	"++++"
554	LLMPSEDLLL	"+++"
555	YVLEGLKSV	"+++"
556	FLTDLEDLTL	"+++"
557	KLYDDMIRL	"+++"
558	GLLENIPRV	"+++"
559	VTVPPGPSL	"++"
560	ALWDIETGQQTTT	"+++"
561	YLQLTQSEL	"+++"
562	YLEELPEKCLKL	"+++"
563	WLLPYNGVTV	"+++"
564	TVTNAVVTV	"+++"
565	ALQETPTSV	"++"
566	VIADGGIQNV	"++"
567	SLLPLDDIVRV	"+++"
568	TLYDIAHTPGV	"++++"
569	KLVDRTWTL	"+++"
570	ALANQIPTV	"++"
571	LLLTTIPQI	"+++"
572	ALADLIEKELSV	"+++"
573	ILVANAIVG	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
574	YLLQEPPRTV	"++"
575	YLISQVEGHQV	"+++"
576	ILLNNSGQIKL	"++++"
577	VMFEDGVLMRL	"+++"
578	FLDPGGPMMKL	"+++"
579	NLMEMVAQL	"++"
580	LLMENAERV	"++"
582	TLCDVILMV	"+++"
583	ILANDGVLLAA	"+++"
584	ALAEVAAMENV	"+++"
585	ALWDLAADKQTL	"++++"
586	KLKPGDLVGV	"+++"
587	VMNDRLYAI	"+++"
588	SLLPLSHLV	"+++"
589	KLYPQLPAEI	"+++"
590	SLIEKLWQT	"++"
591	SMAELDIKL	"+++"
592	RLLJAAENFL	"+++"
593	GLPRFGIEMV	"+++"
594	IMLKGDNITL	"+++"
595	VLLSIYPRV	"+++"
596	ALLDQTKTLAESAL	"+++"
597	KLLEGQVIQL	"+++"
598	FLFPHSVLV	"+++"
599	YLLNDASLISV	"+++"
600	ALAAPDIVPAL	"+++"
601	SAFPFPVTV	"+++"
602	YLLEQIKLIEV	"++++"
603	FLIEPEHVNTV	"++"
604	SILDRDDIFV	"+++"
605	KLYEAVPQL	"+++"
606	ALWETEVYI	"+++"
607	RLYSGISGLEL	"+++"

SEQ ID	Secvență	Schimb de peptide
608	SLLSVSHAL	"+++"
609	ALWKQLLEL	"+++"
610	LLAPTPYIIGV	"+++"
611	YLLDDGTLVV	"++++"
612	YLYNEGLSV	"+++"
613	RLLPPGAVVAV	"+++"
614	LLLPDQPPYHL	"+++"
615	VLPPDTPDA	"++"
616	VLIDEVESL	"+++"
617	ALMYESEKVG	"+++"
618	VLFDSESIGIYV	"+++"
619	ALQDRVPLA	"+++"
620	KLLNKIYEA	"++++"
621	VLMDRLPSLL	"++++"
622	RLLGEEVVRVLQA	"+++"
623	YLVEDIQHI	"+++"
635	SLDSTLHAV	"+++"

EXEMPLUL 6

Cuantificarea absolută a peptidelor asociate tumorii prezentate pe suprafața celulară

- 5 Generarea de lianți, cum ar fi anticorpi și/sau TCR-uri, este un proces laborios, care poate fi realizat numai pentru o serie de ținte selectate. În cazul peptidelor asociate tumorii și specifice tumorii, criteriile de selecție includ, dar nu sunt limitate la exclusivitatea prezentării și la densitatea peptidei prezentate pe suprafața celulei. În plus față de izolarea și cuantificarea relativă a peptidelor așa cum este descris în EXEMPLUL 1, inventatorii au analizat copii absolute de peptide per celulă așa cum este descris în cererea de brevetare PCT/EP2015/79873. Cuantificarea copiilor
- 10 de TUMAP-uri per celulă în probe tumorale solide necesită cuantificarea absolută a TUMAP-urilor izolate, a eficacității izolării TUMAP-urilor și a numărului de celule din proba de țesut analizată. Pașii experimentali sunt descriși mai jos.

Cuantificarea peptidelor prin nanoLC-MS/MS

- 15 Pentru o cuantificare precisă a peptidelor prin spectrometrie de masă, a fost generată o curbă de calibrare pentru fiecare peptidă utilizându-se metoda standard internă. Standardul intern este o variantă marcată cu dublu izotop a fiecărei peptide, adică, în sinteza TUMAP-urilor, au fost incluși doi aminoacizi marcați cu izotopi. Aceasta diferă de peptida asociată tumorii doar prin masa sa, însă nu prezintă nicio diferență privind alte proprietăți fizico-chimice (Anderson et al., 2012). Standardul intern a fost îmbogățit la fiecare probă pentru MS și toate semnalele MS au fost
- 20 normalizate la semnalul MS al standardului intern pentru a se nivela variațiile tehnice potențiale dintre experimentele cu MS.

- Curbele de calibrare au fost preparate în cel puțin trei matrice diferite, adică peptida HLA eluează din probe naturale similare cu probele pentru MS de rutină și fiecare preparat a fost măsurat în faze de MS dublate. Pentru evaluare, semnalele SM au fost normalizate la semnalul standardului intern și o curbă de calibrare a fost calculată prin regresie logistică.
- 25

Pentru cuantificarea peptidelor asociate tumorii din probe de țesut, probele respective au fost, de asemenea, îmbogățite cu standardul intern; semnalele MS au fost normalizate la standardul intern și cuantificate utilizându-se curba de calibrare peptidică.

Eficacitatea izolării peptidelor/MHC-urilor

In ceea ce privește orice proces de purificare a proteinelor, izolarea proteinelor din probele de țesut este asociată cu o anumită pierdere a proteinei de interes. Pentru a determina eficiența izolării TUMAP-urilor, complexe peptidice/MHC au fost generate pentru toate TUMAP-urile selectate pentru cuantificare absolută. Pentru a putea discrimina complexe peptidice/MHC naturale de cele îmbogățite, s-au utilizat versiuni de TUMAP-uri marcate cu un singur izotop, adică în sinteza TUMAP-urilor a fost inclus un aminoacid marcat izotop. Aceste complexe au fost îmbogățite în lizate de țesut proaspăt preparate, adică în cel mai timpuriu punct posibil al procedurii de izolare a TUMAP-urilor, și apoi au fost capturate precum complexe peptidice/MHC naturale în următoarea purificare de afinitate. Prin urmare, măsurarea recuperării TUMAP-urilor marcate cu un singur izotop permite concluzii cu privire la eficiența izolării TUMAP-urilor naturale individuale.

Eficiența izolării a fost analizată pe un număr redus de probe și a fost comparabilă între aceste probe de țesut. În schimb, eficiența izolării diferă între peptidele individuale. Acest lucru sugerează că eficiența izolării, deși este determinată doar la un număr limitat de probe de țesut, poate fi extrapolată la orice alt preparat tisular. Cu toate acestea, este necesar să se analizeze fiecare TUMAP individual, deoarece eficiența izolării nu poate fi extrapolată de la o peptidă la altele.

Determinarea numărului de celule în țesut solid, înghețat

Pentru a determina numărul de celule din probele de țesut supuse cuantificării peptidice absolute, inventatorii au aplicat analiza conținutului de ADN. Această metodă este aplicabilă unei mari varietăți de probe de origine diferită și, cel mai important, probelor congelate (Alcoser et al., 2011; Forsey și Chaudhuri, 2009; Silva et al., 2013). În timpul protocolului de izolare peptidică, o probă de țesut este prelucrat la un lizat omogen, din care se prelevează o parte alicotă mică de lizat. Partea alicotă este împărțită în trei părți, din care se izolează ADN-ul (QiaAmp DNA Mini Kit, Qiagen, Hilden, Germania). Conținutul total de ADN de la fiecare izolare de ADN este cuantificat utilizându-se un test de cuantificare a ADN-ului bazat pe fluorescență (Qubit dsDNA HS Assay Kit, Life Technologies, Darmstadt, Germania) în cel puțin două replicări.

Pentru a calcula numărul de celule, a fost generată o curbă ADN standard din părțile alicote de celulele sanguine sănătoase singulare, cu un interval de numere de celule definit. Curba standard este utilizată pentru a calcula conținutul total de celule din conținutul total de ADN de la fiecare izolare de ADN. Numărul mediu total de celule din proba de țesut utilizată pentru izolarea peptidelor este extrapolat luându-se în considerare volumul cunoscut al părților alicote de lizat și volumul total de lizat.

Copii de peptide per celulă

Cu datele din experimentele menționate mai sus, inventatorii au calculat numărul de copii de TUMAP-uri per celulă prin împărțirea cantității totale de peptide la numărul total de celule din probă, urmată de împărțirea la eficiența izolării. Numerele de copii celulare pentru peptidele selectate sunt arătate în Tabelul 12

Tabelul 12: Numere absolute de copii. Tabelul prezintă rezultatele cuantificării peptidice absolute la probe tumorale de NSCLC. Numărul median de copii per celulă este indicat pentru fiecare peptidă: <100 = +; >=100 = ++; >=1.000 = +++; >=10.000 = +++. Este indicat numărul de probe în care sunt disponibile date de MS evaluabile de înaltă calitate.

SEQ ID	Secvență	Categorie de număr de copii	Număr de probe cuantificabile
11	KIFEMLEGV	++	32
198	KTINKVPTV	++	14
408	VLDDSIYLV	++	17
427	ALLPLSPYL	+++	13
587	VMNDRLYAI	++	18

Listă de referință

Nature 511 (2014): 543-550

Abba, M. C. et al., Mol.Cancer Res 5 (2007): 881-890

Abdelmalak, C. A. et al., Clin Lab 60 (2014): 55-61

50 Abele, R. et al., Essays Biochem. 50 (2011): 249-264

Abetamann, V. et al., Clin Cancer Res 2 (1996): 1607-1618

Abuhusain, H. J. et al., J Biol Chem 288 (2013): 37355-37364

- Adam, A. P. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 5664-5672
- Addou-Klouche, L. et al., *Mol.Cancer* 9 (2010): 213
- Adelaide, J. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 11565-11575
- Adelman, C. A. et al., *Nature* 502 (2013): 381-384
- 5 Adhikary, S. et al., *Cell* 123 (2005): 409-421
- Agarwal, A. K. et al., *J Lipid Res* 51 (2010): 2143-2152
- Agarwal, N. et al., *Oncogene* 32 (2013): 462-470
- Agesen, T. H. et al., *Gut* 61 (2012): 1560-1567
- Ahangari, F. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 173
- 10 Ahsan, S. et al., *Acta Neuropathol.Commun.* 2 (2014): 59
- Aissani, B. et al., *Genes Immun.* 15 (2014): 424-429
- Aissani, B. et al., *Fertil.Steril.* 103 (2015): 528-534
- Ajiro, M. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 673-681
- Ajiro, M. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 1085-1093
- 15 Akao, Y. et al., *Cancer Res* 55 (1995): 3444-3449
- Akino, K. et al., *Cancer Sci.* 98 (2007): 88-95
- Akisawa, Y. et al., *Virchows Arch.* 442 (2003): 66-70
- Al-haidari, A. A. et al., *Int.J Colorectal Dis.* 28 (2013): 1479-1487
- Albulescu, R., *Biomark.Med.* 7 (2013): 203
- 20 Alimirah, F. et al., *Mol.Cancer Res* 5 (2007): 251-259
- Allen, T. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 1294-1301
- Allera-Moreau, C. et al., *Oncogenesis.* 1 (2012): e30
- Allison, J. P. et al., *Science* 270 (1995): 932-933
- Alpizar-Alpizar, W. et al., *Int.J Cancer* 131 (2012): E329-E336
- 25 Alvarez, J. V. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 30-44
- Aly, R. M. et al., *Blood Cells Mol.Dis.* 53 (2014): 185-188
- Amini, S. et al., *Anat.Cell Biol* 47 (2014): 1-11
- Amos, C. I. et al., *Hum.Mol.Genet.* 20 (2011): 5012-5023
- An, C. H. et al., *Pathol.Oncol Res* 21 (2015): 181-185
- 30 Anchi, T. et al., *Oncol Lett.* 3 (2012): 264-268
- Andersen, C. L. et al., *Br.J Cancer* 100 (2009): 511-523
- Andersen, J. B. et al., *Br.J Cancer* 94 (2006): 1465-1471
- Andersen, J. N. et al., *Sci.Transl.Med.* 2 (2010): 43ra55
- Andersen, R. S. et al., *Nat.Protoc.* 7 (2012): 891-902
- 35 Anderson, K. S. et al., *J Proteome.Res* 10 (2011): 85-96
- Andrade, V. C. et al., *Exp.Hematol.* 37 (2009): 446-449
- Andrew, A. S. et al., *Hum.Genet.* 125 (2009): 527-539
- Angele, S. et al., *Br.J Cancer* 91 (2004): 783-787
- Ansari, D. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015): 369-380
- 40 Antony-Debre, I. et al., *Cancer Cell* 27 (2015): 609-611
- Appay, V. et al., *Eur.J Immunol.* 36 (2006): 1805-1814
- Arai, A. et al., *Cancer Res* 71 (2011): 4598-4607
- Arai, E. et al., *Int.J Cancer* 135 (2014): 1330-1342
- Arbabian, A. et al., *FEBS J* 280 (2013): 5408-5418
- 45 Arbitrio, M. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 77 (2016): 205-209
- Argani, P. et al., *Clin Cancer Res* 7 (2001): 3862-3868
- Arlt, A. et al., *Oncogene* 28 (2009): 3983-3996
- Arsenic, R. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 784
- Asahara, S. et al., *J Transl.Med.* 11 (2013): 291
- 50 Asmarinah, A. et al., *Int.J Oncol* 45 (2014): 1489-1496
- Asou, N. et al., *Blood* 109 (2007): 4023-4027
- Aviles, Velastegui J. et al., *Minerva Chir* 46 (1991): 533-537
- Ayala, F. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 80 (2003): 145-154
- Aylon, Y. et al., *Mol.Oncol* 5 (2011): 315-323
- 55 Azimi, A. et al., *Br.J Cancer* 110 (2014): 2489-2495
- Azzimonti, B. et al., *Histopathology* 45 (2004): 560-572
- Babron, M. C. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 1523-1527
- Bachmann, S. B. et al., *Mol Cancer* 13 (2014): 125
- Bacsi, K. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 317
- 60 Bagheri, F. et al., *Mol.Biol Rep.* 41 (2014): 7387-7394
- Balakrishnan, A. et al., *Hum.Mutat.* 30 (2009): 1167-1174

- Baldini, E. et al., *Andrologia* 42 (2010): 260-267
- Balgkouranidou, I. et al., *Clin Chem Lab Med.* 51 (2013): 1505-1510
- Ball, A. R., Jr. et al., *Mol.Cell Biol* 22 (2002): 5769-5781
- 5 Banat, G. A. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0139073
- Banchereau, J. et al., *Cell* 106 (2001): 271-274
- Band, A. M. et al., *J Mammary.Gland.Biol Neoplasia.* 16 (2011): 109-115
- Bandoh, N. et al., *Oncol Rep.* 23 (2010): 933-939
- Bandres, E. et al., *Oncol Rep.* 12 (2004): 287-292
- Banerjee, R. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 4527
- 10 Bao, B. Y. et al., *Clin Cancer Res.* 17 (2011): 928-936
- Bar-Peled, L. et al., *Science* 340 (2013): 1100-1106
- Barbarulo, A. et al., *Oncogene* 32 (2013): 4231-4242
- Bargou, R. C. et al., *Nat Med.* 3 (1997): 447-450
- Bartlett, J. M. et al., *Br.J Cancer* 113 (2015): 722-728
- 15 Bauer, M. et al., *Oncol Rep.* 11 (2004): 677-680
- Bazzaro, M. et al., *Am.J Pathol.* 171 (2007): 1640-1649
- Beales, P. L. et al., *Nephrol.Dial.Transplant.* 15 (2000): 1977-1985
- Beard, R. E. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 4941-4950
- Beatty, G. et al., *J Immunol* 166 (2001): 2276-2282
- 20 Bednarska, K. et al., *Immunobiology* 221 (2016): 323-332
- Beggs, J. D., *Nature* 275 (1978): 104-109
- Behrens, P. et al., *Anticancer Res* 21 (2001): 2413-2417
- Behrens, P. et al., *Apoptosis.* 8 (2003): 39-44
- Bekker-Jensen, S. et al., *Nat Cell Biol* 12 (2010): 80-86
- 25 Benada, J. et al., *Biomolecules.* 5 (2015): 1912-1937
- Bender, C. et al., *Int.J Cancer* 131 (2012): E45-E55
- Benjamini, Y. et al., *Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological),*
Vol.57 (1995): 289-300
- Bennett, C. B. et al., *PLoS.One.* 3 (2008): e1448
- 30 Berger, C. et al., *Curr.Mol.Med.* 13 (2013): 1229-1240
- Bertherat, J. et al., *Cancer Res* 63 (2003): 5308-5319
- Bessho, Y. et al., *Oncol Rep.* 21 (2009): 263-268
- Bhan, S. et al., *Oncol Rep.* 28 (2012): 1498-1502
- Bhattacharya, C. et al., *Mol Cancer* 11 (2012): 82
- 35 Bi, Q. et al., *Clin Exp.Metastasis* 32 (2015): 301-311
- Bi, W. et al., *Oncol Rep.* 29 (2013): 1533-1539
- Bianchi, E. et al., *Cancer Res* 54 (1994): 861-866
- Bidkhor, G. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e67552
- Bieche, I. et al., *Int.J Cancer* 133 (2013): 2791-2800
- 40 Bieniek, J. et al., *Prostate* 74 (2014): 999-1011
- Bierkens, M. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 52 (2013): 56-68
- Bilbao-Aldaiturriaga, N. et al., *Pediatr.Blood Cancer* 62 (2015): 766-769
- Bin Amer, S. M. et al., *Saudi.Med.J* 29 (2008): 507-513
- Bisgrove, D. A. et al., *J Biol Chem* 275 (2000): 30668-30676
- 45 Bish, R. et al., *Mol.Cells* 37 (2014): 357-364
- Bisikirska, B. C. et al., *Oncogene* 32 (2013): 5283-5291
- Blanco, I. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0120020
- Blenk, S. et al., *Cancer Inform.* 3 (2007): 399-420
- Blenk, S. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 106
- 50 Bloch, D. B. et al., *J Biol Chem* 271 (1996): 29198-29204
- Bock, A. J. et al., *Hum.Pathol.* 43 (2012): 669-674
- Bode, P. K. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 899-905
- Boehrer, S. et al., *Hematol.J* 2 (2001): 103-107
- Boehringer, J. et al., *Biochem.J* 448 (2012): 55-65
- 55 Bogush, T. A. et al., *Antibiot.Khimioter.* 54 (2009): 41-49
- Boland, A. et al., *Nat Struct.Mol.Biol* 20 (2013): 1289-1297
- Bombardieri, R. et al., *Endocr.Pract.* 19 (2013): e124-e128
- Borel, F. et al., *Hepatology* 55 (2012): 821-832
- Bossi, D. et al., *Mol.Oncol* 8 (2014): 221-231
- 60 Boulter, J. M. et al., *Protein Eng* 16 (2003): 707-711
- Bourdon, V. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 6218-6223

- Bourguignon, L. Y. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 32800-32824
- Brandacher, G. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 1144-1151
- Brandenberger, R. et al., *Nat Biotechnol.* 22 (2004): 707-716
- Braulte, T. et al., *Arch.Biochem.Biophys.* 298 (1992): 176-181
- 5 Braumuller, H. et al., *Nature* (2013)
- Brendle, A. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 1394-1399
- Brocke, K. S. et al., *Cancer Biol Ther.* 9 (2010): 455-468
- Broderick, P. et al., *BMC.Cancer* 6 (2006): 243
- Brody, J. R. et al., *Cell Cycle* 8 (2009): 1930-1934
- 10 Brossart, P. et al., *Blood* 90 (1997): 1594-1599
- Brouland, J. P. et al., *Am.J Pathol.* 167 (2005): 233-242
- Brown, C. O. et al., *Leuk.Res* 37 (2013): 963-969
- Bruckdorfer, T. et al., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 5 (2004): 29-43
- Brule, H. et al., *Biochemistry* 43 (2004): 9243-9255
- 15 Brynczka, C. et al., *BMC.Genomics* 8 (2007): 139
- Bubnov, V. et al., *Exp.Oncol* 34 (2012): 370-372
- Buch, S. C. et al., *Mol Carcinog.* 51 Suppl 1 (2012): E11-E20
- Budowle, B. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 5 (1982): 247-251
- Bueno, R. C. et al., *Ann.Oncol* 25 (2014): 69-75
- 20 Bugide, S. et al., *Oncogene* 34 (2015): 4601-4612
- Bujo, H., *Rinsho Byori* 60 (2012): 469-476
- Bull, J. H. et al., *Br.J Cancer* 84 (2001): 1512-1519
- Burger, H. et al., *Leukemia* 8 (1994): 990-997
- Burkhardt, R. A. et al., *Mol.Cancer Res* 11 (2013): 901-911
- 25 Burleigh, A. et al., *Breast Cancer Res* 17 (2015): 4
- Burton, J. D. et al., *Clin Cancer Res* 10 (2004): 6606-6611
- Butz, H. et al., *Clin Chem* 60 (2014): 1314-1326
- Caballero, O. L. et al., *PLoS.One.* 5 (2010)
- Caceres-Gorriti, K. Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e91000
- 30 Cahan, P. et al., *BMC.Genomics* 11 (2010): 638
- Cai, H. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e57081
- Cai, H. et al., *Cell Commun.Signal.* 11 (2013): 31
- Cai, K. et al., *Lin.Chung Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi.* 26 (2012): 425-428
- Cai, W. et al., *Cancer* 119 (2013b): 1486-1494
- 35 Caldarelli, A. et al., *Leukemia* 27 (2013): 2301-2310
- Calin, G. A. et al., *Oncogene* 19 (2000): 1191-1195
- Callahan, M. J. et al., *Clin Cancer Res* 14 (2008): 7667-7673
- Camgoz, A. et al., *Leuk.Lymphoma* 54 (2013): 1279-1287
- Campone, M. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 109 (2008): 491-501
- 40 Cantara, S. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 97 (2012): 4253-4259
- Cao, J. X. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1426
- Cao, L. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 333 (2005): 1050-1059
- Cappellari, M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 3794-3802
- Card, K. F. et al., *Cancer Immunol Immunother.* 53 (2004): 345-357
- 45 Caren, H. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 66
- Carrascosa, C. et al., *Oncogene* 31 (2012): 1521-1532
- Carton, J. M. et al., *J Histochem.Cytochem.* 51 (2003): 715-726
- Cascon, A. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 107 (2015)
- Castano-Rodriguez, N. et al., *Front Immunol.* 5 (2014): 336
- 50 Castle, J. C. et al., *BMC.Genomics* 15 (2014): 190
- Castro, M. et al., *J Transl.Med.* 8 (2010): 86
- Ceol, C. J. et al., *Nature* 471 (2011): 513-517
- Cerhan, J. R. et al., *Blood* 110 (2007): 4455-4463
- Cerna, D. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 22408-22417
- 55 Cerveira, N. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 518
- Chae, S. W. et al., *Yonsei Med.J* 52 (2011): 445-453
- Chaigne-Delalande, B. et al., *Science* 341 (2013): 186-191
- Chan, A. O. et al., *Gut* 48 (2001): 808-811
- Chan, S. H. et al., *Int.J Cancer* 129 (2011): 565-573
- 60 Chandramouli, A. et al., *Carcinogenesis* 28 (2007): 2028-2035
- Chang, C. C. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014a): 6826-6831

- Chang, C. M. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013): 2512-2520
 Chang, G. T. et al., *Endocr.Relat Cancer* 11 (2004): 815-822
 Chang, H. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 125 (2011): 55-63
 Chang, K. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 93 (1996): 136-140
 5 Chang, L. C. et al., *Anticancer Drugs* 25 (2014b): 456-461
 Chang, Y. C. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 4376-4385
 Chang, Y. T. et al., *World J Gastroenterol.* 20 (2014c): 14463-14471
 Chanock, S. J. et al., *Hum.Immunol.* 65 (2004): 1211-1223
 Chatterjee, M. et al., *Haematologica* 98 (2013): 1132-1141
 10 Chatterjee, M. et al., *Blood* 111 (2008): 3714-3722
 Chelli, B. et al., *Chembiochem.* 6 (2005): 1082-1088
 Chen, C. H. et al., *Mol.Cancer* 14 (2015a): 83
 Chen, C. H. et al., *Oncogene* 28 (2009a): 2723-2737
 Chen, C. H. et al., *Oncotarget.* 5 (2014a): 6300-6311
 15 Chen, C. H. et al., *J Transl.Med.* 10 (2012a): 93
 Chen, C. H. et al., *Gynecol.Oncol* 128 (2013a): 560-567
 Chen, H. et al., *J Surg.Res* 189 (2014b): 81-88
 Chen, H. J. et al., *World J Gastroenterol.* 19 (2013b): 3130-3133
 Chen, H. S. et al., *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.* 11 (2003): 145-148
 20 Chen, J. et al., *Int.J Cancer* 122 (2008): 2249-2254
 Chen, J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015b): 355-367
 Chen, J. Q. et al., *Horm.Cancer* 1 (2010): 21-33
 Chen, K. et al., *Nat Commun.* 5 (2014c): 4682
 Chen, K. G. et al., *Pigment Cell Melanoma Res* 22 (2009b): 740-749
 25 Chen, L. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015c): 447-454
 Chen, L. et al., *Cell Mol.Biol (Noisy.-le-grand)* 60 (2014d): 1-5
 Chen, L. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 5599-5606
 Chen, L. C. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 175-184
 Chen, Q. et al., *PLoS.One.* 9 (2014e): e88386
 30 Chen, R. et al., *Cancer Res* 61 (2001): 654-658
 Chen, W. T. et al., *Elife.* 4 (2015d)
 Chen, X. et al., *Pathol.Res Pract.* 208 (2012b): 437-443
 Chen, X. et al., *Med.Oncol* 31 (2014f): 865
 Chen, X. P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014g): 7741-7746
 35 Chen, Y. et al., *J Cell Biochem.* 100 (2007): 1337-1345
 Chen, Y. et al., *Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 306 (2014h): L797-L807
 Chen, Y. et al., *Int.J Cancer* 91 (2001): 41-45
 Chen, Y. et al., *J Hematol.Oncol* 2 (2009c): 37
 Chen, Y. et al., *Oncogene* 32 (2013c): 4941-4949
 40 Chen, Y. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014i): 1465-1472
 Chen, Y. T. et al., *Int.J Cancer* 124 (2009d): 2893-2898
 Chen, Y. T. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 7940-7945
 Chen, Z. T. et al., *Int.J Mol.Sci.* 16 (2015e): 15497-15530
 Cheng, A. N. et al., *Cancer Lett.* 337 (2013a): 218-225
 45 Cheng, A. S. et al., *Gastroenterology* 144 (2013b): 122-133
 Cheng, L. et al., *Gynecol.Oncol* 117 (2010): 159-169
 Cheng, S. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 8118-8126
 Cheng, Y. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 375-381
 Cheng, Y. et al., *Clin Transl.Sci.* 8 (2015a): 320-325
 50 Cheng, Z. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 34 (2015b): 27
 Chernikova, S. B. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 2111-2119
 Chevillard, G. et al., *Blood* 117 (2011): 2005-2008
 Chi, L. M. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 8 (2009): 1453-1474
 Chin, S. F. et al., *Genome Biol* 8 (2007): R215
 55 Chittasupho, C. et al., *Mol.Pharm.* 7 (2010): 146-155
 Cho, H. J. et al., *DNA Cell Biol* 35 (2016): 71-80
 Cho, S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 108 (2011): 20778-20783
 Choi, Y. L. et al., *J Thorac.Oncol* 9 (2014): 563-566
 Choi, Y. W. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* 17 (2007): 687-696
 60 Choschzick, M. et al., *Hum.Pathol.* 41 (2010): 358-365
 Chou, J. L. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 1

- Chowdhury, S. K. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 333 (2005): 1139-1145
 Chowdhury, S. K. et al., *Free Radic.Res* 41 (2007): 1116-1124
 Chu, X. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 447 (2014): 158-164
 Chuang, J. Y. et al., *Oncogene* 31 (2012): 4946-4959
 5 Chung, F. Y. et al., *J Surg.Oncol* 102 (2010): 148-153
 Chung, K. Y. et al., *Hepatology* 54 (2011): 307-318
 Cicek, M. S. et al., *Hum.Mol.Genet.* 22 (2013): 3038-3047
 Cieply, B. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 2440-2453
 Ciruelos Gil, E. M., *Cancer Treat.Rev* 40 (2014): 862-871
 10 Clarke, L. E. et al., *J Cutan.Pathol.* 36 (2009): 433-438
 Claudio, J. O. et al., *Oncogene* 20 (2001): 5373-5377
 Coe, H. et al., *Int.J Biochem.Cell Biol* 42 (2010): 796-799
 Cohen, C. J. et al., *J Mol Recognit.* 16 (2003a): 324-332
 Cohen, C. J. et al., *J Immunol* 170 (2003b): 4349-4361
 15 Cohen, S. N. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 69 (1972): 2110-2114
 Cohen, Y. et al., *Hematology.* 19 (2014): 286-292
 Colak, D. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e63204
 Colas, E. et al., *Int.J Cancer* 129 (2011): 2435-2444
 Colbert, L. E. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 2677-2687
 20 Cole, S. P. et al., *Science* 258 (1992): 1650-1654
 Coligan, J. E. et al., *Current Protocols in Protein Science* (1995)
 Colis, L. et al., *J Med.Chem* 57 (2014): 4950-4961
 Colombetti, S. et al., *J Immunol.* 176 (2006): 2730-2738
 Colombo, J. et al., *Oncol Rep.* 21 (2009): 649-663
 25 Condomines, M. et al., *J Immunol.* 178 (2007): 3307-3315
 Confalonieri, S. et al., *Oncogene* 28 (2009): 2959-2968
 Cong, X. et al., *Hum.Pathol.* 45 (2014): 1370-1378
 Cook, J. et al., *Oncogene* 18 (1999): 1205-1208
 Coppola, D. et al., *J Geriatr.Oncol* 5 (2014): 389-399
 30 Coradeghini, R. et al., *Oncol Rep.* 15 (2006): 609-613
 Corcoran, C. A. et al., *Mol.Cancer Res* 6 (2008): 795-807
 Cornelissen, M. et al., *BMC.Cancer* 3 (2003): 7
 Couch, F. J. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 383-386
 Coupienne, I. et al., *Lasers Surg.Med.* 43 (2011): 557-564
 35 Creancier, L. et al., *Cancer Lett.* 365 (2015): 107-111
 Cubillos-Rojas, M. et al., *J Biol Chem* 289 (2014): 14782-14795
 Cuevas, I. C. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 5070-5075
 Cuevas, R. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 1400-1410
 Cui, D. X. et al., *World J Gastroenterol.* 11 (2005): 1273-1282
 40 Cui, F. et al., *Proteomics.* 6 (2006): 498-504
 Cui, L. H. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 1837-1842
 Cui, X. et al., *Oncogene* 26 (2007): 4253-4260
 Cunliffe, H. E. et al., *Am.J Cancer Res* 2 (2012): 478-491
 Cunningham, J. D. et al., *Am.J Surg.* 173 (1997): 521-522
 45 Cunningham, J. M. et al., *Br.J Cancer* 101 (2009): 1461-1468
 Curry, J. M. et al., *Laryngoscope* (2015)
 Cvekl, A., Jr. et al., *Eur.J Cancer* 40 (2004): 2525-2532
 Dadkhah, E. et al., *Arch.Iran Med.* 16 (2013): 463-470
 Dahlman, K. B. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e34414
 50 Dajon, M. et al., *Oncoimmunology* 4 (2015): e991615
 Dalamaga, M., *Med.Hypotheses* 79 (2012): 617-621
 Daly, R. J. et al., *Oncogene* 21 (2002): 5175-5181
 Dannenmann, S. R. et al., *Cancer Immunol.Res.* 1 (2013): 288-295
 Danussi, C. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 5140-5150
 55 Das, A. et al., *J Cell Sci.* 127 (2014): 686-699
 Das, M. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e69607
 Das, T. K. et al., *Oncogene* 32 (2013b): 3184-3197
 Dasari, V. K. et al., *J Urol.* 165 (2001): 1335-1341
 Dasgupta, S. et al., *Int.J Oncol* 41 (2012): 1405-1410
 60 Datta, M. W. et al., *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.* 8 (2000): 210-215
 Davalieva, K. et al., *Prostate* 75 (2015): 1586-1600

- David-Watine, B., PLoS.One. 6 (2011): e22423
- Davidson, B. et al., J Cell Mol.Med. 15 (2011): 535-544
- Davydova, E. et al., J Biol Chem 289 (2014): 30499-30510
- De Angelis, P. M. et al., Mol.Cancer 5 (2006): 20
- 5 de Leon, F. C. et al., Childs Nerv.Syst. 31 (2015): 141-146
- De, Paoli L. et al., Leuk.Lymphoma 54 (2013): 1087-1090
- De, S. et al., Cancer Res 69 (2009): 8035-8042
- Debauxe, G. et al., Cell Mol Life Sci. 65 (2008): 591-604
- Deighton, R. F. et al., Brain Pathol. 20 (2010): 691-703
- 10 DelBove, J. et al., Epigenetics. 6 (2011): 1444-1453
- Demelash, A. et al., Mol.Biol Cell 23 (2012): 2856-2866
- Demokan, S. et al., Int.J Cancer 127 (2010): 2351-2359
- Deng, S. et al., Breast Cancer Res Treat. 104 (2007): 21-30
- Deng, Y. C. et al., Ai.Zheng. 24 (2005): 680-684
- 15 Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res 12 (2006): 4163-4170
- Denkberg, G. et al., J Immunol 171 (2003): 2197-2207
- Desai, S. D. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) 237 (2012): 38-49
- Diao, C. Y. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. 15 (2014): 1817-1822
- Diefenbacher, M. E. et al., J Clin Invest 124 (2014): 3407-3418
- 20 Diggle, C. P. et al., PLoS.Genet. 10 (2014): e1004577
- DiSepio, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 95 (1998): 14811-14815
- Dobashi, Y. et al., Int.J Cancer 110 (2004): 532-541
- Dohn, L. H. et al., Urol.Oncol 33 (2015): 165-24
- Doldan, A. et al., Mol.Carcinog 47 (2008a): 235-244
- 25 Doldan, A. et al., Mol.Carcinog 47 (2008b): 806-813
- Domanitskaya, N. et al., Br.J Cancer 111 (2014): 696-707
- Dominguez-Sanchez, M. S. et al., BMC.Cancer 11 (2011): 77
- Donati, G. et al., J Cell Sci. 124 (2011): 3017-3028
- Dong, P. et al., Cancer Lett. 243 (2006): 120-127
- 30 Dong, Q. et al., Biomed.Res Int. 2015 (2015): 156432
- Dong, W. et al., Tumour.Biol (2015)
- Donnellan, R. et al., FASEB J 13 (1999): 773-780
- Dorman, S. N. et al., Mol.Oncol (2015)
- Dormeyer, W. et al., J Proteome.Res 7 (2008): 2936-2951
- 35 Douet-Guilbert, N. et al., Leuk.Res 38 (2014): 1316-1319
- Downie, D. et al., Clin Cancer Res. 11 (2005): 7369-7375
- Drazkowska, K. et al., Nucleic Acids Res 41 (2013): 3845-3858
- Du, C. et al., Gastric.Cancer 18 (2015a): 516-525
- Du, L. et al., Tumori 101 (2015b): 384-389
- 40 Du, Y. et al., Int.J Mol.Sci. 15 (2014a): 17065-17076
- Du, Y. F. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. 7 (2014b): 923-931
- Duan, X. L. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. 21 (2013): 7-11
- Duarte-Pereira, S. et al., Sci.Rep. 4 (2014): 6311
- Duex, J. E. et al., Exp.Cell Res 316 (2010): 2136-2151
- 45 Dun, B. et al., Am.J Transl.Res 6 (2013a): 28-42
- Dun, B. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. 6 (2013b): 2880-2886
- Dunn, G. P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 111 (2014): 1102-1107
- Dunphy, E. J. et al., J Immunother. 28 (2005): 268-275
- Dunzendorfer, U. et al., Eur.Urol. 6 (1980): 232-236
- 50 Durgan, J. et al., J Biol Chem 286 (2011): 12461-12474
- Dusseau, C. et al., Int.J Oncol 18 (2001): 393-399
- Duursma, A. et al., Mol.Cell Biol 25 (2005): 6937-6947
- Duvic, M. et al., Clin Cancer Res 6 (2000): 3249-3259
- Duvic, M. et al., J Invest Dermatol. 121 (2003): 902-909
- 55 Dyrskjot, L. et al., Br.J Cancer 107 (2012): 116-122
- Dzikiewicz-Krawczyk, A. et al., J Hematol.Oncol 7 (2014): 43
- Eggers, J. P. et al., Clin Cancer Res 17 (2011): 6140-6150
- Eldai, H. et al., PLoS.One. 8 (2013): e76251
- Elgohary, N. et al., Int.J Oncol 46 (2015): 597-606
- 60 Elias, D. et al., Oncogene 34 (2015): 1919-1927
- Ellison-Zelski, S. J. et al., Mol.Cancer 9 (2010): 263

- Emdad, L. et al., *Neuro.Oncol* 17 (2015): 419-429
- Emmanuel, C. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e17617
- Endoh, H. et al., *J Clin Oncol* 22 (2004): 811-819
- Enesa, K. et al., *Adv.Exp.Med.Biol.* 809 (2014): 33-48
- 5 Eng, K. H. et al., *Genes Cancer* 6 (2015): 399-407
- Enomoto, A. et al., *Eur.J Cancer* 49 (2013): 3547-3558
- Epping, M. T. et al., *Mol.Cancer Res* 7 (2009): 1861-1870
- Er, T. K. et al., *J Mol.Med.(Berl)* (2016)
- Erb, H. H. et al., *Endocr.Relat Cancer* 20 (2013): 677-689
- 10 Erdogan, E. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 1527-1533
- Erenpreisa, J. et al., *Exp.Cell Res* 315 (2009): 2593-2603
- Escobar-Hoyos, L. F. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 621-630
- Esseghir, S. et al., *J Pathol.* 210 (2006): 420-430
- Estrella, J. S. et al., *Pancreas* 43 (2014): 996-1002
- 15 Ettahar, A. et al., *Cell Rep.* 4 (2013): 530-541
- Evans, T. J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e110255
- Exertier, P. et al., *Oncotarget.* 4 (2013): 2302-2316
- Ezponda, T. et al., *Oncogene* 32 (2013): 2882-2890
- Fackler, M. et al., *FEBS J* 281 (2014): 2123-2135
- 20 Fagin, J. A., *Mol.Endocrinol.* 16 (2002): 903-911
- Fairfield, K. M. et al., *Int.J Cancer* 110 (2004): 271-277
- Falk, K. et al., *Nature* 351 (1991): 290-296
- Falvella, F. S. et al., *Oncogene* 27 (2008): 3761-3764
- Fan, J. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2908-2918
- 25 Fan, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 6768-6775
- Fang, H. Y. et al., *Hum.Pathol.* 43 (2012): 105-114
- Fang, K. P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014): 2655-2661
- Fang, Z. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 7918-7929
- Faried, L. S. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008): 446-457
- 30 Faried, L. S. et al., *Oncol Rep.* 16 (2006): 57-63
- Faronato, M. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Fasso, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008): 3509-3514
- Feldmann, G. et al., *Cancer Res* 70 (2010): 4460-4469
- Feng, H. et al., *J Clin Invest* 124 (2014a): 3741-3756
- 35 Feng, M. et al., *J Clin Invest* 124 (2014b): 5291-5304
- Feng, X. et al., *Neoplasma* 62 (2015a): 592-601
- Feng, Y. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015b): 9429
- Fernandez-Calotti, P. X. et al., *Haematologica* 97 (2012): 943-951
- Fernandez-Nogueira, P. et al., *Oncotarget.* 7 (2016): 5313-5326
- 40 Ferreira-da-Silva, A. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0122308
- Ferrero, S. et al., *Histol.Histopathol.* 30 (2015): 473-478
- Fevre-Montange, M. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 1395-1407
- Fevre-Montange, M. et al., *J Neuropathol.Exp.Neurol.* 65 (2006): 675-684
- Fitzgerald, J. et al., *FEBS Lett.* 517 (2002): 61-66
- 45 Fluge, O. et al., *Thyroid* 16 (2006): 161-175
- Fokas, E. et al., *Cell Death.Dis.* 3 (2012): e441
- Folgiero, V. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 2052-2064
- Fong, L. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98 (2001): 8809-8814
- Fortschegger, K. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 595-606
- 50 Fraga, M. F. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 4116-4122
- Frasor, J. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 418 Pt 3 (2015): 235-239
- Frias, C. et al., *Lung Cancer* 60 (2008): 416-425
- Fry, A. M. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 4423-4433
- Fu, A. et al., *Mol.Carcinog* 51 (2012): 923-929
- 55 Fu, D. Y. et al., *Tumour.Biol* (2015)
- Fu, J. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013a): 508-515
- Fu, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013b): 2185-2191
- Fu, M. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013c): 2515-2522
- Fu, Z. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 127 (2011): 265-271
- 60 Fujimura, K. et al., *Clin Chim.Acta* 430 (2014): 48-54
- Fujitomo, T. et al., *Cancer Res* 72 (2012): 4110-4118

- Fujiuchi, N. et al., *J Biol Chem* 279 (2004): 20339-20344
 Fukasawa, M. et al., *J Hum.Genet.* 51 (2006): 368-374
 Fukushima, Y. et al., *Eur.J Cancer* 35 (1999): 935-938
 Fuqua, S. A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 144 (2014): 11-19
 5 Furukawa, T. et al., *Sci.Rep.* 1 (2011): 161
 Furuta, J. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 6080-6086
 Gaba, R. C. et al., *J Vasc.Interv.Radiol.* 26 (2015): 723-732
 Gabrilovich, D. I. et al., *Nat Med.* 2 (1996): 1096-1103
 Galamb, O. et al., *Cell Oncol* 31 (2009): 19-29
 10 Gallmeier, E. et al., *Gastroenterology* 130 (2006): 2145-2154
 Gantsev, S. K. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013): 363-366
 Gao, F. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 431 (2013): 610-616
 Gao, J. et al., *Acta Oncol* 47 (2008): 372-378
 Gao, W. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 367
 15 Gao, Y. B. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 1097-1102
 Gao, Z. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 407 (2011): 271-276
 Garcia-Baquero, R. et al., *Tumour.Biol.* 35 (2014): 5777-5786
 Garritano, S. et al., *Oncogenesis.* 2 (2013): e54
 Gattinoni, L. et al., *Nat Rev.Immunol* 6 (2006): 383-393
 20 Gatz, M. L. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 1051-1059
 Gaudineau, B. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 4475-4486
 Ge, G. et al., *Tumour.Biol* (2015)
 Geiger, T. R. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e111813
 Gelebart, P. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 26310-26320
 25 Gelsi-Boyer, V. et al., *Br.J Haematol.* 145 (2009): 788-800
 Gentile, M. et al., *Oncogene* 20 (2001): 7753-7760
 Geoffroy-Perez, B. et al., *Int.J Cancer* 93 (2001): 288-293
 Georgiou, G. K. et al., *World J Surg.Oncol* 11 (2013): 213
 Ghosh, S. et al., *Int.J Cancer* 123 (2008): 2594-2604
 30 Gibbs, D. C. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 24 (2015): 992-997
 Gil-Henn, H. et al., *Oncogene* 32 (2013): 2622-2630
 Gilling, C. E. et al., *Br.J Haematol.* 158 (2012): 216-231
 Giuliano, C. J. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1731 (2005): 48-56
 Glaser, R. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e25160
 35 Gnjjatic, S. et al., *Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A* 100 (2003): 8862-8867
 Godkin, A. et al., *Int.Immunol* 9 (1997): 905-911
 Going, J. J. et al., *Gut* 50 (2002): 373-377
 Gold, D. V. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 4 (2010): 1-12
 Goldenson, B. et al., *Oncogene* 34 (2015): 537-545
 40 Gong, X. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e37137
 Gonzalez, M. A. et al., *J Clin Oncol* 21 (2003): 4306-4313
 Goodman, S. L. et al., *Biol Open.* 1 (2012): 329-340
 Goswami, A. et al., *Mol.Cell* 20 (2005): 33-44
 Goto, Y. et al., *J Invest Dermatol.* 130 (2010): 221-229
 45 Gou, W. F. et al., *Oncol Rep.* 31 (2014): 232-240
 Govindaraj, V. et al., *Horm.Mol.Biol Clin Investig.* 9 (2012): 173-178
 Goyal, P. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e16249
 Grady, W. M., *Cancer Metastasis Rev* 23 (2004): 11-27
 Graff, L. et al., *Cancer Res* 61 (2001): 2138-2144
 50 Grant, R. C. et al., *Hum.Genomics* 7 (2013): 11
 Green, M. R. et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* 4th (2012)
 Greenfield, E. A., *Antibodies: A Laboratory Manual* 2nd (2014)
 Greif, P. A. et al., *Leukemia* 25 (2011): 821-827
 Greuber, E. K. et al., *Nat Rev Cancer* 13 (2013): 559-571
 55 Grieb, B. C. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1216-1224
 Grimm, M. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 569
 Grimmig, T. et al., *Int.J Oncol* 47 (2015): 857-866
 Grinberg-Rashi, H. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 1755-1761
 Gronnier, C. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1843 (2014): 2432-2437
 60 Groth-Pedersen, L. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e45381
 Gruel, N. et al., *Breast Cancer Res* 16 (2014): R46

- Grumati, P. et al., *Cancer Discov* 4 (2014): 394-396
- Gu, X. H. et al., *Zhonghua Fu Chan Ke.Za Zhi*. 44 (2009): 754-759
- Gu, Y. et al., *Mol.Carcinog* 55 (2016): 292-299
- Guan, G. et al., *Arch.Biochem.Biophys.* 417 (2003): 251-259
- 5 Guan, X. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013): 812-817
- Gueddari, N. et al., *Biochimie* 75 (1993): 811-819
- Guerreiro, A. S. et al., *Mol.Cancer Res* 9 (2011): 925-935
- Guerrero, J. A. et al., *Blood* 124 (2014): 3624-3635
- Guerrero-Preston, R. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014): 505-512
- 10 Guin, S. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 106 (2014)
- Guirado, M. et al., *Hum.Immunol.* 73 (2012): 668-672
- Gultekin, Y. et al., *J Innate.Immun.* 7 (2015): 25-36
- Guo, F. et al., *Mol.Biol Rep.* 37 (2010): 3819-3825
- Guo, G. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014): 4017-4022
- 15 Guo, J. T. et al., *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 31 (2009): 528-531
- Guo, S. et al., *Drug Des Devel.Ther.* 7 (2013): 1259-1271
- Guo, W. et al., *J Mol.Biol* 412 (2011): 365-378
- Guo, X. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 1711-1720
- Gust, K. M. et al., *Neoplasia.* 11 (2009): 956-963
- 20 Gutierrez, M. L. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e22315
- Gutierrez-Camino, A. et al., *Pediatr.Res* 75 (2014): 767-773
- Guyonnet, Duperat, V et al., *Biochem.J* 305 (Pt 1) (1995): 211-219
- Gylfe, A. E. et al., *Int.J Cancer* 127 (2010): 2974-2980
- Hagenbuchner, J. et al., *Front Physiol* 4 (2013): 147
- 25 Haidar, A. et al., *Am.J Case.Rep.* 16 (2015): 87-94
- Halama, N. et al., *Int.J Oncol* 31 (2007): 205-210
- Hall, C. L. et al., *J Neurooncol.* 26 (1995): 221-229
- Hall, C. L. et al., *Cell* 82 (1995): 19-26
- Halldorsdottir, A. M. et al., *Am.J Hematol.* 87 (2012): 361-367
- 30 Hammam, O. et al., *J Egypt.Soc.Parasitol.* 44 (2014): 733-740
- Han, J. C. et al., *World J Surg.Oncol* 13 (2015a): 5
- Han, L. L. et al., *Oncol Rep.* 31 (2014): 2569-2578
- Han, Y. et al., *Cancer* 119 (2013): 3436-3445
- Han, Z. et al., *Oncotarget.* 6 (2015b): 13149-13163
- 35 Hansen-Petrik, M. B. et al., *Cancer Lett.* 175 (2002): 157-163
- Hao, J. et al., *Oncol Lett.* 9 (2015): 2525-2533
- Haque, M. A. et al., *J Exp.Med.* 195 (2002): 1267-1277
- Haridas, D. et al., *FASEB J* 28 (2014): 4183-4199
- Harken, Jensen C. et al., *Tumour.Biol* 20 (1999): 256-262
- 40 Hartmann, T. B. et al., *Int.J Cancer* 114 (2005): 88-93
- Hasegawa, H. et al., *Arch.Pathol.Lab Med.* 122 (1998): 551-554
- Hashimoto, T. et al., *FEBS J* 277 (2010): 4888-4900
- Hast, B. E. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2199-2210
- Hatfield, K. J. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 18 (2014): 1237-1251
- 45 Hayama, S. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 4113-4122
- Hayashi, H. et al., *Int.J Cancer* 126 (2010): 2563-2574
- Hayashi, J. et al., *Int.J Oncol* 21 (2002): 847-850
- Hayashi, S. I. et al., *Endocr.Relat Cancer* 10 (2003): 193-202
- Hayatsu, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 368 (2008): 217-222
- 50 Hazelett, C. C. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e39602
- He, D. et al., *Biomed.Pharmacother.* 74 (2015): 164-168
- He, H. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 98 (2013): E973-E980
- He, J. et al., *Cancer Biol Ther.* 6 (2007): 76-82
- He, Y. et al., *Mol Carcinog.* (2014)
- 55 Hedrick, E. D. et al., *J Mol.Signal.* 8 (2013): 10
- Heeboll, S. et al., *Histol.Histopathol.* 23 (2008): 1069-1076
- Hegyi, K. et al., *Pathobiology* 79 (2012): 314-322
- Heidenblad, M. et al., *BMC.Med.Genomics* 1 (2008): 3
- Heim, S. et al., *In Vivo* 19 (2005): 583-590
- 60 Heimerl, S. et al., *Melanoma Res* 17 (2007): 265-273
- Hellerbrand, C. et al., *Carcinogenesis* 27 (2006): 64-72

- Hellwinkel, O. J. et al., *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 14 (2011): 38-45
- Hemminger, J. A. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 1238-1245
- Hennard, C. et al., *J Pathol.* 209 (2006): 430-435
- Hennig, E. E. et al., *J Mol.Med.(Berl)* 90 (2012): 447-456
- 5 Hickinson, D. M. et al., *Clin Transl.Sci.* 2 (2009): 183-192
- Hider, J. L. et al., *BMC.Evol.Biol.* 13 (2013): 150
- Hinrichsen, I. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e84453
- Hirota, Y. et al., *Nucleic Acids Res* 28 (2000): 917-924
- Hlavac, V. et al., *Pharmacogenomics.* 14 (2013): 515-529
- 10 Hlavata, I. et al., *Mutagenesis* 27 (2012): 187-196
- Ho, M. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 1571-1575
- Hodi, F. S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 99 (2002): 6919-6924
- Hodson, I. et al., *Int.J Oncol* 23 (2003): 991-999
- Hoei-Hansen, C. E. et al., *Clin Cancer Res* 10 (2004): 8521-8530
- 15 Hoellein, A. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 136 (2010): 403-410
- Hoff, A. M. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Holla, V. R. et al., *J Biol Chem* 281 (2006): 2676-2682
- Holleman, A. et al., *Blood* 107 (2006): 769-776
- Holm, C. et al., *Leuk.Res* 30 (2006): 254-261
- 20 Holzmann, K. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 4428-4433
- Hong, J. et al., *Biomed.Res Int.* 2013 (2013): 454085
- Honore, B. et al., *Oncogene* 21 (2002): 1123-1129
- Hoque, M. O. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 2661-2670
- Horani, A. et al., *Am J Hum.Genet.* 91 (2012): 685-693
- 25 Horejsi, Z. et al., *Mol.Cell* 39 (2010): 839-850
- Horst, B. et al., *Am.J Pathol.* 174 (2009): 1524-1533
- Hosseini, M., *Pol.J Pathol.* 64 (2013): 191-195
- Hosseini, S. et al., *Clin Lab* 61 (2015): 475-480
- Hou, G. et al., *Cancer Lett.* 253 (2007): 236-248
- 30 Hou, J. et al., *Mol.Oncol* 9 (2015): 1312-1323
- Hou, X. et al., *Ann.Surg.Oncol* 21 (2014): 3891-3899
- Hou, Y. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 3498-3503
- Hour, T. C. et al., *Int.J Biol Markers* 24 (2009): 171-178
- Hovnanian, A., *Subcell.Biochem.* 45 (2007): 337-363
- 35 Hsu, P. K. et al., *J Gastroenterol.* 49 (2014): 1231-1240
- Hsu, W. H. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0121298
- Hu, H. et al., *Oncol Lett.* 10 (2015): 268-272
- Hu, J. et al., *Exp.Biol Med.(Maywood.)* 239 (2014): 423-429
- Hu, S. et al., *Pediatr.Hematol.Oncol* 28 (2011): 140-146
- 40 Hua, C. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 526
- Huang, C. et al., *Cell Biol Int.* 32 (2008): 1081-1090
- Huang, H. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005a): 4357-4364
- Huang, H. et al., *Beijing Da.Xue.Xue.Bao.* 46 (2014a): 183-189
- Huang, H. et al., *Int.J Oncol* 38 (2011): 1557-1564
- 45 Huang, L. N. et al., *Clin Chim.Acta* 413 (2012): 663-668
- Huang, X. et al., *APMIS* 122 (2014b): 1070-1079
- Huang, Y. et al., *Int.J Mol.Sci.* 15 (2014c): 18148-18161
- Huang, Y. et al., *Oncogene* 24 (2005b): 3819-3829
- Huang, Y. et al., *Oncotarget.* 5 (2014d): 6734-6745
- 50 Hudlebusch, H. R. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2919-2933
- Hudson, J. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 95 (2013): 62-67
- Hui, L. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 2627-2635
- Hummerich, L. et al., *Oncogene* 25 (2006): 111-121
- Huncke, D. et al., *J Pathol.* 228 (2012): 520-533
- 55 Hungermann, D. et al., *J Pathol.* 224 (2011): 517-528
- Hunter, S. M. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 37663-37677
- Hussein, Y. M. et al., *Med.Oncol* 29 (2012): 3055-3062
- Huynh, H. et al., *Mol.Cancer Ther.* 14 (2015): 1224-1235
- Hwang, C. F. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e84218
- 60 Hwang, J. M. et al., *Mol.Cell Biochem.* 327 (2009): 135-144
- Hwang, M. L. et al., *J Immunol.* 179 (2007): 5829-5838

- Iacovazzi, P. A. et al., *Immunopharmacol.Immunotoxicol.* 32 (2010): 160-164
- Iakovlev, V. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 1135-1142
- Ibragimova, I. et al., *Cancer Prev.Res (Phila)* 3 (2010): 1084-1092
- 5 Ida-Yonemochi, H. et al., *Mod.Pathol.* 25 (2012): 784-794
- Idbaih, A. et al., *J Neurooncol.* 90 (2008): 133-140
- Ide, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 369 (2008): 292-296
- Ii, M. et al., *Exp.Biol.Med.(Maywood.)* 231 (2006): 20-27
- Iio, A. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1829 (2013): 1102-1110
- Ijichi, N. et al., *J Steroid Biochem.Mol.Biol* 123 (2011): 1-7
- 10 Ikeda, R. et al., *Int.J Oncol* 38 (2011): 513-519
- Ikonomov, O. C. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 440 (2013): 342-347
- Ilboudo, A. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 7
- Illemann, M. et al., *Cancer Med.* 3 (2014): 855-864
- Imai, K. et al., *Br.J Cancer* 104 (2011): 300-307
- 15 Imoto, I. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 286 (2001): 559-565
- Inamoto, T. et al., *Mol.Cancer Ther.* 7 (2008): 3825-3833
- Ino, K. et al., *Clin Cancer Res* 14 (2008): 2310-2317
- Inoda, S. et al., *Am.J Pathol.* 178 (2011a): 1805-1813
- Inoda, S. et al., *J Immunother.* 32 (2009): 474-485
- 20 Inoda, S. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 90 (2011b): 55-60
- Ioachim, H. L. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 20 (1996): 64-71
- Iscan, M. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 70 (2001): 47-54
- Ishida, T. et al., *Leukemia* 20 (2006): 2162-2168
- Ishigami, S. et al., *Cancer Lett.* 168 (2001): 87-91
- 25 Ishigami, S. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 106
- Ishikawa, S. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 22 (2003): 299-306
- Issaq, S. H. et al., *Mol.Cancer Res* 8 (2010): 223-231
- Ito, K. et al., *Protein Cell* 2 (2011): 755-763
- Ito, M. et al., *Jpn.J Clin Oncol* 36 (2006): 116-120
- 30 Ito, Y. et al., *Oncology* 59 (2000): 68-74
- Itoh, G. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 871-879
- Ivyna Bong, P. N. et al., *Mol.Cytogenet.* 7 (2014): 24
- Iwakuma, T. et al., *Cancer Metastasis Rev* 31 (2012): 633-640
- Iwanaga, K. et al., *Cancer Lett.* 202 (2003): 71-79
- 35 Izykowska, K. et al., *Eur.J Haematol.* 93 (2014): 143-149
- Jaaskelainen, T. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 350 (2012): 87-98
- Jackson, R. S. et al., *Cell Cycle* 6 (2007): 95-103
- Jacob, F. et al., *BMC.Mol.Biol* 15 (2014): 24
- Jacques, C. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 90 (2005): 2314-2320
- 40 Jager, D. et al., *Cancer Res* 60 (2000): 3584-3591
- Jaggi, M. et al., *Prostate* 66 (2006): 193-199
- Jais, J. P. et al., *Leukemia* 22 (2008): 1917-1924
- Jakobsson, J. et al., *Pharmacogenomics.J* 4 (2004): 245-250
- Jalava, S. E. et al., *Int.J Cancer* 124 (2009): 95-102
- 45 Jang, S. G. et al., *BMC.Cancer* 7 (2007): 16
- Januchowski, R. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013): 240-245
- Janus, J. R. et al., *Laryngoscope* 121 (2011): 2598-2603
- Jayaram, H. N. et al., *Curr.Med.Chem* 6 (1999): 561-574
- Jayarama, S. et al., *J Cell Biochem.* 115 (2014): 261-270
- 50 Jeffery, J. et al., *FASEB J* 29 (2015a): 1999-2009
- Jeffery, J. et al., *Oncogene* (2015b)
- Jensen, C. H. et al., *Eur.J Biochem.* 225 (1994): 83-92
- Jensen, S. A. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 111 (2014): 5682-5687
- Jessie, K. et al., *Electrophoresis* 34 (2013): 2495-2502
- 55 Ji, P. et al., *Oncogene* 24 (2005): 2739-2744
- Jia, D. et al., *Hepatology* 54 (2011): 1227-1236
- Jiang, J. H. et al., *Ai.Zheng.* 23 (2004): 672-677
- Jiang, J. H. et al., *Hepatology* 59 (2014a): 2216-2227
- Jiang, N. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 21678-21684
- 60 Jiang, P. et al., *Mol.Med.Rep.* 9 (2014b): 2347-2351
- Jiang, Q. et al., *Histopathology* 64 (2014c): 722-730

- Jiao, X. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 51 (2012): 480-489
- Jin, J. K. et al., *Oncogene* 34 (2015): 1811-1821
- Jinawath, N. et al., *Oncogene* 28 (2009): 1941-1948
- Jing, Z. et al., *J Immunol.* 185 (2010): 6719-6727
- 5 Jinushi, M. et al., *Cancer Res* 68 (2008): 8889-8898
- Johansson, P. et al., *J Biol Chem* 289 (2014): 18514-18525
- Johnson, D. P. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 4863-4887
- Josse, S. A. et al., *Clin Cancer Res* 18 (2012): 993-1003
- Jose-Eneriz, E. S. et al., *Br.J Haematol.* 142 (2008): 571-582
- 10 Joshi, A. D. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 5295-5304
- Joshi, S. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 546
- Judson, H. et al., *Hum.Genet.* 106 (2000): 406-413
- Junes-Gill, K. S. et al., *J Neurooncol.* 102 (2011): 197-211
- Junes-Gill, K. S. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 920
- 15 Jung, G. et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 (1987): 4611-4615
- Jung, H. C. et al., *Life Sci.* 77 (2005): 1249-1262
- Jung, W. Y. et al., *Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol.* 22 (2014): 652-657
- Juszczynski, P. et al., *Mol.Cell Biol* 26 (2006): 5348-5359
- Kabbage, M. et al., *J Biomed.Biotechnol.* 2008 (2008): 564127
- 20 Kaizuka, T. et al., *J Biol Chem* 285 (2010): 20109-20116
- Kalin, T. V. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 1712-1720
- Kalinichenko, V. V. et al., *Genes Dev.* 18 (2004): 830-850
- Kalinina, T. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 295
- Kalogeropoulou, M. et al., *Mol.Cancer Res* 8 (2010): 554-568
- 25 Kamatani, N. et al., *Cancer Res* 40 (1980): 4178-4182
- Kamino, H. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 382-391
- Kamiyama, S. et al., *Glycobiology* 21 (2011): 235-246
- Kanda, A. et al., *Oncogene* 24 (2005): 7266-7272
- Kandoth, C. et al., *Nature* 497 (2013): 67-73
- 30 Kang, B. W. et al., *PLoS.One.* 10 (2015a): e0119649
- Kang, G. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e82770
- Kang, J. K. et al., *Int.J Oncol* 16 (2000): 1159-1163
- Kang, J. M. et al., *Cancer Res* 75 (2015b): 3087-3097
- Kang, J. U. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 327-335
- 35 Kang, J. U. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 182 (2008a): 1-11
- Kang, M. J. et al., *Prostate* 72 (2012): 1351-1358
- Kang, S. K. et al., *Am.J Pathol.* 173 (2008b): 518-525
- Kang, X. et al., *Oncogene* 28 (2009): 565-574
- Kapoor, A. et al., *Nature* 468 (2010): 1105-1109
- 40 Karahatay, S. et al., *Cancer Lett.* 256 (2007): 101-111
- Karbowniczek, M. et al., *J Invest Dermatol.* 128 (2008): 980-987
- Karess, R. E. et al., *Int.Rev Cell Mol.Biol* 306 (2013): 223-273
- Karim, H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 411 (2011): 156-161
- Karlsson, E. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 153 (2015): 31-40
- 45 Karytinis, A. et al., *J Biol Chem* 284 (2009): 17775-17782
- Kashuba, V. et al., *Int.J Mol.Sci.* 13 (2012): 13352-13377
- Kashyap, V. et al., *Mol Oncol* 7 (2013): 555-566
- Kassambara, A. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 379 (2009): 840-845
- Kato, I. et al., *Pathol.Int.* 59 (2009): 38-43
- 50 Kato, S. et al., *Int.J Oncol* 29 (2006): 33-40
- Katoh, M. et al., *Int.J Oncol* 25 (2004): 1495-1500
- Katoh, Y. et al., *Int.J Mol.Med.* 18 (2006): 523-528
- Katz, T. A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 146 (2014): 99-108
- Kaufmann, M. et al., *Curr.Top.Microbiol.Immunol.* 384 (2015): 167-188
- 55 Kaur, H. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e50249
- Kawagoe, H. et al., *Cancer Res* 64 (2004): 6091-6100
- Kawahara, R. et al., *Proteomics.* 16 (2016): 159-173
- Kawakami, K. et al., *Int.J Oncol* (2015)
- Kawakami, M. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 1447-1454
- 60 Kaynar, H. et al., *Cancer Lett.* 227 (2005): 133-139
- Kazma, R. et al., *Carcinogenesis* 33 (2012): 1059-1064

- Ke, J. Y. et al., J Zhejiang Univ Sci B 15 (2014a): 1032-1038
- Ke, R. H. et al., J Neurooncol. 118 (2014b): 369-376
- Kearns, P. R. et al., Br J Haematol. 120 (2003): 80-88
- Keng, V. W. et al., Nat Biotechnol. 27 (2009): 264-274
- 5 Kerley-Hamilton, J. S. et al., Oncogene 24 (2005): 6090-6100
- Kesari, M. V. et al., Indian J Gastroenterol. 34 (2015): 63-67
- Khan, J. et al., PLoS One. 6 (2011): e26512
- Khodarev, N. N. et al., Cancer Res 69 (2009): 2833-2837
- Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients rd (2000)
- 10 Kiessling, A. et al., Oncogene 28 (2009): 2606-2620
- Kikuchi, Y. et al., Front Genet. 4 (2013): 271
- Killian, A. et al., Genes Chromosomes Cancer 45 (2006): 874-881
- Kim, B. H. et al., Ann Surg Oncol 21 (2014a): 2020-2027
- Kim, D. H., Yonsei Med J 48 (2007): 694-700
- 15 Kim, D. S. et al., J Proteome Res 9 (2010): 3710-3719
- Kim, H. E. et al., PLoS One. 7 (2012a): e43223
- Kim, H. J. et al., J Proteome Res 8 (2009a): 1368-1379
- Kim, H. N. et al., Am J Hematol. 82 (2007): 798-801
- Kim, I. M. et al., Cancer Res 66 (2006): 2153-2161
- 20 Kim, J. et al., Genes Chromosomes Cancer 54 (2015a): 681-691
- Kim, J. C. et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys. 86 (2013a): 350-357
- Kim, J. C. et al., World J Gastroenterol. 14 (2008a): 6662-6672
- Kim, J. H. et al., Cancer 85 (1999): 546-553
- Kim, J. H. et al., BMB Rep. 44 (2011a): 523-528
- 25 Kim, J. W. et al., Int J Oncol 35 (2009b): 129-137
- Kim, K. et al., Mol Cell 52 (2013b): 459-467
- Kim, M. et al., Mol Cancer Res 6 (2008b): 222-230
- Kim, M. S. et al., Oncogene 27 (2008c): 3624-3634
- Kim, M. S. et al., Histopathology 58 (2011b): 660-668
- 30 Kim, R. et al., PLoS One. 10 (2015b): e0126670
- Kim, S. H. et al., Investig Clin Urol. 57 (2016): 63-72
- Kim, S. J. et al., Acta Haematol. 120 (2008d): 211-216
- Kim, S. J. et al., Mol Carcinog 54 (2015c): 1748-1757
- Kim, S. M. et al., Int J Cancer 134 (2014b): 114-124
- 35 Kim, S. W. et al., OMICS. 15 (2011c): 281-292
- Kim, S. W. et al., Blood 111 (2008e): 1644-1653
- Kim, Y. D. et al., Int J Mol Med. 29 (2012b): 656-662
- Kim, Y. W. et al., PLoS One. 7 (2012c): e40960
- Kindt, N. et al., J Cancer Res Clin Oncol 140 (2014): 937-947
- 40 Kinoshita, Y. et al., Am J Pathol. 180 (2012): 375-389
- Kitange, G. J. et al., J Neurooncol. 100 (2010): 177-186
- Klatka, J. et al., Eur Arch Otorhinolaryngol. 270 (2013): 2683-2693
- Kleppe, M. et al., Nat Genet. 42 (2010): 530-535
- Kleppe, M. et al., Blood 117 (2011a): 7090-7098
- 45 Kleppe, M. et al., Haematologica 96 (2011b): 1723-1727
- Kleylein-Sohn, J. et al., J Cell Sci. 125 (2012): 5391-5402
- Knapp, P. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat. 92 (2010): 62-66
- Ko, H. W. et al., Dev Cell 18 (2010): 237-247
- Kobayashi, H. et al., Biochem Biophys Res Commun. 467 (2015a): 121-127
- 50 Kobayashi, M. et al., Lung Cancer 90 (2015b): 342-345
- Kobayashi, Y. et al., Placenta 34 (2013): 110-118
- Kocer, B. et al., Pathol Int. 52 (2002): 470-477
- Kogo, R. et al., Int J Oncol 39 (2011): 155-159
- Kohno, T. et al., Nat Med. 18 (2012): 375-377
- 55 Kohrt, D. et al., Cell Cycle 13 (2014): 62-71
- Koike, K., Recent Results Cancer Res 193 (2014): 97-111
- Kokoglu, E. et al., Cancer Lett. 50 (1990): 179-181
- Kolb, T. M. et al., Toxicol Sci. 88 (2005): 331-339
- Kollmann, K. et al., Cancer Cell 24 (2013): 167-181
- 60 Kong, L. et al., Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 24 (2015): 89-93
- Koo, G. B. et al., Cell Res 25 (2015a): 707-725

- Koo, S. et al., *Anticancer Res* 35 (2015b): 3209-3215
- Koochekpour, S. et al., *Asian J Androl* 7 (2005a): 147-158
- Koochekpour, S. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 44 (2005b): 351-364
- 5 Kordi Tamandani, D. M. et al., *J Assist.Reprod.Genet.* 26 (2009): 173-178
- Korosec, B. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 171 (2006): 105-111
- Korotayev, K. et al., *Cell Signal.* 20 (2008): 1221-1226
- Kortum, K. M. et al., *Ann.Hematol.* 94 (2015): 1205-1211
- Koshikawa, K. et al., *Oncogene* 21 (2002): 2822-2828
- Kozlowski, L. et al., *Arch.Dermatol.Res* 292 (2000): 68-71
- 10 Kraemer, N. et al., *Cell Mol Life Sci.* 68 (2011): 1719-1736
- Kramer, M. et al., *Biomed.Res Int.* 2015 (2015): 208017
- Krieg, A. M., *Nat Rev.Drug Discov.* 5 (2006): 471-484
- Krona, C. et al., *Oncogene* 22 (2003): 2343-2351
- Kuang, S. Q. et al., *Leukemia* 22 (2008): 1529-1538
- 15 Kuasne, H. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 46
- Kubota, H. et al., *Cell Stress.Chaperones.* 15 (2010): 1003-1011
- Kudo, Y. et al., *J Hepatol.* 55 (2011): 1400-1408
- Kuhn, E. et al., *Mod.Pathol.* 27 (2014): 1014-1019
- Kulkarni, A. A. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 2417-2425
- 20 Kumar, S. et al., *Cell Death.Dis.* 6 (2015): e1758
- Kumarakulasingham, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 3758-3765
- Kuo, I. Y. et al., *Int.J Cancer* 135 (2014): 563-573
- Kuo, S. J. et al., *Oncol Rep.* 24 (2010): 759-766
- Kuphal, S. et al., *Oncogene* 25 (2006): 103-110
- 25 Kupperts, R. et al., *J Clin Invest* 111 (2003): 529-537
- Kuramitsu, Y. et al., *Anticancer Res* 31 (2011): 3331-3336
- Kurtovic-Kozaric, A. et al., *Leukemia* 29 (2015): 126-136
- Kuruma, H. et al., *Am.J Pathol.* 174 (2009): 2044-2050
- Kutikhin, A. G., *Hum.Immunol.* 72 (2011): 955-968
- 30 Kuznetsova, E. B. et al., *Mol.Biol.(Mosk)* 41 (2007): 624-633
- Kwon, J. et al., *Int J Oncol* 43 (2013): 1523-1530
- La, Vecchia C., *Eur.J Cancer Prev.* 10 (2001): 125-129
- Labhart, P. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 1339-1344
- Laetsch, T. W. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1072
- 35 Lage, H. et al., *FEBS Lett.* 494 (2001): 54-59
- Lagorce-Pages, C. et al., *Virchows Arch.* 444 (2004): 426-435
- Lai, J. M. et al., *Methods Mol.Biol* 623 (2010): 231-242
- Lai, M. T. et al., *J Pathol.* 224 (2011): 367-376
- Lake, S. L. et al., *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 52 (2011): 5598-5604
- 40 Lan, H. et al., *Int.J Clin Exp.Med.* 7 (2014): 665-672
- Lan, Q. et al., *Eur.J Haematol.* 85 (2010): 492-495
- Lane, J. et al., *Int.J Mol.Med.* 12 (2003): 253-257
- Langemeijer, S. M. et al., *Cell Cycle* 8 (2009): 4044-4048
- Lapointe, J. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 32 (2008): 205-209
- 45 Lapouge, G. et al., *Cell Mol.Life Sci.* 62 (2005): 53-64
- Lara, P. C. et al., *Radiat.Oncol* 6 (2011): 148
- Larkin, S. E. et al., *Br.J Cancer* 106 (2012): 157-165
- Laske, K. et al., *Cancer Immunol.Res* 1 (2013): 190-200
- Lau, L. F., *Cell Mol.Life Sci.* 68 (2011): 3149-3163
- 50 Lau, Y. F. et al., *Mol.Carcinog* 27 (2000): 308-321
- Lauring, J. et al., *Blood* 111 (2008): 856-864
- Lazova, R. et al., *Am.J Dermatopathol.* 31 (2009): 177-181
- Leal, J. F. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 2089-2095
- Ledet, E. M. et al., *Prostate* 73 (2013): 614-623
- 55 Lee, B. H. et al., *Cancer Res* 73 (2013a): 1211-1218
- Lee, E. J. et al., *Oncol Res* 18 (2010): 401-408
- Lee, E. K. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013b): 4422-4433
- Lee, J. H. et al., *Ann.Surg.* 249 (2009): 933-941
- Lee, M. J. et al., *J Proteome.Res* 13 (2014a): 4878-4888
- 60 Lee, S. Y. et al., *Eur.J Cancer* 50 (2014b): 698-705
- Lee, T. J. et al., *Mol.Cancer* 3 (2004): 31

- Lee, Y. S. et al., *Oncotarget*. 6 (2015): 16449-16460
- Leong, H. S. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 1591-1599
- Leong, S. R. et al., *Mol.Pharm.* 12 (2015): 1717-1729
- Levi, E. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 67 (2011): 1401-1413
- 5 Levy, P. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 398-407
- Li, B. H. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 369 (2008a): 554-560
- Li, B. S. et al., *Oncogene* 34 (2015a): 2556-2565
- Li, C. F. et al., *Oncotarget*. 5 (2014a): 11428-11441
- Li, C. F. et al., *BMC.Genomics* 8 (2007): 92
- 10 Li, C. M. et al., *Am.J Pathol.* 160 (2002): 2181-2190
- Li, H. et al., *Neoplasia*. 8 (2006): 568-577
- Li, J. et al., *Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi.* 43 (2014b): 546-550
- Li, J. F. et al., *Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi.* 15 (2012a): 388-391
- Li, J. Y. et al., *Chin Med.J (Engl.)* 125 (2012b): 3526-3531
- 15 Li, L. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013a): 4651-4661
- Li, L. et al., *Pharmacogenet.Genomics* 22 (2012c): 105-116
- Li, L. C. et al., *Am.J Obstet.Gynecol.* 205 (2011a): 362-25
- Li, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 1809-1814
- Li, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 455 (2014): 358-362
- 20 Li, Q. et al., *Mol.Biol Rep.* 41 (2014c): 2409-2417
- Li, S. et al., *J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci.* 28 (2008b): 93-96
- Li, S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 111 (2014d): 6970-6975
- Li, T. et al., *J Thorac.Oncol* 7 (2012d): 448-452
- Li, W. et al., *Cancer Cell Int.* 15 (2015b): 17
- 25 Li, W. et al., *Med.Oncol* 31 (2014e): 208
- Li, W. Q. et al., *Carcinogenesis* 34 (2013b): 1536-1542
- Li, X. et al., *Curr.Protein Pept.Sci.* 16 (2015c): 301-309
- Li, X. et al., *Pancreas* 40 (2011b): 753-761
- Li, X. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015d): 342
- 30 Li, X. et al., *Cancer Res* (2016)
- Li, Y. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 198 (2010): 97-106
- Li, Y. et al., *Cancer Biol Ther.* 16 (2015e): 1316-1322
- Li, Y. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011c): 3830-3840
- Li, Y. et al., *Lung Cancer* 80 (2013c): 91-98
- 35 Li, Z. et al., *Diagn.Pathol.* 10 (2015f): 167
- Li, Z. et al., *Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao.* 33 (2013d): 1483-1488
- Lian, Z. et al., *Cancer Biol Ther.* 16 (2015): 750-755
- Liang, B. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 95 (2015a): 408-411
- Liang, B. et al., *Dig.Dis.Sci.* 60 (2015b): 2360-2372
- 40 Liang, H. et al., *Genome Res* 22 (2012a): 2120-2129
- Liang, Q. et al., *Sci.Rep.* 3 (2013): 2932
- Liang, X. S. et al., *Int.J Cancer* 130 (2012b): 2062-2066
- Liang, X. T. et al., *J Gastroenterol.Hepatol.* 26 (2011): 544-549
- Liang, Y. et al., *BMC.Cancer* 6 (2006): 97
- 45 Liang, Y. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 102 (2005): 5814-5819
- Liao, C. F. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 27 (2008): 15
- Liao, F. et al., *Med.Oncol* 27 (2010): 1219-1226
- Liao, Y. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014a): 487
- Liao, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e99907
- 50 Liddy, N. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 980-987
- Lignitto, L. et al., *Nat Commun.* 4 (2013): 1822
- Lim, B. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 1020-1027
- Lim, S. O. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 291 (2002): 1031-1037
- Lin, D. C. et al., *Nat Genet.* 46 (2014): 467-473
- 55 Lin, F. et al., *Cancer Biol Ther.* 7 (2008a): 1669-1676
- Lin, H. S. et al., *Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg.* 130 (2004): 311-316
- Lin, P. et al., *Mol.Biol Rep.* 38 (2011): 1741-1747
- Lin, P. H. et al., *J Biomed.Sci.* 22 (2015a): 44
- Lin, S. et al., *RNA.Biol* 12 (2015): 792-800
- 60 Lin, W. Y. et al., *Hum.Mol.Genet.* 24 (2015b): 285-298
- Lin, Y. L. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015c): 14257-14269

- Lin, Y. M. et al., *Mol.Carcinog* 47 (2008b): 925-933
- Lin, Y. W. et al., *Oral Oncol* 48 (2012): 629-635
- Lindberg, D. et al., *Neuroendocrinology* 86 (2007): 112-118
- 5 Linder, N. et al., *Gynecol.Oncol* 124 (2012): 311-318
- Linder, N. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 4372-4381
- Ling, Z. Q. et al., *Eur.J Surg.Oncol* 38 (2012): 326-332
- Linge, A. et al., *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 53 (2012): 4634-4643
- Lips, E. H. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 314
- Lipson, D. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 382-384
- 10 Litvinov, I. V. et al., *Clin.Cancer Res.* 20 (2014a): 3799-3808
- Litvinov, I. V. et al., *Oncoimmunology* 3 (2014b): e970025
- Liu, B. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 293 (2002a): 1396-1404
- Liu, C. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014a): 690-698
- Liu, D. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 39211-39224
- 15 Liu, D. Q. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015b): 11955
- Liu, F. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 8685-8690
- Liu, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014c): e89340
- Liu, J. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 463 (2015c): 1230-1236
- Liu, J. F. et al., *Cancer Cell Int.* 13 (2013a): 41
- 20 Liu, L. X. et al., *World J Gastroenterol.* 8 (2002b): 631-637
- Liu, L. X. et al., *Oncol Rep.* 10 (2003): 1771-1775
- Liu, L. Z. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 6325-6332
- Liu, M. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 3593-3602
- Liu, P. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 100 (2008a): 1326-1330
- 25 Liu, Q. et al., *Prostate* 73 (2013b): 1028-1037
- Liu, Q. et al., *Med.Oncol* 31 (2014d): 882
- Liu, R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008b): 7570-7575
- Liu, R. et al., *Oncotarget.* 6 (2015d): 33456-33469
- Liu, S. Y. et al., *Zhonghua Wai Ke.Za Zhi.* 47 (2009a): 1732-1735
- 30 Liu, W. et al., *Ann.Surg.Oncol* 21 Suppl 4 (2014e): S575-S583
- Liu, W. et al., *J Biol.Chem.* 279 (2004): 10167-10175
- Liu, W. et al., *Mol.Clin Oncol* 2 (2014f): 219-225
- Liu, X. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e77367
- Liu, X. et al., *Pathol.Res Pract.* 210 (2014g): 256-263
- 35 Liu, X. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 94 (2014h): 2008-2012
- Liu, X. et al., *Med.Oncol* 30 (2013d): 735
- Liu, Y. et al., *Cancer Res* 69 (2009b): 7844-7850
- Liu, Y. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 16 (2015e): 2659-2664
- Liu, Y. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014i): 5750-5761
- 40 Liu, Y. X. et al., *Oncol Lett.* 4 (2012): 847-851
- Liu, Z. et al., *Oncol Rep.* 33 (2015f): 1908-1914
- Liu, Z. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014j): 274
- Liu, Z. et al., *Carcinogenesis* 32 (2011): 1668-1674
- Ljunggren, H. G. et al., *J Exp.Med.* 162 (1985): 1745-1759
- 45 Llopis, S. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 139
- Lo, Y. W. et al., *J Cell Mol.Med.* 19 (2015): 744-759
- Long, Z. W. et al., *Tumour.Biol.* 35 (2014): 11415-11426
- Longenecker, B. M. et al., *Ann N.Y.Acad.Sci.* 690 (1993): 276-291
- Lonsdale, J., *Nat.Genet.* 45 (2013): 580-585
- 50 Lopez-Cortes, A. et al., *Am.J Med.Sci.* 346 (2013): 447-454
- Lou, T. F. et al., *Cancer Prev.Res (Phila)* 9 (2016): 43-52
- Lozupone, F. et al., *Oncogene* (2015)
- Lu, C. et al., *Mol.Cell Biochem.* 312 (2008): 71-80
- Lu, C. et al., *Dig.Dis.Sci.* 58 (2013): 2713-2720
- 55 Lu, J. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014a): 2571-2579
- Lu, J. J. et al., *Chin J Nat Med.* 13 (2015): 673-679
- Lu, P. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e88918
- Lu, X. et al., *Mol.Cancer Ther.* 3 (2004): 861-872
- Lu, X. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 3287-3296
- 60 Lucas, S. et al., *Int.J Cancer* 87 (2000): 55-60
- Lucito, R. et al., *Cancer Biol Ther.* 6 (2007): 1592-1599

- Ludwig, A. et al., *Anticancer Res* 22 (2002): 3213-3221
- Lukas, T. J. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 78 (1981): 2791-2795
- Luker, K. E. et al., *Cancer Res* 61 (2001): 6540-6547
- Luksch, H. et al., *Anticancer Res* 31 (2011): 3181-3192
- 5 Lum, D. F. et al., *Int.J Cancer* 83 (1999): 162-166
- Lundblad, R. L., *Chemical Reagents for Protein Modification 3rd* (2004)
- Luo, X. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 94 (2009): 4533-4539
- Lv, T. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e35065
- Lyng, H. et al., *BMC.Genomics* 7 (2006): 268
- 10 Ma, G. F. et al., *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* 19 (2015): 578-585
- Ma, Q. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 454 (2014): 157-161
- MacDonald, G. et al., *Sci.Signal.* 7 (2014): ra56
- MacDonald, T. J. et al., *Methods Mol.Biol* 377 (2007): 203-222
- Mackay, C. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 2246-2257
- 15 Madden, S. F. et al., *Mol.Cancer* 13 (2014): 241
- Madhavan, S. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 34 (2015): 45
- Magold, A. I. et al., *PLoS.One.* 4 (2009): e6952
- Mahmood, S. F. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014): 670-682
- Makkinje, A. et al., *Cell Signal.* 21 (2009): 1423-1435
- 20 Malta-Vacas, J. et al., *Clin Chem Lab Med.* 47 (2009): 427-431
- Malumbres, M. et al., *Curr.Opin.Genet.Dev.* 17 (2007): 60-65
- Man, T. K. et al., *BMC.Cancer* 4 (2004): 45
- Mang, J. et al., *Transl.Oncol* 8 (2015): 487-496
- Mangs, A. H. et al., *Int.J Biochem.Cell Biol* 40 (2008): 2353-2357
- 25 Mano, Y. et al., *Cancer Sci.* 98 (2007): 1902-1913
- Mantia-Smaldone, G. M. et al., *Hum.Vaccin.Immunother.* 8 (2012): 1179-1191
- Mao, J. et al., *Cancer Sci.* 99 (2008): 2120-2127
- Mao, P. et al., *J Biol Chem* 286 (2011): 19381-19391
- Mao, P. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e81803
- 30 Mao, Y. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013b): 498
- Marechal, R. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 2913-2919
- Marian, C. et al., *Eur.J Clin Nutr.* 65 (2011): 683-689
- Marini, F. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 8716-8723
- Markt, S. C. et al., *Cancer Causes Control* 26 (2015): 25-33
- 35 Marlow, L. A. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 4253-4263
- Marmey, B. et al., *Hum.Pathol.* 37 (2006): 68-77
- Marques Filho, M. F. et al., *Braz.J Otorhinolaryngol.* 72 (2006): 25-30
- Martens-de Kemp, S. R. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 1994-2003
- Martin, L. et al., *Oncogene* 31 (2012): 4076-4084
- 40 Martin, T. A. et al., *J Cell Biochem.* 105 (2008): 41-52
- Martin, T. A. et al., *Methods Mol.Biol* 762 (2011): 383-407
- Martin, T. D. et al., *Mol.Cell* 53 (2014): 209-220
- Martinez-Trillos, A. et al., *Blood* 123 (2014): 3790-3796
- Masuda, K. et al., *Oncol Rep.* 28 (2012): 1146-1152
- 45 Masuda, T. A. et al., *Clin Cancer Res* 9 (2003): 5693-5698
- Masugi, Y. et al., *Lab Invest* 95 (2015): 308-319
- Matejcic, M. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e29366
- Mathew, M. et al., *Apoptosis.* 18 (2013): 882-895
- Matovina, M. et al., *Gynecol.Oncol* 113 (2009): 120-127
- 50 Matsumoto, K. et al., *Genes Cells* 6 (2001): 1101-1111
- Matsumoto, N. et al., *Leukemia* 14 (2000): 1757-1765
- Matsuyama, A. et al., *Virchows Arch.* 459 (2011): 539-545
- Matsuyama, A. et al., *Virchows Arch.* 457 (2010): 577-583
- Matsuyama, R. et al., *Cancer Sci.* 107 (2016): 28-35
- 55 Maurizio, E. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 15 (2016): 109-123
- Maxwell, C. A. et al., *J Cell Sci.* 121 (2008): 925-932
- Mayne, M. et al., *Eur.J Immunol.* 34 (2004): 1217-1227
- Mazan-Mameczarz, K. et al., *PLoS.Genet.* 10 (2014): e1004105
- Mazzocchi, G. et al., *Chronobiol.Int.* 28 (2011): 841-851
- 60 McCabe, K. E. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1496
- McClung, J. K. et al., *Exp.Gerontol.* 30 (1995): 99-124

- McDonald, J. M. et al., *Mol.Cancer* 4 (2005): 35
- Mechtcheriakova, D. et al., *Cell Signal.* 19 (2007): 748-760
- Mehta, A. et al., *Breast* 23 (2014): 2-9
- Mehta, J. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0120622
- 5 Meier, C. et al., *J Pathol.* 234 (2014): 351-364
- Meijer, D. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 113 (2009): 253-260
- Meissner, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 2552-2560
- Men, W. et al., *Cancer Genomics Proteomics.* 12 (2015): 1-8
- Meng, F. et al., *Int J Oncol* 43 (2013): 495-502
- 10 Meng, J. et al., *Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai)* 42 (2010): 52-57
- Mertens-Walker, I. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 164
- Messai, Y. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 6820-6832
- Metwally, N. S. et al., *Cancer Cell Int.* 11 (2011): 8
- Meziere, C. et al., *J Immunol* 159 (1997): 3230-3237
- 15 Michel, S. et al., *Int.J Cancer* 127 (2010): 889-898
- Midorikawa, Y. et al., *Jpn.J Cancer Res* 93 (2002): 636-643
- Mikami, T. et al., *Oral Oncol* 47 (2011): 497-503
- Mikami, T. et al., *Virchows Arch.* 466 (2015): 559-569
- Milanovich, S. et al., *Exp.Hematol.* 43 (2015): 53-64
- 20 Miller, R. K. et al., *J Am.Soc.Nephrol.* 22 (2011): 1654-1664
- Milne, R. L. et al., *Hum.Mol.Genet.* 23 (2014): 6096-6111
- Min, K. W. et al., *Int.J Gynecol.Pathol.* 32 (2013): 3-14
- Mino, K. et al., *Biosci.Biotechnol.Biochem.* 78 (2014): 1010-1017
- Mirmalek-Sani, S. H. et al., *J Cell Mol.Med.* 13 (2009): 3541-3555
- 25 Mishra, L. et al., *Cancer Biol Ther.* 4 (2005a): 694-699
- Mishra, S. et al., *FEBS J* 277 (2010): 3937-3946
- Mishra, S. et al., *Trends Mol.Med.* 11 (2005b): 192-197
- Mitchell, R. J. et al., *Hum.Hered.* 38 (1988): 144-150
- Mitra, R. et al., *Clin Cancer Res* 17 (2011): 2934-2946
- 30 Mitsuhashi, K. et al., *Int.J Hematol.* 100 (2014): 88-95
- Mittal, R. D. et al., *Indian J Cancer* 41 (2004): 115-119
- Miwa, H. et al., *Leukemia* 6 (1992): 405-409
- Miwa, T. et al., *Cancer Med.* 4 (2015): 1091-1100
- Miyaji, K. et al., *J Viral Hepat.* 10 (2003): 241-248
- 35 Miyoshi, Y. et al., *Med.Mol.Morphol.* 43 (2010): 193-196
- Mo, L. et al., *Anticancer Res* 30 (2010): 3413-3420
- Mohamed, F. E. et al., *Liver Int.* 35 (2015): 1063-1076
- Mohelnikova-Duchonova, B. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 72 (2013a): 669-682
- Mohelnikova-Duchonova, B. et al., *Pancreas* 42 (2013b): 707-716
- 40 Moldovan, G. L. et al., *Mol.Cell Biol* 30 (2010): 1088-1096
- Molinolo, A. A. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 4964-4973
- Moniz, L. S. et al., *Mol.Cell Biol* 31 (2011): 30-42
- Monji, M. et al., *Clin Cancer Res* 10 (2004): 6047-6057
- Morgan, R. A. et al., *Science* 314 (2006): 126-129
- 45 Mori, M. et al., *Transplantation* 64 (1997): 1017-1027
- Mori, Y. et al., *Endocr.Relat Cancer* 18 (2011): 465-478
- Moritake, H. et al., *Am.J Hematol.* 86 (2011): 75-78
- Moriya, Y. et al., *J Hum.Genet.* 57 (2012): 38-45
- Mortara, L. et al., *Clin Cancer Res.* 12 (2006): 3435-3443
- 50 Moss, S. F. et al., *Gut* 45 (1999): 723-729
- Mossink, M. H. et al., *Oncogene* 22 (2003): 7458-7467
- Mostafa, W. Z. et al., *J Cutan.Pathol.* 37 (2010): 68-74
- Motaghed, M. et al., *Int.J Mol.Med.* 33 (2014): 8-16
- Mouradov, D. et al., *Cancer Res* 74 (2014): 3238-3247
- 55 Mueller, L. N. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 51-61
- Mueller, L. N. et al., *Proteomics.* 7 (2007): 3470-3480
- Muir, K. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 4722-4731
- Mulligan, A. M. et al., *Breast Cancer Res* 13 (2011): R110
- Mumberg, D. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96 (1999): 8633-8638
- 60 Munoz, I. M. et al., *Mol.Cell* 35 (2009): 116-127
- Murphy, N. C. et al., *Int.J Cancer* 126 (2010): 1445-1453

- Murray, G. I. et al., *Histopathology* 57 (2010): 202-211
- Murrin, L. C. et al., *J Neuroimmune.Pharmacol.* 2 (2007): 290-295
- Murugan, A. K. et al., *Oncol Lett.* 6 (2013): 437-441
- Muto, Y. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 2738-2748
- 5 Mydlikova, Z. et al., *Neoplasma* 57 (2010): 287-290
- Naba, A. et al., *Elife.* 3 (2014): e01308
- Nadal-Serrano, M. et al., *J Cell Biochem.* 113 (2012): 3178-3185
- Nagai, M. et al., *Cancer Res* 51 (1991): 3886-3890
- Nagai, M. A. et al., *Int.J Oncol* 37 (2010): 41-49
- 10 Nagakura, S. et al., *Blood* 100 (2002): 1031-1037
- Nagamachi, A. et al., *Cancer Cell* 24 (2013): 305-317
- Nagashio, R. et al., *Sci.Rep.* 5 (2015): 8649
- Nagata, M. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 410
- Nagendra, D. C. et al., *Mol.Carcinog* 51 (2012): 826-831
- 15 Nagi, C. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 94 (2005): 225-235
- Nagpal, J. K. et al., *Mod.Pathol.* 21 (2008): 979-991
- Nakagawa, Y. et al., *Br.J Cancer* 80 (1999): 914-917
- Nakaya, H. I. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 364 (2007): 918-923
- Nakayama, K. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 8058-8064
- 20 Nallar, S. C. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e24082
- Nam, S. H. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 21655-21674
- Nam, S. W. et al., *Int.J Oncol* 45 (2014): 1450-1456
- Nam-Cha, S. H. et al., *Mod.Pathol.* 22 (2009): 1006-1015
- Nantajit, D. et al., *PLoS.One.* 5 (2010): e12341
- 25 Narita, T. et al., *Mol Cell Biol.* 23 (2003): 1863-1873
- Navarro, A. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 99 (2014): E2437-E2445
- Naylor, D. J. et al., *J Biol Chem* 273 (1998): 21169-21177
- Near, R. I. et al., *J Cell Physiol* 212 (2007): 655-665
- Nebral, K. et al., *Leukemia* 23 (2009): 134-143
- 30 Neidert, M. C. et al., *J Neurooncol.* 111 (2013): 285-294
- Nelson, C. R. et al., *J Cell Biol* 211 (2015): 503-516
- Nelson, M. A. et al., *Cancer Genet.Cytogenet.* 108 (1999): 91-99
- Neumann, M. et al., *Blood* 121 (2013): 4749-4752
- Neveling, K. et al., *Cytogenet.Genome Res* 118 (2007): 166-176
- 35 Ng, Y. et al., *J Biol Chem* 279 (2004): 34156-34164
- Ngeow, J. et al., *Cancer Discov.* 4 (2014): 762-763
- Nguyen, T. B. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 41960-41969
- Ni, I. B. et al., *Hematol.Rep.* 4 (2012): e19
- Ni, Y. H. et al., *Histopathology* (2015)
- 40 Ni, Z. et al., *J Urol.* 167 (2002): 1859-1862
- Niavarani, A. et al., *Ann.Hematol.* (2015)
- Niimi, R. et al., *BMC.Cancer* 13 (2013): 309
- Nikonova, A. S. et al., *Cell Mol.Life Sci.* 70 (2013): 661-687
- Nikpour, P. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 955
- 45 Nilsson, R. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 3128
- Nishi, T. et al., *Pathol.Int.* 62 (2012): 802-810
- Nishikata, M. et al., *Mol.Carcinog* 46 (2007): 208-214
- Niu, N. et al., *Genome Res* 20 (2010): 1482-1492
- Niu, N. et al., *BMC.Cancer* 12 (2012): 422
- 50 Nobori, T. et al., *Cancer Res* 51 (1991): 3193-3197
- Nobori, T. et al., *Cancer Res* 53 (1993): 1098-1101
- Noll, J. E. et al., *Neoplasia.* 16 (2014): 572-585
- Nooter, K. et al., *Br.J Cancer* 76 (1997): 486-493
- Nord, H. et al., *Neuro.Oncol* 11 (2009): 803-818
- 55 Norris, M. D. et al., *N.Engl.J Med.* 334 (1996): 231-238
- Noske, A. et al., *Exp.Mol.Pathol.* 98 (2015): 47-54
- Novikov, L. et al., *Mol.Cell Biol* 31 (2011): 4244-4255
- Nowarski, R. et al., *Blood* 120 (2012): 366-375
- Nymoen, D. A. et al., *Gynecol.Oncol* 139 (2015): 30-39
- 60 O'Connor, K. W. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2529-2539
- O'Gorman, D. B. et al., *Endocrinology* 143 (2002): 4287-4294

- O'Malley, S. et al., *Int.J Cancer* 125 (2009): 1805-1813
O'Reilly, J. A. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0123469
Ober, E. A. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 43378-43389
Obuchowska, I. et al., *Klin.Oczna* 101 (1999): 167-168
5 Odvody, J. et al., *Oncogene* 29 (2010): 3287-3296
Oehler, V. G. et al., *Blood* 114 (2009): 3292-3298
Ogawa, C. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 1268-1272
Ogawa, R. et al., *Dis.Esophagus.* 21 (2008): 288-297
Oguri, T. et al., *Mol.Cancer Ther.* 7 (2008): 1150-1155
10 Ohba, K. et al., *J Urol.* 174 (2005): 461-465
Ohnishi, K. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 1237-1244
Ohshima, K. et al., *Mol Biol.Evol.* 27 (2010): 2522-2533
Oishi, Y. et al., *Tumour.Biol* 33 (2012): 383-393
Okada, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105 (2008): 8649-8654
15 Okada, S. et al., *J Oral Pathol.Med.* 44 (2015): 115-125
Okosun, J. et al., *Nat Genet.* 48 (2016): 183-188
Olayioye, M. A. et al., *J Biol Chem* 280 (2005): 27436-27442
Oleksowicz, L. et al., *Cancer J Sci.Am.* 4 (1998): 247-253
Olesen, U. H. et al., *APMIS* 119 (2011): 296-303
20 Olkhanud, P. B. et al., *Cancer Res* 69 (2009): 5996-6004
Olsson, L. et al., *Leukemia* 28 (2014): 302-310
Olsson, M. et al., *Prostate* 67 (2007): 1439-1446
Ooe, A. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 101 (2007): 305-315
Orchel, J. et al., *Int.J Gynecol.Cancer* 22 (2012): 937-944
25 Ostrow, K. L. et al., *Clin Cancer Res* 16 (2010): 3463-3472
Ota, T. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 5168-5177
Ottaviani, S. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 55 (2006): 867-872
Ou, C. Y. et al., *J Biol Chem* 284 (2009): 20629-20637
Ozaki, Y. et al., *Oncol Rep.* 12 (2004): 1071-1077
30 Ozawa, H. et al., *Ann.Surg.Oncol* 17 (2010): 2341-2348
Ozbas-Gerceker, F. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013): 5213-5217
Ozgur, S. et al., *RNA.Biol* 10 (2013): 528-539
Palma, M. et al., *BMC.Clin Pathol.* 12 (2012): 2
Pan, B. et al., *Mol.Biol Rep.* 40 (2013): 27-33
35 Pan, W. A. et al., *RNA.Biol* 12 (2015): 255-267
Pandey, R. N. et al., *Oncogene* 29 (2010): 3715-3722
Pankratz, V. S. et al., *J Thorac.Oncol* 6 (2011): 1488-1495
Pannu, V. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 6076-6091
Papadakis, M. et al., *Fam.Cancer* 14 (2015): 599-602
40 Papp, B. et al., *Biomolecules.* 2 (2012): 165-186
Parihar, A. et al., *Life Sci.* 82 (2008a): 1077-1082
Parihar, M. S. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1780 (2008b): 921-926
Parikh, R. A. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 53 (2014): 25-37
Park, E. et al., *Mol.Cell* 50 (2013): 908-918
45 Park, H. J. et al., *J Proteome.Res* 7 (2008): 1138-1150
Park, S. H. et al., *Clin Cancer Res.* 13 (2007): 858-867
Park, S. J. et al., *Oncogene* 35 (2016): 1292-1301
Park, Y. et al., *Oncogene* 34 (2015): 5037-5045
Park, Y. M. et al., *Gene* 551 (2014): 236-242
50 Patil, A. A. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 6414-6424
Patrick, A. N. et al., *Nat Struct.Mol.Biol* 20 (2013): 447-453
Patrikainen, L. et al., *Eur.J Clin Invest* 37 (2007): 126-133
Paulo, P. et al., *Neoplasia.* 14 (2012): 600-611
Pavelec, D. M. et al., *Genetics* 183 (2009): 1283-1295
55 Pawar, H. et al., *Cancer Biol Ther.* 12 (2011): 510-522
Pawar, S. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014): 53
Peddaboina, C. et al., *BMC.Cancer* 12 (2012): 541
Peeters, M. C. et al., *Cell Signal.* 27 (2015): 2579-2588
Peltonen, K. et al., *Cancer Cell* 25 (2014): 77-90
60 Pelttari, L. M. et al., *Fam.Cancer* (2015)
Pender-Cudlip, M. C. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 760-764

- Peng, D. F. et al., Gut 58 (2009): 5-15
- Peng, H. X. et al., Biomed.Res Int. 2015 (2015a): 326981
- Peng, J. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. 46 (2015b): 413-416
- Peng, Y. et al., Cancer Res 75 (2015c): 378-386
- 5 Perdigo, P. F. et al., Genes Chromosomes.Cancer 44 (2005): 204-211
- Pereira, J. S. et al., Endocrine. 49 (2015): 204-214
- Pereira, P. M. et al., Org.Biomol.Chem. 12 (2014): 1804-1811
- Perez, A. et al., Cancers (Basel) 6 (2014): 179-192
- Perez-Tomas, R., Curr.Med.Chem 13 (2006): 1859-1876
- 10 Perrais, M. et al., J Biol Chem 276 (2001): 15386-15396
- Perrotti, D. et al., Lancet Oncol 14 (2013): e229-e238
- Personnic, N. et al., FEBS J 281 (2014): 2977-2989
- Perugorria, M. J. et al., Cancer Res 69 (2009): 1358-1367
- Pestov, D. G. et al., Mol.Cell Biol 21 (2001): 4246-4255
- 15 Peters, D. G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 14 (2005): 1717-1723
- Peyrard, M. et al., Hum.Mol.Genet. 3 (1994): 1393-1399
- Peyre, M. et al., PLoS.One. 5 (2010): e12932
- Phipps-Yonas, H. et al., Front Immunol. 4 (2013): 425
- Phongpradist, R. et al., Curr.Pharm.Des 16 (2010): 2321-2330
- 20 Piccolo, S. et al., Cancer Res 73 (2013): 4978-4981
- Piepoli, A. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) 237 (2012): 1123-1128
- Pils, D. et al., BMC.Cancer 13 (2013): 178
- Pinheiro, J. et al., nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (<http://CRAN.R-project.org/package=nlme>) (2015)
- 25 Pio, R. et al., Cancer Res 64 (2004): 4171-4179
- Pissimissis, N. et al., Anticancer Res 29 (2009): 371-377
- Pizzatti, L. et al., Biochim.Biophys.Acta 1764 (2006): 929-942
- Placke, T. et al., Blood 124 (2014): 13-23
- Pleasance, E. D. et al., Nature 463 (2010): 184-190
- 30 Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol 25 (1995): 1783-1787
- Pohl, A. et al., Pharmacogenomics.J 11 (2011): 93-99
- Poligone, B. et al., J Invest Dermatol. 135 (2015): 869-876
- Polisetty, R. V. et al., J Proteomics. 74 (2011): 1918-1925
- Pongor, L. et al., Genome Med. 7 (2015): 104
- 35 Poomsawat, S. et al., J Oral Pathol.Med. 39 (2010): 793-799
- Poortinga, G. et al., Nucleic Acids Res 39 (2011): 3267-3281
- Popov, N. et al., Nat Cell Biol 9 (2007): 765-774
- Porkka, K. P. et al., Genes Chromosomes.Cancer 39 (2004): 1-10
- Porta, C. et al., Virology 202 (1994): 949-955
- 40 Possuelo, L. G. et al., Rev Bras.Ginecol.Obstet. 35 (2013): 569-574
- Pozo, K. et al., Cancer Cell 24 (2013): 499-511
- Pradhan, M. P. et al., BMC.Syst.Biol 7 (2013): 141
- Prasad, M. L. et al., Head Neck 26 (2004): 1053-1057
- Prasad, N. K. et al., Carcinogenesis 29 (2008a): 25-34
- 45 Prasad, N. K. et al., Tumour.Biol 29 (2008b): 330-341
- Prunier, C. et al., Cell Rep. (2015)
- Pu, H. et al., World J Surg.Oncol 13 (2015): 323
- Puig-Butille, J. A. et al., Oncotarget. 5 (2014): 1439-1451
- Puls, F. et al., Am.J Surg.Pathol. 38 (2014): 1307-1318
- 50 Pulukuri, S. M. et al., Mol.Cancer Res 7 (2009): 1285-1293
- Pulvino, M. et al., Blood 120 (2012): 1668-1677
- Purrrington, K. S. et al., Carcinogenesis 35 (2014): 1012-1019
- Qi, J. et al., Gut (2015)
- Qi, L. et al., Cancer Res 74 (2014): 1301-1306
- 55 Qi, Y. et al., Proteomics. 5 (2005): 2960-2971
- Qian, Y. et al., Mol.Cancer 13 (2014): 176
- Qian, Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res 29 (2010): 111
- Qin, Y. et al., Chin Med.J (Engl.) 127 (2014): 1666-1671
- Quan, J. J. et al., Tumour.Biol 36 (2015a): 8617-8624
- 60 Quan, Y. et al., J Cancer 6 (2015b): 342-350
- Quayle, S. N. et al., Neuro Oncol 14 (2012): 1325-1331

- Quek, H. H. et al., *DNA Cell Biol.* 16 (1997): 275-280
- Quidville, V. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 2247-2258
- Rahman, M. et al., *Anticancer Res* 33 (2013): 113-118
- 5 Raja, S. B. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012): 703-713
- Rajalingam, K. et al., *Cell Cycle* 4 (2005): 1503-1505
- Rajasagi, M. et al., *Blood* 124 (2014): 453-462
- Rajkumar, T. et al., *BMC.Cancer* 11 (2011): 80
- Ramachandran, C., *Curr.Pharm.Biotechnol.* 8 (2007): 99-104
- Rammensee, H. G. et al., *Immunogenetics* 50 (1999): 213-219
- 10 Ran, Q. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e85328
- Rangel, L. B. et al., *Oncogene* 22 (2003): 7225-7232
- Rao, C. V. et al., *Carcinogenesis* 30 (2009): 1469-1474
- Rao, F. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 112 (2015): 1773-1778
- Rappa, G. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014): 1840-1850
- 15 Rasinpera, H. et al., *Gut* 54 (2005): 643-647
- Rastetter, R. H. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 638
- Rausch, M. P. et al., *Mol.Immunol.* 68 (2015): 124-128
- Rauscher, G. H. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015): 816
- Rawluszko-Wieczorek, A. A. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 141 (2015): 1379-1392
- 20 RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002),
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/>
- Rekhi, B. et al., *Indian J Med.Res* 136 (2012): 766-775
- Remmelink, M. et al., *Int.J Oncol* 26 (2005): 247-258
- Ren, G. et al., *OMICS.* 18 (2014): 615-624
- 25 Ren, S. et al., *Cell Res* 22 (2012): 806-821
- Resende, C. et al., *Helicobacter.* 15 Suppl 1 (2010): 34-39
- Restifo, N. P. et al., *J Exp.Med.* 177 (1993): 265-272
- Reuschenbach, M. et al., *Fam.Cancer* 9 (2010): 173-179
- Rey, O. et al., *Oncogene* 18 (1999): 827-831
- 30 Ribeiro, J. R. et al., *Front Oncol* 4 (2014): 45
- Rieger-Christ, K. M. et al., *Hum.Pathol.* 32 (2001): 18-23
- Ries, J. et al., *Int.J Oncol* 26 (2005): 817-824
- Rimkus, C. et al., *Clin Gastroenterol.Hepatol.* 6 (2008): 53-61
- Rini, B. I. et al., *Cancer* 107 (2006): 67-74
- 35 Risch, H. A. et al., *J Natl.Cancer Inst.* 98 (2006): 1694-1706
- Ritterson, Lew C. et al., *Nat Rev Urol.* 12 (2015): 383-391
- Roberts, N. J. et al., *Cancer Discov* 2 (2012): 41-46
- Robin, T. P. et al., *Mol.Cancer Res* 10 (2012): 1098-1108
- Robles, L. D. et al., *J Biol Chem* 277 (2002): 25431-25438
- 40 Rock, K. L. et al., *Science* 249 (1990): 918-921
- Rocken, C., *Pathologie* 34 (2013): 403-412
- Rodins, K. et al., *Clin Cancer Res* 8 (2002): 1075-1081
- Rodriguez-Paredes, M. et al., *Oncogene* 33 (2014): 2807-2813
- Rohrbeck, A. et al., *PLoS.One.* 4 (2009): e7315
- 45 Rohrmoser, M. et al., *Mol.Cell Biol* 27 (2007): 3682-3694
- Roll, J. D. et al., *Mol.Cancer* 7 (2008): 15
- Romero, O. A. et al., *Cancer Discov* 4 (2014): 292-303
- Rondeau, S. et al., *Br.J Cancer* 112 (2015): 1059-1066
- Rosado, I. V. et al., *RNA.* 10 (2004): 1073-1083
- 50 Ross, H. M. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 390-395
- Rothe, M. et al., *Am.J Pathol.* 157 (2000): 1597-1604
- Rudland, P. S. et al., *Am.J Pathol.* 176 (2010): 2935-2947
- Ruebel, K. H. et al., *Endocrine.* 29 (2006): 435-444
- Rumiato, E. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 72 (2013): 483-488
- 55 Ruminy, P. et al., *Leukemia* 25 (2011): 681-688
- Russell, R. et al., *Nat Commun.* 6 (2015): 7677
- Ryu, B. et al., *PLoS.One.* 2 (2007): e594
- Ryu, H. S. et al., *Thyroid* 24 (2014): 1232-1240
- Ryu, S. J. et al., *Expert.Opin.Ther.Targets.* 13 (2009): 479-484
- 60 S3-Leitlinie maligne Ovarialtumor, 032-035OL, (2013)
- Saddoughi, S. A. et al., *Adv.Cancer Res.* 117 (2013): 37-58

- Saeki, N. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 48 (2009): 261-271
- Saelee, P. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 10 (2009): 501-506
- Safadi, R. A. et al., *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.* 121 (2016): 402-411
- Safarinejad, M. R. et al., *Urol.Oncol* 31 (2013): 1193-1203
- 5 Sahab, Z. J. et al., *J Cancer* 1 (2010): 14-22
- Saiki, R. K. et al., *Science* 239 (1988): 487-491
- Saito, Y. et al., *J Cancer Res Clin Oncol* 139 (2013): 585-594
- Saito, Y. et al., *Cancer Immunol.Res* 3 (2015): 1356-1363
- Sajadian, S. O. et al., *Clin Epigenetics.* 7 (2015): 98
- 10 Sakai, S. et al., *Clin Chim.Acta* 413 (2012): 1542-1548
- Sakamoto, S. et al., *Cancer Res* 70 (2010): 1885-1895
- Sakurikar, N. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 39193-39204
- Salon, C. et al., *J Pathol.* 213 (2007): 303-310
- Saloura, V. et al., *Mol.Cancer Res* 13 (2015): 293-304
- 15 Samimi, G. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 273-279
- Sand, M. et al., *Cell Tissue Res* 350 (2012): 119-126
- Sang, Y. et al., *Oncotarget.* (2015)
- Sankar, S. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013): 4448-4460
- Sankaran, D. et al., *J Biol Chem* 287 (2012): 5483-5491
- 20 Santandreu, F. M. et al., *Cell Physiol Biochem.* 24 (2009): 379-390
- Santhekadur, P. K. et al., *FEBS Open.Bio* 4 (2014): 353-361
- Saraon, P. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 12 (2013): 1589-1601
- Sarbia, M. et al., *Am.J Clin Pathol.* 128 (2007): 255-259
- Sarto, C. et al., *Electrophoresis* 18 (1997): 599-604
- 25 Sastre-Serra, J. et al., *Free Radic.Biol Med.* 61 (2013): 11-17
- Sato, F. et al., *Int.J Mol.Med.* 30 (2012a): 495-501
- Sato, T. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e59444
- Sato, T. et al., *J Cell Sci.* 125 (2012b): 1544-1555
- Satoh, A. et al., *Oncogene* 23 (2004): 8876-8886
- 30 Sattler, M. et al., *Cancer Cell* 1 (2002): 479-492
- Savoy, R. M. et al., *Endocr.Relat Cancer* 20 (2013): R341-R356
- Sawicka-Gutaj, N. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015): 7859-7863
- Sayagues, J. M. et al., *Med.Clin (Barc.)* 128 (2007): 226-232
- Scagliotti, G. V. et al., *Ann.Oncol* 10 Suppl 5 (1999): S83-S86
- 35 Scanlan, M. J. et al., *Cancer Immun.* 1 (2001): 4
- Scanlan, M. J. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 4041-4047
- Schaner, M. E. et al., *Mol.Biol Cell* 14 (2003): 4376-4386
- Scharadin, T. M. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e23230
- Scheffer, G. L. et al., *Curr.Opin.Oncol* 12 (2000): 550-556
- 40 Schiffmann, S. et al., *Carcinogenesis* 30 (2009): 745-752
- Schimanski, C. C. et al., *Oncogene* 24 (2005): 3100-3109
- Schleiermacher, G. et al., *Oncogene* 24 (2005): 3377-3384
- Schlumbrecht, M. P. et al., *Mod.Pathol.* 24 (2011): 453-462
- Schmidt, S. V. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 8635-8647
- 45 Schoppmann, S. F. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 5329-5339
- Schraders, M. et al., *Br.J Haematol.* 143 (2008): 210-221
- Schramm, A. et al., *Nat Genet.* 47 (2015): 872-877
- Schrier, S. A. et al., *Curr.Opin.Ophthalmol.* 22 (2011): 325-331
- Schuetz, J. M. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 21 (2012): 2272-2274
- 50 Schulte, I. et al., *BMC.Genomics* 13 (2012): 719
- Scott, A. F. et al., *Genes (Basel)* 5 (2014): 366-384
- Scotto, L. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 755-765
- Sears, D. et al., *Cell Death.Dis.* 1 (2010): e93
- Sedoris, K. C. et al., *BMC.Cancer* 10 (2010): 157
- 55 Seeger, F. H. et al., *Immunogenetics* 49 (1999): 571-576
- Seeling, J. M. et al., *Science* 283 (1999): 2089-2091
- Seetoo, D. Q. et al., *J Surg.Oncol* 82 (2003): 184-193
- Seidel, C. et al., *Mol.Carcinog* 46 (2007): 865-871
- Seidl, C. et al., *Invest New Drugs* 28 (2010): 49-60
- 60 Sekine, I. et al., *Jpn.J Clin Oncol* 37 (2007): 329-336
- Selamat, S. A. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e21443

- Seliger, B., *Methods Mol.Biol* 1102 (2014): 367-380
 Seliger, B. et al., *Proteomics*. 5 (2005): 2631-2640
 Seo, S. W. et al., *J Orthop.Res* 29 (2011): 1131-1136
 Seol, H. S. et al., *Cancer Lett.* 353 (2014): 232-241
 5 Seriramalu, R. et al., *Electrophoresis* 31 (2010): 2388-2395
 Servais, E. L. et al., *Clin Cancer Res* 18 (2012): 2478-2489
 Seshagiri, S. et al., *Nature* 488 (2012): 660-664
 Shackelford, R. E. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 3 (2010): 522-527
 Shadeo, A. et al., *BMC.Genomics* 9 (2008): 64
 10 Shah, S. P. et al., *Nature* 461 (2009): 809-813
 Shah, T. M. et al., *Oral Oncol* 49 (2013): 604-610
 Shames, D. S. et al., *Clin Cancer Res* 19 (2013): 6912-6923
 Shan, T. et al., *Oncol Rep.* 32 (2014): 1564-1570
 Shang, B. et al., *Cell Death.Dis.* 5 (2014): e1285
 15 Shao, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e97085
 Sharma, A. et al., *Tumour.Biol* 34 (2013): 3249-3257
 Shaughnessy, J. D., Jr. et al., *Blood* 118 (2011): 3512-3524
 Shaw, E. J. et al., *Cell Oncol (Dordr.)* 34 (2011): 355-367
 Shen, C. et al., *Cancer Res* 73 (2013): 3393-3401
 20 Shen, Y. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 20396-20403
 Shen, Y. et al., *Cancer Cell Microenviron.* 2 (2015b)
 Sheng, S. H. et al., *Clin Transl.Oncol* 16 (2014): 153-157
 Sherman, F. et al., *Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics* (1986)
 Shi, D. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 450 (2014a): 1241-1246
 25 Shi, H. et al., *World J Surg.Oncol* 12 (2014b): 188
 Shi, J. et al., *Oncogene* 25 (2006): 4923-4936
 Shi, J. et al., *Am.J Cancer Res* 2 (2012): 116-129
 Shi, J. L. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 5299-5309
 Shields, B. J. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013): 557-570
 30 Shih, IeM et al., *Am.J Pathol.* 178 (2011): 1442-1447
 Shin, E. M. et al., *J Clin Invest* 124 (2014): 3807-3824
 Shiraishi, T. et al., *J Transl.Med.* 9 (2011): 153
 Shishkin, S. S. et al., *Biochemistry (Mosc.)* 78 (2013): 1415-1430
 Shruthi, D. K. et al., *J Oral Maxillofac.Pathol.* 18 (2014): 365-371
 35 Shtutman, M. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 108 (2011): 12449-12454
 Shu, G. S. et al., *Cancer Biomark.* 11 (2012): 107-114
 Shu, J. et al., *Cancer Res.* 66 (2006): 5077-5084
 Sidhar, S. K. et al., *Hum.Mol.Genet.* 5 (1996): 1333-1338
 Siligan, C. et al., *Oncogene* 24 (2005): 2512-2524
 40 Silva, J. M. et al., *Cell* 137 (2009): 1047-1061
 Silveira, S. M. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e67643
 Simaga, S. et al., *Eur.J Cancer* 34 (1998): 399-405
 Simaga, S. et al., *Gynecol.Oncol* 91 (2003): 194-200
 Simonova, O. A. et al., *Mol.Biol (Mosk)* 49 (2015): 667-677
 45 Simons, A. L. et al., *Lab Invest* 93 (2013): 711-719
 Singh, G., *Pharmaceuticals.(Basel)* 7 (2014): 192-206
 Singh, H. et al., *Am.J Obstet.Gynecol.* 198 (2008): 303-306
 Singh, P. K. et al., *Immunobiology* 220 (2015): 103-108
 Singh, R. et al., *FEBS J* 281 (2014): 1629-1641
 50 Singh-Jasuja, H. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 53 (2004): 187-195
 Sinha, S. et al., *Mol.Oncol* 5 (2011): 454-464
 Skandalis, S. S. et al., *Matrix Biol* 35 (2014): 182-193
 Slattery, M. L. et al., *Carcinogenesis* 31 (2010): 1604-1611
 Slattery, M. L. et al., *Mol.Carcinog* 52 (2013): 155-166
 55 Slipicevic, A. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 276
 Smaaland, R. et al., *Breast Cancer Res Treat.* 9 (1987): 53-59
 Small, E. J. et al., *J Clin Oncol.* 24 (2006): 3089-3094
 Smetsers, S. et al., *Fam.Cancer* 11 (2012): 661-665
 Smith, B. et al., *Cell Rep.* 2 (2012): 580-590
 60 Smith, J. B. et al., *Gynecol.Oncol* 134 (2014): 181-189
 Sohr, S. et al., *Cell Cycle* 7 (2008): 3448-3460

- Soman, N. R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 88 (1991): 4892-4896
 Soman, N. R. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 87 (1990): 738-742
 Song, B. et al., *Mol.Cancer Ther.* 12 (2013a): 58-68
 Song, J. et al., *World J Gastroenterol.* 19 (2013b): 4127-4136
 5 Song, L. J. et al., *J Mol.Med.(Berl)* 90 (2012): 707-718
 Song, N. et al., *J Zhejiang.Univ Sci.B* 14 (2013c): 451-459
 Song, T. et al., *Oncol Lett.* 9 (2015a): 2799-2804
 Song, X. et al., *Monoclon.Antib.Immunodiagn.Immunother.* 33 (2014a): 246-253
 Song, X. C. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 7 (2008): 163-169
 10 Song, Y. et al., *Nature* 509 (2014b): 91-95
 Song, Y. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015b): 11314-11322
 Song, Y. et al., *Biochem.J* 406 (2007): 427-436
 Sonora, C. et al., *J Histochem.Cytochem.* 54 (2006): 289-299
 Soupene, E. et al., *J Lipid Res.* 49 (2008): 1103-1112
 15 Sousa, S. F. et al., *Endocr.Relat Cancer* 22 (2015): 399-408
 Sowalsky, A. G. et al., *Cancer Res* 71 (2011): 758-767
 Sowalsky, A. G. et al., *Mol.Cancer Res.* 13 (2015): 98-106
 Sporn, J. C. et al., *Am.J Pathol.* 180 (2012): 2516-2526
 Spyropoulou, A. et al., *Neuromolecular.Med.* 16 (2014): 70-82
 20 Srinivasan, D. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 5648-5655
 Srinivasan, D. et al., *Oncogene* 27 (2008): 1095-1105
 St-Denis, N. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 14 (2015): 946-960
 Stacey, S. N. et al., *Nat Commun.* 6 (2015): 6825
 Stadler, W. M. et al., *Cancer Res* 54 (1994): 2060-2063
 25 Stangel, D. et al., *J Surg.Res* 197 (2015): 91-100
 Stary, S. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 52 (2013): 33-43
 Stawarski, P. et al., *Pol.J Pathol.* 61 (2010): 219-223
 Stefanska, B. et al., *Clin Cancer Res* 20 (2014): 3118-3132
 Steffen, J. S. et al., *Virchows Arch.* 461 (2012): 355-365
 30 Steinbach, D. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 4357-4363
 Steinestel, K. et al., *Mol.Cancer* 13 (2014): 145
 Steinestel, K. et al., *Pathologe* 34 Suppl 2 (2013): 189-194
 Steinmann, K. et al., *Oncol Rep.* 22 (2009): 1519-1526
 Stirewalt, D. L. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 8-20
 35 Stirpe, F. et al., *Am.J Gastroenterol.* 97 (2002): 2079-2085
 Stoiber, D. et al., *J Clin Invest* 114 (2004): 1650-1658
 Stone, B. et al., *Gene* 267 (2001): 173-182
 Stransky, N. et al., *Nat Commun.* 5 (2014): 4846
 Strock, C. J. et al., *Cancer Res* 66 (2006): 7509-7515
 40 Strojnik, T. et al., *Anticancer Res* 26 (2006): 2887-2900
 Strojnik, T. et al., *Anticancer Res* 29 (2009): 3269-3279
 Stubbs, A. P. et al., *Am.J Pathol.* 154 (1999): 1335-1343
 Sturm, M. et al., *BMC.Bioinformatics.* 9 (2008): 163
 Su, M. T. et al., *Gynecol.Oncol* 103 (2006): 357-360
 45 Su, Y. F. et al., *J Biomed.Sci.* 21 (2014): 67
 Subramanian, M. et al., *J Clin Endocrinol.Metab* 94 (2009): 1467-1471
 Suchy, J. et al., *BMC.Cancer* 8 (2008): 112
 Sud, N. et al., *Int.J Cancer* 112 (2004): 905-907
 Sudo, H. et al., *Genomics* 95 (2010): 210-216
 50 Sueoka, S. et al., *Ann.Surg.Oncol* (2015)
 Sugano, G. et al., *Oncogene* 30 (2011): 642-653
 Sugimoto, K. J. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 8980-8987
 Sugimoto, T. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 48 (2009): 132-142
 Suh, J. H. et al., *Mol.Endocrinol.* 22 (2008): 33-46
 55 Sukocheva, O. A. et al., *World J Gastroenterol.* 21 (2015): 6146-6156
 Sullivan, G. F. et al., *J Clin Invest* 105 (2000): 1261-1267
 Sun, A. et al., *Prostate* (2015a)
 Sun, D. W. et al., *Cancer Epidemiol.* (2015b)
 Sun, H. et al., *J BUON.* 20 (2015c): 296-308
 60 Sun, J. Y. et al., *Zhonghua Kou Qiang.Yi.Xue.Za Zhi.* 39 (2004a): 114-117
 Sun, K. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015d): 1549-1559

- Sun, N. K. et al., *Oncotarget*. 6 (2015e): 27065-27082
 Sun, Q. Y. et al., *J Pathol*. 235 (2015f): 559-570
 Sun, S. et al., *Gene* 584 (2016): 90-96
 Sun, S. et al., *J Proteome.Res* 9 (2010): 70-78
 5 Sun, W. et al., *Cancer Lett*. 212 (2004b): 83-93
 Sun, X. et al., *Int.J Oncol* 44 (2014a): 1678-1684
 Sun, Y. et al., *Oncogene* 34 (2015g): 2527-2537
 Sun, Y. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014b): 1941-1950
 Sun, Y. et al., *Eur.J Cancer Prev*. 23 (2014c): 418-424
 10 Sun, Y. et al., *Asian J Androl* 16 (2014d): 319-324
 Sung, W. W. et al., *BMC.Cancer* 14 (2014): 951
 Surmann, E. M. et al., *Cancer Immunol.Immunother*. 64 (2015): 357-366
 Suzuki, H. et al., *Lung Cancer* 59 (2008): 24-31
 Svendsen, J. M. et al., *Cell* 138 (2009): 63-77
 15 Svojgr, K. et al., *Immunol.Lett*. 122 (2009): 185-192
 Svojgr, K. et al., *Exp.Hematol*. 40 (2012): 379-385
 Swanson, K. D. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 253-259
 Swift, M. et al., *N.Engl.J Med*. 316 (1987): 1289-1294
 Symes, A. J. et al., *PLoS.One*. 8 (2013): e84295
 20 Szabo, P. M. et al., *Virchows Arch*. 455 (2009): 133-142
 Szaflarski, W. et al., *Postepy Biochem*. 57 (2011): 266-273
 Szczepanski, M. J. et al., *Oral Oncol* 49 (2013): 144-151
 Szczepanski, M. J. et al., *Biomark.Med*. 7 (2013): 575-578
 Szuhai, K. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 2259-2268
 25 Tagawa, H., *Nihon Rinsho* 72 (2014): 1052-1057
 Tahara, H. et al., *Prostate Cancer Prostatic.Dis*. 18 (2015): 56-62
 Tahara, K. et al., *Cancer* 85 (1999): 1234-1240
 Tahara, T. et al., *Gastroenterology* 146 (2014): 530-538
 Tai, C. J. et al., *Int.J Biol Markers* 27 (2012): e280-e284
 30 Tai, W. et al., *Mol.Pharm*. 10 (2013): 477-487
 Takahashi, K. et al., *Int.J Oncol* 28 (2006): 321-328
 Takahashi, Y. et al., *Ann.Oncol* 26 (2015): 935-942
 Takao, M. et al., *Oncol Rep*. 17 (2007): 1333-1339
 Takaoka, N. et al., *BMC.Mol.Biol* 12 (2011): 31
 35 Takashima, S. et al., *Tumour.Biol*. 35 (2014): 4257-4265
 Takata, A. et al., *Hepatology* 57 (2013a): 162-170
 Takata, K. et al., *Nat Commun*. 4 (2013b): 2338
 Takayanagi, S. et al., *J Exp.Ther.Oncol* 4 (2004): 239-246
 Takeda, S. et al., *J Toxicol.Sci*. 39 (2014): 711-716
 40 Takemoto, H. et al., *Int.J Cancer* 91 (2001): 783-788
 Takenokuchi, M. et al., *Anticancer Res* 35 (2015): 3307-3316
 Takeyama, K. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 21930-21937
 Talieri, M. et al., *Thromb.Haemost*. 91 (2004): 180-186
 Tamir, A. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014): 109
 45 Tan, J. A. et al., *Mol.Cell Endocrinol*. 382 (2014): 302-313
 Tan, P. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun*. 419 (2012): 801-808
 Tan, X. et al., *Int.J Cancer* 123 (2008): 1080-1088
 Tanahashi, N. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun*. 243 (1998): 229-232
 Tanaka, M. et al., *Cancer Sci*. 99 (2008a): 979-985
 50 Tanaka, Y. et al., *J Hepatol*. 49 (2008b): 746-757
 Tang, C. Y. et al., *Clin Chem Lab Med*. 52 (2014a): 1843-1850
 Tang, H. et al., *Int.J Mol.Med*. 32 (2013): 381-388
 Tang, N. et al., *Sheng Li Xue.Bao*. 62 (2010): 196-202
 Tang, S. et al., *Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi*. 30 (2014b): 411-413
 55 Taniuchi, K. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 105-112
 Tanner, M. M. et al., *Clin Cancer Res* 1 (1995): 1455-1461
 Tano, K. et al., *FEBS Lett*. 584 (2010): 4575-4580
 Tao, F. et al., *World J Gastroenterol*. 20 (2014a): 9564-9569
 Tao, J. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 4389-4399
 60 Tao, T. et al., *Cell Res* 23 (2013): 620-634
 Taouji, S. et al., *J Biol Chem* 288 (2013): 17190-17201

- Tarcic, O. et al., *Cell Rep.* 14 (2016): 1462-1476
- Tatidis, L. et al., *J Lipid Res* 38 (1997): 2436-2445
- Tatsuka, M. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 4811-4816
- 5 Taube, E. T. et al., *Gynecol.Oncol* 140 (2016): 494-502
- Tedeschi, P. M. et al., *Mol.Cancer Res* (2015)
- Teh, M. T. et al., *Cancer Res* 62 (2002): 4773-4780
- Terada, T., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 5 (2012): 596-600
- Teufel, R. et al., *Cell Mol Life Sci.* 62 (2005): 1755-1762
- Thakkar, A. D. et al., *Biomark.Cancer* 2 (2010): 1-15
- 10 Thang, N. D. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 14290-14299
- Theiss, A. L. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1813 (2011): 1137-1143
- Thomas, A. et al., *Cancer Med.* 2 (2013): 836-848
- Thome, C. H. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 11 (2012): 1898-1912
- Thompson, D. A. et al., *Eur.J Biochem.* 252 (1998): 169-177
- 15 Thorell, K. et al., *BMC.Med.Genomics* 2 (2009): 53
- Tian, X. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 707-714
- Tibaldi, L. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e72708
- Timofeeva, O. A. et al., *Int.J Oncol* 35 (2009): 751-760
- Tomiyama, L. et al., *Oncogene* 34 (2015): 1141-1149
- 20 Tomonaga, M. et al., *Int.J Oncol* 40 (2012): 409-417
- Tong, W. G. et al., *Epigenetics.* 5 (2010): 499-508
- Toogeh, G. et al., *Clin Lymphoma Myeloma.Leuk.* 16 (2016): e21-e26
- Torres-Reyes, L. A. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014): 7409-7418
- Tozbikian, G. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e114900
- 25 Tran, E. et al., *Science* 344 (2014): 641-645
- Travis, R. C. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 1901-1910
- Trehoux, S. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 456 (2015): 757-762
- Trifonov, V. et al., *BMC.Syst.Biol* 7 (2013): 25
- Tripodi, D. et al., *BMC.Med.Genomics* 2 (2009): 65
- 30 Trotta, C. R. et al., *Nature* 441 (2006): 375-377
- Tsai, F. M. et al., *Cell Signal.* 18 (2006): 349-358
- Tsao, D. A. et al., *DNA Cell Biol* 29 (2010): 285-293
- Tsao, T. Y. et al., *Mol.Cell Biochem.* 327 (2009): 163-170
- Tsou, J. H. et al., *J Pathol.* 225 (2011): 243-254
- 35 Tsujikawa, T. et al., *Int.J Cancer* 132 (2013): 2755-2766
- Tsukamoto, Y. et al., *J Pathol.* 216 (2008): 471-482
- Tsuruga, T. et al., *Oncol Res* 16 (2007): 431-435
- Tu, L. C. et al., *Mol.Cell Proteomics.* 6 (2007): 575-588
- Tucci, M. et al., *Curr.Top.Med.Chem* 9 (2009): 218-224
- 40 Tummala, R. et al., *Cancer Chemother.Pharmacol.* 64 (2009): 1187-1194
- Tung, M. C. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 18 (2009): 1570-1577
- Tung, P. Y. et al., *Stem Cells* 31 (2013): 2330-2342
- Turner, A. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e56817
- Turner, B. C. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 5466-5472
- 45 Turtoi, A. et al., *J Proteome.Res* 10 (2011): 4302-4313
- Twa, D. D. et al., *J Pathol.* 236 (2015): 136-141
- Uchikado, Y. et al., *Int.J Oncol* 29 (2006): 1337-1347
- Uchiyama, K. et al., *J Cell Biol.* 159 (2002): 855-866
- Uemura, M. et al., *Cancer* 97 (2003): 2474-2479
- 50 Ulloa, F. et al., *PLoS.One.* 10 (2015): e0119707
- Unger, K. et al., *Endocr.Relat Cancer* 17 (2010): 87-98
- Urbanucci, A. et al., *Oncogene* 31 (2012): 2153-2163
- Uyama, H. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 6043-6048
- Vahedi, S. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015): 43-50
- 55 Vainio, P. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e39801
- Vairaktaris, E. et al., *Anticancer Res* 27 (2007): 4121-4125
- Vaites, L. P. et al., *Mol.Cell Biol* 31 (2011): 4513-4523
- Vakana, E. et al., *PLoS.One.* 8 (2013): e78780
- Valles, I. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e42086
- 60 Valque, H. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e46699
- van de Rijn, M. et al., *Am.J Pathol.* 161 (2002): 1991-1996

- van den Heuvel-Eibrink MM et al., *Int.J Clin Pharmacol.Ther.* 38 (2000): 94-110
- van der Zwan, Y. G. et al., *Eur.Urol.* 67 (2015): 692-701
- van Dijk, J. R. et al., *Biochem.J* 459 (2014): 27-36
- Van Ginkel, P. R. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1448 (1998): 290-297
- 5 van Vuurden, D. G. et al., *Neuro.Oncol* 16 (2014): 946-959
- van, Agthoven T. et al., *J Clin Oncol* 27 (2009): 542-549
- van, Dam S. et al., *BMC.Genomics* 13 (2012): 535
- Van, Seuningen, I et al., *Biochem.J* 348 Pt 3 (2000): 675-686
- Vanaja, D. K. et al., *Clin Cancer Res* 12 (2006): 1128-1136
- 10 Vanderstraeten, A. et al., *Cancer Immunol.Immunother.* 63 (2014): 545-557
- Vanharanta, S. et al., *Elife.* 3 (2014)
- Vanneste, D. et al., *Curr.Biol.* 19 (2009): 1712-1717
- Vasca, V. et al., *Oncol Lett.* 8 (2014): 2501-2504
- Vater, I. et al., *Leukemia* 29 (2015): 677-685
- 15 Vavougios, G. D. et al., *Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol* 309 (2015): L677-L686
- Veigaard, C. et al., *Cancer Genet.* 204 (2011): 516-521
- Vekony, H. et al., *Oral Oncol* 45 (2009): 259-265
- Venere, M. et al., *Sci.Transl.Med.* 7 (2015): 304ra143
- Verheugd, P. et al., *Nat Commun.* 4 (2013): 1683
- 20 Vermeulen, C. F. et al., *Gynecol.Oncol* 105 (2007): 593-599
- Vey, N. et al., *Oncogene* 23 (2004): 9381-9391
- Vincent, A. et al., *Oncotarget.* 5 (2014): 2575-2587
- Vincent-Chong, V. K. et al., *Oral Dis.* 18 (2012): 469-476
- Viswanathan, M. et al., *Clin Cancer Res* 9 (2003): 1057-1062
- 25 Vitale, M. et al., *Cancer Res* 58 (1998): 737-742
- Vlaykova, T. et al., *J BUON.* 16 (2011): 265-273
- Vogetseder, A. et al., *Int.J Cancer* 133 (2013): 2362-2371
- Volkmer, J. P. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 109 (2012): 2078-2083
- Vrabel, D. et al., *Klin.Onkol.* 27 (2014): 340-346
- 30 Walker, F. et al., *Biol Chem* 395 (2014): 1075-1086
- Walsh, M. D. et al., *Mod.Pathol.* 26 (2013): 1642-1656
- Walter, S. et al., *J Immunol* 171 (2003): 4974-4978
- Walter, S. et al., *Nat Med.* 18 (2012): 1254-1261
- Wang, B. S. et al., *Clin Sci.(Lond)* 124 (2013a): 203-214
- 35 Wang, B. S. et al., *Cell Stress.Chaperones.* 18 (2013b): 359-366
- Wang, C. et al., *Mol.Cancer Res* 5 (2007a): 1031-1039
- Wang, C. et al., *Nucleic Acids Res* 43 (2015a): 4893-4908
- Wang, C. et al., *Clin Cancer Res* 4 (1998): 567-576
- Wang, C. J. et al., *Mol.Biol Rep.* 40 (2013c): 6525-6531
- 40 Wang, C. X. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 15 (2014a): 355-362
- Wang, D. et al., *J Biol.Chem.* 277 (2002): 36216-36222
- Wang, E. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 110 (2013d): 3901-3906
- Wang, F. et al., *Oncol Rep.* 30 (2013e): 260-268
- Wang, G. et al., *Biochem.J* 446 (2012a): 415-425
- 45 Wang, G. R. et al., *Acta Pharmacol.Sin.* 30 (2009a): 1436-1442
- Wang, H. et al., *J Biol.Chem* 289 (2014b): 4009-4017
- Wang, H. et al., *J Biol Chem* 289 (2014c): 23123-23131
- Wang, H. et al., *Chin Med.J (Engl.)* 116 (2003): 1074-1077
- Wang, H. et al., *J Cancer Res Ther.* 11 Suppl 1 (2015b): C74-C79
- 50 Wang, J. et al., *Oncotarget.* 6 (2015c): 16527-16542
- Wang, J. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013f): 2805-2809
- Wang, J. W. et al., *Oncogene* 23 (2004): 4089-4097
- Wang, K. et al., *J Biol Chem* 289 (2014d): 23928-23937
- Wang, L. et al., *Acta Med.Okayama* 65 (2011): 315-323
- 55 Wang, L. et al., *Int.J Cancer* 124 (2009b): 1526-1534
- Wang, L. et al., *Cancer Cell* 25 (2014e): 21-36
- Wang, M. et al., *Int.J Mol.Med.* 33 (2014f): 1019-1026
- Wang, N. et al., *Mol.Biol Rep.* 39 (2012b): 10497-10504
- Wang, P. et al., *Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi.* 12 (2009c): 875-878
- 60 Wang, Q. et al., *Cell* 138 (2009d): 245-256
- Wang, Q. et al., *Mol.Med.Rep.* 12 (2015d): 475-481

- Wang, S. S. et al., PLoS.One. 5 (2010): e8667
Wang, S. Y. et al., Oncotarget. 7 (2016a): 2878-2888
Wang, T. et al., Clin Transl.Oncol 17 (2015e): 564-569
Wang, V. W. et al., Head Neck 35 (2013g): 831-835
5 Wang, W. W. et al., Int.J Clin Exp.Med. 8 (2015f): 3063-3071
Wang, W. X. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. 40 (2009e): 857-860
Wang, X. et al., Int.J Clin Exp.Med. 8 (2015g): 1780-1791
Wang, X. et al., Hum.Pathol. 44 (2013h): 2020-2027
Wang, X. et al., Am.J Cancer Res 5 (2015h): 2590-2604
10 Wang, X. et al., J Biol Chem 290 (2015i): 3925-3935
Wang, X. et al., Oncotarget. 7 (2016b): 8029-8042
Wang, X. et al., Hum.Immunol. 75 (2014g): 1203-1209
Wang, X. et al., Biochim.Biophys.Acta 1783 (2008): 1220-1228
Wang, X. et al., Int.J Biol Markers 29 (2014h): e150-e159
15 Wang, X. X. et al., Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int. 12 (2013i): 540-545
Wang, X. X. et al., PLoS.One. 9 (2014i): e96501
Wang, Y. et al., J Thorac.Dis. 7 (2015j): 672-679
Wang, Y. et al., Oncogene 31 (2012c): 2512-2520
Wang, Y. et al., J Biomed.Sci. 22 (2015k): 52
20 Wang, Y. et al., Pathol.Oncol Res. 20 (2014): 611-618
Wang, Y. F. et al., Tumour.Biol 34 (2013j): 1685-1689
Wang, Z. et al., Cancer Res 67 (2007b): 8293-8300
Warfel, N. A. et al., Cell Cycle 12 (2013): 3689-3701
Waseem, A. et al., Oral Oncol 46 (2010): 536-542
25 Watanabe, M. et al., Proteomics.Clin Appl. 2 (2008): 925-935
Watanabe, T. et al., Clin Colorectal Cancer 10 (2011): 134-141
Waters, M. G. et al., Nature 349 (1991): 248-251
Watson, P. J. et al., Traffic. 5 (2004): 79-88
Watts, C. A. et al., Chem Biol 20 (2013): 1399-1410
30 Wazir, U. et al., Cancer Genomics Proteomics. 10 (2013): 69-73
Wazir, U. et al., Oncol Rep. 33 (2015a): 1450-1458
Wazir, U. et al., Oncol Rep. 33 (2015b): 2575-2582
Weber, A. M. et al., Pharmacol.Ther (2014)
Weeks, L. D. et al., Mol.Cancer Ther. 12 (2013): 2248-2260
35 Wegiel, B. et al., J Natl.Cancer Inst. 100 (2008): 1022-1036
Wei, P. et al., J Transl.Med. 11 (2013): 313
Wei, X. et al., Nat Genet. 43 (2011): 442-446
Wei, Y. P. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. 28 (2012): 354-357
Weidle, U. H. et al., Clin Exp.Metastasis 32 (2015): 623-635
40 Weigert, O. et al., Cancer Discov 2 (2012): 47-55
Wen, J. L. et al., PLoS.One. 10 (2015): e0115622
Wenzel, J. et al., Int.J Cancer 123 (2008): 2605-2615
Werner, S. et al., J Biol Chem 288 (2013): 22993-23008
Weterman, M. A. et al., Cytogenet.Cell Genet. 92 (2001): 326-332
45 Weterman, M. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 93 (1996): 15294-15298
Wharton, S. B. et al., Neuropathol.Appl.Neurobiol. 27 (2001): 305-313
Wheler, J. J. et al., BMC.Cancer 15 (2015): 442
Whitaker-Menezes, D. et al., Cell Cycle 10 (2011): 4047-4064
White, C. D. et al., BMC.Gastroenterol. 10 (2010): 125
50 Wijdeven, R. H. et al., Cancer Res 75 (2015): 4176-4187
Wikman, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer 42 (2005): 193-199
Willcox, B. E. et al., Protein Sci. 8 (1999): 2418-2423
Williams, K. A. et al., PLoS.Genet. 10 (2014): e1004809
Wilson, I. M. et al., Oncogene 33 (2014): 4464-4473
55 Wilting, S. M. et al., Genes Chromosomes.Cancer 47 (2008): 890-905
Wirttenberger, M. et al., Carcinogenesis 27 (2006): 1655-1660
Wissing, M. D. et al., Oncotarget. 5 (2014): 7357-7367
Wong, N. et al., J Hepatol. 38 (2003): 298-306
Wong, S. Q. et al., Oncotarget. 6 (2015): 1115-1127
60 Woo, J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. 367 (2008): 291-298
Wood, L. M. et al., Cancer Immunol.Immunother. 61 (2012): 689-700

- Wright, D. G. et al., *Anticancer Res* 16 (1996): 3349-3351
 Wrzeszczynski, K. O. et al., *PLoS.One.* 6 (2011): e28503
 Wu, C. et al., *BMC.Bioinformatics.* 13 (2012a): 182
 Wu, C. C. et al., *Proteomics.Clin Appl.* 2 (2008): 1586-1595
 5 Wu, C. C. et al., *Biochim.Biophys.Acta* 1823 (2012b): 2227-2236
 Wu, C. Y. et al., *J Biomed.Sci.* 18 (2011a): 1
 Wu, H. et al., *Nat Med.* 17 (2011b): 347-355
 Wu, H. C. et al., *Nat Commun.* 5 (2014a): 3214
 Wu, J. et al., *Oncogene* 31 (2012c): 333-341
 10 Wu, J. et al., *ACS Chem Biol* 8 (2013a): 2201-2208
 Wu, M. Z. et al., *Cancer Res* 75 (2015): 3912-3924
 Wu, T. et al., *Hepatology* 36 (2002): 363-373
 Wu, T. T. et al., *Chin J Physiol* 49 (2006): 192-198
 Wu, W. et al., *Cancer Res* 67 (2007): 951-958
 15 Wu, X. et al., *Hum.Mol.Genet.* 21 (2012d): 456-462
 Wu, Y. et al., *Biomed.Res* 33 (2012e): 75-82
 Wu, Y. et al., *Cancer Sci.* 103 (2012f): 1820-1825
 Wu, Y. et al., *Cell Rep.* 5 (2013b): 224-236
 Wu, Y. et al., *J Surg.Oncol* 105 (2012g): 724-730
 20 Wu, Z. et al., *Neoplasia.* 11 (2009): 66-76
 Wu, Z. et al., *Breast Cancer Res* 16 (2014b): R75
 Wu, Z. B. et al., *J Immunol.Res* 2014 (2014c): 131494
 Wu, Z. Y. et al., *Scand.J Immunol.* 74 (2011c): 561-567
 Wurdak, H. et al., *Cell Stem Cell* 6 (2010): 37-47
 25 Xia, Luo et al., *Reprod.Sci.* 17 (2010): 791-797
 Xia, Q. S. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 91 (2011): 554-559
 Xiang, X. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e50781
 Xiang, Y. J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014): e109449
 Xiao, F. et al., *Hum.Genet.* 133 (2014): 559-574
 30 Xiao, J. et al., *J Biol.Chem.* 276 (2001): 6105-6111
 Xiao, W. et al., *Nucleic Acids Res* 26 (1998): 3908-3914
 Xiao, X. et al., *J Transl.Med.* 11 (2013): 151
 Xin, B. et al., *Oncogene* 24 (2005): 724-731
 Xin, H. et al., *Oncogene* 22 (2003): 4831-4840
 35 Xin, Z. et al., *Virchows Arch.* 465 (2014): 35-47
 Xing, Q. T. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014): 881-885
 Xu, C. et al., *Biomarkers* 20 (2015a): 271-274
 Xu, C. Z. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013a): 2745-2756
 Xu, H. et al., *J Clin Oncol* 30 (2012): 751-757
 40 Xu, J. et al., *Oncol Rep.* 34 (2015b): 1424-1430
 Xu, L. et al., *Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi.* 14 (2011): 727-732
 Xu, W. et al., *Med.Oncol* 32 (2015c): 96
 Xu, X. et al., *IUBMB.Life* 65 (2013b): 873-882
 Xu, X. et al., *Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi.* 43 (2014a): 177-183
 45 Xu, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e100127
 Xu, Y. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e64973
 Xu, Y. et al., *Oncol Lett.* 7 (2014c): 1474-1478
 Xu, Y. F. et al., *BMC.Cancer* 15 (2015d): 332
 Xu, Z. et al., *Leuk.Res* 33 (2009): 891-897
 50 Xu, Z. et al., *Anat.Rec.(Hoboken.)* 295 (2012): 1446-1454
 Xue, L. Y. et al., *Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi.* 32 (2010): 838-844
 Yakimchuk, K. et al., *Mol.Cell Endocrinol.* 375 (2013): 121-129
 Yamada, H. et al., *Genes Chromosomes.Cancer* 47 (2008): 810-818
 Yamada, H. Y. et al., *Oncogene* 25 (2006): 1330-1339
 55 Yamada, R. et al., *Tissue Antigens* 81 (2013): 428-434
 Yamada, Y. et al., *Jpn.J Cancer Res* 90 (1999): 987-992
 Yamamoto, S. et al., *Ann.Surg.Oncol* 14 (2007): 2141-2149
 Yamashita, J. et al., *Acta Derm.Venereol.* 92 (2012): 593-597
 Yamauchi, T. et al., *Environ.Health Prev.Med.* 19 (2014): 265-270
 60 Yamazaki, M. et al., *Lab Invest* 94 (2014): 1260-1272
 Yamazoe, S. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 29 (2010): 53

- Yan, C. et al., *J Ovarian.Res* 7 (2014a): 78
 Yan, H. X. et al., *J Biol Chem* 281 (2006): 15423-15433
 Yan, L. et al., *Tumour.Biol* 34 (2013a): 4089-4100
 Yan, Q. et al., *Mol.Cell Biol* 33 (2013b): 845-857
 5 Yan, X. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 7 (2014b): 8715-8723
 Yan, X. B. et al., *Mol.Med.Rep.* 10 (2014c): 2720-2728
 Yan, Y. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e81905
 Yang, H. et al., *Cancer Res* 68 (2008a): 2530-2537
 Yang, H. Y. et al., *J Proteomics.* 75 (2012a): 3639-3653
 10 Yang, J. et al., *Neurosurg.Clin N.Am.* 23 (2012b): 451-458
 Yang, J. et al., *Cell Biochem.Biophys.* 70 (2014a): 1943-1949
 Yang, J. J. et al., *Blood* 120 (2012c): 4197-4204
 Yang, J. L. et al., *Int.J Cancer* 89 (2000): 431-439
 Yang, P. et al., *Mol.Cell Biol* 32 (2012d): 3121-3131
 15 Yang, P. et al., *Curr.Pharm.Des* 21 (2015a): 1292-1300
 Yang, P. et al., *Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi.* 93 (2013): 5-7
 Yang, T. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014b): 11199-11207
 Yang, T. et al., *J Biol Chem* 278 (2003): 15291-15296
 Yang, W. et al., *Mol.Med.Rep.* 10 (2014c): 1205-1214
 20 Yang, X. et al., *Pathol.Oncol Res* 20 (2014d): 641-648
 Yang, Y. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 332 (2005): 181-187
 Yang, Y. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 450 (2014e): 899-905
 Yang, Y. et al., *Cancer Discov* 4 (2014f): 480-493
 Yang, Y. et al., *Exp.Oncol* 30 (2008b): 81-87
 25 Yang, Y. et al., *Mol.Cell* 58 (2015b): 47-59
 Yang, Y. L. et al., *Leuk.Res* 34 (2010): 18-23
 Yang, Y. M. et al., *Cancer Sci.* 102 (2011): 1264-1271
 Yang, Z. et al., *Int.J Med.Sci.* 12 (2015c): 256-263
 Yao, J. et al., *Cancer Immunol.Res.* 2 (2014a): 371-379
 30 Yao, X. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 455 (2014b): 277-284
 Yao, Y. S. et al., *Clin Transl.Sci.* 8 (2015): 137-142
 Yassen, M. et al., *Clin Cancer Res* 11 (2005): 7354-7361
 Yassen, M. et al., *Int.J Oncol* 40 (2012): 789-797
 Ye, C. et al., *J Neurochem.* 133 (2015): 273-283
 35 Ye, Z. et al., *Int.J Clin Exp.Med.* 8 (2015): 3707-3715
 Yeates, L. C. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 238 (1997): 66-70
 Yeh, I. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 39 (2015): 581-591
 Yeh, S. et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 97 (2000): 11256-11261
 Yen, L. C. et al., *Clin Cancer Res* 15 (2009): 4508-4513
 40 Yi, C. H. et al., *Cancer Lett.* 284 (2009): 149-156
 Yildiz, M. et al., *Blood* 125 (2015): 668-679
 Yin, B. W. et al., *Cancer Immun.* 8 (2008): 3
 Yin, J. et al., *Med.Oncol* 31 (2014): 272
 Yiu, G. K. et al., *J Biol Chem* 281 (2006): 12210-12217
 45 Yokota, T. et al., *Acta Neuropathol.* 111 (2006): 29-38
 Yonezawa, S. et al., *Pathol.Int.* 49 (1999): 45-54
 Yongjun Zhang, M. M. et al., *J Cancer Res Ther.* 9 (2013): 660-663
 Yoo, K. H. et al., *Oncol Lett.* 8 (2014): 2135-2139
 Yoon, D. H. et al., *Eur.J Haematol.* 88 (2012): 292-305
 50 Yoon, S. Y. et al., *Biochem.Biophys.Res Commun.* 326 (2005): 7-17
 Yoshida, A. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 38 (2014): 552-559
 Yoshida, K. et al., *Cancer Sci.* 104 (2013): 171-177
 Yoshida, Y. et al., *Genes Dev.* 17 (2003): 1201-1206
 Yoshizawa, A. et al., *Clin Cancer Res* 16 (2010): 240-248
 55 Young, A. N. et al., *Am.J Pathol.* 158 (2001): 1639-1651
 Yu, C. J. et al., *Int.J Cancer* 69 (1996): 457-465
 Yu, J. et al., *Cancer* 88 (2000): 1801-1806
 Yu, L. et al., *Cancer Res* 75 (2015a): 1275-1286
 Yu, M. et al., *Oncogene* 24 (2005): 1982-1993
 60 Yu, W. et al., *Carcinogenesis* 29 (2008): 1717-1724
 Yu, X. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015b): 967-972

- Yu, X. F. et al., *World J Gastroenterol.* 17 (2011): 4711-4717
- Yu, Z. et al., *Mol.Med.Rep.* 10 (2014): 1583-1589
- Yuan, B. et al., *Cancer Sci.* 106 (2015): 819-824
- Yuan, J. Y. et al., *Oncol Lett.* 1 (2010): 649-655
- 5 Yuan, Y. et al., *Am.J Surg.Pathol.* 33 (2009): 1673-1682
- Zage, P. E. et al., *Cancer* 119 (2013): 915-923
- Zagryazhskaya, A. et al., *Oncotarget.* 6 (2015): 12156-12173
- Zamkova, M. et al., *Cell Cycle* 12 (2013): 826-836
- 10 287 Zang, H. et al., *Zhonghua Shi Yan.He.Lin.Chuang.Bing.Du Xue.Za Zhi.* 26 (2012): 285-
- Zapatero, A. et al., *Urol.Oncol* 32 (2014): 1327-1332
- Zaravinos, A. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014): 4987-5005
- Zaremba, S. et al., *Cancer Res.* 57 (1997): 4570-4577
- Zarubin, T. et al., *Cell Res* 15 (2005): 439-446
- 15 Zekri, A. et al., *Oncol Res* 20 (2012): 241-250
- Zekri, A. R. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 16 (2015): 3543-3549
- Zeng, X. et al., *Ai.Zheng.* 26 (2007): 1080-1084
- Zhai, W. et al., *Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci.* 18 (2014): 1354-1360
- Zhan, X. et al., *Anal.Biochem.* 354 (2006): 279-289
- 20 Zhang, B. et al., *J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci.* 30 (2010a): 322-325
- Zhang, C. et al., *J Surg.Res* 197 (2015a): 301-306
- Zhang, C. et al., *BMC.Gastroenterol.* 15 (2015b): 49
- Zhang, C. Y. et al., *Asian J Androl* 17 (2015c): 106-110
- Zhang, F. et al., *J Viral Hepat.* 21 (2014a): 241-250
- 25 Zhang, F. et al., *Cancer Res* 63 (2003): 5005-5010
- Zhang, G. et al., *Oncol Rep.* 33 (2015d): 1147-1154
- Zhang, H. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015e): 997-1002
- Zhang, H. et al., *Nat Genet.* 42 (2010b): 755-758
- Zhang, H. H. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 6 (2013a): 1734-1746
- 30 Zhang, J. et al., *Hum.Pathol.* 46 (2015f): 1331-1340
- Zhang, J. et al., *Tumour.Biol* 36 (2015g): 2163-2168
- Zhang, J. et al., *PLoS.One.* 9 (2014b): e109318
- Zhang, K. et al., *Tumour.Biol* 35 (2014c): 4031-4040
- Zhang, L. et al., *Med.Oncol* 32 (2015h): 454
- 35 Zhang, L. et al., *Mol.Cancer Ther.* 6 (2007): 1661-1672
- Zhang, L. et al., *J Cell Mol.Med.* 19 (2015i): 799-805
- Zhang, L. et al., *Cancer Res* 65 (2005a): 925-932
- Zhang, M. et al., *J Exp.Clin Cancer Res* 34 (2015j): 60
- Zhang, M. et al., *Cancer Lett.* 243 (2006): 38-46
- 40 Zhang, N. et al., *Oncotarget.* (2016a)
- Zhang, P. et al., *Genome* 57 (2014d): 253-257
- Zhang, S. Q. et al., *Mol.Med.Rep.* 12 (2015k): 1177-1182
- Zhang, W. et al., *Epigenetics.* 10 (2015l): 736-748
- Zhang, W. et al., *Acta Haematol.* 130 (2013b): 297-304
- 45 Zhang, W. et al., *Tumour.Biol* (2015m)
- Zhang, W. et al., *J Biol Chem* 286 (2011): 35899-35905
- Zhang, W. et al., *Biochem.J* (2016b)
- Zhang, X. et al., *Oncotarget.* 5 (2014e): 6178-6190
- Zhang, X. et al., *PLoS.One.* 8 (2013c): e72458
- 50 Zhang, X. et al., *Leuk.Res* 39 (2015n): 1448-1454
- Zhang, Y. et al., *Clin Lung Cancer* 14 (2013d): 45-49
- Zhang, Y. et al., *PLoS.One.* 9 (2014f): e90154
- Zhang, Y. J. et al., *Cancer Lett.* 275 (2009): 277-284
- Zhang, Y. X. et al., *Biomed.Pharmacother.* 67 (2013e): 97-102
- 55 Zhang, Z. et al., *Gynecol.Oncol* 135 (2014g): 69-73
- Zhang, Z. et al., *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 14 (2005b): 1188-1193
- Zhang, Z. et al., *J Biol Chem* 290 (2015o): 19558-19568
- Zhao, C. et al., *Neoplasia.* 9 (2007): 1-7
- Zhao, C. et al., *Endocrine.* 36 (2009): 224-232
- 60 Zhao, H. et al., *Cancer Gene Ther.* 21 (2014a): 448-455
- Zhao, H. et al., *Cell Tissue Res* (2015a)

- Zhao, H. et al., *Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi.* 10 (2002): 100-102
 Zhao, Q. et al., *Exp.Ther.Med.* 5 (2013a): 942-946
 Zhao, X. et al., *Cancer Res* 65 (2005): 2125-2129
 Zhao, X. et al., *Onco.Targets.Ther.* 7 (2014b): 343-351
 5 Zhao, X. et al., *Lab Invest* 93 (2013b): 8-19
 Zhao, Y. et al., *Onco.Targets.Ther.* 8 (2015b): 421-425
 Zhao, Y. et al., *Hum.Pathol.* 44 (2013c): 365-373
 Zhao, Z. et al., *Eur.J Surg.Oncol* 40 (2014c): 1361-1368
 Zhao, Z. et al., *RNA.Biol* 12 (2015c): 538-554
 10 Zhao, Z. K. et al., *Tumour.Biol.* 34 (2013d): 173-180
 Zheng, C. X. et al., *Int.J Oncol* 43 (2013): 755-764
 Zheng, M. et al., *Ai.Zheng.* 23 (2004): 771-776
 Zhou, B. et al., *Cancer Biol.Ther* 13 (2012a): 871-879
 Zhou, D. et al., *Cancer Cell* 16 (2009): 425-438
 15 Zhou, D. et al., *PLoS.One.* 8 (2013a): e53310
 Zhou, J. et al., *Lung Cancer* 14 (1996): 85-97
 Zhou, J. et al., *J Biol Chem* 285 (2010): 40342-40350
 Zhou, J. et al., *J Surg.Res* 188 (2014a): 129-136
 Zhou, J. B. et al., *Mol.Med.Rep.* 7 (2013b): 591-597
 20 Zhou, J. R. et al., *Zhonghua Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi.* 42 (2007): 934-938
 Zhou, L. et al., *Clin Transl.Oncol* 16 (2014b): 906-913
 Zhou, T. B. et al., *J Recept.Signal.Transduct.Res* 33 (2013): 28-36
 Zhou, X. et al., *Arch.Med.Res* 42 (2011): 589-595
 Zhou, X. et al., *Oncotarget.* 6 (2015a): 41077-41091
 25 Zhou, Y. et al., *Am.J Clin Pathol.* 138 (2012b): 744-750
 Zhou, Z. et al., *Exp.Cell Res* 331 (2015b): 399-407
 Zhu, F. et al., *Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi.* 21 (2013a): 396-398
 Zhu, J. et al., *Asian Pac.J Cancer Prev.* 14 (2013b): 3011-3015
 Zhu, J. et al., *Oncogene* (2015)
 30 Zhu, M. et al., *Nucleic Acids Res* 42 (2014a): 13074-13081
 Zhu, Q. et al., *Mol.Cell Biol* 27 (2007): 324-339
 Zhu, S. et al., *FEBS Lett.* 588 (2014b): 981-989
 Zhu, X. et al., *Gynecol.Oncol* 112 (2009): 248-256
 Zhu, Z. et al., *Carcinogenesis* 35 (2014c): 1901-1910
 35 Zi, Y. et al., *Int.J Clin Exp.Pathol.* 8 (2015): 1312-1320
 Ziebarth, J. D. et al., *PLoS.One.* 7 (2012): e47137
 Zigelboim, I. et al., *Clin Cancer Res* 13 (2007): 2882-2889
 Zigelboim, I. et al., *J Clin Oncol* 27 (2009): 3091-3096
 Zins, K. et al., *Int.J Mol.Sci.* 16 (2015): 29643-29653
 40 Zohrabian, V. M. et al., *Oncol Rep.* 18 (2007): 321-328
 Zou, C. et al., *Cancer* 118 (2012): 1845-1855
 Zou, J. X. et al., *Mol.Cancer Res* 12 (2014a): 539-549
 Zou, S. et al., *Nat Commun.* 5 (2014b): 5696
 Zou, T. T. et al., *Oncogene* 21 (2002): 4855-4862
 45 Zou, W. et al., *Cancer Sci.* 101 (2010): 2156-2162
 Zou, Y. et al., *Biomed.Rep.* 3 (2015): 33-37
 Zubor, P. et al., *Mol.Biol.Rep.* 42 (2015): 977-988
 Zuo, G. W. et al., *Histol.Histopathol.* 25 (2010): 795-806

50

LISTARE SECVENȚE

- <110> immatics biotechnologies
 55 <120> Noi peptide și combinații de peptide pentru utilizare în
 imunoterapie împotriva cancerului ovarian și a altor cancere
 <130> I32868WO
 60 <150> GB 1511546.2
 <151> 2015-07-01

<150> US 62/187,507
 <151> 2015-07-01

5 <160> 665
 <170> PatentIn version 3.5

10 <210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 15 Ser Leu Met Glu Pro Pro Ala Val Leu Leu Leu
 1 5 10

20 <210> 2
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25 <400> 2
 Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu
 1 5

30 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 3
 Ser Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu
 1 5

40 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Gly Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile
 50 1 5

55 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

60 His Leu Thr Glu Val Tyr Pro Glu Leu
 1 5

5 <210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 6

 10 Val Leu Val Ser Asp Gly Val His Ser Val
 1 5 10

 15 <210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 7

 20 Ser Leu Val Gly Leu Leu Leu Tyr Leu
 1 5

 25 <210> 8
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 8

 Phe Thr Leu Gly Asn Val Val Gly Met Tyr Leu
 1 5 10

 35 <210> 9
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 9

 Gly Ala Ala Lys Asp Leu Pro Gly Val
 1 5

 45 <210> 10
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 10

 Phe Leu Ala Thr Phe Pro Leu Ala Ala Val
 55 1 5 10

 60 <210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 Lys Ile Phe Glu Met Leu Glu Gly Val
 5 1 5

 <210> 12
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 12
 15 Ser Leu Trp Pro Asp Pro Met Glu Val
 1 5

 <210> 13
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 13
 25 Tyr Leu Met Asp Glu Ser Leu Asn Leu
 1 5

 30 <210> 14
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 14
 Ala Ala Tyr Gly Gly Leu Asn Glu Lys Ser Phe Val
 1 5 10

 40
 <210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 15
 Val Leu Leu Thr Phe Lys Ile Phe Leu
 1 5
 50
 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <400> 16
 Val Leu Phe Gln Gly Gln Ala Ser Leu
 60 1 5

<210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 17

 Gly Leu Leu Pro Gly Asp Arg Leu Val Ser Val
 10 1 5 10

 <210> 18
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 18

 Tyr Leu Val Ala Lys Leu Val Glu Val
 20 1 5

 <210> 19
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 19
 30 Phe Met Val Asp Asn Glu Ala Ile Tyr Asp Ile
 1 5 10

 35 <210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 20

 Arg Met Ile Glu Tyr Phe Ile Asp Val
 1 5

 45 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 21

 Val Leu Asp Glu Leu Asp Met Glu Leu
 1 5
 55

 <210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Ile Met Glu Glu Asn Pro Gly Ile Phe Ala Val
 1 5 10
 5
 <210> 23
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 Val Leu Leu Asp Asp Ile Phe Ala Gln Leu
 15 1 5 10
 <210> 24
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 25 Ser Leu Ser Asp Gly Leu Glu Glu Val
 1 5
 <210> 25
 30 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 35 Phe Leu Pro Asp Glu Pro Tyr Ile Lys Val
 1 5 10
 40 <210> 26
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 26
 Ala Leu Leu Glu Leu Ala Glu Glu Leu
 1 5
 50 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 27
 Ile Leu Ala Asp Ile Val Ile Ser Ala
 1 5
 60

<210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 28

 Gln Leu Leu Asp Glu Thr Ser Ala Ile Thr Leu
 1 5 10
 10

 <210> 29
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 29

 Lys Met Leu Gly Ile Pro Ile Ser Asn Ile Leu Met Val
 20 1 5 10

 <210> 30
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 30

 Leu Ile Leu Asp Trp Val Pro Tyr Ile
 30 1 5

 <210> 31
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 31
 40
 Tyr Leu Ala Pro Glu Leu Phe Val Asn Val
 1 5 10

 45 <210> 32
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50 <400> 32

 Lys Leu Asp Asp Leu Thr Gln Asp Leu Thr Val
 1 5 10

 55
 <210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 33

Val Leu Leu Ser Leu Leu Glu Lys Val
 1 5

5

<210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 34

Ile Leu Val Glu Ala Asp Ser Leu Trp Val Val
 1 5 10

15

<210> 35
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 35

Lys Ile Asn Asp Thr Ile Tyr Glu Val
 1 5

25

<210> 36
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 36

Tyr Val Leu Glu Asp Leu Glu Val Thr Val
 1 5 10

35

<210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<400> 37

45

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

50

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

55

<400> 38

Phe Leu Leu Glu Asp Asp Ile His Val Ser
 1 5 10

60

<210> 39

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 39
 Ser Val Ala Pro Asn Leu Pro Ala Val
 1 5
 10
 <210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 40
 Thr Leu Leu Val Lys Val Phe Ser Val
 1 5
 20
 <210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 41
 Ser Leu Met Pro His Ile Pro Gly Leu
 30 1 5
 <210> 42
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 42
 40 Val Leu Leu Gln Lys Ile Val Ser Ala
 1 5
 <210> 43
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 43
 50 Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
 1 5
 55 <210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 44

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

5 <210> 45
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 45

Ser Leu Trp Gln Asp Ile Pro Asp Val
 1 5

15 <210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 46

Ile Leu Thr Glu Glu Asn Ile His Leu
 1 5

25 <210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

 <400> 47

Ile Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Val Val
 35 1 5 10

 <210> 48
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 48

45 Ala Leu Ala Glu Leu Tyr Glu Asp Glu Val
 1 5 10

 <210> 49
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 49

55 Tyr Leu Pro Ala Val Phe Glu Glu Val
 1 5

60 <210> 50
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 50
 5 Ser Leu Ser Glu Leu Glu Ala Leu Met
 1 5

 10 <210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 51

 Leu Leu Pro Asp Leu Glu Phe Tyr Val
 1 5

 20
 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 52

 Phe Leu Leu Ala His Gly Leu Gly Phe Leu Leu
 1 5 10
 30

 <210> 53
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 53

 Lys Met Ile Glu Thr Asp Ile Leu Gln Lys Val
 40 1 5 10

 <210> 54
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 54

 50 Ser Leu Leu Glu Gln Gly Lys Glu Pro Trp Met Val
 1 5 10

 <210> 55
 55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 55
 60
 Ser Leu Leu Asp Leu Glu Thr Leu Ser Leu

1	5	10
5	<210> 56 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 56 Lys Leu Tyr Glu Gly Ile Pro Val Leu Leu 1 5 10	
15	<210> 57 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 57 Thr Leu Ala Glu Leu Gln Pro Pro Val Gln Leu 1 5 10	
25	<210> 58 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
30	<400> 58 Phe Leu Asp Thr Leu Lys Asp Leu Ile 1 5	
35	<210> 59 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
40	<400> 59 Ile Met Glu Asp Ile Ile Leu Thr Leu 1 5	
50	<210> 60 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
55	<400> 60 Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Tyr Tyr Val 1 5 10	
60	<210> 61 <211> 9 <212> PRT	

<213> Homo sapiens
 <400> 61
 5 Phe Leu Gln Gly Tyr Gln Leu His Leu
 1 5
 <210> 62
 10 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 62
 15 Val Leu Leu Asp Val Ser Ala Gly Gln Leu Leu Met
 1 5 10
 20 <210> 63
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 63
 Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Gly Ser Val Thr Leu
 1 5 10
 30 <210> 64
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 64
 Tyr Ala Ala Pro Gly Gly Leu Ile Gly Val
 1 5 10
 40 <210> 65
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 65
 Leu Lys Val Asn Gln Gly Leu Glu Ser Leu
 50 1 5 10
 <210> 66
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 66
 60 Phe Leu Asp Glu Asn Ile Gly Gly Val Ala Val
 1 5 10

5 <210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 67

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

 15 <210> 68
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 68

 20 Ser Leu Met Glu Leu Pro Arg Gly Leu Phe Leu
 1 5 10

 25 <210> 69
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 69

 Phe Gln Leu Asp Pro Ser Ser Gly Val Leu Val Thr Val
 1 5 10

 35 <210> 70
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 70

 Gly Leu Leu Asp Tyr Pro Val Gly Val
 1 5

 45 <210> 71
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 71

 Gly Ile Leu Ala Arg Ile Ala Ser Val
 55 1 5

 60 <210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 72
 Ser Leu Leu Glu Leu Asp Gly Ile Asn Leu
 5 1 5 10

<210> 73
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 73

15 Asn Ile Phe Asp Leu Gln Ile Tyr Val
 1 5

20 <210> 74
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 74

25 Ala Leu Leu Asp Pro Glu Val Leu Ser Ile Phe Val
 1 5 10

30 <210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 75
 Gly Leu Leu Glu Val Met Val Asn Leu
 1 5

40 <210> 76
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 76
 Ile Leu Ile Asp Ser Ile Tyr Lys Val
 1 5

50 <210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 77

60 Ile Leu Val Glu Ala Asp Gly Ala Trp Val Val
 1 5 10

<210> 78
 <211> 13
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 78

 Ser Leu Phe Ser Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
 10 1 5 10

 <210> 79
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 79

 Ser Leu Phe Ile Gly Glu Lys Ala Val Leu Leu
 20 1 5 10

 <210> 80
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 80
 30 Phe Leu Tyr Asp Asn Leu Val Glu Ser Leu
 1 5 10

 35 <210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 81

 Phe Leu Phe Ser Gln Leu Gln Tyr Leu
 1 5

 45 <210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 82

 Phe Leu Ser Ser Val Thr Tyr Asn Leu
 1 5
 55

 <210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 83
 Ile Leu Ala Pro Thr Val Met Met Ile
 1 5
 5
 <210> 84
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 84
 Val Thr Phe Gly Glu Lys Leu Leu Gly Val
 15 1 5 10
 <210> 85
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 85
 25 Lys Met Ser Glu Leu Arg Val Thr Leu
 1 5
 <210> 86
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 86
 35 Asn Leu Ile Gly Lys Ile Glu Asn Val
 1 5
 40 <210> 87
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 87
 Ala Leu Pro Glu Ala Pro Ala Pro Leu Leu Pro His Ile Thr
 1 5 10
 50
 <210> 88
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55
 <400> 88
 Phe Leu Leu Val Gly Asp Leu Met Ala Val
 1 5 10
 60

<210> 89
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 89
 Tyr Ile Leu Pro Thr Glu Thr Ile Tyr Val
 1 5 10
 10
 <210> 90
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 90
 Thr Leu Leu Gln Ile Ile Glu Thr Val
 1 5
 20
 <210> 91
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 91
 Ile Met Gln Asp Phe Pro Ala Glu Ile Phe Leu
 1 5 10
 30
 <210> 92
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <400> 92
 Tyr Leu Ile Pro Phe Thr Gly Ile Val Gly Leu
 1 5 10
 40
 <210> 93
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 93
 Leu Leu Gln Ala Ile Lys Leu Tyr Leu
 1 5
 50
 55
 <210> 94
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 94

Tyr Leu Ile Asp Ile Lys Thr Ile Ala Ile
 1 5 10

5

<210> 95
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 95

Ser Val Ile Pro Gln Ile Gln Lys Val
 1 5

15

<210> 96
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 96

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

25

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

30

<400> 97

Ser Leu Ile Asn Gly Ser Phe Leu Val
 1 5

35

<210> 98
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40

<400> 98

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

45

<210> 99
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50

<400> 99

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

55

<210> 100

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 100
 Tyr Leu Leu Ser Thr Asn Ala Gln Leu
 1 5
 10
 <210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 101
 Ile Leu Val Gly Gly Gly Ala Leu Ala Thr Val
 1 5 10
 20
 <210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 102
 Tyr Leu Phe Glu Ser Glu Gly Leu Val Leu
 30 1 5 10
 <210> 103
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 103
 40 Thr Leu Ala Glu Glu Val Val Ala Leu
 1 5
 <210> 104
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 104
 50 Ser Thr Met Glu Gln Asn Phe Leu Leu
 1 5
 55 <210> 105
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 105

Leu Leu Leu Glu His Ser Phe Glu Ile
 1 5

5 <210> 106
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 106

Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val Ser Val
 1 5 10

15 <210> 107
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 107

Phe Leu Gln Pro Val Asp Asp Thr Gln His Leu
 1 5 10

25 <210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

 <400> 108

Ala Leu Phe Pro Gly Val Ala Leu Leu Leu Ala
 35 1 5 10

 <210> 109
 <211> 9
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 109

45 Ile Ile Leu Ser Ile Leu Glu Gln Ala
 1 5

 <210> 110
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 110

55 Phe Leu Ser Gln Val Asp Phe Glu Leu
 1 5

60 <210> 111
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 111
 5 Tyr Val Trp Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Val
 1 5 10

 10 <210> 112
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 112

 Phe Leu Ile Thr Ser Asn Asn Gln Leu
 1 5

 20 <210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 113

 Gly Leu Leu Pro Thr Pro Leu Phe Gly Val
 1 5 10
 30

 <210> 114
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 114

 Ser Leu Val Gly Glu Pro Ile Leu Gln Asn Val
 40 1 5 10

 <210> 115
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 115

 50 Ala Ile Ala Gly Ala Gly Ile Leu Tyr Gly Val
 1 5 10

 <210> 116
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 116
 60 Tyr His Ile Asp Glu Glu Val Gly Phe

1 5

5 <210> 117
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 117
 Ile Leu Pro Asp Gly Glu Asp Phe Leu Ala Val
 1 5 10

15 <210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 118
 Lys Leu Ile Asp Asn Asn Ile Asn Val
 1 5

25 <210> 119
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 119
 Phe Leu Tyr Ile Gly Asp Ile Val Ser Leu
 1 5 10

35 <210> 120
 <211> 10
 <212> PRT

40 <213> Homo sapiens
 <400> 120
 Ala Leu Leu Gly Ile Pro Leu Thr Leu Val
 1 5 10

45 <210> 121
 <211> 11
 <212> PRT

50 <213> Homo sapiens
 <400> 121

55 Gly Val Val Asp Pro Arg Ala Ile Ser Val Leu
 1 5 10

60 <210> 122
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 122
 5 Phe Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ile Tyr Leu
 1 5 10
 <210> 123
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 123
 15 Asn Leu Trp Asp Leu Thr Asp Ala Ser Val Val
 1 5 10
 20 <210> 124
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 124
 Ala Leu Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Asp Ala
 1 5 10
 30 <210> 125
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 125
 Val Gln Ile His Gln Val Ala Gln Val
 1 5
 40 <210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 126
 Val Leu Ala Tyr Phe Leu Pro Glu Ala
 50 1 5
 <210> 127
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 127
 60 Lys Ile Gly Asp Glu Pro Pro Lys Val
 1 5

5 <210> 128
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 128
 10 Tyr Leu Phe Asp Asp Pro Leu Ser Ala Val
 1 5 10

 15 <210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 129
 20 Gly Leu Leu Asp Gly Gly Val Asp Ile Leu Leu
 1 5 10

 25 <210> 130
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 130

 Phe Leu Trp Asn Gly Glu Asp Ser Ala Leu Leu
 1 5 10

 35 <210> 131
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 131

 Phe Val Pro Pro Val Thr Val Phe Pro Ser Leu
 1 5 10
 45

 <210> 132
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 132

 Leu Leu Val Glu Gln Pro Pro Leu Ala Gly Val
 55 1 5 10

 <210> 133
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 133
 Lys Val Leu Ser Asn Ile His Thr Val
 5 1 5

<210> 134
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 134

15 Tyr Leu Gln Glu Leu Ile Phe Ser Val
 1 5

20 <210> 135
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 135

25 Ala Leu Ser Glu Val Asp Phe Gln Leu
 1 5

30 <210> 136
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 136
 Tyr Leu Ala Asp Pro Ser Asn Leu Phe Val Val
 1 5 10

40 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 137
 Thr Leu Val Leu Thr Leu Pro Thr Val
 1 5

50 <210> 138
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 138

60 Tyr Gln Tyr Pro Arg Ala Ile Leu Ser Val
 1 5 10

<210> 139
 <211> 12
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 139

 Ser Val Met Glu Val Asn Ser Gly Ile Tyr Arg Val
 10 1 5 10

 <210> 140
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 140

 Tyr Met Asp Ala Pro Lys Ala Ala Leu
 20 1 5

 <210> 141
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 141
 30 Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu
 1 5

 <210> 142
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 142
 40 Phe Leu Phe Ala Thr Pro Val Phe Ile
 1 5

 <210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 143

 Leu Leu Leu Asp Ile Thr Pro Glu Ile
 1 5
 55

 <210> 144
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 144
 Tyr Ile Met Glu Pro Ser Ile Phe Asn Thr Leu
 1 5 10
 5
 <210> 145
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 145
 Phe Leu Ala Thr Ser Gly Thr Leu Ala Gly Ile
 15 1 5 10
 <210> 146
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 146
 25 Ser Leu Ala Thr Ala Gly Asp Gly Leu Ile Glu Leu
 1 5 10
 <210> 147
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 147
 35 Ser Leu Leu Glu Ala Val Ser Phe Leu
 1 5
 40 <210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 148
 Ala Leu Asn Pro Glu Ile Val Ser Val
 1 5
 50 <210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 149
 Asn Leu Leu Glu Leu Phe Val Gln Leu
 1 5
 60

<210> 150
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 150
 Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu
 1 5 10
 10
 <210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 151
 Lys Ile Leu Gln Gln Leu Val Thr Leu
 1 5
 20
 <210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 152
 Ile Leu Phe Glu Asp Ile Phe Asp Val
 1 5
 30
 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <400> 153
 Phe Leu Ile Ala Asn Val Leu Tyr Leu
 1 5
 40
 <210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 154
 Ala Leu Asp Asp Gly Thr Pro Ala Leu
 1 5
 50
 <210> 155
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55
 <400> 155
 60

Arg Val Ala Asn Leu His Phe Pro Ser Val
 1 5 10
 5
 <210> 156
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 156
 Ala Ile Ser Gln Gly Ile Thr Leu Pro Ser Leu
 1 5 10
 15
 <210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 157
 Ser Leu Asn Asp Glu Val Pro Glu Val
 25 1 5
 <210> 158
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 158
 35 Lys Leu Phe Asp Val Asp Glu Asp Gly Tyr Ile
 1 5 10
 <210> 159
 40 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 159
 45 Gly Leu Val Gly Asn Pro Leu Pro Ser Val
 1 5 10
 50 <210> 160
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 160
 Phe Leu Phe Asp Glu Glu Ile Glu Gln Ile
 1 5 10
 60
 <210> 161

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 161
 Ala Leu Leu Glu Gly Val Asn Thr Val
 1 5
 10
 <210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 162
 Tyr Gln Gln Ala Gln Val Pro Ser Val
 1 5
 20
 <210> 163
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 Ala Leu Asp Glu Met Gly Asp Leu Leu Gln Leu
 30 1 5 10
 <210> 164
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 40 Ala Leu Leu Pro Gln Pro Lys Asn Leu Thr Val
 1 5 10
 <210> 165
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 50 Ser Leu Leu Asp Glu Ile Arg Ala Val
 1 5
 55 <210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 166

Tyr Leu Asn His Leu Glu Pro Pro Val
 1 5

5 <210> 167
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 167

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

15 <210> 168
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 168

Lys Ile Leu Asp Ala Asp Ile Gln Leu
 1 5

25 <210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 169

Asn Leu Pro Glu Tyr Leu Pro Phe Val
 1 5

35 <210> 170
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 170

45 Arg Leu Gln Glu Thr Leu Ser Ala Ala
 1 5

50 <210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 171

Leu Leu Leu Pro Leu Gln Ile Leu Leu
 1 5

60 <210> 172
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 172
 5 Val Leu Tyr Ser Tyr Thr Ile Ile Thr Val
 1 5 10

 10 <210> 173
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 173

 Leu Leu Asp Ser Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Leu
 1 5 10

 20
 <210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 174

 Ala Leu Ala Gln Tyr Leu Ile Thr Ala
 1 5
 30

 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 175

 Tyr Leu Phe Glu Asn Ile Ser Gln Leu
 40 1 5

 <210> 176
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 176

 50 Tyr Leu Met Glu Gly Ser Tyr Asn Lys Val Phe Leu
 1 5 10

 <210> 177
 55 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 177
 60
 Tyr Leu Leu Pro Glu Glu Tyr Thr Ser Thr Leu

1	5	10
5	<210> 178 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 178 Ala Leu Thr Glu Ile Ala Phe Val Val 1 5	
15	<210> 179 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 179 Lys Val Leu Asn Glu Leu Tyr Thr Val 1 5	
25	<210> 180 <211> 12 <212> PRT <213> Homo sapiens	
30	<400> 180 Phe Gln Ile Asp Pro His Ser Gly Leu Val Thr Val 1 5 10	
35	<210> 181 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
40	<400> 181 Leu Leu Trp Ala Gly Thr Ala Phe Gln Val 1 5 10	
50	<210> 182 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
55	<400> 182 Met Leu Leu Glu Ala Pro Gly Ile Phe Leu 1 5 10	
60	<210> 183 <211> 9 <212> PRT	

<213> Homo sapiens
 <400> 183
 5 Phe Gly Leu Asp Leu Val Thr Glu Leu
 1 5
 <210> 184
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 184
 15 Tyr Leu Met Asp Ile Asn Gly Lys Met Trp Leu
 1 5 10
 20 <210> 185
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 185
 Phe Leu Ile Asp Asp Lys Gly Tyr Thr Leu
 1 5 10
 30 <210> 186
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 186
 Thr Leu Phe Phe Gln Gln Asn Ala Leu
 1 5
 40 <210> 187
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 187
 Arg Gln Ile Ser Ile Arg Gly Ile Val Gly Val
 50 1 5 10
 <210> 188
 <211> 10
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 188
 60 Gly Leu Phe Pro Val Thr Pro Glu Ala Val
 1 5 10

<210> 189
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 189
 10 Ala Leu Gln Arg Lys Leu Pro Tyr Val
 1 5

 <210> 190
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 190
 20 Phe Leu Ser Ser Leu Thr Glu Thr Ile
 1 5

 <210> 191
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 191
 30 Leu Leu Gln Glu Gly Gln Ala Leu Glu Tyr Val
 1 5 10

 <210> 192
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 192
 40 Lys Met Leu Asp Gly Ala Ser Phe Thr Leu
 1 5 10

 <210> 193
 45 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 193
 55 Gln Leu Leu Asp Ala Asp Gly Phe Leu Asn Val
 1 5 10

 <210> 194
 60 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 Ala Leu Pro Leu Phe Val Ile Thr Val
 5 1 5

 <210> 195
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 195
 15 Gly Leu Phe Ala Asp Leu Leu Pro Arg Leu
 1 5 10

 <210> 196
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 196
 25 Tyr Leu Tyr Ser Val Glu Ile Lys Leu
 1 5

 30 <210> 197
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 197
 Ala Leu Gly Pro Glu Gly Gly Arg Val
 1 5

 40
 <210> 198
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 198
 Lys Thr Ile Asn Lys Val Pro Thr Val
 1 5
 50
 <210> 199
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <400> 199
 Ala Leu Gln Asp Val Pro Leu Ser Ser Val
 60 1 5 10

<210> 200
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 200

 Leu Leu Phe Gly Ser Val Gln Glu Val
 10 1 5

 <210> 201
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 201

 Arg Leu Val Asp Tyr Leu Glu Gly Ile
 20 1 5

 <210> 202
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 202
 30 Ala Leu Leu Asp Gln Gln Gly Ser Arg Trp Thr Leu
 1 5 10

 <210> 203
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 203
 40 Val Leu Leu Glu Asp Ala His Ser His Thr Leu
 1 5 10

 <210> 204
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50
 <400> 204

 Lys Ile Ala Glu Asn Val Glu Glu Val
 55 1 5

 <210> 205
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 205
 Ser Leu Tyr Pro Gly Thr Glu Thr Met Gly Leu
 1 5 10
 5
 <210> 206
 <211> 13
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 206
 Val Leu Gln Glu Gly Lys Leu Gln Lys Leu Ala Gln Leu
 15 1 5 10
 <210> 207
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 207
 25 Gly Leu Thr Ser Thr Asn Ala Glu Val
 1 5
 <210> 208
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 208
 35 Lys Ile Ser Pro Val Thr Phe Ser Val
 1 5
 40 <210> 209
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 209
 Lys Leu Ile Glu Ser Lys His Glu Val
 1 5
 50 <210> 210
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 210
 Leu Leu Leu Asn Ala Val Leu Thr Val
 1 5
 60

<210> 211
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 211
 Leu Leu Trp Pro Gly Ala Ala Leu Leu
 1 5
 10
 <210> 212
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 212
 Ala Leu Trp Asp Gln Asp Asn Leu Ser Val
 20 1 5 10
 <210> 213
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 213
 30 Val Thr Ala Ala Tyr Met Asp Thr Val Ser Leu
 1 5 10
 <210> 214
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 214
 40 Phe Leu Leu Asp Leu Asp Pro Leu Leu Leu
 1 5 10
 45 <210> 215
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 215
 Gln Leu Ile Asn His Leu His Ala Val
 1 5
 55
 <210> 216
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 216

Asn Leu Trp Glu Asp Pro Tyr Tyr Leu
 1 5
 5
 <210> 217
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 217
 Ala Leu Ile His Pro Val Ser Thr Val
 1 5
 15
 <210> 218
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 218
 Ser Ala Leu Glu Glu Leu Val Asn Val
 25 1 5
 <210> 219
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 219
 35 Lys Leu Ser Asp Ile Gly Ile Thr Val
 1 5
 <210> 220
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 220
 45 Leu Leu Gln Lys Phe Val Pro Glu Ile
 1 5
 50 <210> 221
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 221
 Ala Leu Tyr Glu Glu Gly Leu Leu Leu
 1 5
 60
 <210> 222

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 222
 Asn Leu Ile Glu Asn Val Gln Arg Leu
 1 5
 10
 <210> 223
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 223
 Ala Leu Leu Glu Asn Ile Ala Leu Tyr Leu
 1 5 10
 20
 <210> 224
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 224
 Thr Leu Ile Asp Ala Gln Trp Val Leu
 30 1 5
 <210> 225
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 225
 40 Ser Leu Leu Lys Val Leu Pro Ala Leu
 1 5
 <210> 226
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 226
 50 Met Leu Tyr Val Val Pro Ile Tyr Leu
 1 5
 55 <210> 227
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 227

Ala Leu Met Asn Thr Leu Leu Tyr Leu
1 5

5 <210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 228

Ala Met Gln Glu Tyr Ile Ala Val Val
1 5

15 <210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 229

Arg Leu Pro Gly Pro Leu Gly Thr Val
1 5

25 <210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 230

Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Glu Val
1 5

35 <210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

40 <400> 231

45 Phe Leu Ser Pro Gln Gln Pro Pro Leu Leu Leu
1 5 10

50 <210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55 <400> 232

Ala Leu Leu Glu Ala Gln Asp Val Glu Leu Tyr Leu
1 5 10

60 <210> 233
<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 233
 5 Val Leu Ser Glu Thr Leu Tyr Glu Leu
 1 5

 10 <210> 234
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 234

 Ala Leu Met Glu Asp Thr Gly Arg Gln Met Leu
 1 5 10

 20 <210> 235
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 235

 Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu
 1 5 10
 30

 <210> 236
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 236

 Gly Leu Leu Glu Ala Lys Val Ser Leu
 40 1 5

 <210> 237
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 237

 50 Ala Leu Leu Glu Ala Ser Gly Thr Leu Leu Leu
 1 5 10

 <210> 238
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 238
 60 Tyr Leu Ile Ser Phe Gln Thr His Ile

1 5

5 <210> 239
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 239
 Ala Ala Phe Ala Gly Lys Leu Leu Ser Val
 1 5 10

15 <210> 240
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 240
 Ile Leu Leu Glu Gln Ala Phe Tyr Leu
 1 5

25 <210> 241
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 241
 Ser Leu Val Glu Val Asn Pro Ala Tyr Ser Val
 1 5 10

35 <210> 242
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 242
 Ala Ile Ala Tyr Ile Leu Gln Gly Val
 1 5

50 <210> 243
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 243

55 Leu Leu Leu Asn Glu Leu Pro Ser Val
 1 5

60 <210> 244
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 244
 5 Ser Leu Phe Gly Gly Thr Glu Ile Thr Ile
 1 5 10
 <210> 245
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 245
 15 Ser Met Ile Asp Asp Leu Leu Gly Val
 1 5
 20 <210> 246
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 246
 Leu Leu Trp Glu Val Val Ser Gln Leu
 1 5
 30 <210> 247
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 247
 Val Leu Leu Pro Asn Asp Leu Leu Glu Lys Val
 1 5 10
 40 <210> 248
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 248
 Phe Leu Phe Pro Asn Gln Tyr Val Asp Val
 50 1 5 10
 <210> 249
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 249
 60 Leu Leu Asp Gly Phe Leu Val Asn Val
 1 5

5 <210> 250
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 250

 10 Ala Leu Ser Glu Glu Gly Leu Leu Val Tyr Leu
 1 5 10

 15 <210> 251
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 251

 20 Ala Leu Tyr Thr Gly Phe Ser Ile Leu Val
 1 5 10

 25 <210> 252
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 252

 Leu Leu Ile Gly Thr Asp Val Ser Leu
 1 5

 35 <210> 253
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 253

 Gly Leu Asp Ala Ala Thr Ala Thr Val
 1 5

 45 <210> 254
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 254

 Thr Leu Leu Ala Phe Ile Met Glu Leu
 55 1 5

 60 <210> 255
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 255
 Val Leu Ala Ser Tyr Asn Leu Thr Val
 5 1 5

 <210> 256
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 256
 15 Phe Leu Pro Pro Glu His Thr Ile Val Tyr Ile
 1 5 10

 <210> 257
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 257
 25 Ser Ile Phe Ser Ala Phe Leu Ser Val
 1 5

 30 <210> 258
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 258
 Glu Leu Ala Glu Arg Val Pro Ala Ile
 1 5

 40
 <210> 259
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 259
 Thr Leu Met Arg Gln Leu Gln Gln Val
 1 5
 50

 <210> 260
 <211> 13
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <400> 260
 Thr Leu Leu Glu Gly Pro Asp Pro Ala Glu Leu Leu Leu
 60 1 5 10

<210> 261
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 261

 Tyr Val Leu Glu Phe Leu Glu Glu Ile
 10 1 5

 <210> 262
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 262

 Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ile Trp Leu
 20 1 5

 <210> 263
 <211> 10
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens

 <400> 263
 30 Leu Leu Val Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val
 1 5 10

 <210> 264
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 264
 40

 Ser Leu Gln Glu Gln Leu His Ser Val
 1 5

 45
 <210> 265
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50
 <400> 265

 Leu Leu Phe Gly Gly Thr Lys Thr Val
 1 5
 55

 <210> 266
 <211> 9
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 266
 Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
 1 5
 5
 <210> 267
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 267
 Ala Leu Gln Asp Phe Leu Leu Ser Val
 15 1 5
 <210> 268
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 268
 25 Ile Ala Gly Pro Gly Leu Pro Asp Leu
 1 5
 <210> 269
 30 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 269
 35 Arg Val Leu Glu Val Gly Ala Leu Gln Ala Val
 1 5 10
 40 <210> 270
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 270
 Leu Leu Leu Asp Glu Glu Gly Thr Phe Ser Leu
 1 5 10
 50 <210> 271
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 271
 Leu Val Tyr Pro Leu Glu Leu Tyr Pro Ala
 1 5 10
 60

<210> 272
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 272

 Ala Leu Gly Asn Thr Val Pro Ala Val
 1 5
 10

 <210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 273

 Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val
 20 1 5

 <210> 274
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 274

 30 Ser Leu Leu Phe Ser Leu Phe Glu Ala
 1 5

 <210> 275
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 275
 40
 Tyr Leu Val Tyr Ile Leu Asn Glu Leu
 1 5

 45 <210> 276
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50 <400> 276

 Ala Leu Phe Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val
 1 5 10

 55
 <210> 277
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 277

Leu Leu Pro Pro Leu Glu Ser Leu Ala Thr Val
 1 5 10

5
 <210> 278
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 278

Gln Leu Leu Asp Val Val Leu Thr Ile
 1 5

15
 <210> 279
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 279

Ala Leu Trp Gly Gly Thr Gln Pro Leu Leu
 25 1 5 10

<210> 280
 <211> 11
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 280

35 Val Leu Pro Asp Pro Glu Val Leu Glu Ala Val
 1 5 10

<210> 281
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 281

45 Ile Leu Arg Glu Ser Thr Glu Glu Leu
 1 5

50 <210> 282
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55 <400> 282

Leu Leu Ala Asp Val Val Pro Thr Thr
 1 5

60 <210> 283

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 283
 Ala Leu Tyr Ile Gly Asp Gly Tyr Val Ile His Leu Ala
 1 5 10
 10
 <210> 284
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 284
 Ile Leu Leu Ser Gln Thr Thr Gly Val
 1 5
 20
 <210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 285
 Gln Leu Leu His Val Gly Val Thr Val
 30 1 5
 <210> 286
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 286
 40 Tyr Leu Phe Pro Gly Ile Pro Glu Leu
 1 5
 <210> 287
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 287
 50 Phe Leu Asn Glu Phe Phe Leu Asn Val
 1 5
 55 <210> 288
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 288

Asn Leu Ile Asn Glu Ile Asn Gly Val
 1 5

5 <210> 289
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 289

Val Leu Leu Glu Ile Glu Asp Leu Gln Val
 1 5 10

15 <210> 290
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 290

Gly Leu Leu Asp Leu Asn Asn Ala Ile Leu Gln Leu
 1 5 10

25 <210> 291
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 291

Gly Leu Asp Ser Asn Leu Lys Tyr Ile Leu Val
 35 1 5 10

40 <210> 292
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 292

45 Leu Leu Trp Glu Ala Gly Ser Glu Ala
 1 5

50 <210> 293
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 293

55 Gly Leu Gly Glu Leu Gln Glu Leu Tyr Leu
 1 5 10

60 <210> 294
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 294
 5 Ile Leu Asp Pro Phe Gln Tyr Gln Leu
 1 5

 10 <210> 295
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 295

 Val Leu Asp Arg Glu Ser Pro Asn Val
 1 5

 20
 <210> 296
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 296

 Phe Met Glu Gly Ala Ile Ile Tyr Val
 1 5
 30

 <210> 297
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 297

 Val Leu Ala Asp Ile Glu Leu Ala Gln Ala
 40 1 5 10

 <210> 298
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 298

 50 Val Met Ile Thr Lys Leu Val Glu Val
 1 5

 <210> 299
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 299
 60
 Tyr Leu Leu Glu Thr Ser Gly Asn Leu

1 5

5 <210> 300
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 300
 Ala Leu Leu Gly Gln Thr Phe Ser Leu
 1 5

15 <210> 301
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 301
 Phe Leu Val Glu Asp Leu Val Asp Ser Leu
 1 5 10

25 <210> 302
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30 <400> 302
 Ala Leu Leu Gln Glu Gly Glu Val Tyr Ser Ala
 1 5 10

35 <210> 303
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 303
 Ala Ile Leu Pro Gln Leu Phe Met Val
 1 5

50 <210> 304
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 304

55 Met Thr Leu Gly Gln Ile Tyr Tyr Leu
 1 5

60 <210> 305
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 305
 5 Ser Ile Ala Asn Phe Ser Glu Phe Tyr Val
 1 5 10
 <210> 306
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 306
 15 Ala Leu Val Asn Val Gln Ile Pro Leu
 1 5
 20 <210> 307
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 307
 Ala Leu Pro Val Ser Leu Pro Gln Ile
 1 5
 30 <210> 308
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 308
 Ser Gln Tyr Ser Gly Gln Leu His Glu Val
 1 5 10
 40 <210> 309
 <211> 10
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 309
 Gly Leu Phe Asp Gly Val Pro Thr Thr Ala
 50 1 5 10
 <210> 310
 <211> 10
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 310
 60 Phe Leu Val Asp Thr Pro Leu Ala Arg Ala
 1 5 10

<210> 311
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 311
 10 Arg Leu Tyr Thr Gly Met His Thr Val
 1 5

 <210> 312
 15 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 312
 20 Ile Ile Ser Asp Leu Thr Ile Ala Leu
 1 5

 25 <210> 313
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 313
 Val Leu Phe Asp Asp Glu Leu Leu Met Val
 1 5 10

 35 <210> 314
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 314
 Ala Leu Ile Ala Glu Gly Ile Ala Leu Val
 1 5 10
 45
 <210> 315
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 315
 Tyr Leu Gln Asp Val Val Glu Gln Ala
 55 1 5

 <210> 316
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 316
 Ile Leu Leu Glu Arg Leu Trp Tyr Val
 5 1 5

 <210> 317
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 317
 15 Ser Leu Ala Ala Leu Val Val His Val
 1 5

 <210> 318
 20 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 318
 25 Gly Leu Ile Asn Thr Gly Val Leu Ser Val
 1 5 10

 30 <210> 319
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 319
 Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
 1 5

 40
 <210> 320
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45
 <400> 320
 Lys Met Phe Glu Phe Val Glu Pro Leu Leu
 1 5 10
 50
 <210> 321
 <211> 13
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <400> 321
 Gly Leu Phe Glu Asp Val Thr Gln Pro Gly Ile Leu Leu
 60 1 5 10

<210> 322
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 322

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

 <210> 323
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 323

 Ile Gln Ile Gly Glu Glu Thr Val Ile Thr Val
 20 1 5 10

 <210> 324
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 324
 30 Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val
 1 5 10

 35 <210> 325
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 325

 Phe Ile Met Pro Ala Thr Val Ala Asp Ala Thr Ala Val
 1 5 10

 45 <210> 326
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 326

 Phe Leu Pro Glu Ala Leu Asp Phe Val
 1 5
 55

 <210> 327
 <211> 12
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 327
 Gly Leu Ala Pro Phe Thr Glu Gly Ile Ser Phe Val
 1 5 10
 5
 <210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 328
 Ala Leu Asn Asp Gln Val Phe Glu Ile
 15 1 5
 <210> 329
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 25 Phe Leu Val Thr Leu Asn Asn Val Glu Val
 1 5 10
 <210> 330
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 330
 35 Gln Leu Ala Leu Lys Val Glu Gly Val
 1 5
 40 <210> 331
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 331
 Lys Val Asp Thr Val Trp Val Asn Val
 1 5
 50 <210> 332
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 332
 Tyr Leu Ile Ser Glu Leu Glu Ala Ala
 1 5
 60

<210> 333
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 333

 Phe Leu Pro Asp Ala Asn Ser Ser Val
 1 5
 10

 <210> 334
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15

 <400> 334

 Thr Leu Thr Lys Val Leu Val Ala Leu
 1 5
 20

 <210> 335
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25

 <400> 335

 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 1 5
 30

 <210> 336
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35

 <400> 336
 40
 Ile Leu Leu Thr Ala Ile Val Gln Val
 1 5

 45
 <210> 337
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50
 <400> 337

 His Leu Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Pro Tyr Leu
 1 5 10

 55
 <210> 338
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 338

Ser Val Leu Glu Asp Pro Val His Ala Val
 1 5 10
 5
 <210> 339
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 339
 Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val Lys Ala
 1 5 10
 15
 <210> 340
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 340
 Ala Leu Leu Ser Met Thr Phe Pro Leu
 25 1 5
 <210> 341
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 341
 35 Ser Gln Ile Ala Leu Asn Glu Lys Leu Val Asn Leu
 1 5 10
 <210> 342
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 342
 45 His Ile Tyr Asp Lys Val Met Thr Val
 1 5
 50 <210> 343
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 343
 Ser Leu Leu Glu Val Asn Glu Glu Ser Thr Val
 1 5 10
 60
 <210> 344

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 344
 Tyr Leu Gln Asp Gln His Leu Leu Leu Thr Val
 1 5 10
 10
 <210> 345
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 345
 Val Ile Trp Lys Ala Leu Ile His Leu
 1 5
 20
 <210> 346
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 346
 Leu Leu Asp Ser Lys Val Pro Ser Val
 30 1 5
 <210> 347
 <211> 12
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 347
 40 Ser Leu Phe Lys His Asp Pro Ala Ala Trp Glu Ala
 1 5 10
 <210> 348
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 348
 50 Ile Leu Leu Asp Val Lys Thr Arg Leu
 1 5
 55 <210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 349

Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val
 1 5

5 <210> 350
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 350

Ala Leu Leu Asp Val Thr His Ser Glu Leu Thr Val
 1 5 10

15 <210> 351
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 351

Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val
 1 5

25 <210> 352
 <211> 10
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 352

Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Ile Tyr Val
 35 1 5 10

40 <210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 353

45 Tyr Leu Phe Glu Met Asp Ser Ser Leu
 1 5

50 <210> 354
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 354

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

60 <210> 355
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 355
 5 Ser Ile Gln Gln Ser Ile Glu Arg Leu Leu Val
 1 5 10

 10 <210> 356
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 356

 Lys Leu Leu Gly Lys Leu Pro Glu Leu
 1 5

 20
 <210> 357
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 357

 Ser Met His Asp Leu Val Leu Gln Val
 1 5
 30

 <210> 358
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 358

 Ala Leu Asp Glu Tyr Thr Ser Glu Leu
 40 1 5

 <210> 359
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 359

 50 Tyr Leu Leu Pro Glu Ser Val Asp Leu
 1 5

 <210> 360
 55 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 360
 60
 Ala Leu Asp Ser Gly Ala Ser Leu Leu His Leu

1	5	10
5	<210> 361 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 361 Ala Leu Tyr Glu Leu Glu Gly Thr Thr Val 1 5 10	
15	<210> 362 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 362 Thr Leu Tyr Gly Leu Ser Val Leu Leu 1 5	
25	<210> 363 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens	
30	<400> 363 Lys Val Leu Asp Val Ser Asp Leu Glu Ser Val 1 5 10	
35	<210> 364 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
40	<400> 364 Leu Leu Gln Asn Glu Gln Phe Glu Leu 1 5	
45	<210> 365 <211> 12 <212> PRT <213> Homo sapiens	
50	<400> 365 Tyr Val Ile Asp Gln Gly Glu Thr Asp Val Tyr Val 1 5 10	
55	<210> 366 <211> 12 <212> PRT	

<213> Homo sapiens
 <400> 366
 5 Arg Leu Leu Asp Met Gly Glu Thr Asp Leu Met Leu
 1 5 10
 <210> 367
 10 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 367
 15 Ser Leu Gln Asn His Asn His Gln Leu
 1 5
 20 <210> 368
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 368
 Ile Leu Leu Glu Glu Val Ser Pro Glu Leu
 1 5 10
 30 <210> 369
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 369
 Gly Leu Phe Pro Glu His Leu Ile Asp Val
 1 5 10
 40 <210> 370
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 370
 Ser Leu Leu Gln Asp Leu Val Ser Val
 50 1 5
 <210> 371
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 371
 60 Phe Leu Gln Ala His Leu His Thr Ala
 1 5

<210> 372
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 372
 10 Thr Met Leu Leu Asn Ile Pro Leu Val
 1 5

 <210> 373
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 373
 20 Ser Leu Leu Glu Asp Lys Gly Leu Ala Glu Val
 1 5 10

 25 <210> 374
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 374
 Phe Leu Leu Gln Gln His Leu Ile Ser Ala
 1 5 10

 35 <210> 375
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 375
 Ser Leu Thr Glu Thr Ile Glu Gly Val
 1 5
 45
 <210> 376
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 376
 Ala Met Phe Glu Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu
 55 1 5 10

 <210> 377
 <211> 9
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 377
 Phe Leu Leu Asp Ser Ser Ala Ser Val
 5 1 5

<210> 378
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 378

15 Ala Leu Gly Tyr Phe Val Pro Tyr Val
 1 5

20 <210> 379
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 379

25 Ile Met Glu Gly Thr Leu Thr Arg Val
 1 5

30 <210> 380
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 380

Thr Leu Ile Glu Asp Glu Ile Ala Thr Ile
 1 5 10

40 <210> 381
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 381

Phe Ile Asp Glu Ala Tyr Val Glu Val
 1 5

50 <210> 382
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 382

Ala Leu Gln Asn Tyr Ile Lys Glu Ala
 60 1 5

<210> 383
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 383

 Ala Leu Leu Glu Leu Glu Asn Ser Val Thr Leu
 10 1 5 10

<210> 384
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 384

20 Ile Leu Phe Ala Asn Pro Asn Ile Phe Val
 1 5 10

<210> 385
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 385
 30 Ser Leu Leu Glu Gln Gly Leu Val Glu Ala
 1 5 10

35 <210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 386

 Ile Leu Phe Arg Tyr Pro Leu Thr Ile
 1 5

45 <210> 387
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 387

 Ala Leu Phe Gln Ala Thr Ala Glu Val
 1 5

55

 <210> 388
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 388
 Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Arg Tyr Val
 1 5 10
 5
 <210> 389
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 389
 Leu Leu Ala Asp Val Thr His Leu Leu
 15 1 5
 <210> 390
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 390
 25 Ala Leu Phe Met Lys Gln Ile Tyr Leu
 1 5
 <210> 391
 30 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 391
 35 Tyr Val Tyr Pro Gln Arg Leu Asn Phe Val
 1 5 10
 40 <210> 392
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 392
 Ala Leu Leu His Pro Gln Gly Phe Glu Val
 1 5 10
 50 <210> 393
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 393
 Gly Leu Leu Asp Thr Gln Thr Ser Gln Val Leu Thr Ala
 1 5 10
 60

<210> 394
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 394

 Leu Leu Ala Val Ile Gly Gly Leu Val Tyr Leu
 1 5 10
 10

 <210> 395
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 395

 Ala Leu Ala Leu Gly Gly Ile Ala Val Val
 20 1 5 10

 <210> 396
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 396

 30 Ala Leu Leu Pro Asp Leu Pro Ala Leu
 1 5

 <210> 397
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 397
 40
 Tyr Leu Phe Gly Glu Arg Leu Leu Glu Cys
 1 5 10

 45 <210> 398
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50 <400> 398

 Lys Leu Leu Glu Glu Asp Gly Thr Ile Ile Thr Leu
 1 5 10
 55
 <210> 399
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 399

Tyr Leu Phe Glu Pro Leu Tyr His Val
 1 5

5

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

10

<400> 400

Ser Leu Leu Thr Glu Gln Asp Leu Trp Thr Val
 1 5 10

15

<210> 401
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 401

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

25

<210> 402
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 402

35

Val Leu Phe Ser Gly Ala Leu Leu Gly Leu
 1 5 10

40

<210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45

<400> 403

Lys Leu Tyr Asp Arg Ile Leu Arg Val
 1 5

50

<210> 404
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55

<400> 404

Ala Ile Asp Ile Ser Gly Arg Asp Pro Ala Val
 1 5 10

60

<210> 405

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 405
 Ala Leu Tyr Asp Val Phe Leu Glu Val
 1 5
 10
 <210> 406
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 406
 Ser Val Gln Gly Glu Asp Leu Tyr Leu Val
 1 5 10
 20
 <210> 407
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 407
 Tyr Leu Met Asp Leu Ile Asn Phe Leu
 30 1 5
 <210> 408
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 408
 40 Val Leu Asp Asp Ser Ile Tyr Leu Val
 1 5
 <210> 409
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 409
 50 Leu Leu Asp Ala Met Asn Tyr His Leu
 1 5
 55 <210> 410
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 410

Val Leu Ser Asp Val Ile Pro Ser Ile
 1 5

5 <210> 411
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 411

Leu Leu Ala His Leu Ser Pro Glu Leu
 1 5

15 <210> 412
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 412

Tyr Leu Asp Asp Leu Asn Glu Gly Val Tyr Ile
 1 5 10

25 <210> 413
 <211> 9
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

<400> 413

Thr Leu Leu Glu Lys Val Glu Gly Cys
 35 1 5

40 <210> 414
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 414

45 Tyr Val Asp Asp Ile Phe Leu Arg Val
 1 5

50 <210> 415
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 415

55 Leu Leu Asp Lys Val Tyr Ser Ser Val
 1 5

60 <210> 416
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 416
 5 Val Leu Ser Asp Ile Ile Gln Asn Leu Ser Val
 1 5 10

 10 <210> 417
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 417

 Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu
 1 5

 20
 <210> 418
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 418

 Ala Leu Ala Glu Leu Glu Asn Ile Glu Val
 1 5 10
 30

 <210> 419
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 419

 Gly Gln Tyr Glu Gly Lys Val Ser Ser Val
 40 1 5 10

 <210> 420
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 420

 50 Phe Met Tyr Asp Thr Pro Gln Glu Val
 1 5

 <210> 421
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 421
 60
 Arg Leu Pro Glu Thr Leu Pro Ser Leu

1 5

5 <210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 422
Phe Leu Pro Lys Leu Leu Leu Ala
1 5

15 <210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 423
Gly Leu Asp Gly Pro Pro Pro Thr Val
1 5

25 <210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

30 <400> 424
Thr Leu Leu Asp Ala Leu Tyr Glu Ile
1 5

35 <210> 425
<211> 9
<212> PRT

40 <213> Homo sapiens
<400> 425
Phe Leu Tyr Glu Lys Ser Ser Gln Val
1 5

45 <210> 426
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

50 <400> 426

55 Arg Leu Ala Asp Lys Ser Val Leu Val
1 5

60 <210> 427
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens
 <400> 427
 5 Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu
 1 5
 <210> 428
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 428
 15 Lys Leu Gly His Thr Asp Ile Leu Val Gly Val
 1 5 10
 20 <210> 429
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 429
 Gly Leu Val Asn Asp Leu Ala Arg Val
 1 5
 30 <210> 430
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 430
 His Leu Tyr Ser Ser Ile Glu His Leu Thr Thr
 1 5 10
 40 <210> 431
 <211> 9
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 431
 Ser Leu Val Asn Val Val Pro Lys Leu
 50 1 5
 <210> 432
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 432
 60 Thr Leu Ile Glu Glu Ser Ala Lys Val
 1 5

5 <210> 433
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 433
 10 Ala Met Leu Asn Glu Pro Trp Ala Val
 1 5

 15 <210> 434
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 434
 20 Lys Val Ser Asn Ser Gly Ile Thr Arg Val
 1 5 10

 25 <210> 435
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 435

 Trp Leu Met Pro Val Ile Pro Ala Leu
 1 5

 35 <210> 436
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 436

 His Leu Ala Glu Val Ser Ala Glu Val
 1 5
 45

 <210> 437
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 437

 Ser Met Ala Pro Gly Leu Val Ile Gln Ala Val
 55 1 5 10

 <210> 438
 <211> 10
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 438
 Lys Leu Leu Pro Leu Ala Gly Leu Tyr Leu
 5 1 5 10

<210> 439
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 439

15 Tyr Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Gly Ile
 1 5

20 <210> 440
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 440

25 Ala Leu Ala Asp Gly Val Thr Met Gln Val
 1 5 10

30 <210> 441
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 441

Ala Leu Leu Glu Asn Pro Lys Met Glu Leu
 1 5 10

40 <210> 442
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 442

Gly Leu Leu Gly Gly Gly Gly Val Leu Gly Val
 1 5 10

50 <210> 443
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 443

Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val
 60 1 5 10

<210> 444
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 444

 Gly Leu Leu Arg Asp Glu Ala Leu Ala Glu Val
 10 1 5 10

<210> 445
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 445

20 Gly Leu Tyr Gln Asp Pro Val Thr Leu
 1 5

<210> 446
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 446
 30 Gln Leu Ile Pro Ala Leu Ala Lys Val
 1 5

35 <210> 447
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 447

 Gln Leu Val Pro Ala Leu Ala Lys Val
 1 5

45 <210> 448
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 448

Asn Leu Leu Glu Thr Lys Leu Gln Leu
 55 1 5

<210> 449
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 449
 Lys Leu Ala Glu Gly Leu Asp Ile Gln Leu
 1 5 10
 5
 <210> 450
 <211> 11
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 450
 Phe Met Ile Asp Ala Ser Val His Pro Thr Leu
 15 1 5 10
 <210> 451
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 451
 25 Leu Leu Leu Leu Asp Thr Val Thr Met Gln Val
 1 5 10
 <210> 452
 30 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 452
 35 Ile Leu Leu Glu His Gly Ala Asp Pro Asn Leu
 1 5 10
 40 <210> 453
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 453
 Lys Leu Leu Glu Ala Thr Ser Ala Val
 1 5
 50
 <210> 454
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55
 <400> 454
 Lys Leu Pro Pro Pro Pro Pro Gln Ala
 1 5
 60

<210> 455
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 455

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

 <210> 456
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15

 <400> 456

 Leu Leu Ile Gly His Leu Glu Arg Val
 1 5
 20

 <210> 457
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25

 <400> 457

 Ser Leu Leu Pro Gly Asn Leu Val Glu Lys Val
 1 5 10
 30

 <210> 458
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35

 <400> 458
 40

 Ser Leu Ile Asp Lys Leu Tyr Asn Ile
 1 5

 45
 <210> 459
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50
 <400> 459

 Ala Leu Ile Thr Glu Val Val Arg Leu
 1 5

 55
 <210> 460
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 460

Ala Met Leu Glu Lys Asn Tyr Lys Leu
1 5

5
<210> 461
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10
<400> 461

Val Met Phe Arg Thr Pro Leu Ala Ser Val
1 5 10

15
<210> 462
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Homo sapiens

<400> 462

Lys Leu Ala Lys Gln Pro Glu Thr Val
25 1 5

30
<210> 463
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463

35 Ser Leu Val Glu Ser His Leu Ser Asp Gln Leu Thr Leu
1 5 10

40
<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

45
Ala Leu Asn Asp Cys Ile Tyr Ser Val
1 5

50
<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

55
<400> 465

Gln Leu Cys Asp Leu Asn Ala Glu Leu
1 5

60
<210> 466

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 466
 Val Leu Ile Ala Asn Leu Glu Lys Leu
 1 5
 10
 <210> 467
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 467
 Phe Leu Ala Lys Asp Phe Asn Phe Leu
 1 5
 20
 <210> 468
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 468
 Tyr Leu Arg Ser Val Gly Asp Gly Glu Thr Val
 30 1 5 10
 <210> 469
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 469
 40 Tyr Leu Ala Ser Asp Glu Ile Thr Thr Val
 1 5 10
 <210> 470
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 470
 50 Met Leu Gln Asp Ser Ile His Val Val
 1 5
 55 <210> 471
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 471

Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Lys Ile
 1 5 10

5 <210> 472
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 472

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

15 <210> 473
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 473

Ala Met Ala Thr Glu Ser Ile Leu His Phe Ala
 1 5 10

25 <210> 474
 <211> 13
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

 <400> 474

Tyr Leu Asp Pro Ala Leu Glu Leu Gly Pro Arg Asn Val
 35 1 5 10

 <210> 475
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 475

45 Leu Leu Leu Asn Glu Glu Ala Leu Ala Gln Ile
 1 5 10

 <210> 476
 50 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 476

55 Ala Leu Met Glu Arg Thr Gly Tyr Ser Met Val
 1 5 10

60 <210> 477
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 477
 5 Ala Leu Leu Pro Ala Ser Gly Gln Ile Ala Leu
 1 5 10

 10 <210> 478
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 478

 Tyr Leu Leu His Glu Lys Leu Asn Leu
 1 5

 20 <210> 479
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 479

 Ser Leu Phe Gly Asn Ser Gly Ile Leu Glu Asn Val
 1 5 10
 30

 <210> 480
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 480

 Ala Leu Leu Glu Asp Ser Cys His Tyr Leu
 40 1 5 10

 <210> 481
 <211> 10
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 481

 50 Gly Leu Ile Glu Asp Tyr Glu Ala Leu Leu
 1 5 10

 <210> 482
 55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 482
 60 Ser Leu Ala Pro Ala Gly Ile Ala Asp Ala

	1	5	10
	<210> 483 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
5			
	<400> 483 Ala Leu Thr Asp Ile Val Ser Gln Val 1 5		
10			
	<210> 484 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
15			
	<400> 484 Ser Leu Ile Glu Lys Val Thr Gln Leu 1 5		
20			
	<210> 485 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
25			
	<400> 485 Asn Val Pro Asp Ser Phe Asn Glu Val 1 5		
30			
	<210> 486 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
35			
	<400> 486 Ala Val Met Glu Ser Ile Gln Gly Val 1 5		
40			
	<210> 487 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
45			
	<400> 487 Leu Leu Ile Asn Ser Val Phe His Val 1 5		
50			
	<210> 488 <211> 10 <212> PRT		
55			
60			

<213> Homo sapiens
 <400> 488
 5 Phe Leu Ala Glu Asp Pro Lys Val Thr Leu
 1 5 10
 <210> 489
 10 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 489
 15 Lys Met Trp Glu Glu Leu Pro Glu Val Val
 1 5 10
 20 <210> 490
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 490
 Phe Leu Leu Gln His Val Gln Glu Leu
 1 5
 30 <210> 491
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 491
 Gly Leu Asn Asp Arg Ser Asp Ala Val
 1 5
 40 <210> 492
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 492
 Ser Leu Phe Asp Gly Phe Ala Asp Gly Leu Gly Val
 50 1 5 10
 <210> 493
 <211> 13
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 493
 60 Gly Leu Leu Gly Glu Lys Thr Gln Asp Leu Ile Gly Val
 1 5 10

<210> 494
 <211> 9
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 494
 10 Ala Leu Gln Pro Glu Pro Ile Lys Val
 1 5

 <210> 495
 15 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 495
 20 Phe Ile Phe Ser Glu Lys Pro Val Phe Val
 1 5 10

 <210> 496
 25 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 496
 30 Phe Leu Val Glu Lys Gln Pro Pro Gln Val
 1 5 10

 <210> 497
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <400> 497

 Gly Leu Leu Glu Lys Leu Thr Ala Ile
 1 5
 45

 <210> 498
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 498

 Lys Leu Trp Thr Gly Gly Leu Asp Asn Thr Val
 55 1 5 10

 <210> 499
 <211> 12
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 499
 Lys Ile Phe Asp Ile Asp Glu Ala Glu Glu Gly Val
 5 1 5 10
 <210> 500
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 500
 15 Ser Leu Met Glu Asp Gln Val Leu Gln Leu
 1 5 10
 <210> 501
 20 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 501
 25 Leu Leu Asp Pro Asn Val Lys Ser Ile Phe Val
 1 5 10
 30 <210> 502
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 502
 Arg Leu Leu Ala Gln Val Pro Gly Leu
 1 5
 40 <210> 503
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 503
 Ser Leu Asn His Phe Thr His Ser Val
 1 5
 50 <210> 504
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 504
 Gly Leu Ser Asp Gly Asn Pro Ser Leu
 60 1 5

<210> 505
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 505

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

 <210> 506
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 506

 Lys Leu Leu Gly Lys Val Glu Thr Ala
 20 1 5

 <210> 507
 25 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 507
 30 Lys Leu Ile Asp Asp Gln Asp Ile Ser Ile Ser Leu
 1 5 10

 35 <210> 508
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 508

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

 45 <210> 509
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 509

 Phe Leu Phe Asp Thr Lys Pro Leu Ile Val
 1 5 10
 55

 <210> 510
 <211> 9
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 510
 Lys Leu Tyr Ser Val Val Ser Gln Leu
 1 5
 5
 <210> 511
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 511
 Phe Leu Asp Pro Tyr Cys Ser Ala Ser Val
 15 1 5 10
 <210> 512
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 512
 25 Ser Leu Ser Glu Ile Val Pro Cys Leu
 1 5
 <210> 513
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 513
 35 Ser Leu Trp Pro Ser Pro Glu Gln Leu
 1 5
 40 <210> 514
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 514
 Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Gln Val
 1 5
 50 <210> 515
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 515
 Leu Leu Gln Glu Leu Val Leu Phe Leu
 1 5
 60

<210> 516
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 516
 Ala Val Gly Pro Ala Ser Ile Leu Lys Glu Val
 1 5 10
 10
 <210> 517
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 517
 Leu Leu Met Pro Ile Pro Glu Gly Leu Thr Leu
 1 5 10
 20
 <210> 518
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 518
 Lys Leu Asn Ala Glu Val Ala Cys Val
 1 5
 30
 <210> 519
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35
 <400> 519
 40
 Gly Leu Leu His Leu Thr Leu Leu Leu
 1 5
 45
 <210> 520
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50
 <400> 520
 Leu Ala Val His Pro Ser Gly Val Ala Leu
 1 5 10
 55
 <210> 521
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 521

Met Leu Leu Thr Lys Leu Pro Thr Ile
 1 5
 5
 <210> 522
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 522
 Thr Leu Trp Tyr Arg Ser Pro Glu Val
 1 5
 15
 <210> 523
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 523
 Tyr Gln Ile Pro Arg Thr Phe Thr Leu
 1 5
 25
 <210> 524
 <211> 10
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 524
 35 Ala Leu Ile Glu Asn Leu Thr His Gln Ile
 1 5 10
 <210> 525
 40 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 525
 45 Val Leu Leu Glu Ala Gly Glu Gly Leu Val Thr Ile
 1 5 10
 50 <210> 526
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 526
 Arg Leu Ala Glu Val Gly Gln Tyr Glu Gln Val
 1 5 10
 60
 <210> 527

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 527
 Phe Leu Leu Glu Pro Gly Asn Leu Glu Val
 1 5 10
 10
 <210> 528
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 528
 Ser Val Ala Glu Gly Arg Ala Leu Met Ser Val
 1 5 10
 20
 <210> 529
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 529
 Leu Leu Ala Asp Glu Leu Ile Thr Val
 30 1 5
 <210> 530
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 530
 40 Val Met Tyr Ala Asp Ile Gly Gly Met Asp Ile
 1 5 10
 <210> 531
 45 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 531
 50 Tyr Thr Leu Pro Ile Ala Ser Ser Ile Arg Leu
 1 5 10
 55 <210> 532
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 532

Ala Leu Asn Asn Leu Leu His Ser Leu
1 5

5 <210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10 <400> 533

Arg Met Val Ala Glu Ile Gln Asn Val
1 5

15 <210> 534
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 534

His Leu Ala Asn Ile Val Glu Arg Leu
1 5

25 <210> 535
<211> 9
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens

<400> 535

Lys Leu Ile Ala Gln Asn Leu Glu Leu
35 1 5

<210> 536
<211> 9
40 <212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536

45 Tyr Leu Val Glu Gly Arg Phe Ser Val
1 5

<210> 537
50 <211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537

55 Thr Leu Ala Pro Gly Glu Val Leu Arg Ser Val
1 5 10

60 <210> 538
<211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 538
 5 Leu Leu Leu Ala His Ile Ile Ala Leu
 1 5

 10 <210> 539
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 539

 Ala Leu Phe Asp Ala Gln Ala Gln Val
 1 5

 20 <210> 540
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 540

 Ala Leu Ile Pro Glu Thr Thr Thr Leu Thr Val
 1 5 10
 30

 <210> 541
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 541

 Ser Met Leu Glu Pro Val Pro Glu Leu
 40 1 5

 <210> 542
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 542

 50 Arg Val Trp Asp Ile Ser Thr Val Ser Ser Val
 1 5 10

 <210> 543
 55 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 543
 60 Gly Leu Leu Pro Thr Pro Ile Thr Gln Gln Ala Ser Leu

	1	5	10
	<210> 544 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens		
	<400> 544 Leu Leu Trp Asp Val Pro Ala Pro Ser Leu 1 5 10		
15	<210> 545 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
20	<400> 545 Leu Leu Ala Asp Leu Leu His Asn Val 1 5		
25	<210> 546 <211> 10 <212> PRT <213> Homo sapiens		
30	<400> 546 Val Met Ile Ala Gly Lys Val Ala Val Val 1 5 10		
35	<210> 547 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens		
40	<400> 547 Thr Leu Asp Ile Thr Pro His Thr Val 1 5		
45	<210> 548 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens		
50	<400> 548 Ala Leu Trp Glu Asn Pro Glu Ser Gly Glu Leu 1 5 10		
55	<210> 549 <211> 11 <212> PRT		

<213> Homo sapiens
 <400> 549
 5 Ala Met Leu Glu Asn Ala Ser Asp Ile Lys Leu
 1 5 10
 <210> 550
 10 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 550
 15 Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val Asn Leu
 1 5 10
 20 <210> 551
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 551
 Lys Leu Tyr Glu Ser Leu Leu Pro Phe Ala
 1 5 10
 30 <210> 552
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 552
 Gly Leu Leu Asp Leu Pro Phe Arg Val Gly Val
 1 5 10
 40 <210> 553
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 553
 Ser Leu Leu Asn Gln Asp Leu His Trp Ser Leu
 50 1 5 10
 <210> 554
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 554
 60 Leu Leu Met Pro Ser Ser Glu Asp Leu Leu Leu
 1 5 10

5 <210> 555
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 555
 10 Tyr Val Leu Glu Gly Leu Lys Ser Val
 1 5

 15 <210> 556
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 556
 20 Phe Leu Thr Asp Leu Glu Asp Leu Thr Leu
 1 5 10

 25 <210> 557
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 557

 Lys Leu Tyr Asp Asp Met Ile Arg Leu
 1 5

 35 <210> 558
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 558

 Gly Leu Leu Glu Asn Ile Pro Arg Val
 1 5
 45

 <210> 559
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 559

 Val Thr Val Pro Pro Gly Pro Ser Leu
 55 1 5

 <210> 560
 <211> 13
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 560
 Ala Leu Trp Asp Ile Glu Thr Gly Gln Gln Thr Thr Thr
 5 1 5 10

 <210> 561
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 561
 15 Tyr Leu Gln Leu Thr Gln Ser Glu Leu
 1 5

 <210> 562
 20 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 562
 25 Tyr Leu Glu Glu Leu Pro Glu Lys Leu Lys Leu
 1 5 10

 30 <210> 563
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 35 <400> 563
 Trp Leu Leu Pro Tyr Asn Gly Val Thr Val
 1 5 10

 40 <210> 564
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 564
 Thr Val Thr Asn Ala Val Val Thr Val
 1 5
 50

 <210> 565
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <400> 565
 Ala Leu Gln Glu Thr Pro Thr Ser Val
 60 1 5

<210> 566
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 566

 Val Ile Ala Asp Gly Gly Ile Gln Asn Val
 10 1 5 10

 <210> 567
 <211> 11
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 567

 Ser Leu Leu Pro Leu Asp Asp Ile Val Arg Val
 20 1 5 10

 <210> 568
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 568
 30 Thr Leu Tyr Asp Ile Ala His Thr Pro Gly Val
 1 5 10

 35 <210> 569
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 569

 Lys Leu Val Asp Arg Thr Trp Thr Leu
 1 5

 45 <210> 570
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 570

 Ala Leu Ala Asn Gln Ile Pro Thr Val
 1 5
 55

 <210> 571
 <211> 9
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 571
 Leu Leu Leu Thr Thr Ile Pro Gln Ile
 1 5
 5
 <210> 572
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 572
 Ala Leu Ala Asp Leu Ile Glu Lys Glu Leu Ser Val
 15 1 5 10
 <210> 573
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 573
 25 Ile Leu Val Ala Asn Ala Ile Val Gly Val
 1 5 10
 <210> 574
 <211> 10
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 574
 35 Tyr Leu Leu Gln Glu Pro Pro Arg Thr Val
 1 5 10
 40 <210> 575
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 575
 Tyr Leu Ile Ser Gln Val Glu Gly His Gln Val
 1 5 10
 50 <210> 576
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 576
 Ile Leu Leu Asn Asn Ser Gly Gln Ile Lys Leu
 1 5 10
 60

<210> 577
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 577
 Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu
 1 5 10
 10
 <210> 578
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 578
 Phe Leu Asp Pro Gly Gly Pro Met Met Lys Leu
 20 1 5 10
 <210> 579
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 579
 30 Asn Leu Met Glu Met Val Ala Gln Leu
 1 5
 <210> 580
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 580
 40 Leu Leu Met Glu Asn Ala Glu Arg Val
 1 5
 45 <210> 581
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 50 <400> 581
 Arg Leu Trp Asn Glu Thr Val Glu Leu
 1 5
 55
 <210> 582
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 582

Thr Leu Cys Asp Val Ile Leu Met Val
 1 5
 5
 <210> 583
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 10
 <400> 583
 Ile Leu Ala Asn Asp Gly Val Leu Leu Ala Ala
 1 5 10
 15
 <210> 584
 <211> 11
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 584
 Ala Leu Ala Glu Val Ala Ala Met Glu Asn Val
 25 1 5 10
 <210> 585
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 585
 35 Ala Leu Trp Asp Leu Ala Ala Asp Lys Gln Thr Leu
 1 5 10
 <210> 586
 40 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 586
 45 Lys Leu Lys Pro Gly Asp Leu Val Gly Val
 1 5 10
 50 <210> 587
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 587
 Val Met Asn Asp Arg Leu Tyr Ala Ile
 1 5
 60
 <210> 588

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 588
 Ser Leu Leu Pro Leu Ser His Leu Val
 1 5
 10
 <210> 589
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 589
 Lys Leu Tyr Pro Gln Leu Pro Ala Glu Ile
 1 5 10
 20
 <210> 590
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 590
 Ser Leu Ile Glu Lys Leu Trp Gln Thr
 30 1 5
 <210> 591
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 591
 40 Ser Met Ala Glu Leu Asp Ile Lys Leu
 1 5
 <210> 592
 45 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 592
 50 Arg Leu Leu Ser Ala Ala Glu Asn Phe Leu
 1 5 10
 55 <210> 593
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 593

Gly Leu Pro Arg Phe Gly Ile Glu Met Val
 1 5 10

5 <210> 594
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 594

Ile Met Leu Lys Gly Asp Asn Ile Thr Leu
 1 5 10

15 <210> 595
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 595

Val Leu Leu Ser Ile Tyr Pro Arg Val
 1 5

25 <210> 596
 <211> 14
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

 <400> 596

Ala Leu Leu Asp Gln Thr Lys Thr Leu Ala Glu Ser Ala Leu
 35 1 5 10

 <210> 597
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 597

45 Lys Leu Leu Glu Gly Gln Val Ile Gln Leu
 1 5 10

 <210> 598
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 598

55 Phe Leu Phe Pro His Ser Val Leu Val
 1 5

60 <210> 599
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 599
 5 Tyr Leu Leu Asn Asp Ala Ser Leu Ile Ser Val
 1 5 10

 10 <210> 600
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 600

 Ala Leu Ala Ala Pro Asp Ile Val Pro Ala Leu
 1 5 10

 20
 <210> 601
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 601

 Ser Ala Phe Pro Phe Pro Val Thr Val
 1 5
 30

 <210> 602
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 602

 Tyr Leu Leu Glu Gln Ile Lys Leu Ile Glu Val
 40 1 5 10

 <210> 603
 <211> 11
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 603

 50 Phe Leu Ile Glu Pro Glu His Val Asn Thr Val
 1 5 10

 <210> 604
 55 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 604
 60
 Ser Ile Leu Asp Arg Asp Asp Ile Phe Val

1	5	10
5	<210> 605 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
10	<400> 605 Lys Leu Tyr Glu Ala Val Pro Gln Leu 1 5	
15	<210> 606 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
20	<400> 606 Ala Leu Trp Glu Thr Glu Val Tyr Ile 1 5	
25	<210> 607 <211> 11 <212> PRT <213> Homo sapiens	
30	<400> 607 Arg Leu Tyr Ser Gly Ile Ser Gly Leu Glu Leu 1 5 10	
35	<210> 608 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
40	<400> 608 Ser Leu Leu Ser Val Ser His Ala Leu 1 5	
45	<210> 609 <211> 9 <212> PRT <213> Homo sapiens	
50	<400> 609 Ala Leu Trp Lys Gln Leu Leu Glu Leu 1 5	
55	<210> 610 <211> 11 <212> PRT	
60		

<213> Homo sapiens
 <400> 610
 5 Leu Leu Ala Pro Thr Pro Tyr Ile Ile Gly Val
 1 5 10
 <210> 611
 10 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 611
 15 Tyr Leu Leu Asp Asp Gly Thr Leu Val Val
 1 5 10
 20 <210> 612
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 612
 Tyr Leu Tyr Asn Glu Gly Leu Ser Val
 1 5
 30 <210> 613
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 35 <400> 613
 Arg Leu Leu Pro Pro Gly Ala Val Val Ala Val
 1 5 10
 40 <210> 614
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Homo sapiens
 <400> 614
 Leu Leu Leu Pro Asp Gln Pro Pro Tyr His Leu
 50 1 5 10
 <210> 615
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 615
 60 Val Leu Pro Pro Asp Thr Asp Pro Ala
 1 5

5 <210> 616
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 616
 10 Val Leu Ile Asp Glu Val Glu Ser Leu
 1 5

 15 <210> 617
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 617
 20 Ala Leu Met Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val
 1 5 10

 25 <210> 618
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 30 <400> 618

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

 35 <210> 619
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 40 <400> 619

 Ala Leu Gln Asp Arg Val Pro Leu Ala
 1 5
 45

 <210> 620
 <211> 9
 <212> PRT
 50 <213> Homo sapiens

 <400> 620

 Lys Leu Leu Asn Lys Ile Tyr Glu Ala
 55 1 5

 <210> 621
 <211> 10
 60 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 621
 Val Leu Met Asp Arg Leu Pro Ser Leu Leu
 5 1 5 10

<210> 622
 <211> 13
 10 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 622

15 Arg Leu Leu Gly Glu Glu Val Val Arg Val Leu Gln Ala
 1 5 10

<210> 623
 20 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 623

25 Tyr Leu Val Glu Asp Ile Gln His Ile
 1 5

30 <210> 624
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35 <400> 624
 Phe Leu Gln Glu Glu Pro Gly Gln Leu Leu
 1 5 10

40 <210> 625
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

45 <400> 625
 Val Val Leu Glu Gly Ala Ser Leu Glu Thr Val
 1 5 10

50 <210> 626
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens
 <400> 626

60 Leu Leu Met Ala Thr Ile Leu His Leu
 1 5

<210> 627
 <211> 11
 <212> PRT
 5 <213> Homo sapiens

 <400> 627

 Lys Leu Leu Glu Thr Glu Leu Leu Gln Glu Ile
 10 1 5 10

<210> 628
 <211> 10
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 628

20 Lys Leu Trp Glu Phe Phe Gln Val Asp Val
 1 5 10

<210> 629
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 629
 30 His Leu Leu Asn Glu Ser Pro Met Leu
 1 5

35 <210> 630
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

40 <400> 630

 Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu
 1 5

45 <210> 631
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

50 <400> 631

 Phe Leu Asp Val Phe Leu Pro Arg Val
 1 5

55

 <210> 632
 <211> 10
 <212> PRT
 60 <213> Homo sapiens

<400> 632
 Tyr Leu Ile Pro Asp Ile Asp Leu Lys Leu
 1 5 10
 5

<210> 633
 <211> 9
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 633
 Ala Leu Ser Arg Val Ser Val Asn Val
 15 1 5

<210> 634
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 634
 25 Val Val Ala Glu Phe Val Pro Leu Ile
 1 5

<210> 635
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 635
 35 Ser Leu Asp Ser Thr Leu His Ala Val
 1 5

40 <210> 636
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 45 <400> 636
 Leu Leu Thr Glu Ile Arg Ala Val Val
 1 5

50 <210> 637
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 637
 Ser Ile Tyr Gly Gly Phe Leu Leu Gly Val
 1 5 10
 60

<210> 638
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5
 <400> 638

 Lys Leu Ile Gln Glu Ser Pro Thr Val
 1 5
 10

 <210> 639
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Homo sapiens

 <400> 639

 Ser Leu Phe Gln Asn Cys Phe Glu Leu
 20 1 5

 <210> 640
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 640

 Tyr Leu Phe Ser Glu Ala Leu Asn Ala Ala
 30 1 5 10

 <210> 641
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 641
 40
 Val Leu Leu Pro Val Glu Val Ala Thr His Tyr Leu
 1 5 10

 45 <210> 642
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 50 <400> 642

 Phe Leu His Asp Ile Ser Asp Val Gln Leu
 1 5 10

 55
 <210> 643
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60
 <400> 643

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

5
 <210> 644
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10
 <400> 644

Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val
 1 5

15
 <210> 645
 <211> 9
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens

<400> 645

Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val
 1 5

25
 <210> 646
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 646

Ile Leu Ser Pro Thr Val Val Ser Ile
 1 5

35
 <210> 647
 40 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 647

45
 Ser Leu Gly Leu Phe Leu Ala Gln Val
 1 5

50
 <210> 648
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

55
 <400> 648

Leu Leu Trp Gly Asn Ala Ile Phe Leu
 1 5

60
 <210> 649

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 649
 Ala Leu Ala Phe Lys Leu Asp Glu Val
 1 5
 10
 <210> 650
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15
 <400> 650
 Ala Ile Met Gly Phe Ile Gly Phe Phe Val
 1 5 10
 20
 <210> 651
 <211> 9
 <212> PRT
 25 <213> Homo sapiens
 <400> 651
 Ile Leu Gln Asp Arg Leu Asn Gln Val
 30 1 5
 <210> 652
 <211> 9
 35 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 652
 40 Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Val
 1 5
 <210> 653
 45 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 653
 50 Thr Leu Ile Ser Arg Leu Pro Ala Val
 1 5
 55 <210> 654
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 60 <400> 654

Lys Ile Leu Glu Asp Val Val Gly Val
 1 5

5 <210> 655
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10 <400> 655

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

15 <210> 656
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20 <400> 656

Lys Leu Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Ile
 1 5

25 <210> 657
 <211> 10
 <212> PRT

30 <213> Homo sapiens

<400> 657

Ser Leu Ala Glu Arg Leu Phe Phe Gln Val
 1 5 10

35 <210> 658
 <211> 9
 <212> PRT

40 <213> Homo sapiens

<400> 658

45 Leu Leu Gln Asp Arg Leu Val Ser Val
 1 5

50 <210> 659
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

55 Ile Leu Phe Pro Asp Ile Ile Ala Arg Ala
 1 5 10

60 <210> 660
 <211> 9

<212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 660
 5 Ala Ile Leu Asp Thr Leu Tyr Glu Val
 1 5

 10 <210> 661
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 15 <400> 661

 Ser Leu Ile Asp Ala Asp Pro Tyr Leu
 1 5

 20
 <210> 662
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25
 <400> 662

 Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
 1 5
 30

 <210> 663
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Homo sapiens

 <400> 663

 Lys Ile Gln Glu Met Gln His Phe Leu
 1 5
 40

 <210> 664
 <211> 10
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 664

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

 <210> 665
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 665

 60 Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
 1 5

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- SEBASTIAN OCHSENREITHER: "Cyclin-A1 represents a new immunogenic targetable antigen expressed in acute myeloid leukemia stem cells with characteristics of a cancer-testis antigen", BLOOD, vol. 119, no. 23, 23 April 2012 (2012-04-23), pages 5492-5501, XP055153945,
- WO-A1-2007/028573
- C. HASSAN ET AL: "The Human Leukocyte Antigen-presented Ligandome of B Lymphocytes", MOLECULAR & CELLULAR PROTEOMICS, vol. 12, no. 7, 1 July 2013 (2013-07-01), pages 1829-1843, XP055212020, ISSN: 1535-9476, DOI: 10.1074/mcp.M112.024810
- WO-A2-03/104429
- WO-A2-2006/029176
- WO-A2-2013/040142
- WO-A2-2014/011465

(57) Revendicări:

1.O peptidă constând din secvența de aminoacizi în conformitate cu SEQ ID NO 11 sau o sare acceptabil farmaceutic a acesteia.

2.Peptida în conformitate cu Revendicarea 1, în care respectiva peptidă include și legături non-peptidice.

3.Peptida în conformitate cu Revendicarea 1 sau 2, în condițiile în care respectiva peptidă este fuzionată cu aminoacizii N-terminali ai lanțului invariabil asociat antigenului HLA-DR (Ii).

4.Un receptor de celule T, preferabil un receptor de celule T recombinant, solubil sau legat de membrană care este reactiv în mod specific cu un ligand HLA, unde respectivul ligand constă din secvența de aminoacizi din SEQ ID NO 11.

5.Un anticorp, în particular un anticorp solubil sau legat de membrană, care recunoaște în mod specific peptida în conformitate cu oricare dintre Revendicările 1 sau 2 atunci când este legată de o moleculă MHC.

6.Un acid nucleic care codifică o peptidă în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3 sau pentru un TCR în conformitate cu Revendicarea 4 sau un anticorp în conformitate cu Revendicarea 5, opțional legat la o secvență de promotori heterologi sau un vector de exprimare care exprimă respectivul acid nucleic.

7.O celulă-gază recombinantă care cuprinde peptida în conformitate cu Revendicările de la 1 la 3 sau acidul nucleic ori vectorul de exprimare conform Revendicării 6, în care respectiva

celulă-gazdă este preferabil o celulă prezentatoare de antigen, cum ar fi o celulă dendritică, sau respectiva celulă-gazdă este, de preferință, o celulă T ori o celulă NK.

8.O metodă pentru producerea peptidei în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3 sau pentru producerea receptorului de celule T în conformitate cu Revendicarea 4 sau un anticorp în conformitate cu Revendicarea 5, metoda care cuprinde cultivarea unei celule-gazdă în conformitate cu Revendicarea 7, care prezintă peptida în conformitate cu Revendicările de la 1 la 3 sau exprimă acidul nucleic ori vectorul de exprimare în conformitate cu Revendicarea 6 și izolarea peptidei sau a TCR-ului ori a anticorpului din celula-gazdă sau mediul său de cultură.

9.O metodă *in vitro* pentru producerea de limfocite T activate, metoda cuprinzând contactarea *in vitro* a celulelor T cu molecule de MHC de clasă I umane încărcate cu antigen exprimate pe suprafața unei celule prezentatoare de antigen adecvate sau o construcție artificială care imită o celulă prezentatoare de antigen pentru o perioadă de timp suficientă pentru a activa numitele celule T într-o manieră specifică antigenului, în care respectivul antigen este o peptidă în conformitate cu Revendicarea 1.

10. Un limfocit T activat produs prin metoda în conformitate cu Revendicarea 9 care recunoaște selectiv o celulă care exprimă aberant o peptidă cuprinzând secvența de aminoacizi dată în Revendicarea 1.

11. O compoziție farmaceutică cuprinzând cel puțin un ingredient activ selectat din grupul constând din peptida în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3, acidul nucleic sau vectorul de exprimare în conformitate cu Revendicarea 4, celula în conformitate cu Revendicarea 7, limfocitul T activat în conformitate cu Revendicarea 10 sau anticorpul în conformitate cu Revendicarea 5 ori receptorul de celule T în conformitate cu Revendicarea 4 și un purtător acceptabil farmaceutic și, opțional, excipienți și/sau stabilizatori acceptabili farmaceutici.

12. Peptida în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3, acidul nucleic sau vectorul de exprimare în conformitate cu Revendicarea 4, celula în conformitate cu Revendicarea 7, limfocitul T activat în conformitate cu Revendicarea 10 sau anticorpul în conformitate cu Revendicarea 5 sau receptorul de celule T în conformitate cu Revendicarea 4 pentru utilizare în medicină, de preferință pentru utilizare în diagnosticarea și/sau tratarea cancerului ori pentru utilizare la fabricarea unui medicament împotriva cancerului.

13. Peptida în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3, acidul nucleic sau vectorul de exprimare în conformitate cu Revendicarea 4, celula în conformitate cu Revendicarea 7, limfocitul T activat în conformitate cu Revendicarea 10 sau anticorpul în conformitate cu Revendicarea 5 sau receptorul de celule T în conformitate cu Revendicarea 4 pentru utilizare în diagnosticarea și/sau tratarea cancerului în conformitate cu Revendicarea 13, în care cancerul menționat este selectat din grupul de cancer ovarian, cancer pulmonar cu celule non-mici, cancer pulmonar cu celule mici, cancer renal, cancer cerebral, cancer de colon sau rect, cancer de stomac, cancer hepatic, cancer pancreatic, cancer de prostată, leucemie, cancer de glandă mamară, carcinom cu celule Merkel, melanom, cancer esofagian, cancer de vezică urinară, cancer uterin, cancer de vezică biliară, cancer de cale biliară și alte tumori care arată o supraexprimare a unei proteine din care este derivată o peptidă în conformitate cu SEQ ID NO 11.

14. Un kit care conține:

a) un recipient cu o compoziție farmaceutică care conține peptida în conformitate cu oricare dintre Revendicările de la 1 la 3, acidul nucleic sau vectorul de exprimare în conformitate cu Revendicarea 4, celula în conformitate cu Revendicarea 7, limfocitul T activat în conformitate cu Revendicarea 10 sau anticorpul în conformitate cu Revendicarea 5 ori receptorul de celule T în conformitate cu Revendicarea 4, în soluție sau sub formă liofilizată;

b) opțional, un al doilea recipient conținând un diluant sau o soluție de reconstituire pentru formula liofilizată;

c) opțional, cel puțin una sau mai multe peptide selectate din grupul constând din SEQ ID NO 1-10 și 12-640 și

d) opțional, instrucțiuni pentru (i) utilizarea soluției sau (ii) reconstituirea și/sau utilizarea formulei liofilizate și

e) conținând, suplimentar, una sau mai multe dintre următoarele: (iii) o soluție-tampon, (iv) un diluant, (v) un filtru, (vi) un ac sau (v) o seringă.

Peptidă: VLVSDGVHSV (A*02)

Seq ID No: 6

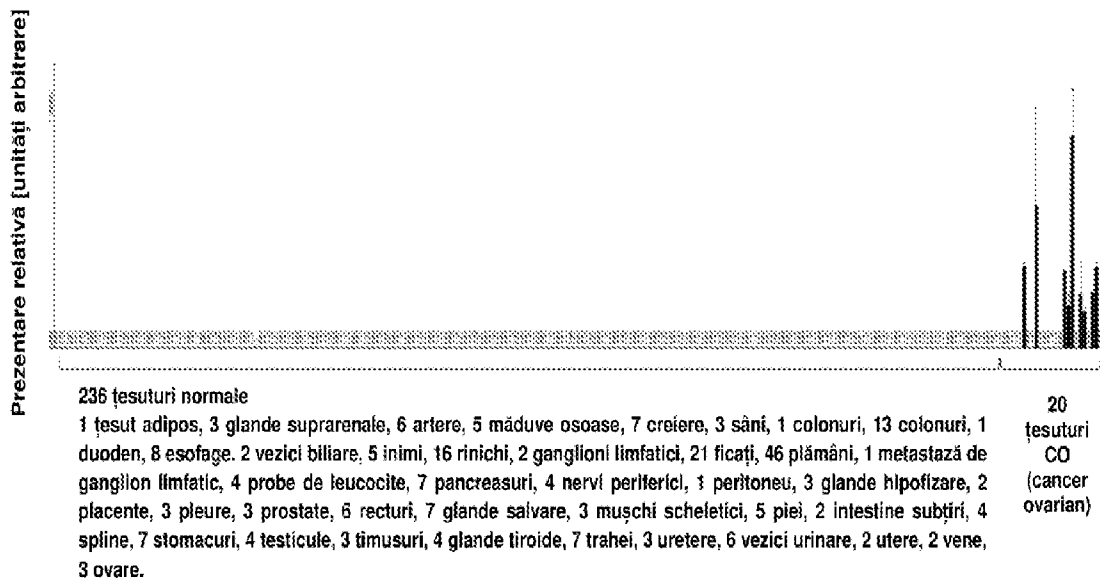


Figura 1A

Peptidă: SLMEPPAVLLL (A*02)

Seq ID No: 1

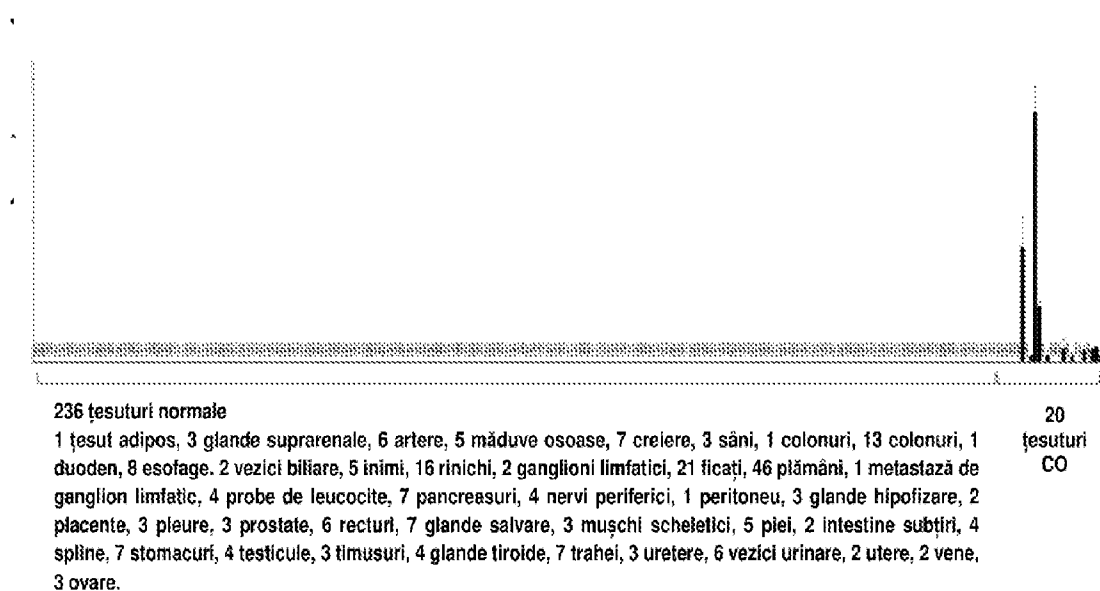


Figura 1B

Peptidă: ALLPLSPYL (A*02)

Seq ID No: 427

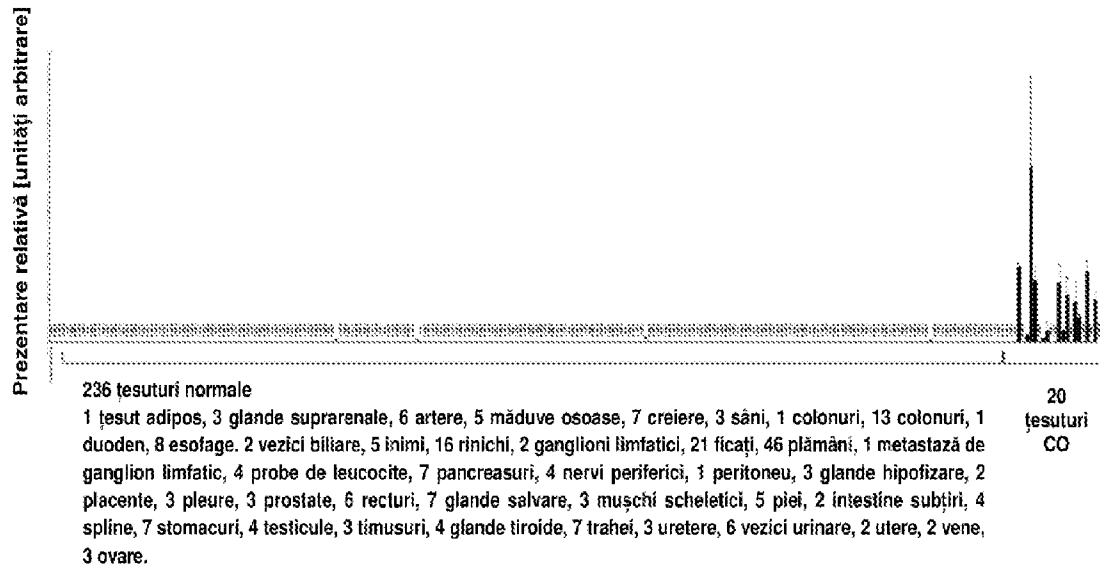
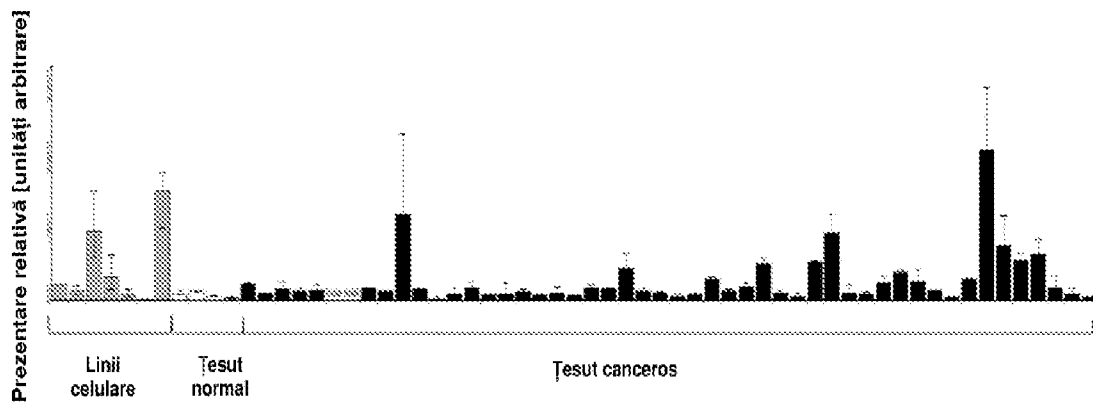


Figura 1C

Peptidă: FLDTLKDLI (A*02)

Seq ID No: 58



Peptidă detectată pe

6 linii celulare (1 limfocitară, 1 renală, 1 pancreatică, 2 PBMC-uri, K562-A2), 2 țesuturi (2 măduve osoase, 2 spline), 49 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 3 cancere de colon, 1 cancer esofagian, 1 cancer de vezică biliară, 2 leucemii, 3 cancere hepatice, 21 cancere pulmonare, 7 cancere ovariene, 23 cancere rectale, 1 cancer de piele, 4 cancer de stomac, 1 cancer testicular, 1 cancer de vezică urinară) (de la stânga la dreapta).

Figura 1D

Peptidă: VLVSDGVHSV (A*02)

Seq ID No: 6

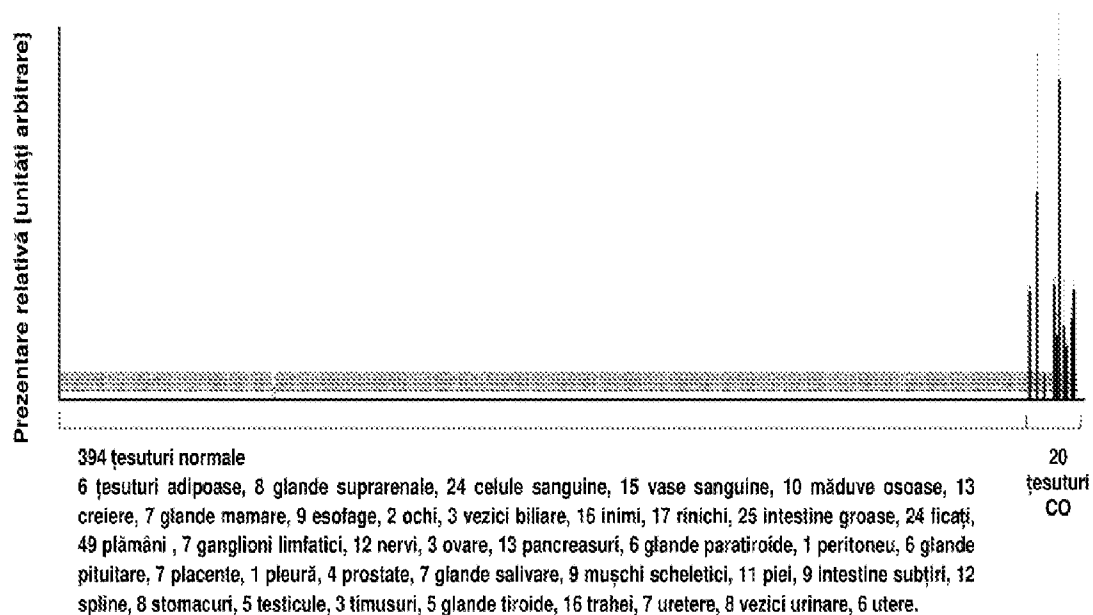


Figura 1E

Peptidă: LLLDITPEI (A*02)

Seq ID No: 143

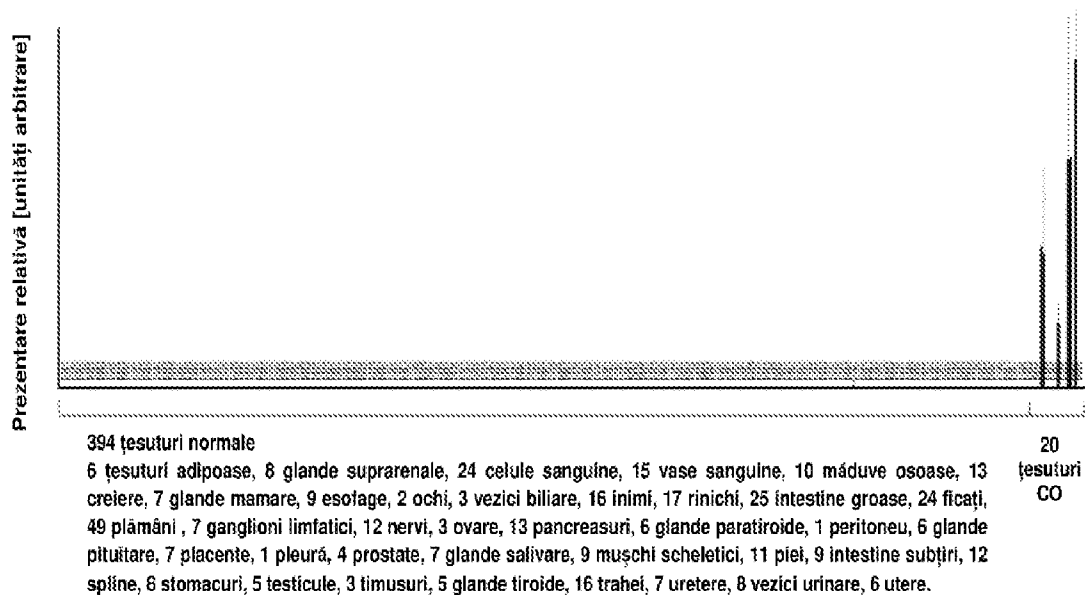


Figura 1F

Peptidă: RLWEEGEELEL (A*02)

Seq ID No: 150

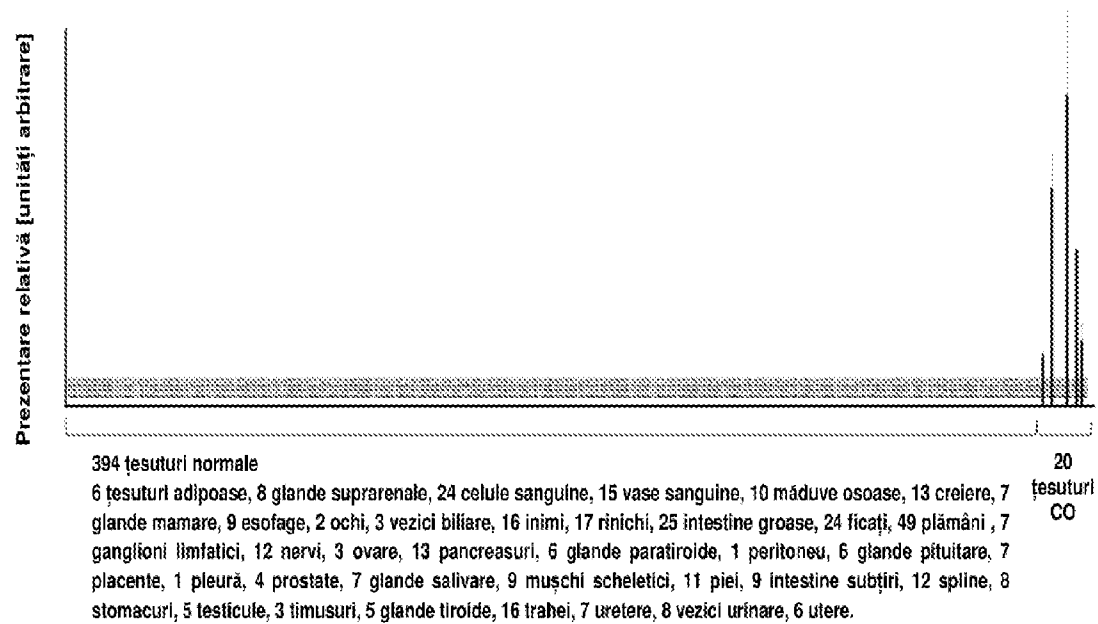


Figura 1G

Peptidă: SLNDEVPEV (A*02)

Seq ID No: 157

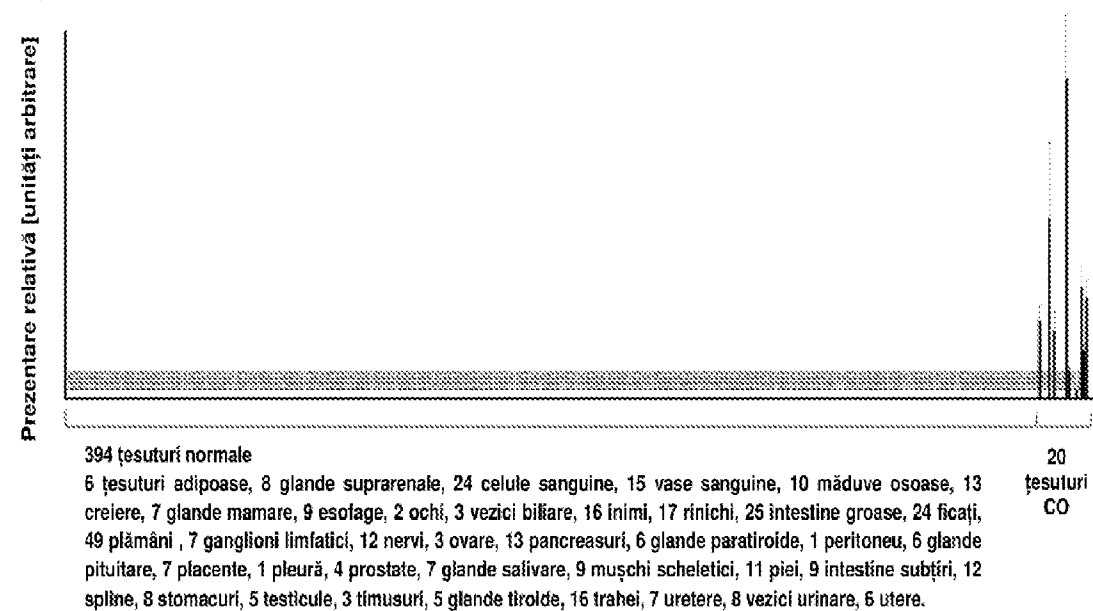


Figura 1H

Peptidă: ALLPLSPYL (A*02)

Seq ID No: 427

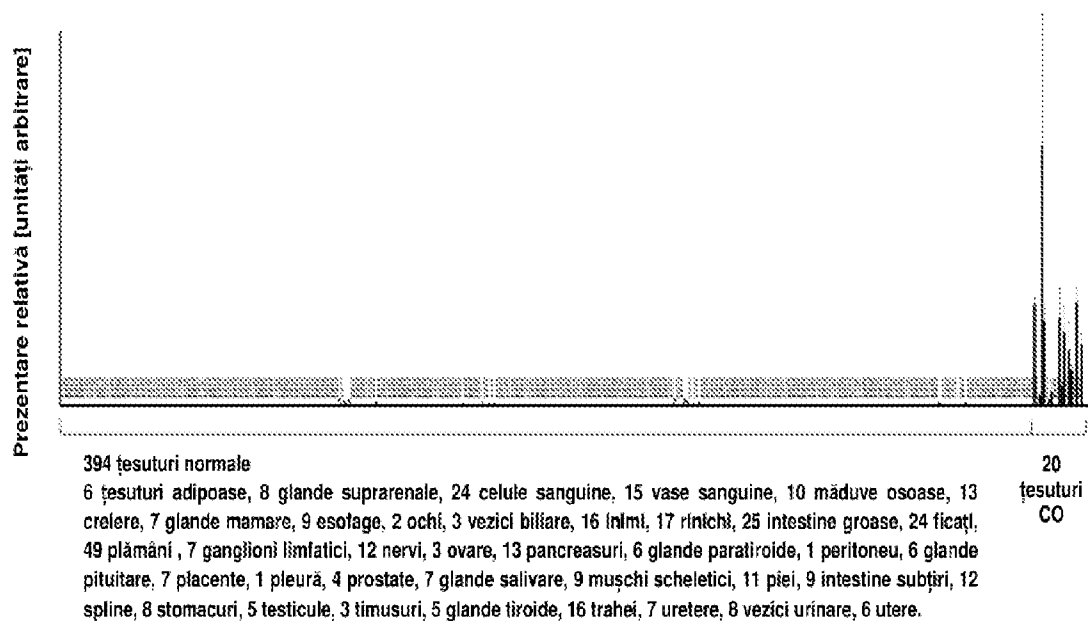


Figura 1I

Peptidă: GLLRDEALAEV (A*02)

Seq ID No: 444

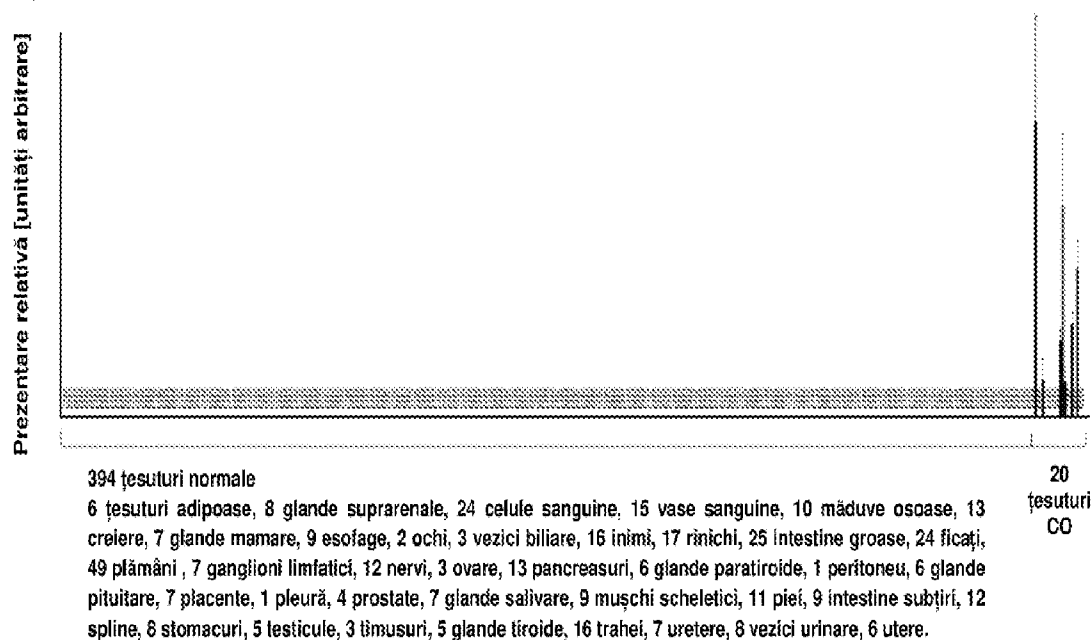


Figura 1J

Peptidă: KLAEGLDIQL (A*02)

Seq ID No: 449

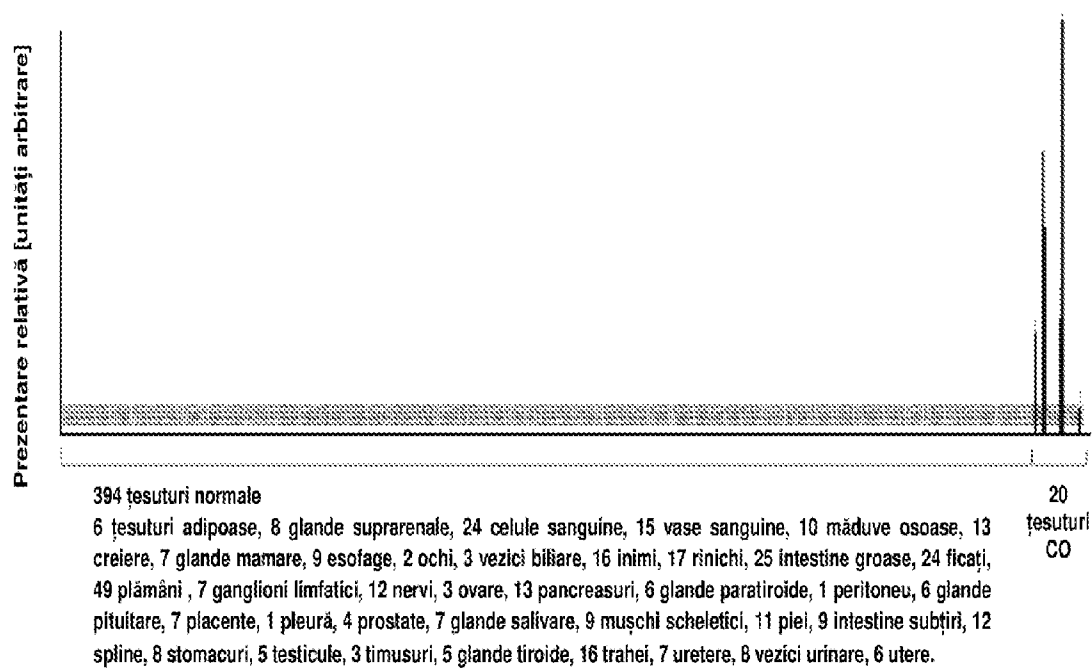
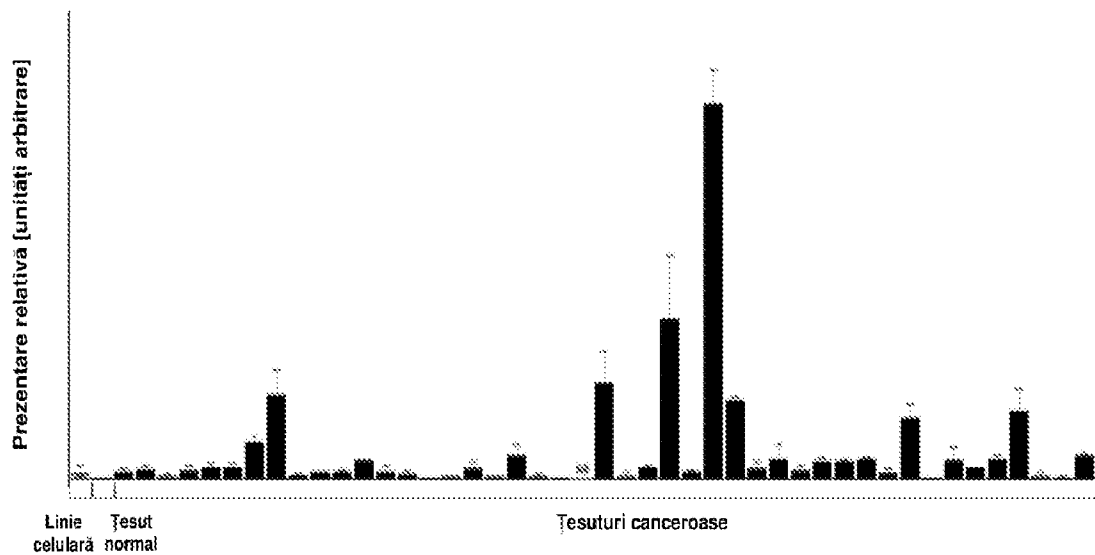


Figura 1K

Peptidă: SLMEPPAVLLL (A*02)

Seq ID No: 1



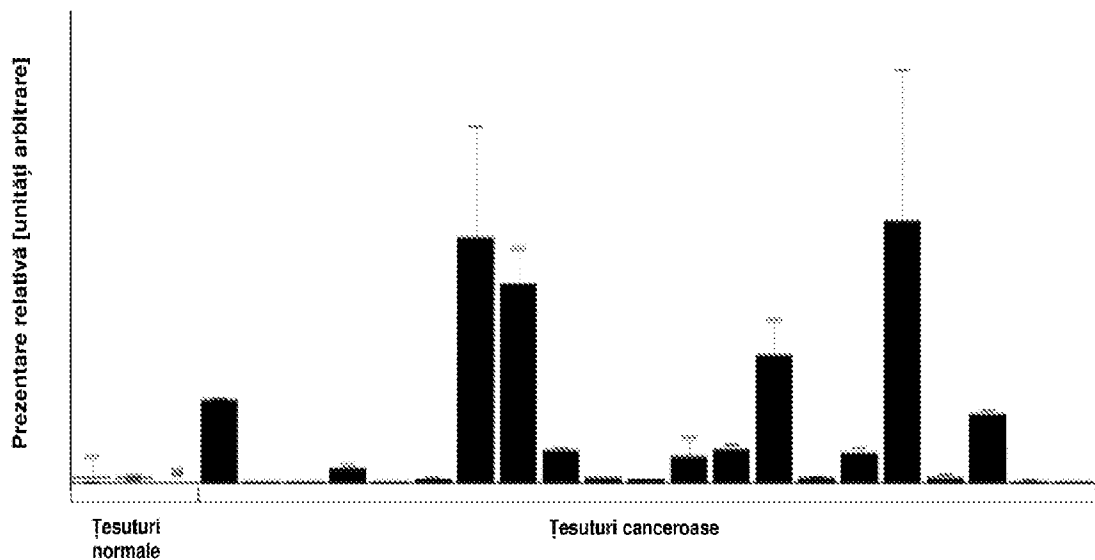
Peptidă detectată pe

1 linie celulară canceroasă, 1 țesut normal (1 ganglion limfatic), 45 țesuturi canceroase (3 cancere de măduvă osoasă, 1 cancer cerebral, 1 cancer de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 1 cancer cap și gât, 1 cancer renal, 3 cancere leucemice leucocitare, 12 cancere pulmonare, 1 cancer celular mieloid, 11 cancer ovarian, 2 cancere de vezică urinară, 7 cancere uterine (de la stânga la dreapta)

Figura 1L

Peptidă: KIFEMLEGV (A*02)

Seq ID No: 11



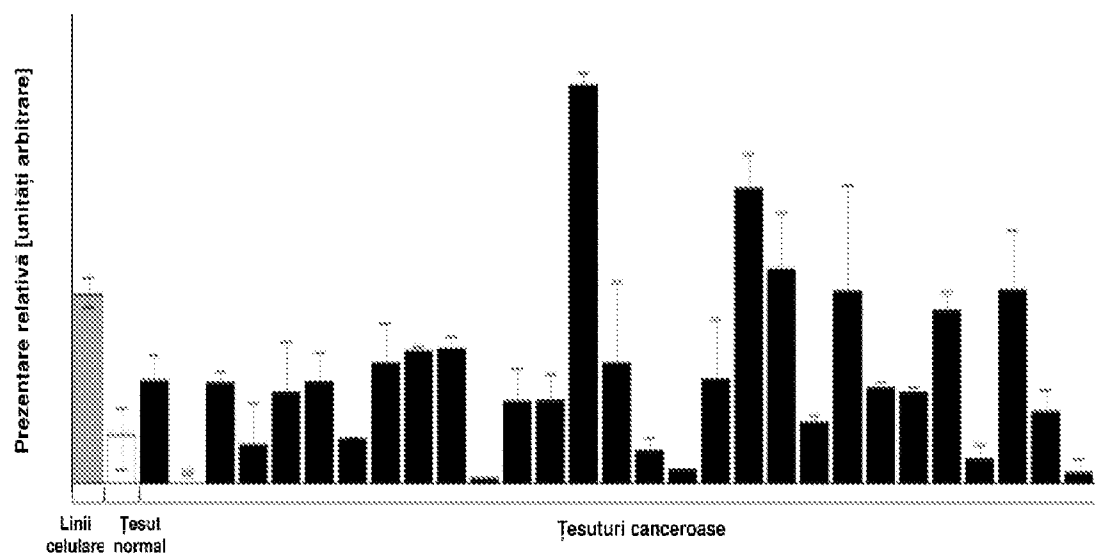
Peptidă detectată pe

3 țesuturi normale (1 creier, 1 plămân, 1 ureter), 21 țesuturi canceroase (1 cancer de cafe biliară, 1 cancer esofagian, 1 cancer hepatic, 10 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere uterine) (de la stânga la dreapta)

Figura 1M

Peptidă: KLDDLTDLTV (A*02)

Seq ID No: 32



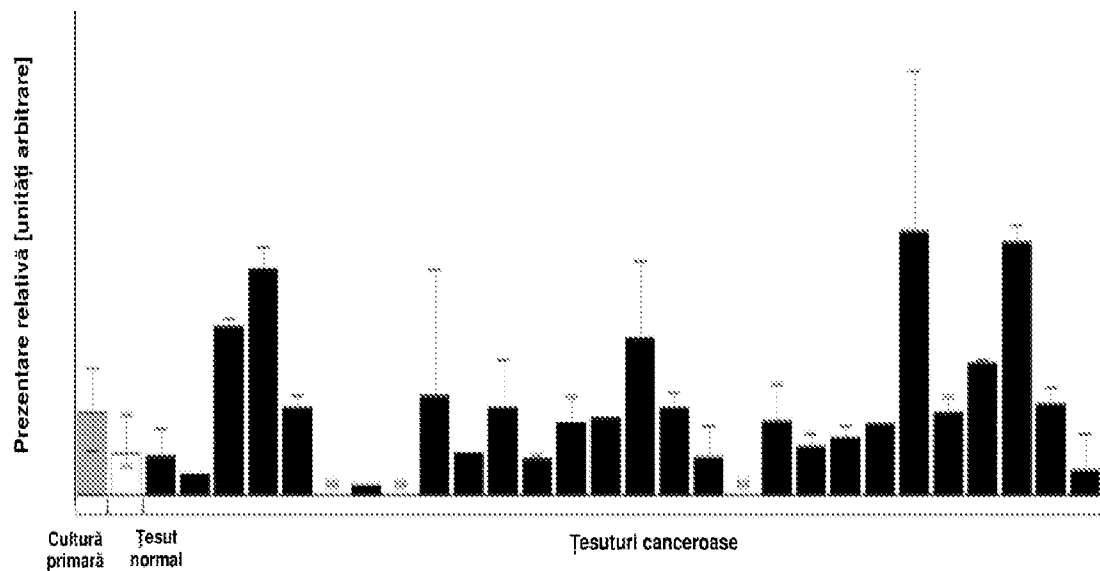
Peptidă detectată pe

1 linie celulară, 1 țesut normal (1 ficat), 29 țesuturi canceroase (2 cancere de cale biliară, 1 cancer esofagian, 2 cancere de cap și gât, 4 cancere hepatice, 4 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 8 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer rectal, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1N

Peptidă: FLLEDDIHVS (A*02)

Seq ID No: 38



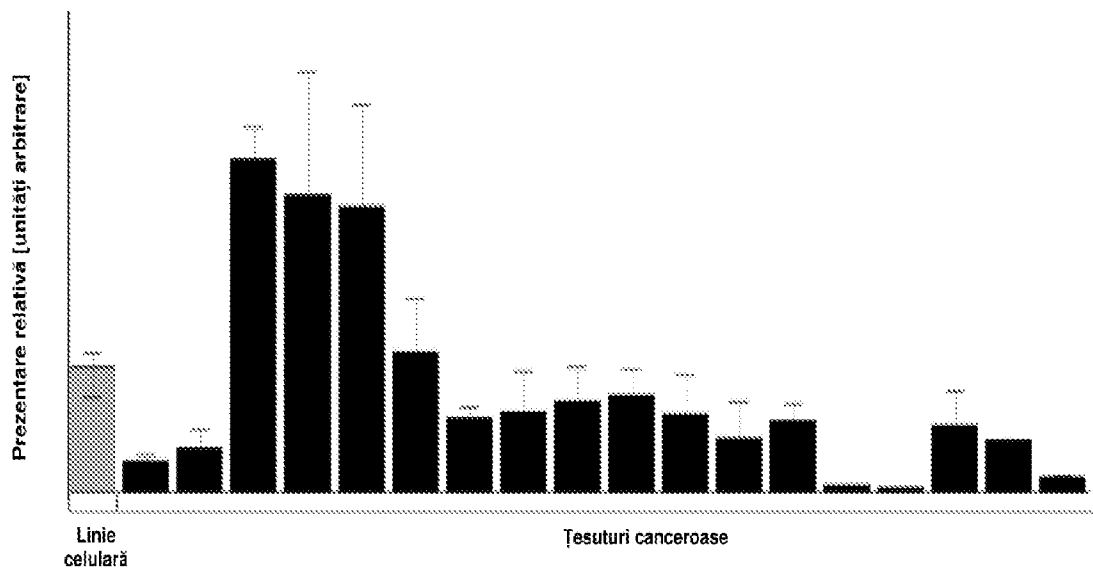
Peptidă detectată pe

1 cultură primară, 1 țesut normal (1 trahee), 28 țesuturi canceroase (2 cancere de glandă mamară, 1 cancer de cap și gât, 4 cancere leucemice leucocitare, 5 cancere pulmonare, 6 cancere de ganglioni limfatici, 1 cancer celular mieloid, 2 cancere ovariene, 1 cancer rectal, 3 cancere de piele, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 10

Peptidă: SLLEQGKEPWMV (A*02)

Seq ID No: 54



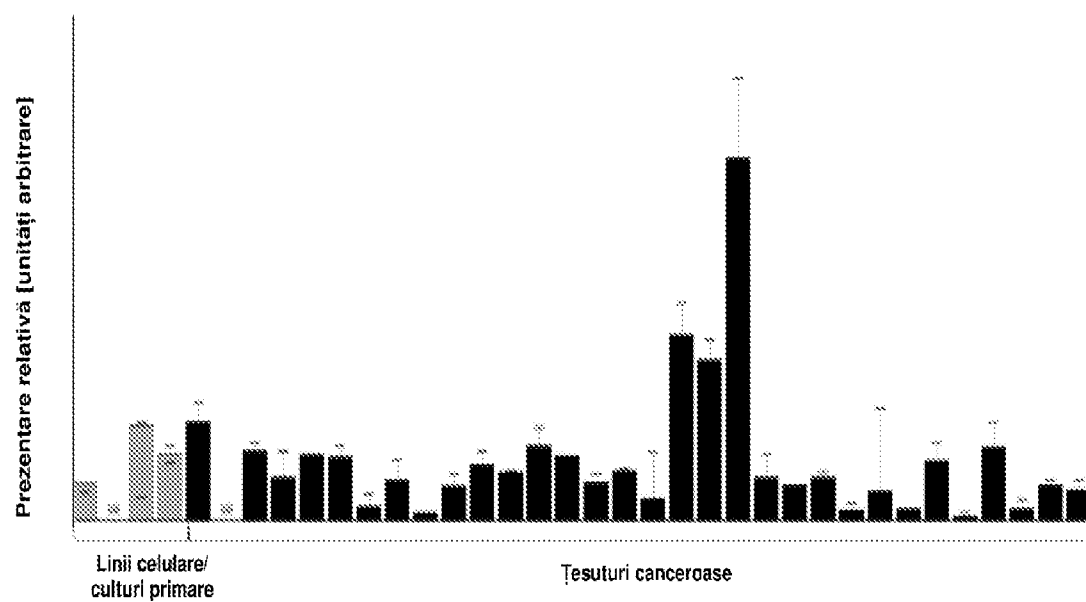
Peptidă detectată pe

1 linie celulară, 18 țesuturi canceroase (2 cancere cerebrale, 1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de vezică biliară, 1 cancer leucemic leucocitar, 2 cancere hepatice, 7 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 2 cancere ovariene, 1 cancer de vezică urinară) (de la stânga la dreapta)

Figura 1P

Peptidă: TLAE LQPPVQL (A*02)

Seq ID No: 57



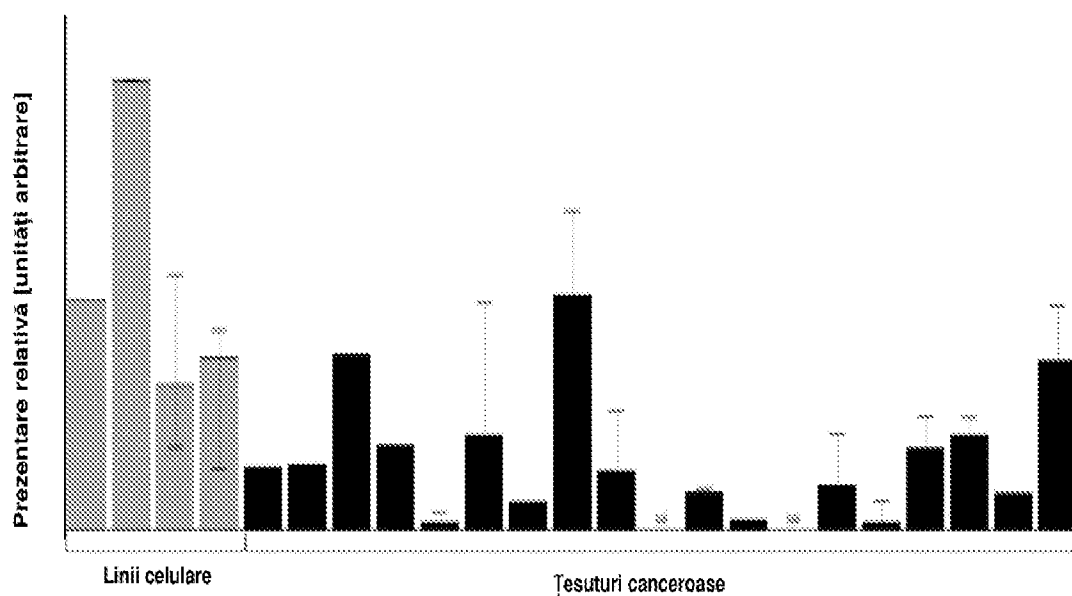
Peptidă detectată pe

4 linii celulare și culturi primare, 32 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 1 cancer cerebral, 2 cancere esofagiene, 3 cancere de cap și gât, 2 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 9 cancere pulmonare, 4 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura IQ

Peptidă: ILVEADGAWV (A*02)

SEQ ID NO: 77

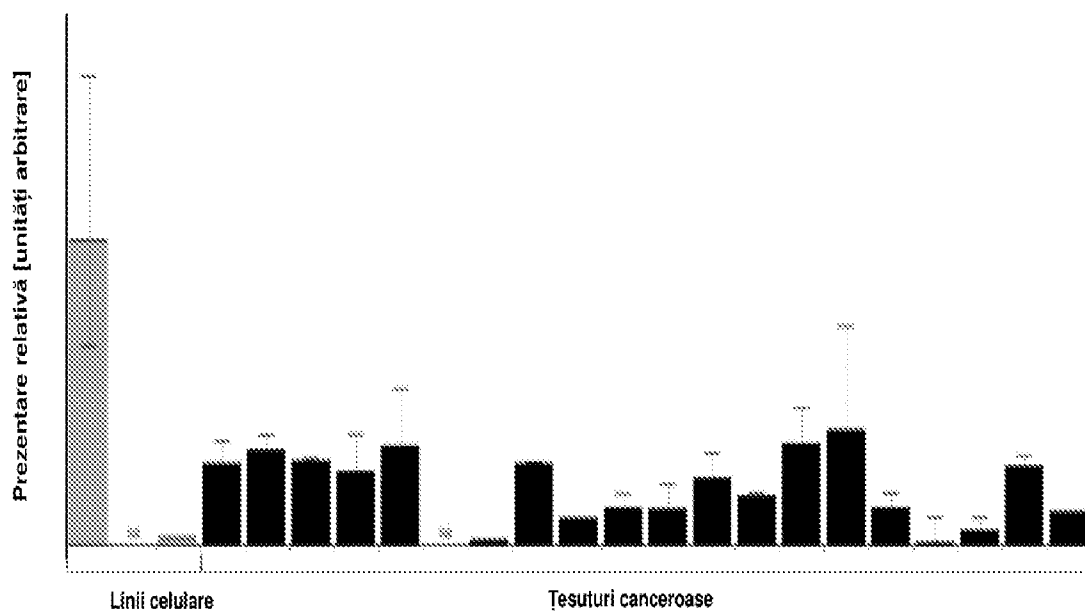


Peptidă detectată pe

4 linii celulare, 19 țesuturi canceroase (1 cancer cerebral, 2 cancere de glandă mamară, 1 cancer de colon, 1 cancer leucemic leucocitar, 4 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 1 cancer de piele, 1 cancer urinar, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1R

Peptidă: ALNPEIVSV (A*02)
SEQ ID NO: 148



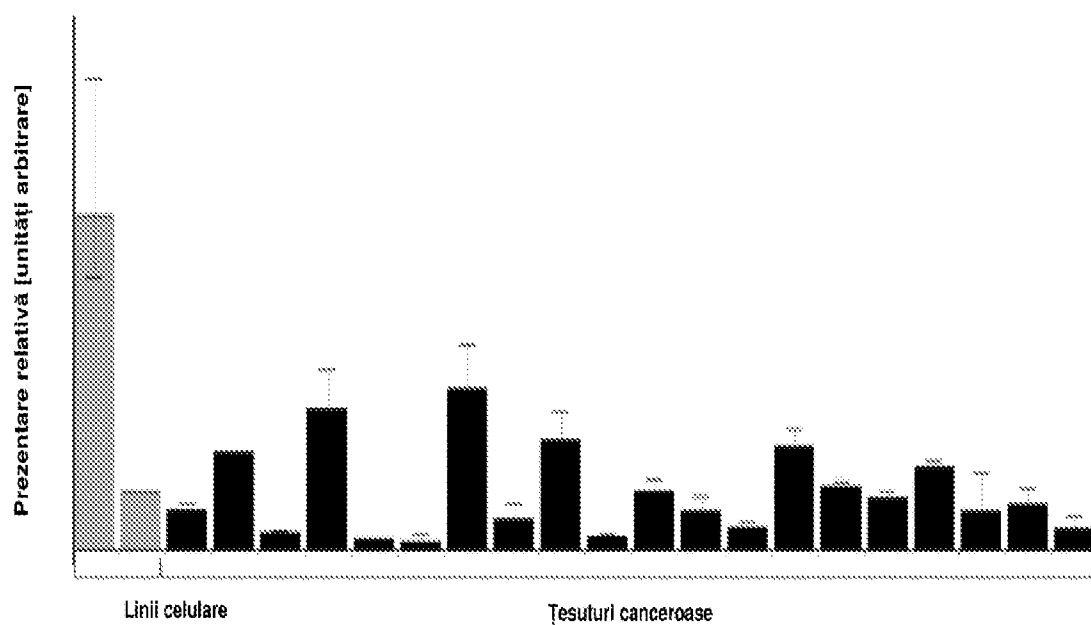
Peptidă detectată pe

3 linii celulare, 20 țesuturi canceroase (1 cancer esofagian, 2 cancer de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 5 cancere pulmonar, 3 cancere de ganglioni limfatici, 2 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 4 cancere de vezică urinară) (de la stânga la dreapta)

Figura 1S

Peptidă: YLNHLEPPV (A*02)

SEQ ID NO: 166

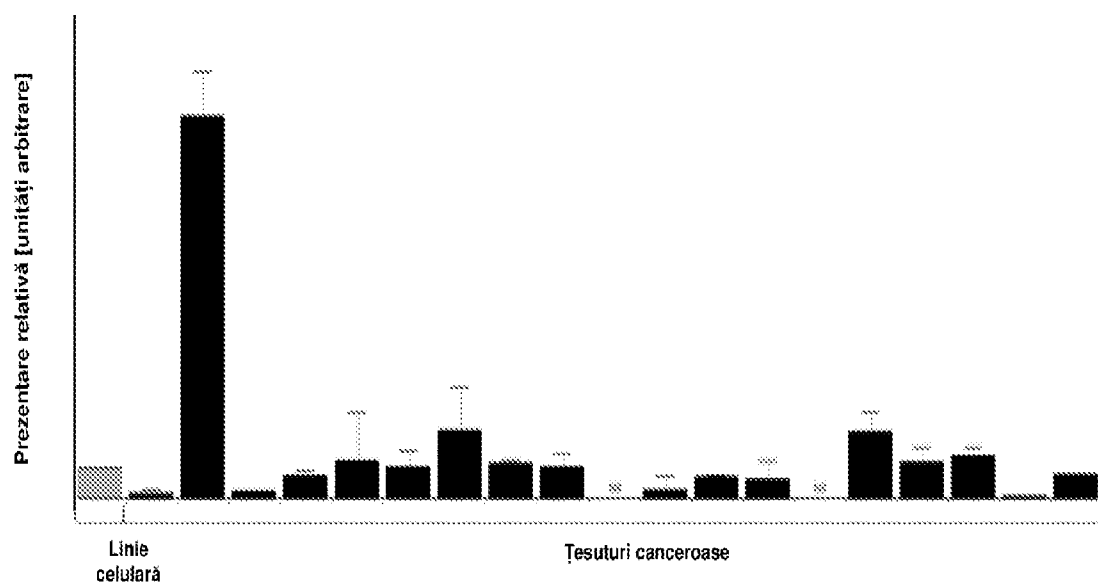


Peptidă detectată pe

2 linii celulare, 20 țesuturi canceroase (3 cancere cerebrale, 1 cancer de glandă mamară, 1 cancer esofagian, 3 cancere leucemice leucocitare, 2 cancere hepatice, 4 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 1 cancer de celule mieloid, 3 cancere ovariene (de la stânga la dreapta)

Figura 1T

Peptidă: YLMDINGKMWL (A*02)
SEQ ID NO: 184



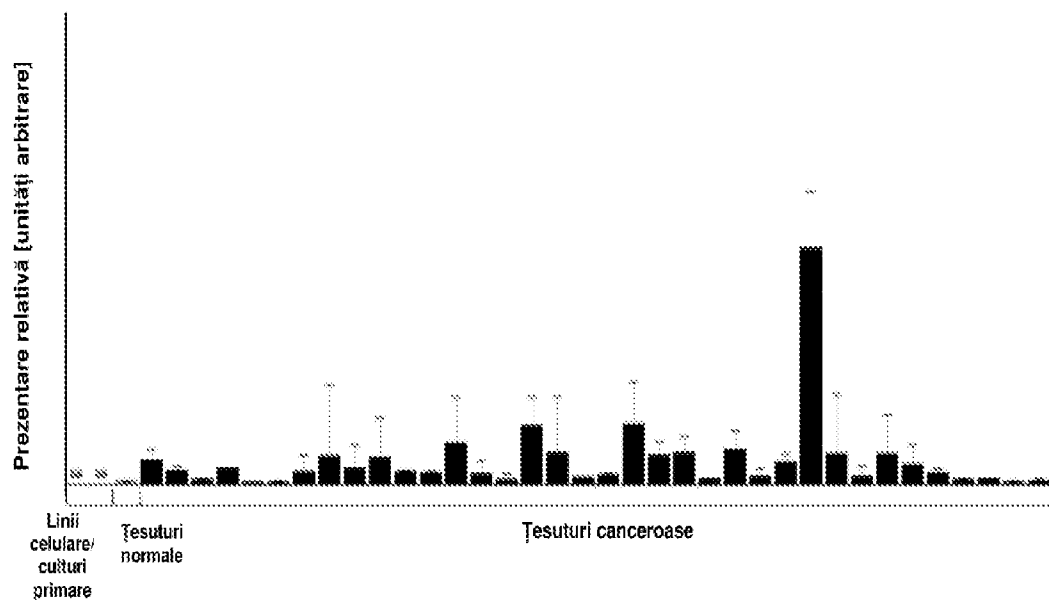
Peptidă detectată pe

1 linie celulară, 19 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de vezică biliară, 1 cancer leucemic leucocitar, 6 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1U

Peptidă: KTINKVPTV (A*02)

SEQ ID NO: 198



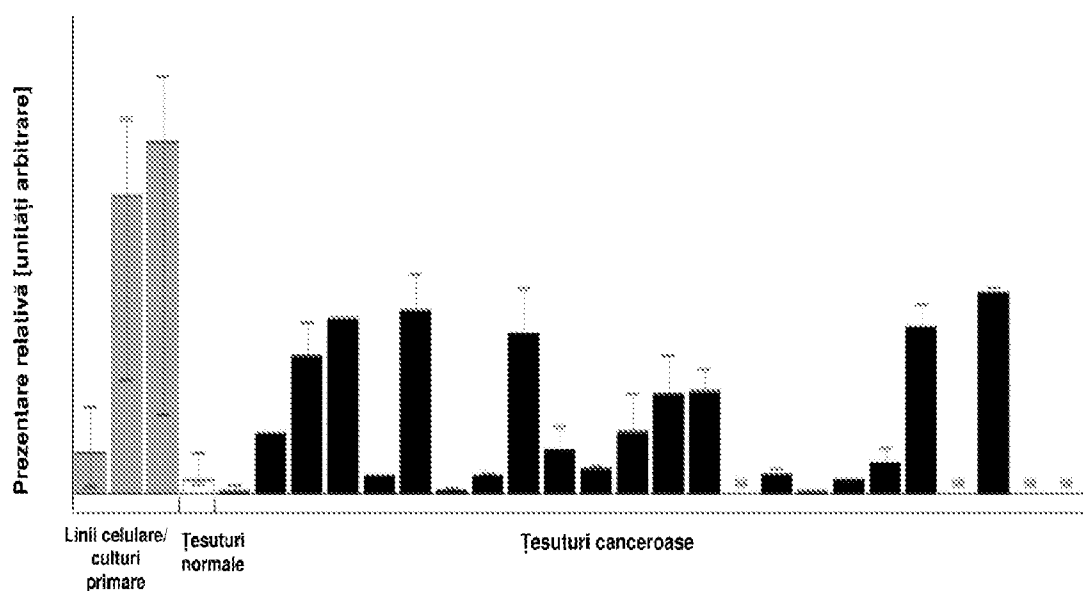
Peptidă detectată pe

2 linii celulare și culturi primare, 1 țesut normal (1 plămân), 36 țesuturi canceroase (3 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere de colon, 1 cancer de cap și gât, 1 cancer hepatic, 14 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 8 cancere ovariene, 1 cancer rectal, 2 cancere de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1V

Peptidă: FLFPNQYVDV (A*02)

SEQ ID NO: 248



Peptidă detectată pe

3 linii celulare și culturi primare, 1 țesut normal (1 splină), 24 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 9 cancere pulmonare, 2 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de prostată, 2 cancere de piele, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1W

SEQ ID NO: 441

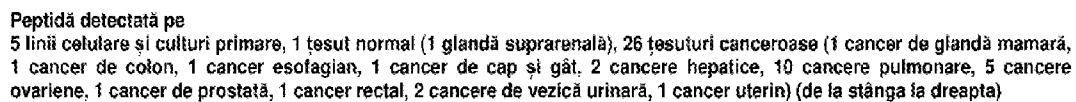
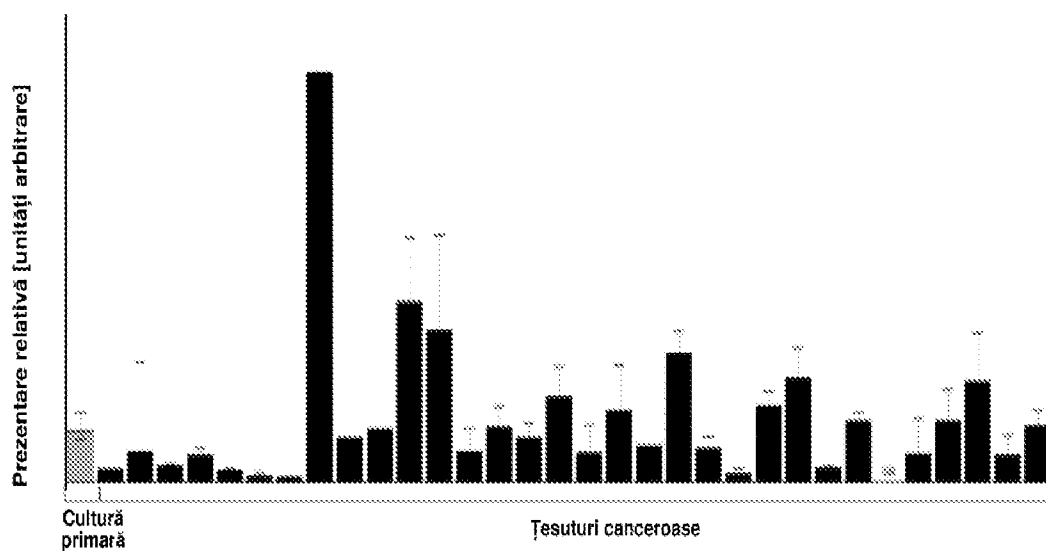


Figura 1X

Peptidă: SLVESHLSLSDQLTL (A*02)

SEQ ID NO: 463

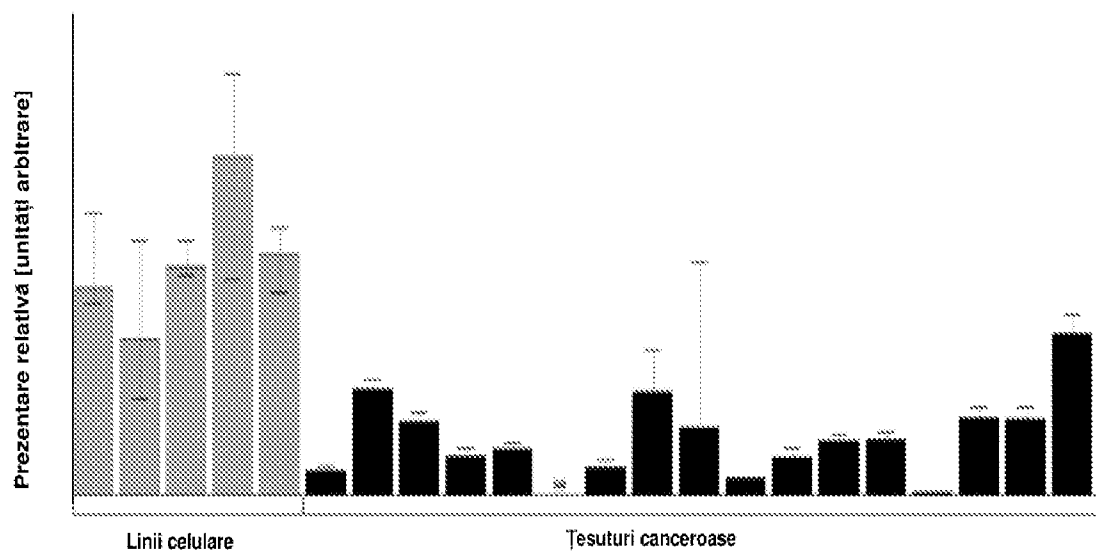


Peptidă detectată pe

1 cultură primară, 32 țesuturi canceroase (1 cancer de cale biliară, 2 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere de cap și gât, 3 cancere leucemice leucocitare, 1 cancer hepatic, 8 cancere pulmonare, 3 cancere de ganglioni limfatici, 5 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 2 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1Y

Peptidă: VLIANLEKL (A*02)
SEQ ID NO: 466



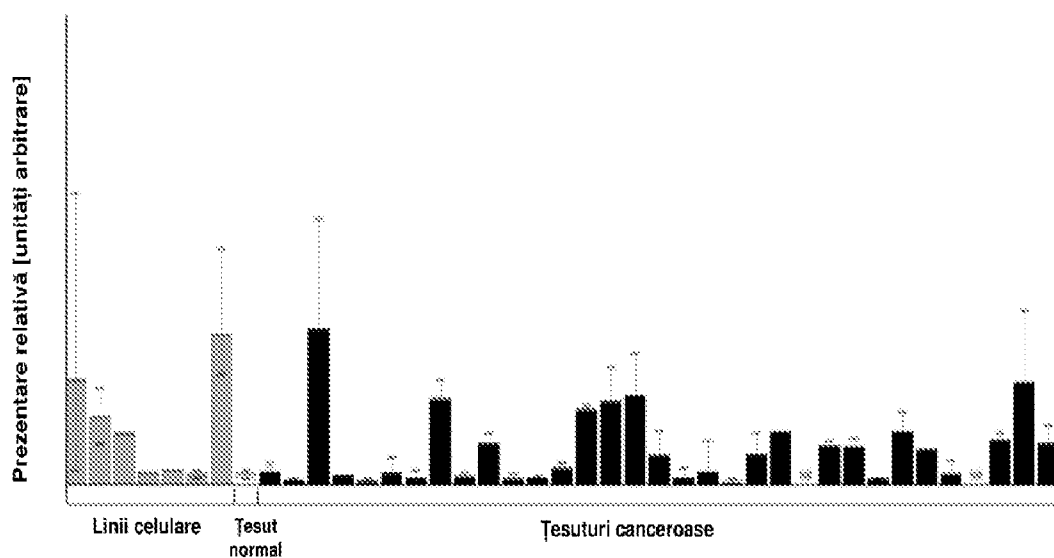
Peptidă detectată pe

5 linii celulare, 17 țesuturi canceroase (3 cancere de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 1 cancer de ficat, 2 cancere pulmonare, 5 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancere ovariene, 1 cancer de vezică urinară) (de la stânga la dreapta)

Figura 1Z

Peptidă: SLFGNSGILENV (A*02)

SEQ ID NO: 479



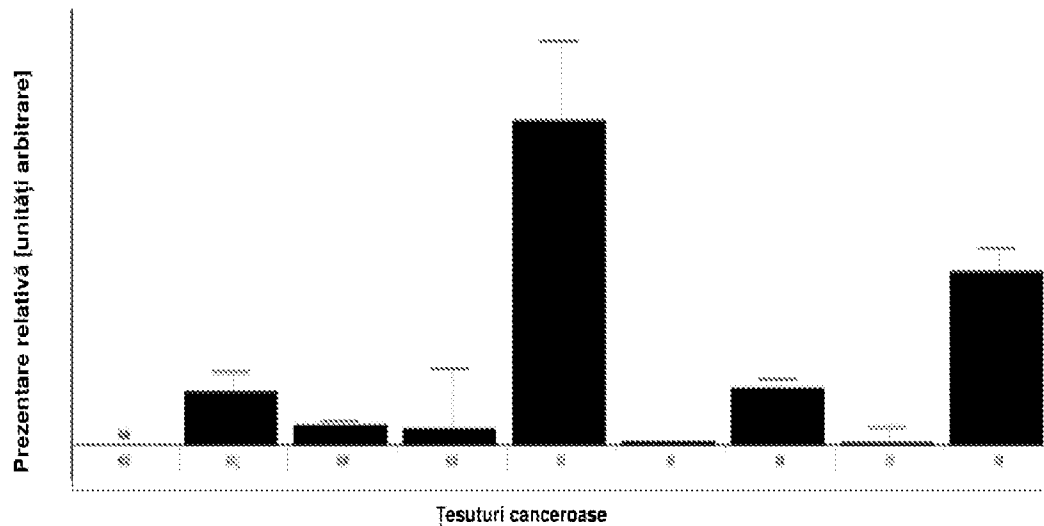
Peptidă detectată pe

7 linii celulare 1 țesut normal (1 splină), 33 țesuturi canceroase (1 cancer de glandă mamară, 1 cancer de colon, 1 cancer esofagian, 1 cancer de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 3 cancere hepatice, 10 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 1 cancer mieloid, 7 cancere ovariene, 2 cancere de piele, 3 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1AA

Peptidă: SLSEIVPCL (A*02)

SEQ ID NO: 512



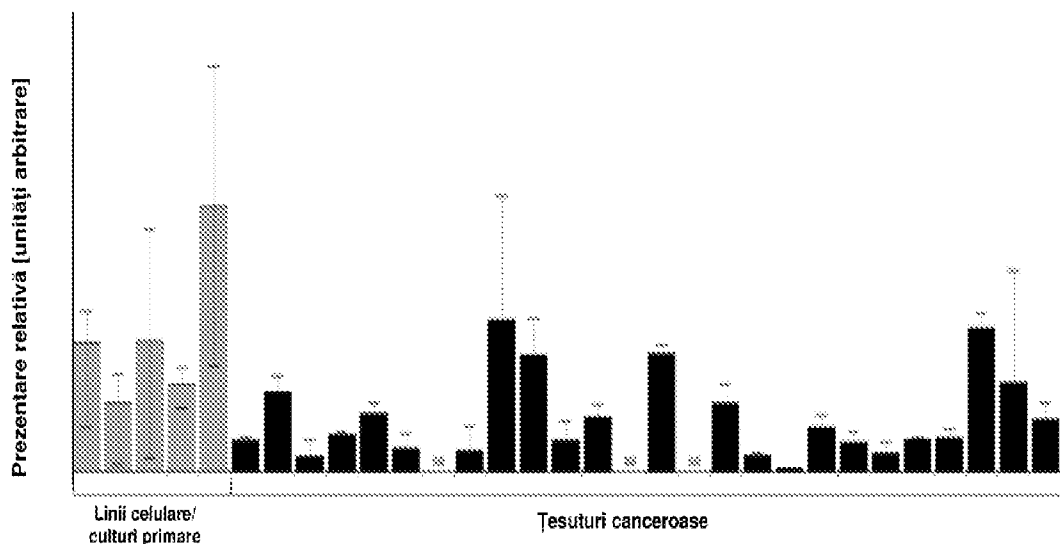
Peptidă detectată pe

9 țesuturi canceroase (1 cancer de cap și gât, 2 cancere pulmonare, 1 cancer celular mieloid, 3 cancere ovariene, 2 cancere uterine) (de la stânga la dreapta)

Figura 1AB

Peptidă: ALWDIETGQQT (A*02)

SEQ ID NO: 560



Peptidă detectată pe

5 linii celulare și culturi primare, 26 țesuturi canceroase (1 cancer cerebral, 1 cancer esofagian, 1 cancer esofagian și de stomac, 1 cancer de vezică biliară, 2 cancere de cap și gât, 1 cancer leucemic leucocitar, 1 cancer hepatic, 5 cancere pulmonare, 6 cancere de ganglioni limfatici, 3 cancer ovarian, 1 cancer de prostată, 1 cancer de piele, 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1AC

SEQ ID NO: 587

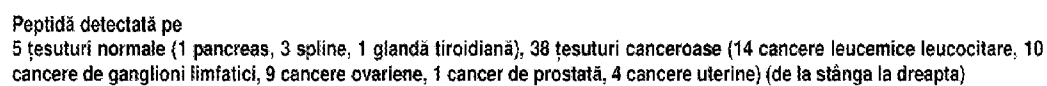
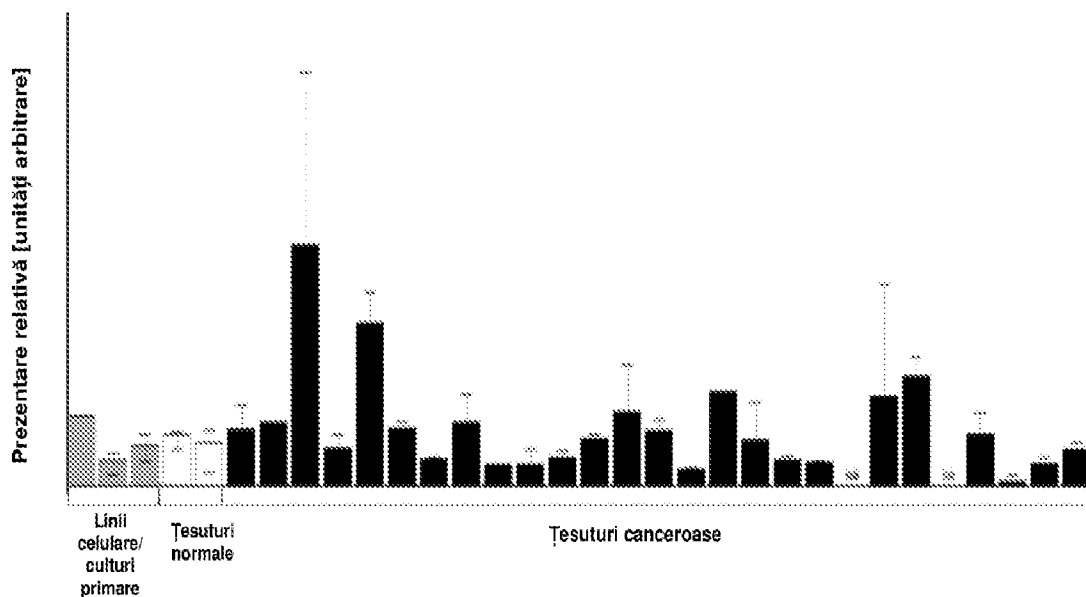


Figura 1AD

Peptidă: KLLNKIYEA (A*02)
SEQ ID NO: 620



Peptidă detectată pe

3 linii celulare și culturi primare, 2 țesuturi normale (1 plămân, 1 uter), 27 țesuturi canceroase (5 cancere cerebrale, 2 cancere de glandă mamară, 2 cancere esofagiene, 5 cancere pulmonare, 5 cancere pulmonare, 1 cancer de ganglioni limfatici, 1 cancer de celule mieloid, 5 cancere ovariene, 3 cancere de prostată, 1 cancer rectal, 1 cancer de vezică urinară, 1 cancer uterin) (de la stânga la dreapta)

Figura 1AE

Genă: CT45A1-A6

Peptidă: KIFEMLEGV

Seq ID NO: 11

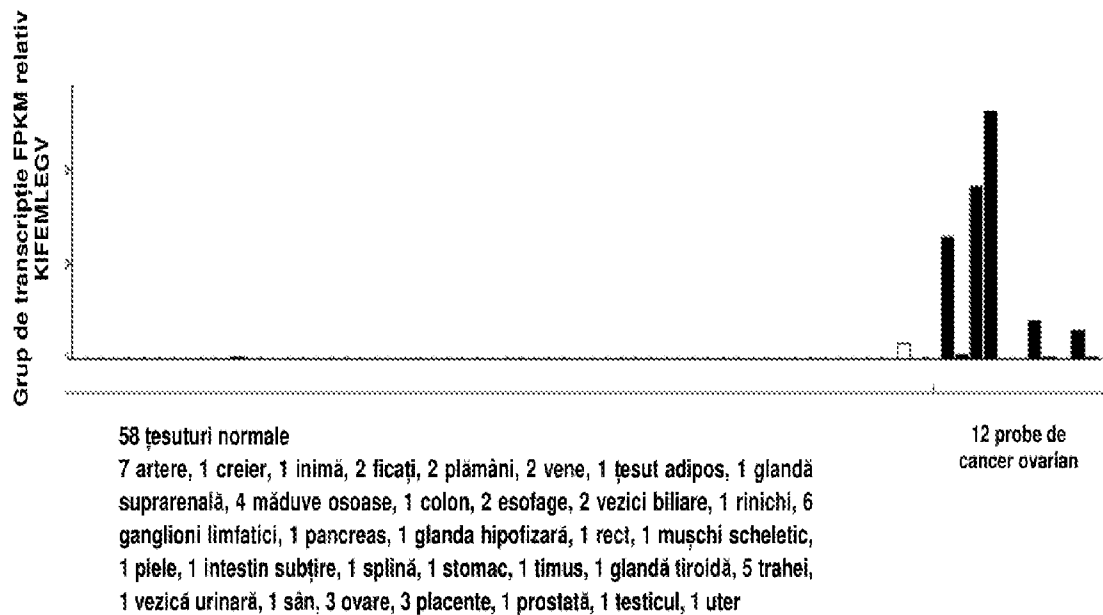


Figura 2A

Genă: CLDN16

Peptidă: FLPDEPYIKV

Seq ID No: 25

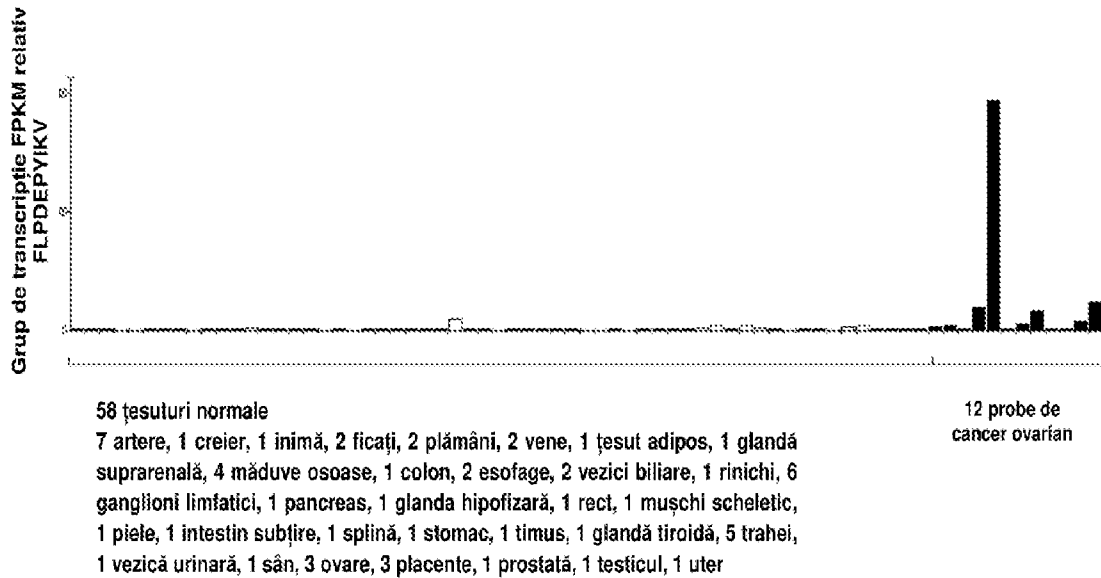


Figura 2B

Genă: ESR1

Peptidă: KITDTLIHL

Seq ID No:266

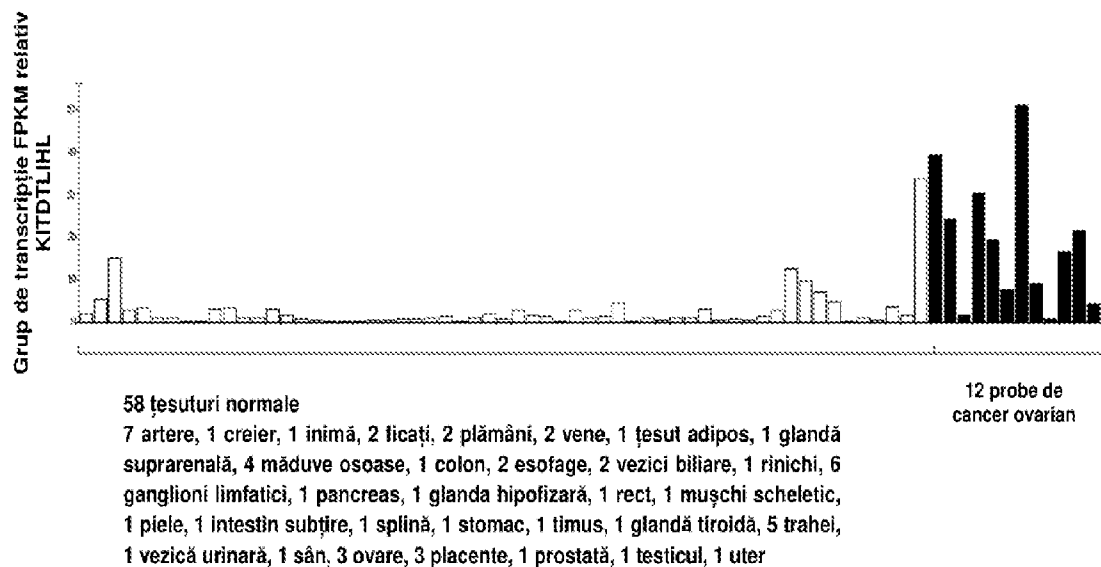


Figura 2C

Genă:IDO1

Peptidă:YHIDEEVGF

Seq ID No: 116

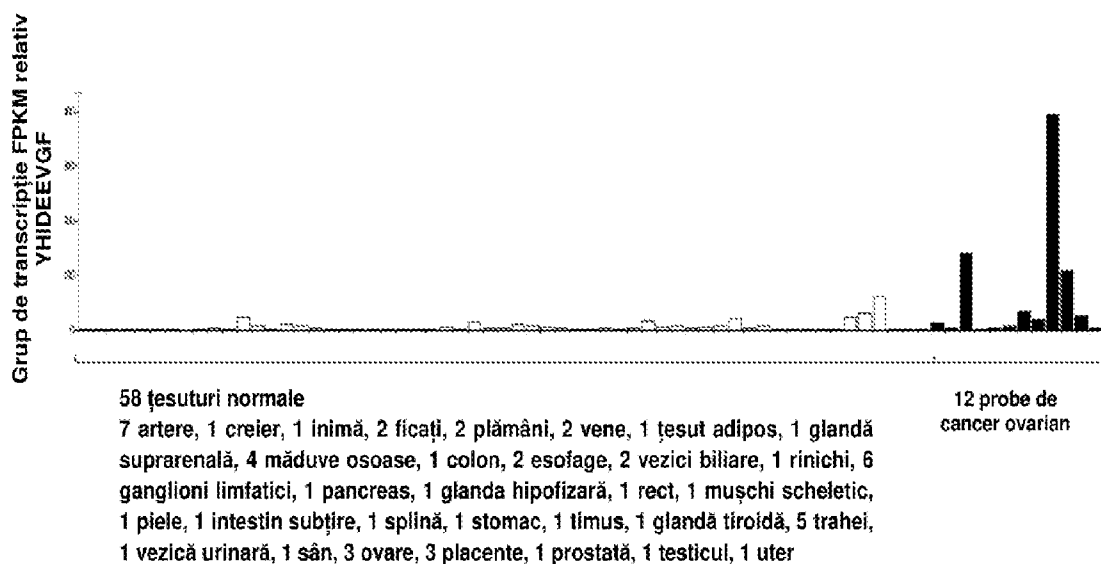


Figura 2D

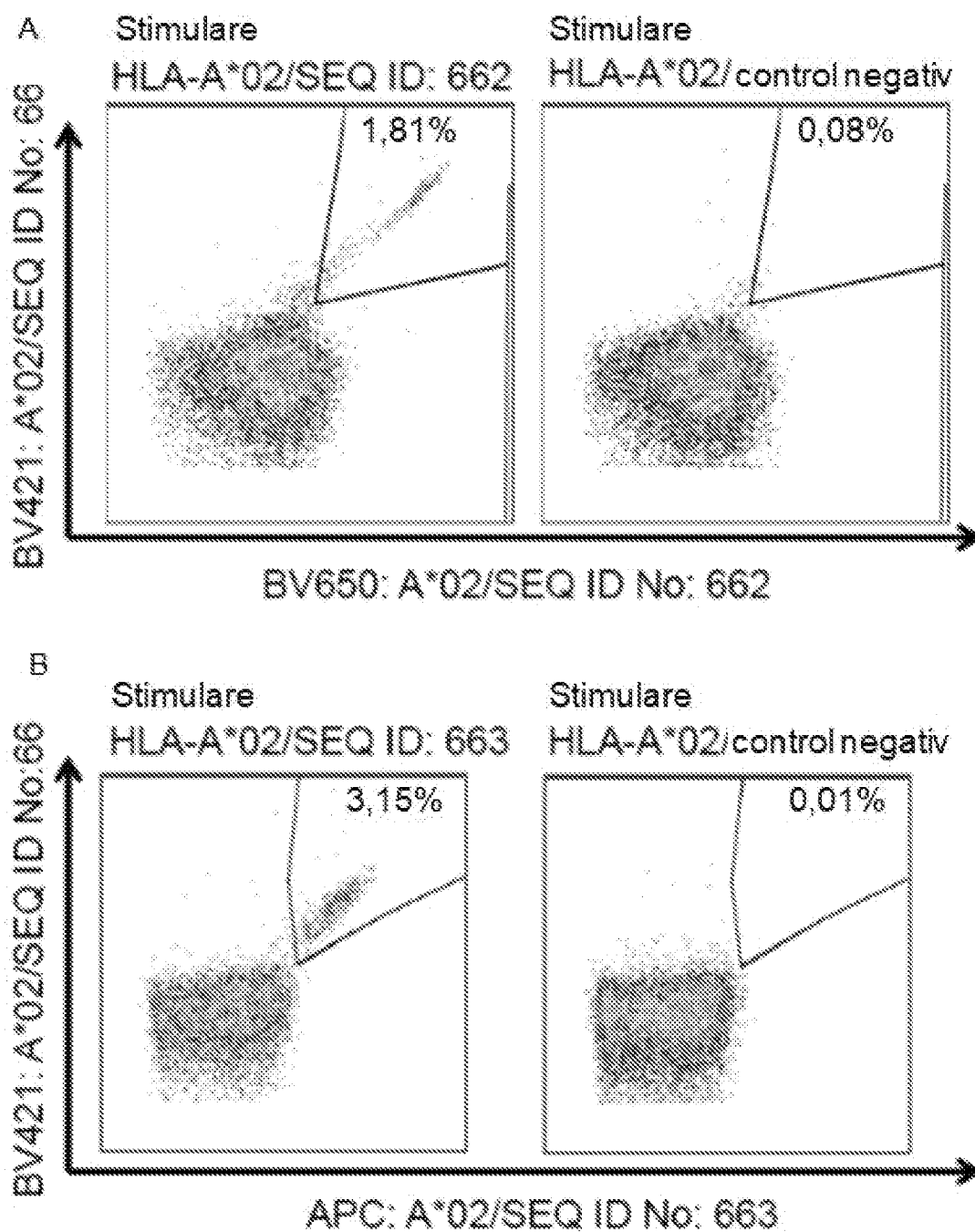


Figura 3

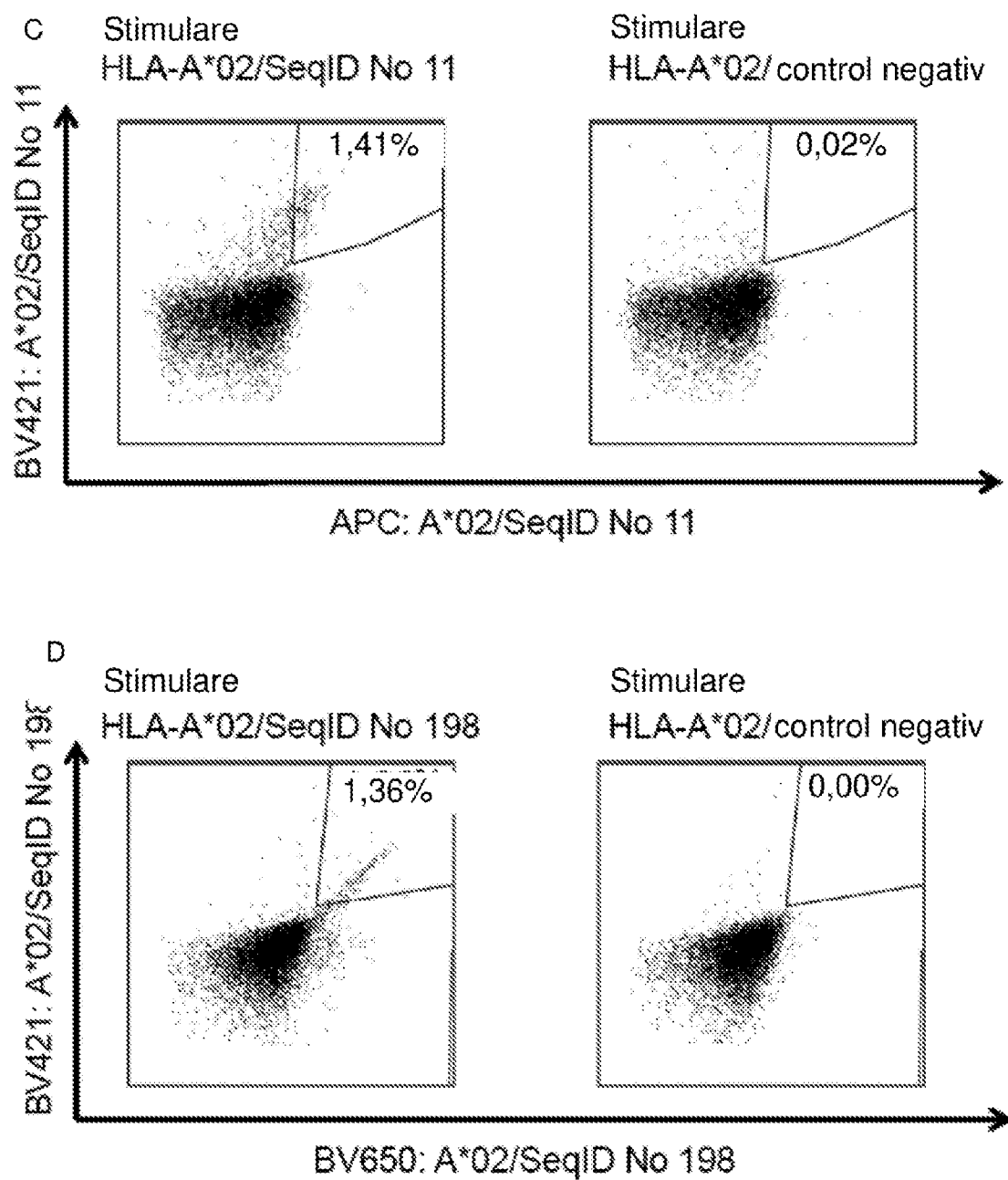


Figura 3 (continuare)

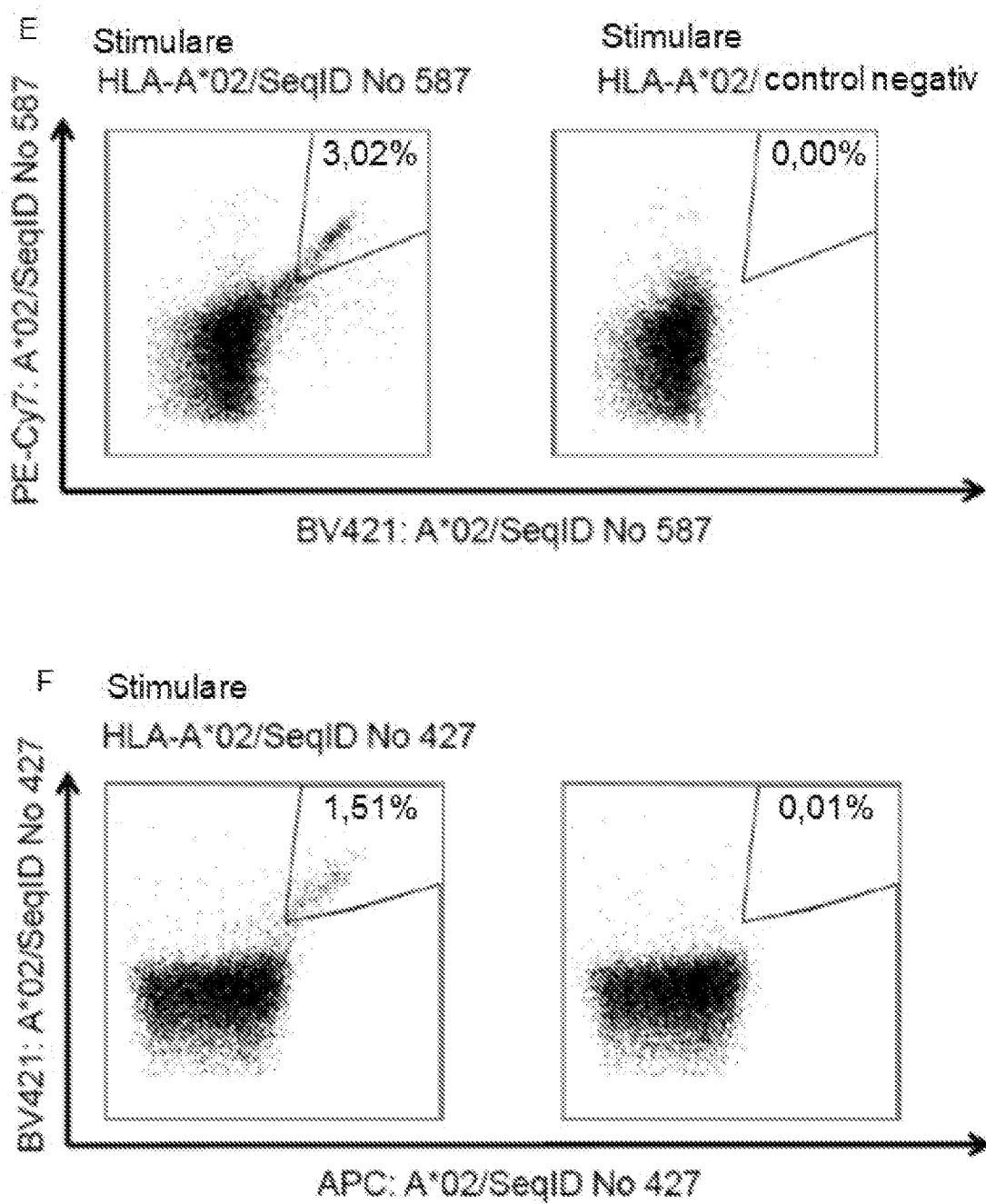


Figura 3 (continuare)