

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045699**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.18

(21) Номер заявки
201992057

(22) Дата подачи заявки
2018.03.02

(51) Int. Cl. **A61K 39/00** (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)
A61K 39/12 (2006.01)

(54) **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ
ИММУНОГЕННОГО ПЕПТИДА**

(31) **17159243.9; 17159242.1; 1703809.2**

(32) **2017.03.03; 2017.03.03; 2017.03.09**

(33) **EP; EP; GB**

(43) **2020.03.06**

(86) **PCT/EP2018/055231**

(87) **WO 2018/158456 2018.09.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТРЕОШ БИО ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Лисиэци Юлианна, Мольнар Левенте,
Тёке Эникё Р., Тот Йозеф, Лоринц
Оршойа, Чисовски Жольт, Шомодьи
Эстер, Пантья Каталин, Медьеши
Моника (HU)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) RAJASAGI MOHINI ET AL.: "Systematic identification of personal tumor-specific neoantigens in chronic lymphocytic leukemia", BLOOD, vol. 124, no. 3, July 2014 (2014-07), pages 453-462, XP002779455, abstract, page 454, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3, page 454, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 2, page 454, right-hand column, last paragraph, page 455, left-hand column, paragraph 2 - page 456, right-hand column, paragraph 1, page 459, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 1

YAMADA AKIRA ET AL.: "Phase I clinical study of a personalized peptide vaccination available for six different human leukocyte antigen (HLA-A2, -A3, -A11, -A24, -A31 and -A33)-positive patients with advanced cancer", EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE, vol. 2, no. 1, January 2011 (2011-01), pages 109-117, XP002779456, abstract, page 110, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 4; table I, page 112, left-hand column, paragraph 2 - page 116, right-hand column, paragraph 2; table V

EP-A1-2745845

WO-A1-2016040900

ROSA DANIELA SANTORO ET AL.: "Multiple Approaches for Increasing the Immunogenicity of an Epitope-Based Anti-HIV Vaccine", AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES, vol. 31, no. 11, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 1077-1088, XP002779457, abstract, page 1078, right-hand column, paragraph 6 - page 1080, left-hand column, paragraph 3; table 2, page 1084, right-hand column, paragraph 2 - page 1085, right-hand column, paragraph 2

(57) Изобретение относится к способам идентификации фрагментов полипептида, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, способам получения персонализированных фармацевтических композиций, содержащих такие полипептидные фрагменты, специфическим для субъекта-человека фармацевтическим композициям, содержащим такие полипептидные фрагменты, и способам лечения с использованием таких композиций. Способы включают идентификацию фрагмента полипептида, который связывается с множеством HLA субъекта.

B1**045699****045699****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к способам прогнозирования того, является ли полипептид иммуногенным для конкретного субъекта-человека, способам идентификации фрагментов полипептида, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, способам получения персонализированных или прецизионных фармацевтических композиций или наборов, содержащих такие полипептидные фрагменты, специфическим для субъекта-человека фармацевтическим композициям, содержащим такие полипептидные фрагменты, и способам лечения с использованием таких композиций.

Уровень техники

На протяжении десятилетий ученые предполагали, что хронические заболевания невозможно излечить посредством естественной защиты человека. Однако в последнее время наблюдались значительные регрессии опухолей у индивидов, получавших антитела, которые блокируют иммуноингибирующие молекулы, что ускорило развитие области иммунотерапии рака. Эти клинические данные демонстрируют, что повторная активация существующих Т-лимфоцитарных ответов приводит к значимой клинической эффективности для индивидов. Эти достижения возродили энтузиазм по поводу разработки противораковых вакцин, которые индуцируют опухолеспецифические Т-лимфоцитарные ответы. Вопреки обещанию, существующая иммунотерапия эффективна только для части индивидов. Кроме того, большинство испытаний противораковой вакцины не смогло продемонстрировать статистически значимую эффективность из-за низкой степени регрессии опухоли и противоопухолевых Т-лимфоцитарных ответов у индивидов. Сообщалось о подобных неудачах с терапевтическими и профилактическими вакцинами, которые пытались включить Т-лимфоцитарные ответы в областях лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV, human immunodeficiency virus) и аллергии. Существует необходимость в преодолении клинических неудач иммунотерапии и вакцин.

Сущность изобретения

В антигенпрезентирующих клетках (antigen presenting cells, APC) белковые антигены преобразуются в пептиды. Эти пептиды связываются с молекулами лейкоцитарного антигена человека (human leukocyte antigen, HLA) и презентуются на клеточной поверхности в виде комплексов пептида-HLA с Т-лимфоцитами. Разные индивиды экспрессируют разные молекулы HLA, а разные молекулы HLA презентуют разные пептиды. Таким образом, в соответствии с существующим уровнем техники, пептид или фрагмент более крупного полипептида идентифицируют как иммуногенный для конкретного субъекта-человека, если он презентируется молекулой HLA, которая экспрессируется субъектом. Другими словами, на существующем уровне техники описаны иммуногенные пептиды как ограниченные по HLA эпитопы. Однако ограниченные по HLA эпитопы индуцируют Т-лимфоцитарные ответы только у части индивидов, которые экспрессируют молекулу HLA) Пептиды, которые активируют Т-лимфоцитарный ответ у одного индивида, неактивны у других, несмотря на совместимость аллеля HLA) Таким образом, было неизвестно, почему молекулы HLA индивида презентуют производные от антигена эпитопы, которые положительно активируют Т-лимфоцитарные ответы.

Как указано в настоящем документе, необходимо, чтобы множество HLA, экспрессируемых индивидом, презентировали один и тот же пептид, чтобы инициировать Т-лимфоцитарный ответ. Таким образом, фрагменты полипептидного антигена, являющиеся иммуногенными для конкретного индивида, представляют собой фрагменты, которые могут связываться с множеством HLA класса I (активировать цитотоксические Т-лимфоциты, Т-киллеры) или класса II (активировать хелперные Т-лимфоциты, Т-хелперы), экспрессируемых этим индивидом. Соответственно, в первом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы прогнозирования того, является ли полипептид или фрагмент полипептида иммуногенным для конкретного субъекта-человека, причем способы включают этапы (i) определение того, содержит ли полипептид:

(a) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(b) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, и

(ii) прогнозирование того, что:

A) полипептид является иммуногенным для субъекта, если полипептид содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i), или

B) полипептид является не иммуногенным для субъекта, если полипептид не содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i).

Изобретение также обеспечивает способы идентификации фрагмента полипептида как иммуногенного для конкретного субъекта-человека, причем способы включают этапы:

(i) определение того, что полипептид содержит:

(a) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(b) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, и

(ii) указанной последовательности как фрагмента полипептида, который является для субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способы согласно изобретению включают этап определения или получения генотипа HLA класса I и/или генотипа HLA класса II конкретного субъекта-человека.

Конкретный полипептидный антиген может содержать больше, чем один фрагмент, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством HLA конкретного индивида. Объединенная группа всех таких фрагментов характеризует набор антиген-специфических Т-лимфоцитарных ответов индивида, при этом аминокислотная последовательность каждого фрагмента характеризует специфичность каждого активированного клона Т-лимфоцита.

Соответственно, в некоторых случаях способ повторяют до тех пор, пока не будут идентифицированы все фрагменты полипептида, которые представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя HLA класса I и/или по меньшей мере двумя HLA класса II субъекта. Этот способ характеризует иммунный ответ субъекта на полипептид.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает способы лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, причем способ включает введение субъекту полипептида, фармацевтической композиции или набора полипептидов из панели полипептидов, которая была идентифицирована или выбрана любым из указанных выше способов, или содержит фрагмент полипептида, который был идентифицирован или выбран любым из указанных выше способов; их использование в способе лечения соответствующего субъекта-человека; и их использование в производстве лекарственного препарата для лечения соответствующего субъекта.

Фрагменты полипептида, которые, как определено, являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, в соответствии с описанными выше способами, могут быть использованы для получения специфических для субъекта-человека иммуногенных композиций.

Соответственно, в дополнительном аспекте изобретение обеспечивает способы составления или получения специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или набора, или панели полипептидов для использования в способе лечения конкретного субъекта-человека, причем способы включают:

(i) выбор фрагмента полипептида, который был идентифицирован как иммуногенный для субъекта вышеописанным способом;

(ii) если фрагмент, выбранный на этапе (i), представляет собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, при необходимости, выбор более длинного фрагмента полипептида, причем более длинный фрагмент:

а) содержит фрагмент, выбранный на этапе (i), и

б) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя или с наиболее возможными молекулами HLA класса II субъекта;

(iii) выбор первой последовательности до 50 последовательных аминокислот полипептидов, причем последовательные аминокислоты содержат аминокислотную последовательность фрагмента, выбранного на этапе (i), или более длинного фрагмента, выбранного на этапе (ii);

(iv) повторение этапов (i)-(iii) для выбора второй аминокислотной последовательности из вплоть до 50 последовательных аминокислот того же или другого полипептида относительно первой аминокислотной последовательности;

(v) при необходимости, дополнительное повторение этапов (i)-(iii) для выбора одной или более дополнительных аминокислотных последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот тех же или других полипептидов относительно первой и второй аминокислотных последовательностей, и

(vi) составление или получение специфической для субъекта фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, имеющих в качестве активных ингредиентов один или более полипептидов, которые совместно содержат все аминокислотные последовательности, выбранные на предыдущих этапах, причем, необязательно одна или более, или каждая последовательность фланкирована на N-и/или C-конце дополнительными аминокислотами, которые не являются частью последовательности полипептидов.

В некоторых случаях каждый пептид либо состоит из одной из выбранных аминокислотных последовательностей, либо состоит из двух или более аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном пептиде.

Изобретение дополнительно обеспечивает специфическую для субъекта-человека фармацевтическую композицию, набор или панель полипептидов для применения в способе лечения конкретного субъекта-человека, нуждающегося в этом, причем композиция, набор или панель содержит в качестве активных ингредиентов первый и второй пептид и необязательно один из нескольких дополнительных пептидов, причем каждый пептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных пептидов отличаются одна от другой, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Изобретение дополнительно обеспечивает специфическую для субъекта-человека фармацевтическую композицию, набор или панель полипептидов для применения в способе лечения конкретного субъекта-человека, нуждающегося в этом, причем композиция или набор содержит в качестве активного ингредиента полипептид, содержащий первый участок и второй участок, и необязательно один из нескольких дополнительных участков, при этом каждый участок содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта, причем аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа первого, второго и необязательно каких-либо дополнительных участков отличаются одна от другой, и при этом фармацевтическая композиция или набор необязательно содержит по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант.

Изобретение дополнительно обеспечивает способ составления или получения полипептида для индукции иммунного ответа у конкретного субъекта-человека, включающий выбор аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, и составление или получение полипептида, содержащего выбранную аминокислотную последовательность.

В дополнительных аспектах изобретение обеспечивает способ индукции иммунного ответа или способ лечения, включающий введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или набора, или панели полипептидов, описанных выше, причем композиция, набор или панель полипептидов является специфической для субъекта;

специфическую для субъекта-человека иммуногенную композицию, набор или панель, описанные выше, для использования в способе индукции иммунного ответа или способе лечения конкретного субъекта-человека, и

использование специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или набора, или панели полипептидов, описанных выше, при изготовлении лекарственного препарата, при этом лекарственный препарат предназначен для индукции иммунного ответа или лечения конкретного субъекта.

В дополнительном аспекте изобретение обеспечивает систему, содержащую:

(а) модуль памяти, выполненный с возможностью хранения данных, содержащих генотип HLA класса I и/или класса II субъекта и аминокислотную последовательность одного или более тестируемых полипептидов, и

(б) вычислительный модуль, выполненный с возможностью идентификации и/или количественного определения аминокислотных последовательностей в одном или более тестируемых полипептидах, которые способны связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта и/или которые способны связываться с множеством молекул класса HLA II субъекта.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, причем способ включает введение субъекту полипептида, панели полипептидов, фармацевтической композиции или полипептидов активного ингредиента из набора, описанного выше, причем определено, что субъект экспрессирует по меньшей мере три молекулы HLA класса I и/или по меньшей мере три молекулы HLA класса II, способные связываться с полипептидом или с одним или более из полипептидов активного ингредиента фармацевтической композиции или набора.

Теперь изобретение будет описано более подробно в качестве примера, а не ограничения, и со ссылкой на прилагаемые чертежи. При рассмотрении настоящего изобретения для специалистов в данной области будут очевидны многие эквивалентные модификации и варианты. Соответственно, примеры вариантов осуществления изложенного изобретения рассматриваются как иллюстративные, а не ограничивающие. Различные изменения в описанных вариантах осуществления могут быть сделаны без отступления от объема изобретения. Все цитируемые документы, будь то выше или ниже, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылок.

Настоящее изобретение включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или явно указано, что ее следует избегать. Используемые в данном описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя множественное число, если содержание явно не указывает иное. Так, например, ссылка на «пептид» включает два или более таких пептидов.

Заголовки разделов используются в данном документе только для удобства, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие.

Описание графических материалов

Фиг. 1 - ROC-кривая (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника, зависимость количества верно классифицированных положительных объектов от количества неверно классифицированных отрицательных объектов) ограниченных по HLA биомаркеров PEPI (personal epitope, персональный эпитоп).

Фиг. 2 - ROC-кривая для теста ≥ 1 PEPI3+ для определения диагностической точности.

Фиг. 3 - распределение PEPI3+ HLA класса I по сравнению с ответами CD8+ Т-лимфоцитов, измеренное с помощью современного анализа, среди пептидных пулов, используемых в анализах ответа CD8+ Т-лимфоцитов. А: ограниченные по HLA класса I PEPI3+. Общий процент согласования (OPA, Overall Percent of Agreement) 90% среди Т-лимфоцитарных ответов и пептидов PEPI3+ демонстрирует полезность раскрытых пептидов для прогнозирования поствакцинального набора Т-лимфоцитарных ответов для индивидов. В: ограниченные по HLA класса I эпитопы (PEPI1+). OPA между прогнозируемыми эпитопами и ответами CD8+ Т-лимфоцитов составил 28% (статистически не значимо). Самый темный серый: истинно положительный (результат) (TP, True positive), были обнаружены как пептиды, так и Т-лимфоцитарные ответы; светло-серый: истинно отрицательный (результат) (FN, False negative), были обнаружены только Т-лимфоцитарные ответы; самый светлый серый: ложноположительный (результат) (FP, False positive), были обнаружены только пептиды; темно-серый: истинно отрицательный (результат) (TN, True negative): не были обнаружены ни пептиды, ни Т-лимфоцитарные ответы.

Фиг. 4 - распределение PEPI HLA класса II по сравнению с ответами CD4+ Т-лимфоцитов, измеренное с помощью современного анализа, среди пептидных пулов, используемых в анализах. А: ограниченные по HLA класса II PEPI4+. 67% OPA между PEPI4+ и ответами CD4+ Т-лимфоцитов ($p=0,002$). В: ограниченные по HLA класса II эпитопы. OPA между эпитопами, ограниченными по HLA класса II, и ответами CD4+ Т-лимфоцитов составил 66% (статистически не значимо). Самый темный серый: истинно положительный (результат) (TP, True positive), были обнаружены как пептиды, так и Т-лимфоцитарные ответы; светло-серый: истинно отрицательный (результат) (FN, False negative), были обнаружены только Т-лимфоцитарные ответы; самый светлый серый: ложноположительный (результат) (FP, False positive), были обнаружены только пептиды; темно-серый: истинно отрицательный (результат) (TN, True negative): не были обнаружены ни пептиды, ни Т-лимфоцитарные ответы.

Фиг. 5 - связывающиеся с множеством HLA пептиды, которые определяют специфический для вакцины HPV-16 LPV набор Т-лимфоцитарных ответов у 18 пациентов с VIN-3 (Vulvar Intraepithelial Neoplasia, интраэпителиальная неоплазия вульвы) и 5 пациентов с раком шейки матки. Количество ограниченных по HLA класса I (А и В) PEPI3 и количество ограниченных по HLA класса II (С и D) PEPI3, полученных из антигенов LPV (Live Attenuated Poliovaccine, живая ослабленная полиовакцина) каждого пациента. Светло-серый: пациенты с иммунным ответом, измеренным после вакцинации в клиническом испытании; темно-серый: пациенты без иммунного ответа, измеренного после вакцинации в клиническом испытании. Результаты показывают, что пептиды, связывающиеся с ≥ 3 HLA класса I, прогнозируют реакционную способность CD8+ Т-лимфоцитов, а пептиды, связывающиеся с ≥ 4 HLA класса II, прогнозируют реакционную способность CD4+ Т-лимфоцитов.

Фиг. 6 - связывающиеся с множеством HLA класса I пептиды, которые определяют специфический для вакцины против HPV (Human Papilloma Virus, вирус папилломы человека) набор Т-лимфоцитарных ответов у 2 пациентов. А: Четыре антигена HPV в вакцине против HPV. Прямоугольники представляют длину аминокислотных последовательностей от N-конца до С-конца. В: процесс идентификации связывающихся с множеством HLA пептидов для двух пациентов: HLA-последовательности пациентов, помеченные как 4-значный генотип HLA, справа от идентификатора пациента. Локализация 1-й аминокислоты 54 и 91 эпитопов, которые могут связываться с HLA (PEPI1+) пациента 12-11 и пациента 14-5, соответственно, изображена линиями. PEPI2 представляет пептиды, выбранные из PEPI1+, которые могут связываться с множеством HLA пациента (PEPI2+). PEPI3 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 3 HLA пациента (PEPI3+). PEPI4 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 4 HLA пациента (PEPI4+). PEPI5 представляет пептиды, которые могут связываться с ≥ 5 HLA пациента (PEPI5+). PEPI6 представляет пептиды, которые могут связываться с 6 HLA пациента (PEPI6). С: набор специфических PEPI3+ ДНК-вакцины (DNA, deoxyribonucleic acid, дезоксирибонуклеиновая кислота) двух пациентов характеризует их специфические Т-лимфоцитарные ответы на введение вакцины.

Фиг. 7 - корреляция между показателем ≥ 1 PEPI3+ и частотой ответов цитотоксического Т-лимфоцита (CTL, cytolytic T lymphocyte) пептидных мишеней, определенная в клинических испытаниях.

Фиг. 8 - Корреляция между показателем ≥ 1 PEPI3+ и частотой клинического иммунного ответа (IRR, Immune Response Rate) иммунотерапевтических вакцин. Пунктирные линии: доверительный интервал 95%.

Фиг. 9 - корреляция между показателем ≥ 2 PEPI3+ и частотой контроля заболевания (DCR, Disease Control Rate) иммунотерапевтических вакцин. Пунктирные линии: доверительный интервал 95%.

Фиг. 10 - тест IPI (International Prognostic Index, Международный прогностический индекс) пациента с иммунным ответом HLA) Общая выживаемость (OS, Overall Survival) пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб. Данные 4 независимых клинических испытаний: пациенты с иммунным ответом HLA (черная линия) и пациенты без иммунного ответа HLA (серая линия). Статистический анализ: регрессия Кокса для пропорциональных рисков выживаемости. А: испытание 1: 18 пациентов с иммунным ответом HLA и 30 пациентов без иммунного ответа HLA; В: испытание 2: 24 пациента с иммунным ответом HLA и 20 пациентов без иммунного ответа HLA; С: испытание 3: 6 пациентов с иммунным ответом

HLA и 11 пациентов без иммунного ответа HLA; D: испытание 4:13 пациентов с иммунным ответом HLA и 38 пациентов без иммунного ответа HLA.

Фиг. 11 - связывающиеся с множеством HLA-пептиды в мутационных неоантигенах. А: корреляция мутационной нагрузки, неоантигенной нагрузки (неоантигены представляют собой неоэпитопы по Ван-Аллину) и В: корреляция нагрузки PEP13+ и клинической эффективности (мин.-Q1-средн.-Q3-макс).

Фиг. 12 - карта HLA для вакцины Rindoperimut на аллелях HLA субъектов в смоделированной популяции.

Фиг. 13 - вероятность экспрессии антигена, используемого при приготовлении вакцины, в опухолевых клетках пациента XYZ. Существует более чем 95% вероятность того, что 5 из 12 антигенов-мишеней в схеме вакцинации экспрессируются в опухоли пациента. Следовательно, 12 пептидных вакцин совместно могут индуцировать иммунные ответы против по меньшей мере 5 антигенов рака яичника с вероятностью 95% (AGP95). Вероятность того, что каждый пептид будет индуцировать иммунные ответы у пациента XYZ, составляет 84%. AGP50 - это среднее значение (ожидаемое значение)=7,9 (это показатель эффективности вакцины при воздействии на опухоль у пациента XYZ).

Фиг. 14 - результаты компьютерной томографии (MRI, Magnetic Renonance Imaging) пациента XYZ, получавшего персонализированную (PIT) вакцину. На этой поздней стадии у пациентки с раком яичника, получавшей тяжелую предварительную терапию, после лечения вакциной PIT был неожиданный объективный ответ. Указанные результаты компьютерной томографии позволяют предположить, что вакцина PIT в сочетании с химиотерапией значительно снижает опухолевую нагрузку пациентки. Пациентка теперь продолжает лечение вакциной PIT.

Фиг. 15 - вероятность экспрессии антигена, используемого при приготовлении вакцины, в опухолевых клетках пациента ABC) Существует более чем 95% вероятность того, что 4 из 13 антигенов-мишеней при вакцинации экспрессируются в опухоли пациента. Следовательно, 12 пептидных вакцин совместно могут индуцировать иммунные ответы по меньшей мере на 4 антигена рака молочной железы с вероятностью 95% (AGP95). Вероятность того, что каждый пептид будет индуцировать иммунные ответы у пациента ABC, составляет 84%. AGP50 - это среднее (ожидаемое значение) дискретного распределения вероятности=6,45 (это показатель эффективности вакцины при воздействии на опухоль у пациента ABC).

Фиг. 16 - схематическое изображение примеров положений аминокислот в перекрывающихся эпитопах, связывающихся с HLA класса I и HLA класса II, в 30-мер пептиде (пептиде, имеющем 30 аминокислот).

Описание последовательностей

В последовательности с идентификационными номерами (ИД №) 1-13 приведены дополнительные пептидные последовательности, описанные в табл. 17. В последовательностях с ИД №: 14-26 приведены персонализированные пептиды вакцины, составленной для пациента XYZ, описанные в табл. 26.

В последовательностях с ИД №: 27-38 приведены персонализированные пептиды вакцины, составленной для пациента ABC, описанные в табл. 29.

В последовательностях с ИД №: 39-86 приведены дополнительные 9 мер Т-лимфоцитарные эпитопы, описанные в табл. 33.

Подробное описание сущности изобретения

Генотипы HLA.

HLA кодируются большинством полиморфных генов человеческого генома. У каждого человека есть материнский и отцовский аллели для трех молекул HLA класса I (HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*) и четырех молекул HLA класса II (HLA-DP*, HLA-DQ*, HLA -DRB1*, HLA-DRB3*/4*/5*). Практически каждый человек экспрессирует отличающуюся комбинацию из 6 молекул HLA класса I и 8 молекул HLA класса II, которые представляют разные эпитопы из того же белкового антигена. Функция молекул HLA заключается в регуляции Т-лимфоцитарных ответов. Однако до настоящего времени было неизвестно, как HLA человека регулируют активацию Т-лимфоцитов.

Номенклатура, используемая для обозначения аминокислотной последовательности молекулы HLA, выглядит следующим образом: имя гена*аллель: номер белка, который, например, может выглядеть следующим образом: HLA-A*02:25. В этом примере "02" относится к аллелю. В большинстве случаев аллели определяются серотипами - это означает, что белки данного аллеля не будут реагировать друг с другом в серологических анализах. Номера белков ("25" в приведенном выше примере) присваиваются последовательно по мере обнаружения белка. Новый номер белка назначается для какого-либо белка с другой аминокислотной последовательностью (например, даже изменение одной аминокислотной последовательности считается другим номером белка). Дополнительная информация о последовательности нуклеиновой кислоты данного локуса может быть применена к номенклатуре HLA, но такая информация не требуется для описанных в настоящем документе способов.

Генотип HLA класса I или генотип HLA класса II индивида может относиться к фактической аминокислотной последовательности каждого HLA класса I или класса II индивида, или может относиться к номенклатуре, описанной выше, которая обозначает, как минимум, номер аллеля и белка каждого гена HLA) В некоторых вариантах осуществления генотип HLA индивида получают или определяют путем

анализа биологического образца от индивида. Биологический образец обычно содержит ДНК субъекта. Биологическим образцом может быть, например, кровь, сыворотка, плазма, слюна, моча, выдох, клеточный или тканевый образец. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец слюны. В некоторых вариантах осуществления биологический образец представляет собой образец щечного мазка. Генотип HLA может быть получен или определен с использованием любого подходящего способа. Например, последовательность может быть определена путем секвенирования локусов гена HLA с использованием способов и протоколов, известных в данной области. В некоторых вариантах осуществления генотип HLA определяют с использованием методов сайт-специфического праймера (SSP, sequence specific primer). В некоторых вариантах осуществления генотип HLA определяют с использованием методов специфического для последовательности олигонуклеотида (SSO, sequence specific oligonucleotide). В некоторых вариантах осуществления генотип HLA определяют с использованием методов типирования на основе последовательностей (SBT, sequence based typing). В некоторых вариантах осуществления генотип HLA определяют с использованием секвенирования следующего поколения. В качестве альтернативы, набор HLA индивида может быть сохранен в базе данных и доступен с использованием способов, известных в данной области техники.

Связывание HLA-эпитопа.

Данный HLA субъекта будет презентировать Т-лимфоцитам только ограниченное количество разных пептидов, продуцируемых при процессинге белковых антигенов в APC. Используемый в настоящем документе термин "представлять" или "презентировать" при использовании в отношении HLA относится к связыванию между пептидом (эпитопом) и HLA) В этом отношении термин "представлять" или "презентировать" пептид является синонимом "связывания" пептида.

Используемый в настоящем документе термин "эпитоп" или "Т-лимфоцитарный эпитоп" относится к последовательности смежных аминокислот, содержащихся в белковом антигене, который обладает аффинностью связывания (способен связываться) с одним или более HLA) Эпитоп является HLA- и антиген-специфическим (пары HLA-эпитоп, прогнозируемые известными методами), но не является специфическим для субъекта. Эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп, полипептид, фрагмент полипептида или композиция, содержащая полипептид или его фрагмент, является "иммуногенным" для конкретного субъекта-человека, если он способен индуцировать Т-лимфоцитарный ответ (ответ цитотоксического Т-лимфоцита или ответ Т-хелпера) у этого субъекта. В некоторых случаях ответ Т-хелпера представляет собой ответ Т-хелпера Th1-типа. В некоторых случаях эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп, полипептид, фрагмент полипептида или композиция, содержащая полипептид или его фрагмент, является "иммуногенным" для конкретного субъекта-человека, если он с большей вероятностью индуцирует Т-лимфоцитарный ответ или иммунный ответ у субъекта, чем другой Т-лимфоцитарный эпитоп (или в некоторых случаях каждый из двух разных Т-лимфоцитарных эпитопов), способный связываться только с одной молекулой HLA субъекта.

Термины "Т-лимфоцитарный ответ" и "иммунный ответ" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к активации Т-лимфоцитов и/или индуцированию одной или более эффекторных функций после распознавания одной или более связывающихся пар HLA-эпитоп. В некоторых случаях "иммунный ответ" включает в себя ответ на антитела, поскольку молекулы HLA класса II стимулируют ответы хелперов, которые участвуют в индуцировании как пролонгированных ответов CTL, так и ответов на антитела. Эффекторные функции включают цитотоксичность, продуцирование цитокинов и пролиферацию. Согласно настоящему изобретению эпитоп, Т-лимфоцитарный эпитоп или фрагмент полипептида является иммуногенным для конкретного субъекта, если он способен связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя HLA класса I или по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя HLA класса II субъекта.

Для целей настоящего изобретения введен термин "персональный эпитоп", или "PEPI", чтобы отличать специфические для субъекта эпитопы от HLA-специфических эпитопов. "PEPI" представляет собой фрагмент полипептида, составленный из последовательности смежных аминокислот полипептида, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с одной или более молекул HLA класса I конкретного субъекта-человека. В других случаях "PEPI" представляет собой фрагмент полипептида, составленный из последовательности смежных аминокислот полипептида, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с одной или более молекул HLA класса II конкретного субъекта-человека. Иначе говоря, "PEPI" представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, который распознается набором HLA конкретного индивида. В отличие от "эпитопа", PEPI являются специфическими для индивида, поскольку разные индивиды имеют разные молекулы HLA, каждая из которых связывается с разными Т-лимфоцитарными эпитопами.

Термин "PEPI" в контексте настоящего документа относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с одной молекулой HLA класса I (или, в определенных случаях, с молекулой HLA класса II) индивида. Термин "PEPI+" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с одной или более молекул HLA класса I индивида.

Термин "PEPI2" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с

двумя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин "PEP12+" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с двумя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида, т.е. фрагменту, идентифицированному в соответствии со способом, раскрытым в настоящем документе.

Термин "PEP13+" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с тремя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин "PEP13" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с тремя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин "PEP14" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с четырьмя молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин "PEP14+" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с четырьмя или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин "PEP15" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с пятью молекулами HLA класса I (или II) индивида. Термин "PEP15+" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с пятью или более молекулами HLA класса I (или II) индивида.

Термин "PEP16" относится к пептиду или фрагменту полипептида, который может связываться с шестью молекулами HLA класса I (или шестью молекулами HLA класса II) индивида.

Вообще говоря, эпитопы, презентруемые молекулами HLA класса I, имеют длину около девяти аминокислот, а эпитопы, презентруемые молекулами HLA класса II, имеют длину около пятнадцати аминокислот. Однако для целей настоящего изобретения эпитоп может иметь длину более или менее девяти (для HLA класса I) или более или менее пятнадцати (для HLA класса II) аминокислот в пределах того, что эпитоп способен связываться с HLA. Например, эпитоп, который способен связываться с HLA класса I, может иметь длину между 7, или 8, или 9, и 9 или 10, или 11 аминокислот. Эпитоп, который способен связываться с HLA класса II, может иметь длину между 13, или 14, или 15, и 15 или 16, или 17 аминокислот.

Таким образом, изобретение, описанное в данном документе, включает, например, способ прогнозирования того, является ли полипептид иммуногенным для конкретного субъекта-человека, или идентификации фрагмента полипептида в качестве иммуногенного для конкретного субъекта-человека, причем способ включает этапы:

(i) определение того, содержит ли полипептид:

а) последовательность из 7-11 последовательных аминокислот, которая способна связываться с по меньшей мере двумя HLA класса I субъекта, или

б) последовательность из 13-17 последовательных аминокислот, которая способна связываться с по меньшей мере двумя HLA класса II субъекта, и

(ii) прогнозирование того, что полипептид является иммуногенным для субъекта, если полипептид содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i); или прогнозирование того, что полипептид не является иммуногенным для субъекта, если полипептид не содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i); или идентификацию указанной жесткой последовательности аминокислот в качестве последовательности фрагмента полипептида, который является иммуногенным для субъекта.

Используя способы, известные в данной области, можно определять эпитопы, которые будут связываться с известным HLA. Может быть использован любой подходящий способ, при условии, что один и тот же способ используется для определения множества связывающихся пар HLA-эпитоп, которые сравниваются напрямую. Например, может быть использован биохимический анализ. Также можно использовать списки эпитопов, о которых известно, что они связаны с данным HLA. Также можно использовать прогностическое или моделирующее программное обеспечение, чтобы определить, какие эпитопы могут быть связаны с данным HLA. Примеры приведены в табл. 1. В некоторых случаях Т-лимфоцитарный эпитоп способен связываться с данным HLA, если он имеет концентрацию полумаксимального ингибирования IC50 (half-maximal inhibitory concentration) или прогнозируемую IC50 менее 5000 нМ, менее 2000 нМ, менее 1000 нМ или менее 500 нМ.

Пример программного обеспечения для определения связывания эпитопа-HLA

ИНСТРУМЕНТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭПИТОПА	ВЕБ-АДРЕС
BIMAS, NIH (National Institutes of Health, Национальные институты здравоохранения США) PPARPROC, Тюбингенский университет. Прогнозирование МНС (major histocompatibility complex, главный комплекс гистосовместимости), Институт исследования вакцины им. Эдварда Дженнера.	www.bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/
EpiJen, Институт исследований вакцины им. Эдварда Дженнера.	http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm
NetMHC, Центр биологического анализа последовательностей	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/
SVMHC, Тюбингенский университет.	http://abi.inf.uni-tuebingen.de/Services/SVMHC/
SYFPEITHI, Биомедицинская информатика, Гейдельберг	http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm
ETK EPITOOLKIT, Тюбингенский университет.	http://etk.informatik.uni-tuebingen.de/epipred/
PREDEP, Еврейский университет, Иерусалим	http://margalit.huji.ac.il/Teppred/mhc-bind/index.html
RANKPEP, MIF Биоинформатика	http://bio.dfci.harvard.edu/RANKPEP/
IEDB, База данных по иммунным эпитопам	http://tools.immuneepitope.org/main/html/tcell_tools.html
БАЗА ДАННЫХ ПО ЭПИТОПАМ	ВЕБ-АДРЕС
MHCBN, Институт микробных технологий, Чандigarх, ИНДИЯ	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn/
SYFPEITHI, Биомедицинская информатика, Гейдельберг	http://www.syfpeithi.de/
AntiJen, Институт исследований вакцины им. Эдварда Дженнера, EPIMHC база данных МНС-лигандов.	http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm
EPIMHC база данных МНС-лигандов, MIF Биоинформатика	http://immunax.dfci.harvard.edu/epimhc/
IEDB, База данных по иммунным эпитопам	http://www.iedb.org/

Как указано в настоящем документе, презентирование Т-лимфоцитарного эпитопа множеством HLA индивида обычно необходимо для инициирования Т-лимфоцитарного ответа. Соответственно, способы согласно изобретению включают определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I или по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II (PEPI2+) конкретного субъекта-человека.

Наилучшим прогностическим фактором ответа цитотоксического Т-лимфоцита на данный полипептид является наличие по меньшей мере одного Т-лимфоцитарного эпитопа, который презентирован тремя или более молекулами HLA класса I индивида (≥ 1 PEPI3+). Соответственно, в некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I конкретного субъекта-человека. В некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться только с тремя молекулами HLA класса I конкретного субъекта-человека. Ответ Т-хелперов может прогнозироваться по презентированию по меньшей мере одного Т-лимфоцитарного эпитопа, который презентирован тремя или более (≥ 1 PEPI3+) или 4 или более (≥ 1 PEPI4+) HLA класса II индивида. Таким образом, в некоторых случаях способ включает определение того, имеет ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II конкретного субъекта-человека. В других случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II конкретного субъекта-человека. В других случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться только с тремя и/или только с четырьмя молекулами HLA класса II конкретного субъекта-человека.

В некоторых случаях изобретение может быть использовано для прогнозирования того, будет ли полипептид/фрагмент индуцировать как ответ цитотоксического Т-лимфоцита, так и ответ Т-хелпера у конкретного субъекта-человека. Полипептид/фрагмент содержит как аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта, так и аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса II субъекта. Эпитопы, связывающиеся с HLA класса I и HLA класса II, могут полностью или частично перекрываться. В некоторых случаях такие фрагменты полипептида могут быть идентифицированы путем выбора аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством (например, по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя) молекул HLA класса I субъекта, с последующим скринингом одного или больше более длинных фрагментов полипептида, которые удлинены на N- и/или C-конце для связывания с одной или более молекул HLA класса II субъекта.

У некоторых субъектов могут иметься два аллеля HLA, которые кодируют одну и ту же молекулу HLA (например, две копии для HLA-A*02:25 в случае гомозиготности). Молекулы HLA, кодируемые этими аллелями, связывают все одинаковые Т-лимфоцитарные эпитопы. Для целей настоящего изобретения термин "связывание с по меньшей мере двумя молекулами HLA субъекта", используемый в настоящем документе, включает связывание с молекулами HLA, кодируемыми двумя идентичными аллелями HLA у одного субъекта. Иначе говоря, термин "связывание с по меньшей мере двумя молекулами HLA субъекта" и т.п. мог бы быть выражен как "связывание с молекулами HLA, кодируемыми по меньшей мере двумя аллелями HLA субъекта".

Полипептидные антигены.

В настоящем документе описаны способы прогнозирования того, является ли полипептид иммуногенным для конкретного субъекта-человека, и идентификации фрагмента полипептида в качестве иммуногенного для конкретного субъекта-человека. Используемый в настоящем документе термин "полипептид" относится к непротессированному белку, части белка или пептиду, характеризующемуся как цепочка аминокислот. Используемый в настоящем документе термин "пептид" относится к короткому полипептиду, содержащему между 2, или 3, или 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 9, или 10, или 11, или 12, или 13, или 14, или 15 и 10, или 11, или 12, или 13, или 14, или 15, или 20, или 25, или 30, или 35, или 40, или 45, или 50 аминокислот.

Используемые в настоящем документе термины "фрагмент" или "фрагмент полипептида" относятся к цепочке аминокислот или аминокислотной последовательности, как правило, уменьшенной длины относительно эталонного полипептида, и содержащей, на общей части, аминокислотную последовательность, идентичную эталонному полипептиду. Такой фрагмент согласно настоящему изобретению может быть при необходимости включен в более крупный полипептид, в состав которого он входит. В некоторых случаях фрагмент может содержать полную длину полипептида, например, когда весь полипептид,

такой как пептид из 9 аминокислот, представляет собой одиночный Т-лимфоцитарный эпитоп.

В некоторых случаях полипептид представляет собой, или полипептид состоит из всего или части антигена, экспрессируемого патогенным организмом (например, бактерией или паразитом), вирусом или раковой клеткой, который ассоциирован с аутоиммунным нарушением или ответом, или патогенной клеткой, или представляет собой аллерген, или ингредиент лекарственного препарата или фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает начальный этап идентификации или выбора подходящего полипептида, например полипептида, как дополнительно описано ниже.

Полипептид или антиген может быть экспрессирован в клетках или, в частности, в пораженных клетках субъекта (например, антиген, ассоциированный с опухолью, полипептид, экспрессируемый вирусом, внутриклеточными бактериями или паразитом, или продукт *in vivo* вакцины или композиции для иммунотерапии), или получен из окружающей среды (например, пища, аллерген или лекарство). Полипептид или антиген может присутствовать в образце, взятом у конкретного субъекта-человека. Как полипептидные антигены, так и HLA могут быть точно определены аминокислотными или нуклеотидными последовательностями и секвенированы с использованием способов, известных в данной области.

Полипептид или антиген может быть антигеном, ассоциированным с раком или опухолью (ТАА, tumor-associated antigen). ТАА представляют собой белки, экспрессируемые в раковых или опухолевых клетках. Раковая или опухолевая клетка может присутствовать в образце, полученном от субъекта. Примеры ТАА включают новые антигены (неоантигены), экспрессируемые во время онкогенеза, продукты онкогенов и генов-супрессоров опухолей, сверхэкспрессируемые или aberrантно экспрессируемые клеточные белки (например, HER2, MUC1), антигены, продуцируемые онкогенными вирусами (например, EBV, HPV, HCV, HBV, HTLV), раково-тестикулярные антигены (СТА, cancer testis antigens) (например, семейство MAGE, NY-ESO) и дифференцировочные антигены по типу клеток (например, MART-1). Последовательности ТАА можно найти экспериментально, или в опубликованных научных работах, или в общедоступных базах данных, таких как база данных Института исследования рака им. Людвига (www.cta.lncc.br/), база данных по иммунитету к раку (cancerimmunity.org/peptide/) и база данных опухолевых Т-клеточных антигенов TANTIGEN (cvc.dfci.harvard.edu/tadb/).

В некоторых случаях полипептид или антиген не экспрессируется или экспрессируется в минимальной степени в нормальных здоровых клетках или тканях, но экспрессируется (в этих клетках или тканях) с высокой долей (с высокой частотой) субъектами, имеющими конкретное заболевание или состояние, такое как тип рака или рак, происходящий из определенного типа клеток или ткани, например рак молочной железы, рак яичника или меланома. Еще одним примером является колоректальный рак. Другие, не имеющие ограничительного характера, примеры рака включают немеланомный рак кожи, легких, простаты, почки, мочевого пузыря, желудка, печени, шейки матки, пищевода, неходжкинскую лимфому, лейкоз, поджелудочной железы, тела матки, губы, полости рта, щитовидной железы, мозга, нервной системы, желчного пузыря, гортани, глотки, миелому, носоглотки, лимфому Ходжкина, тестикул и саркому Капоши. В качестве альтернативы, полипептид может экспрессироваться на низких уровнях в нормальных здоровых клетках, но на высоких уровнях (сверхэкспрессироваться) в больших (например, раковых) клетках или у субъектов, имеющих заболевание или состояние. В некоторых случаях полипептид экспрессируется или экспрессируется на высоком уровне по сравнению с нормальными здоровыми клетками или субъектами по меньшей мере у 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более таких индивидов, или соответствующей субпопуляции людей. Например, субпопуляция может быть сопоставлена с субъектом по этнической принадлежности, географическому положению, полу, возрасту, заболеванию, типу или стадии заболевания, генотипу или экспрессии одного или более биомаркеров.

В некоторых случаях частоты экспрессии могут быть определены из опубликованных графических материалов и научных публикаций. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает в себя этап идентификации или выбора такого полипептида.

В некоторых случаях полипептид ассоциирован с раковыми клетками или солидными опухолями, или сильно (сверх-)экспрессирован в них. Типичные виды раковых образований включают карциномы, саркомы, лимфомы, лейкемии, опухоли половых клеток или бластомы. Рак может быть или не быть гормонально связанным или зависимым раком (например, эстроген- или андроген-связанный рак). Опухоль может быть злокачественной или доброкачественной. Рак может быть или не быть метастатическим.

В некоторых случаях полипептид представляет собой раково-тестикулярные антигены (СТА, cancer testis antigens). СТА обычно не экспрессируются после эмбрионального развития в здоровых клетках. У здоровых взрослых экспрессия СТА ограничена мужскими зародышевыми клетками, которые не экспрессируют HLA и не могут презентировать антигены Т-лимфоцитам. Следовательно, СТА считаются экспрессионными неоантигенами при экспрессии в раковых клетках. Экспрессия СТА является (i) специфической для опухолевых клеток, (ii) более частой в метастазах, чем в первичных опухолях и (iii) консервативной среди метастазов одного и того же пациента (Gajewski ed. *Targeted Therapeutics in Melanoma*) Springer New York. 2012).

Полипептид может представлять собой мутационный неоантиген, который экспрессируется клет-

кой, например раковой клеткой индивида, но изменен относительно аналогичного белка в нормальной или здоровой клетке. В некоторых случаях способы согласно настоящему изобретению включают этап идентификации полипептида, который представляет собой мутационный неоантиген или мутационный неоантиген у конкретного субъекта-человека, или идентификации неоэпитопа. Например, неоантиген может присутствовать в образце, полученном от субъекта. Мутационные неоантигены или неоэпитопы могут быть использованы для направленного воздействия на ассоциированные с заболеванием клетки, такие как раковые клетки, которые экспрессируют неоантиген или неоантиген, содержащий неоэпитоп. Мутации в полипептиде, экспрессируемом клеткой, например клеткой в образце, взятом у субъекта, могут быть обнаружены, например, путем секвенирования, но большая их часть не индуцирует иммунный ответ против неоантиген-экспрессирующих клеток. В настоящее время идентификация мутационных неоантигенов, которые индуцируют иммунный ответ, основана на прогнозировании ограниченных по мутации HLA эпитопов и дальнейших испытаниях *in vitro* на иммуногенность прогнозируемых эпитопов в образце крови индивида. Этот процесс неточный, долгий и дорогой.

Как указано в настоящем документе, идентификация мутационных эпитопов (неоэпитопов), которые связываются с множеством молекул HLA, воспроизводимо определяет иммуногенность мутационных неоантигенов. Таким образом, в некоторых случаях в соответствии с настоящим изобретением полипептид представляет собой мутационный неоантиген, а иммуногенный фрагмент полипептида содержит неоантиген-специфическую мутацию (или состоит из неоэпитопа).

Полипептид может представлять собой вирусный белок, который экспрессируется внутриклеточно. Примеры включают HPV16 E6, E7; HIV Tat, Rev, Gag, Pol, Env; HTLV-Tax, Rex, Gag, Env, белки вируса герпеса человека, белки вируса Денге. Полипептид может представлять собой белок паразита, который экспрессируется внутриклеточно, например белки малярии.

Полипептид может представлять собой активный ингредиент фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция, необязательно, потенциальный активный ингредиент для новой фармацевтической композиции. Используемый в настоящем документе термин "активный ингредиент" относится к полипептиду, который предназначен для индуцирования иммунного ответа, и может содержать полипептидный продукт вакцины или иммунотерапевтической композиции, который продуцируется *in vivo* после введения субъекту. Для ДНК- или РНК-(рибонуклеиновая кислота, RNA, ribonucleic acid) иммунотерапевтической композиции полипептид может продуцироваться *in vivo* клетками субъекта, которому вводят композицию. Для композиции на основе клеток полипептид может быть процессирован и/или презентируван клетками композиции, например, аутологичными дендритными клетками или антигенпрезентирующими клетками, активированными полипептидом или содержащими экспрессирующую конструкцию, кодирующую полипептид. Фармацевтическая композиция может содержать полинуклеотид или клетку, кодирующую один или более полипептидов активного ингредиента.

В других случаях полипептид может представлять собой полипептидный антиген-мишень фармацевтической, вакцинной или иммунотерапевтической композиции. Полипептид представляет собой полипептидный антиген-мишень, если композиция предназначена или составлена для индуцирования иммунного ответа (например, ответа цитотоксического Т-лимфоцита), который таргетирован или направлен на полипептид. Полипептидный антиген-мишень обычно представляет собой полипептид, который экспрессируется патогенным организмом, вирусом или пораженной клеткой, такой как раковая клетка. Полипептидные антигены-мишени могут представлять собой ТАА или СТА.

В настоящее время более чем в 200 клинических испытаниях исследуются раковые вакцины с опухолевыми антигенами.

Полипептид может представлять собой аллерген, который поступает в организм индивида, например, через кожу, легкие или оральные пути.

Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих полипептидов включают те, которые перечислены в одной или более табл. 2-7.

Генетические последовательности могут быть получены путем секвенирования биологических материалов. Секвенирование может быть выполнено любым подходящим способом, который определяет последовательности ДНК, и/или РНК, и/или аминокислот. В изобретении используются как генотипы HLA, так и аминокислотные последовательности. Однако способы идентификации генотипа HLA по генетическим последовательностям индивида и способы получения аминокислотных последовательностей, полученных из данных последовательностей ДНК или РНК, не являются предметом изобретения.

Список названных опухолевых антигенов с соответственными числами доступа

A4GALT Q9NPC4.1	5T4 Q13641.1	A1BG P04217.1	A33 Q99795.1
ABI2 Q9NYB9.1	AACT P01011.1	AAG Q9M6E9.1	ABI1 Q8IZP0.1
ABLL P42684.1	ABL1 P00519.1	ABL-BCR Q8WUG5.1	ABLTM3 Q94929.1
AC01 P21399.1	ABTB1 Q969K4.1	ACACA Q13085.1	ACBD4 Q8NC06.1
ACTN4 Q43707.1	ACRBP Q8NEB7.1*	ACTL6A Q96019.1	ACTL8 Q9H568.1*
ACVRL1 P37023.1	ACVR1 Q04771.1	ACVR1B P36896.1	ACVR2B Q13705.1
ADAM17 P78536.1	ACS2B Q68CK6.1	ACSL5 Q9ULC5.1	ADAM-15 Q13444.1
ADAP1 Q75689.1	ADAM2 Q99965.1*	ADAM29 Q9UKF5.1*	ADAM7 Q9H2U9.1
ADGRF2 Q8IZF7.1	ADFP Q99541.1	ADGRA3 Q8IWK6.1	ADGRF1 Q5T601.1
AFF1 P51825.1	ADGRL2 Q95490.1	ADHFE1 Q8IWW8.1	AEN Q8WTP8.1
AGO1 Q9UL18.1	AFF4 Q9UHB7.1	AFP P02771.1	AGAP2 Q99490.1
AIFM2 Q9BRQ8.1	AGO3 Q9H9G7.1	AGO4 Q9HCK5.1	AGR2 Q95994.1
AKAP-4 Q5JQC9.1*	AIM2 Q14862.1	AKAP-13 Q12802.1	AKAP-3 Q75969.1*
AKT3 Q9Y243.1	AKIP1 Q9NQ31.1	AKT1 P31749.1	AKT2 P31751.1
ALPK1 Q96QP1.1	ALDH1A1 P00352.1	ALK Q9UM73.1	ALKBH1 Q13686.1
ANO1 Q5XXA6.1	AMIGO2 Q86SJ2.1	ANG2 Q15123.1	ANKRD45 Q5TZF3.1*
APEH P13798.1	ANP32A P39687.1	ANXA2 P07355.1	APC P25054.1
AR P10275.1	APOA2 P02652.1	APOD P05090.1	APOL1 Q14791.1
ARID3A Q99856.1	ARAF P10398.1	ARF4L P49703.1	ARHGEF5 Q12774.1
ARMC8 Q8IUR7.1	ARID4A P29374.1	ARL6TP5 Q75915.1	ARMC3 B4DXS3.1*
AT1C P31939.1	ARTC1 P52961.1	ARX Q96Q83.1*	ATAD2 Q6PL18.1
BAAT Q14032.1	AURKC Q9UQB9.1	AXIN1 Q15169.1	AXL P30530.1
BAGE-3 Q86Y29.1*	BAFF Q9Y275.1	BAGE-1 Q13072.1*	BAGE-2 Q86Y30.1*
BAL P19835.1	BAGE-4 Q86Y28.1	BAGE-5 Q86Y27.1*	BAT1 Q14514.1
BARF1 P03228.1	BALF2 P03227.1	BALF4 P03188.1	BALF5 P03198.1
BCL-2 P10415.1	BBRF1 P03213.1	BCAN Q96GW7.1	BCAP31 P51572.1
BCR P11274.1	BCL2L1 Q07817.1	BCL6 P41182.1	BCL9 Q00512.1
BHLF1 P03181.1	BCRF1 P03180.1	BDLF3 P03224.1	BGLF4 P13288.1
BIN1 Q00499.1	BHRF1 P03182.1	BILF1 P03208.1	BILF2 P03218.1
BLLF2 P03199.1	BING-4 Q15213.1	BIRC7 Q96CA5.1	BLLF1 P03200.1
BMRF1 P03191.1	BMI1 P35226.1	BMLF1 Q04360.1	BMPRI1 Q00238.1
BRAF1 P15056.1	BNLF2a POC739.1	BNLF2b Q8AZJ3.1	BNRF1 P03179.1
BRINP1 Q60477.1	BRD4 Q60885.1	BRDT Q58F21.1*	BRI3BP Q8WY22.1
BVRF2 P03234.1	BRLF1 P03209.1	BTBD2 Q9BX70.1	BUB1B Q60566.1
CA 12-5 Q8WXI7.1	BXLF1 P03177.1	BZLF1 P03206.1	C15orf60 Q7Z4M0.1*
CABYR Q75952.1*	CA 19-9 Q969X2.1	CA195 Q5TG92.1	CA9 Q16790.1
CALR3 Q96L12.1	CAD4 Q8NFZ8.1	CAGE1 Q8CT20.1*	CALCA P01258.1
CASP5 P51878.1	CAN P35658.1	CASC3 Q15234.1	CASC5 Q8NG31.1*
CBL P22681.1	CASP8 Q14790.1	CBFA2T2 Q43439.1	CBFA2T3 Q75081.1
CCDC33 Q8N5R6.1*	CBLB Q13191.1	CC3 Q9BUP3.1	CCDC110 Q8TBZ0.1*
CCDC68 Q9H2F9.1	CCDC36 Q8IYA8.1*	CCDC6 Q16204.1	CCDC62 Q6P9F0.1*
CCL7 P80098.1	CCDC83 Q8IWF9.1*	CCL13 Q99616.1	CCL2 P13500.1
CND1 P24385.1	CCNA1 P78396.1*	CCNA2 P20248.1	CCNB1 P14635.1
CCR2 P41597.1	CCNE2 Q96020.1	CCNI Q14094.1	CCNL1 Q9UK58.1
CD133 Q43490.1	CD105 P17813.1	CD123 P26951.1	CD13 P15144.1
CD16A P08637.1	CD137 Q07011.1	CD138 P18827.1	CD157 Q10588.1
CD2 P06729.1	CD178 P48023.1	CD19 P15391.1	CD194 P51679.1
CD229 Q9HBC7.1	CD20 P11836.1	CD21 P20023.1	CD22 P20273.1
CD30 P28908.1	CD23 P06734.1	CD27 P26842.1	CD28 P10747.1
CD36 P16671.1	CD317 Q10589.1	CD33 P20138.1	CD350 Q9ULW2.1
CD40L P29965.1	CD37 P11049.1	CD4 P01730.1	CD40 P25942.1
CD52 P31358.1	CD45 P08575.1	CD47 Q08722.1	CD51 P06756.1
CD74 P08922.1	CD55 P08174.1	CD61 P05106.1	CD70 P32970.1
CD86 P42081.1	CD75 P15907.1	CD79B P40259.1	CD80 P33681.1
CD98 P08195.1	CD8a P01732.1	CD8b P10966.1	CD95 P25445.1
CDC73 Q6PLJ9.1	CDC123 Q75794.1	CDC2 P06493.1	CDC27 P30260.1
CDK2AP1 Q14519.1	CDCA1 Q9B2D4.1*	CDCP1 Q9H5V8.1	CDH3 P22223.1
CDKN2A P42771.1	CDK4 P11802.1	CDK7 P50613.1	CDKN1A P38936.1
CEP162 Q5TB80.1	CEA P06731.1	CEACAM1 Q86UE4.1	CENPK Q9BS16.1
CH3L2 Q15782.1	CEP290 Q15078.1*	CEP55 Q53EZ4.1*	CFL1 P23528.1
CLOCK Q15516.1	CHEK1 Q14757.1	CK2 P19784.1	CLCA2 Q9UQC9.1
CO-029 P19075.1	CLPP Q16740.1	CMC4 P56277.1	CML66 Q96RS6.1
CPSF1 Q10570.1	COTL1 Q14019.1	COX2 P35354.1	COX6B2 Q6YFQ2.1*
Cripto P13385.1	CPXCR1 Q8N123.1*	CREBL2 Q60519.1	CREG1 Q75629.1
CRLF2 Q9HC73.1	CRISP2 P16562.1*	*CRK P46108.1	CRKL P46109.1
CT45A3 Q8NHU0.1*	CSAGE Q6PB30.1	CT45 Q5HYN5.1*	CT45A2 Q5DJT8.1*
CT46 Q86X24.1*	CT45A4 Q8N7B7.1*	CT45A5 Q6NSH3.1*	CT45A6 P0DMU7.1*
cTAGE5 Q15320.1*	CT47 Q5JQC4.1*	CT47B1 POC2P7.1*	CTAGE2 Q96RT6.1*
CTLA4 P16410.1	CTCF Q8NI51.1*	CTDSP2 Q14595.1	CTGF P29279.1
CTSH P09668.1	CTNNA2 P26232.1*	CTNNA1 P35222.1	CTNND1 Q60716.1
CXorf48 Q8WUE5.1*	CTSP1 A0RZH4.1*	CTTN Q14247.1	CXCR4 P61073.1
CypB P23284.1	CXorf61 Q5H943.1*	Cyclin-E P24864.1	CYP1B1 Q16678.1
	CYR61 Q00622.1	CS1 P28290.1	CSAG1 Q6PB30.1*

CSDE1	Q75534.1	CSF1	P09603.1	CSF1R	P07333.1	CSF3R	Q99062.1
CSK	P41240.1	CSK23	Q8NEV1.1	DAPK3	Q43293.1	DAZ1	Q9NQZ3.1
DBPC	Q9Y2T7.1	DCAF12	Q5T6F0.1*	DCT	P40126.1	DCUN1D1	Q96GG9.1
DCUN1D3	Q8IWE4.1	DDR1	Q08345.1	DDX3X	Q00571.1	DDX6	P26196.1
DEDD	Q75618.1	DEK	P35659.1	DENR	Q43583.1	DEPDC1	Q5TB30.1
DFNA5	Q60443.1	DGAT2	Q96PD7.1	DHFR	P00374.1	DKK1	Q94907.1
DKK3	Q9UBP4.1	DKKL1	Q9UK85.1*	DLEU1	Q43261.1	DMBT1	Q9UGM3.1
DMR1	Q9Y5R6.1*	DNAJB8	Q8NHS0.1*	DNAJC8	Q75937.1	DNMT3A	Q9Y6K1.1
DPPA2	Q7Z7J5.1*	DR4	Q00220.1	DR5	Q14763.1	DRG1	Q9Y295.1*
DSCR8	Q96T75.1	E2F3	Q00716.1	E2F6	Q75461.1	E2F8	A0AVK6.1
EBNA1	P03211.1	EBNA2	P12978.1	EBNA3	P12977.1	EBNA4	P03203.1
EBNA6	P03204.1	EBNA-LP	Q8AZK7.1	E-cadherin	P12830.1	ECT2	Q9H8V3.1
ECTL2	Q00838.1	EDAG	Q9BXL5.1*	EEF2	P13639.1	EFNA1	P20827.1
EFS	Q43281.1	EFTUD2	Q15029.1	EGFL7	Q9UHF1.1	EGFR	p00533.1
EI24	Q14681.1	EIF4EBP1	Q13541.1	ELF3	P78545.1	ELF4	Q99607.1
ELOVL4	Q9GZR5.1*	EMP1	P54849.1	ENAH	Q8N8S7.1	Endosialin	Q9HCU0.1
ENO1	P06733.1	ENO2	P09104.1	ENO3	P13929.1	ENTPD5	Q75356.1
EpCAM	P16422.1	EPHA2	P29317.1	EPHA3	P29320.1	EPHB2	P29323.1
EPHB4	P54760.1	EPHB6	Q15197.1	EPS8	Q12929.1	ERBB3	P21860.1
ERBB4	Q15303.1	EREG	Q14944.1	ERG	P11308.1	ERVK-18	O42043.1
ERVK-19	Q71037.1	ESR1	P03372.1	ETAA1	Q9NY74.1	ETS1	P14921.1
ETS2	P15036.1	ETV1	P50549.1	ETV5	P41161.1	ETV6	P41212.1
EVT5	Q60447.1	EWSR1	Q01844.1	EYA2	Q00167.1	FZT2	Q15910.1
FABP7	Q15540.1	FAM133A	Q8N9E0.1*	FAM13A	Q94988.1	FAM46D	Q8NEK8.1*
FAM58BP	P0C7Q3.1	FANCG	Q15287.1	FATE1	Q969F0.1*	FBXO39	Q8N4B4.1*
FBXW11	Q9UKB1.1	FCHSD2	Q94868.1	FER	P16591.1	FES	P07332.1
FEV	Q99581.1	FGF10	Q15520.1	FGF23	Q9GZV9.1	FGF3	P11487.1
FGF4	P08620.1	FGF5	P12034.1	FGFR1	P11362.1	FGFR2	P21802.1
FGFR3	P22607.1	FGFR4	P22455.1	FGR	P09769.1	FLI1	Q01543.1
FLT3	P36888.1	FMNL1	Q95466.1	FMOD	Q06828.1	FMR1NB	Q8N0W7.1*
FN1	P02751.1	Fn14	Q9NP84.1	FNIP2	Q9P278.1	FOLR1	P15328.1
FOS	P01100.1	FosB	P53539.1	FOXL1	P15407.1	FOXM1	Q08050.1
FOXO1	Q12778.1	FOXO3	Q43524.1	FRAT1	Q92837.1	FRMD3	A2A2Y4.1
FSIP1	Q8NA03.1	FSIP2	Q5CZC0.1	FSTL3	Q95633.1	FTHL17	Q9BXU8.1*
FUNDC2	Q9BWH2.1	FUS	P35637.1	FUT1	P19526.1	FUT3	P21217.1
FYN	Q06241.1	GAB2	Q9UQC2.1	GADD45G	Q95257.1	GAGE-1	Q13065.1
GAGE12B/C/D/E		GAGE12F	P0CL80.1	GAGE12G	P0CL81.1	GAGE12H	A6NDB8.1
ALL429.1							
GAGE12I	P0CL82.1	GAGE12J	A6NER3.1	GAGE-2	Q6NT46.1	GAGE-3	Q13067.1
GAGE-4	Q13068.1	GAGE-5	Q13069.1	GAGE-6	Q13070.1	GAGE-7	Q76087.1
GAGE-8	Q9UEU5.1	GALGT2	Q00973.1	GAS7	Q60861.1	GASZ	Q8WWH4.1
GATA-3	P23771.1	GBU4-5	Q587J7.1	GCDFF-15	P12273.1	GFAP	P14136.1
GFI1	Q99684.1	Ghrelin	Q9UBU3.1	GHSR	Q92847.1	GIPC1	Q14908.1
GITR	Q9Y5U5.1	GKAP1	Q5VSY0.1	GLI1	P08151.1	Glypican-3	P51654.1
GML	Q99445.1	GNA11	P29992.1	GNAQ	P50148.1	GNB2L1	P63244.1
GOLGA5	Q8TBA6.1	gp100	P40967.1	gp75	P17643.1	Gp96	P14625.1
GPAT2	Q6NUI2.1*	GPATCH2	Q9NW75.1*	GPC-3	P51654.1	GPNMB	Q14956.1
GPR143	P51810.1	GPR89A	B7ZAQ6.1	GRB2	P62993.1	GRP78	P11021.1
GUCY1A3	Q02108.1	H3F3A	P84243.1	HAGE	Q9NXZ2.1*	hANP	P01160.1
HBEGF	Q99075.1	hCG-beta	P01233.1	HDAC1	Q13547.1	HDAC2	Q92769.1
HDAC3	Q15379.1	HDAC4	P56524.1	HDAC5	Q9UQL6.1	HDAC6	Q9UBN7.1
HDAC7	Q8WUI4.1	HDAC8	Q9BY41.1	HDAC9	Q9UKV0.1	HEATR1	Q9H583.1
Hepsin	P05981.1	Her2/neu	P04626.1	HERC2	Q95714.1	HERV-K104	P61576.1
HEXB	Q7686.1	HEXIM1	Q94992.1	HGRG8	Q9Y5A9.1	HIPK2	Q9H2X6.1
HJURP	Q8NCD3.1	HMGB1	P09429.1	HMOX1	P09601.1	HNRPL	P14866.1
HCM-TES-85	Q9P127.1*	HORMAD1	Q86X24.1*	HORMAD2	Q8N7B1.1*	HPSE	Q9Y251.1
HPV16 E6	P03126.1	HPV16 E7	P03129.1	HPV18 E6	P06463.1	HPV18 E7	P06788.1
HRAS	P01112.1	HSD17B13	Q7Z5P4.1	HSP105	Q92598.1	HSP60	P10809.1
HSPA1A	P08107.1	HSPB9	Q9BQS6.1*	HST-2	P10767.1	HT001	Q2TB18.1
hTERT	Q14746.1	HUS1	Q60921.1	ICAM-1	P05362.1	IDH1	Q75874.1
IDO1	P14902.1	TER3	P46695.1	IGF1R	P08069.1	IGFS11	Q5DX21.1*

IL13RA2 Q14627.1*	IMP-3 Q9NV31.1*	ING3 Q9NXR8.1	INPPL1 Q15357.1
INTS6 Q9UL03.1	TRF4 Q15306.1	IRS4 Q14654.1	ITGA5 P08648.1
ITGB8 P26012.1	ITPA Q9BY32.1	ITPR2 Q14571.1	JAK2 Q60674.1
JAK3 P52333.1	JARID1B Q9UGL1.1*	JAZF1 Q86VZ6.1	JNK1 P45983.1
JNK2 P45984.1	JNK3 P53779.1	JTB Q76095.1	JUN P05412.1
JUP P14923.1	K19 P08727.1	KAAG1 Q9UBP8.1	Kallikrein 14 Q9POG3.1
Kallikrein 4 Q9Y5K2.1	KAT6A Q92794.1	KDM1A Q60341.1	KDM5A P29375.1
KIAA0100 Q14667.1*	KIAA0336 Q8IWJ2.1	KIAA1199 Q8WUJ3.1	KIAA1641 A6QL64.1
KIF11 P52732.1	KIF1B Q60333.1	KIF20A Q95235.1	KIT P10721.1
KLF4 Q43474.1	KLHL41 Q60662.1	KLK10 Q43240.1	KMT2D Q14686.1
KOC1 Q00425.1	K-ras P01116.1	KRIT1 Q00522.1	KW-12 P62913.1
KW-2 Q96R30.1	KW-5 (SEBD4) Q9H0Z9.1	KW-7 Q75475.1	LICAM P32004.1
L53 Q96EL3.1	L6 Q9BTT4.1	LAG3 P18627.1	Lage-1 Q75638.1*
LATS1 Q95835.1	LATS2 Q9NRM7.1	LCMT2 Q60294.1	LCP1 P13796.1
LDHC P07864.1*	LDLR P01130.1	LEMD1 Q68G75.1*	Lengsin Q5TDP6.1
LETMD1 Q6P1Q0.1	LGALS3BP Q08380.1	LGALS8 Q00214.1	LINTA Q14910.1
LPI Q6XZB0.1*	LIV-1 Q13433.1	LLGL1 Q15334.1	LMO1 P25800.1
LMO2 P25791.1	LMP1 P03230.1	LMP2 P13285.1	LOC647107 Q8TAI5.1*
LOXL2 Q9Y4K0.1	LRP1 Q07954.1	LRRN2 Q75325.1	LTf P02788.1
LTK P29376.1	LZTS1 Q9Y250.1	LY6K Q17RY6.1*	LYN P07948.1
LYPD6B Q8NI32.1*	MAEA Q7L5Y9.1	MAEL Q96JY0.1*	MAF Q75444.1
MAFF Q9ULX9.1	MAFG Q15525.1	MAFK Q60675.1	MAGE-A1 P43355.1*
MAGE-A10 P43363.1*	MAGE-A11 P43364.1*	MAGE-A12 P43365.1*	MAGE-A2 P43356.1*
MAGE-A2B Q6P448.1*	MAGE-A3 P43357.1*	MAGE-A4 P43358.1*	MAGE-A5 P43359.1*
MAGE-A6 P43360.1*	MAGE-A8 P43361.1*	MAGE-A9 P43362.1*	MAGE-B1 P43366.1*
MAGE-B2 Q15479.1*	MAGE-B3 Q15480.1*	MAGE-B4 Q15481.1*	MAGE-B5 Q9BZ81.1*
MAGE-B6 Q8N7X4.1*	MAGE-C1 Q60732.1*	MAGE-C2 Q9UBF1.1*	MAGE-C3 Q8TD91.1*
mammaglobin-A Q13296.1	MANF P55145.1	MAP2K2 P36507.1	MAP2K7 Q14733.1
MAP3K7 Q43318.1	MAP4K5 Q9Y4K4.1	MART1 Q16655.1	MART-2 Q5VTY9.1
MAS1 P04201.1	MC1R Q01726.1	MCAK Q99661.1*	MCF2 P10911.1
MCF2L Q15068.1	MCL1 Q07820.1	MCTS1 Q9ULC4.1	MCSP Q6UVK1.1
MDK P21741.1	MDM2 Q00987.1	MDM4 Q15151.1	ME1 P48163.1
ME491 P08962.1	MECOM Q03112.1	MELK Q14680.1	MEN1 Q00255.1
MERTK Q12866.1	MET P08581.1	MFG8 Q08431.1	MFHAS1 Q9Y4C4.1
MFT2 P08582.1	MGAT5 Q09328.1	Midkine P21741.1	MTF P14174.1
MKI67 P46013.1	MLH1 P40692.1	MLL Q03164.1	MLLT1 Q03111.1
MLLT10 P55197.1	MLLT11 Q13015.1	MLLT3 P42568.1	MLLT4 P55196.1
MLLT6 P55198.1	MMP14 P50281.1	MMP2 P08253.1	MMP7 P09237.1
MMP9 P14780.1	MOB3B Q86TA1.1	MORC1 Q86VD1.1*	MPHOSPH1 Q96Q89.1*
MPL P40238.1	MRAS Q14807.1	MRP1 P33527.1	MRP3 Q15438.1
MRPL28 Q13084.1	MRPL30 Q8TCC3.1	MRPS11 P82912.1	MSLN Q13421.1
MTA1 Q13330.1	MTA2 Q94776.1	MTA3 Q9BTC8.1	MTCP1 P56278.1
MTSS1 Q43312.1	MUC-1 P15941.1	MUC-2 Q02817.1	MUC-3 Q02505.1
MUC-4 Q99102.1	MUC-5AC P98088.1	MUC-6 Q6W4X9.1	MUM1 Q2TAK8.1
MUM2 Q9Y5R8.1	MYB P10242.1	MYC P01106.1	MYCL P12524.1
MYCLP1 P12525.1	MYCN P04198.1	MYD88 Q99836.1	MYEOV Q96EZ4.1
MYO1B Q43795.1	NA88-A P0C5K6.1*	NAE1 Q13564.1	Napsin-A Q96009.1
NAT6 Q93015.1	NBAS A2RRP1.1	NBPFL2 Q5TAG4.1	NCOA4 Q13772.1
NDC80 Q14777.1	NDUFC2 Q95298.1	Nectin-4 Q96NY8.1	NEK2 P51955.1
NEMF Q60524.1	NENF Q9UMX5.1	NEURL1 Q76050.1	NFIB Q00712.1
NFKB2 Q00653.1	NF-X1 Q12986.1	NFYC Q13952.1	NGAL P80188.1
NGEP Q6IWH7.1	NKG2D-L1 Q9BZM6.1	NKG2D-L2 Q9BZM5.1	NKG2D-L3 Q9BZM4.1
NKG2D-L4 Q8TD07.1	NKX3.1 Q99801.1	NLGN4X Q8N0W4.1	NLRP4 Q96MN2.1*
NNMT P40261.1	NOL4 Q94818.1*	NOTCH2 Q04721.1	NOTCH3 Q9UM47.1
NOTCH4 Q99466.1	NOV P48745.1	NPM1 P06748.1	NR6A1 Q15406.1*
N-RAS P01111.1	NRCAM Q92823.1	NRP1 Q14786.1	NSE1 Q96KN4.1
NSE2 Q96KN1.1	NTRK1 P04629.1	NUAK1 Q60285.1	NUGGC Q68CJ6.1
NXF2 Q9GZY0.1*	NXF2B Q5JRM6.1*	NY-BR-1 Q9BXX3.1	NYD-TSPG Q9BWW7.1
NY-ESO-1 P78358.1*	NY-MEL-1 P57729.1	OCA2 Q04671.1	ODE1 Q14990.1*

ODF2	Q5BJF6.1*	ODF3	Q96PU9.1*	ODF4	Q2M2E3.1*	OGG1	Q15527.1
OGT	Q15294.1	OIP5	Q43482.1*	OS9	Q13438.1	OTOA	Q05BM7.1*
OX40	P43489.1	OX40L	P23510.1	P53	P04637.1	P56-LCK	P06239.1
PA2G4	Q9UQ80.1	PAGE1	Q75459.1*	PAGE2	Q7Z2X2.1*	PAGE2B	Q5JRK9.1*
PAGE3	Q5JUK9.1*	PAGE4	Q60829.1*	PAGE5	Q96GU1.1*	PAK2	Q13177.1
PAN01	T0J062.1	PAP	Q06141.1	PAPOLG	Q9BWT3.1	PARK2	Q60260.1
PARK7	Q99497.1	PARP12	Q9H0J9.1	PASD1	Q8IV76.1*	PAX3	P23760.1
PAX5	Q02548.1	PBF	P00751.1	PBK	Q96KB5.1*	PBX1	P40424.1
PCDC1	Q15116.1	PCM1	Q15154.1	PCNXL2	A6NKB5.1	PDGFB	P01127.1
PDGFRA	P16234.1	PEPP2	Q9HAU0.1*	PGF	P49763.1	PGK1	P00558.1
PHLDA3	Q9Y5J5.1	PHLPP1	Q60346.1	PIAS1	Q75925.1	PIAS2	Q75928.1
PIK3CA	P42336.1	PIK3CD	Q00329.1	PIK3R2	Q00459.1	PIM1	P11309.1
PIM2	Q9P1W9.1	PIM3	Q86V86.1	PTR	Q00625.1	PIWIL1	Q96J94.1*
PIWIL2	Q8TC59.1*	PIWIL3	Q7Z3Z3.1	PIWIL4	Q7Z3Z4.1	PKN3	Q6P5Z2.1
PLA2G16	P53816.1	PLAC1	Q9HB70.1*	PLAG1	Q6DJT9.1	PLEKHG5	Q94827.1
PLK3	Q9H4B4.1	PLS3	P13797.1	PLVAP	Q9BX97.1	PLXNB1	Q43157.1
PLXNB2	Q15031.1	PML	P29590.1	PML-RARA	Q96QH2.1	POTEA	Q6S8J7.1*
POTEB	Q6S5H4.1*	POTEC	B2RU33.1*	POTED	Q86YR6.1*	POTEK	Q6S8J3.1*
POTEG	Q6S5H5.1*	POTEH	Q6S545.1*	PP2A	P63151.1	PPAPDC1B	Q8NEB5.1
PPFIA1	Q13136.1	PPIG	Q13427.1	PPP2R1B	P30154.1	PRAME	P78395.1*
PRDX5	P30044.1	PRKAA1	Q13131.1	PRKCI	P41743.1	PRML	P04553.1*
PRM2	P04554.1*	PRMT3	Q60678.1	PRMT6	Q96LA8.1	PDL1	Q9NZQ7.1
PROM1	Q43490.1	PRSS54	Q6PEW0.1*	PRSS55	Q6GUW4.1*	PRTN3	P24158.1
PRUNE	Q86TP1.1	PRUNE2	Q8WUY3.1	PSA	P07288.1	PSCA	D3DWT6.1
PSMA	Q04609.1	PSMD10	Q75832.1	PSGR	Q9H255.1	PSP-94	Q1L6U9.1
PTEN	P60484.1	PTH-rP	P12272.1	PTK6	Q13882.1	PTPN20A	Q4JDL3.1*
PTPRK	Q15262.1	PTPRZ	P23471.1	PTTG-1	Q95997.1	PTTG2	Q9NZH5.1
PTTG3	Q9NZH4.1	PXDNL	ALKZ92.1	RAB11FIP3	Q75154.1	RAB8A	P61006.1
RAD1	Q60671.1	RAD17	Q75943.1	RAD51C	Q43502.1	RAF1	P04049.1
RAGE-1	Q9UQ07.1	RAP1A	P62834.1	RARA	P10276.1	RASSF10	A6NKB89.1
RB1	P06400.1	RBL2	Q08999.1	RBM46	Q8TBV0.1*	RBP4	P02753.1
RCAS1	Q00559.1	RCVRN	P35243.1	RECQL4	Q94761.1	RET	P07949.1
RGS22	Q8NE09.1*	RGS5	Q15539.1	RHAMM	Q75330.1	RhoC	P08134.1
RHOXF2	Q9BQY4.1	RL31	P62888.1	RNASET2	Q00584.1	RNF43	Q68DV7.1
RNF8	Q76064.1	RON	Q04912.1	ROPN1A	Q9HAT0.1*	ROR1	Q01973.1
RPA1	Q95602.1	RPL10A	P62906.1	RPL7A	P62424.1	RPS2	P15880.1
RPS6KA5	Q75582.1	RPSA	P08865.1	RQCD1	Q92600.1*	RRAS2	P62070.1
RSL1D1	Q76021.1	RTKN	Q9BST9.1	RUNX1	Q01196.1	RUNX2	Q13950.1
RYK	P34925.1	SAGE1	Q9NXZ1.1*	SART2	Q9UL01.1	SART3	Q15020.1
SASH1	Q94885.1	sCLU	P10909.1	SCRN1	Q12765.1	SDCBP	Q00560.1
SDF-1	P48061.1	SDHD	Q14521.1	SEC31A	Q94979.1	SEC63	Q9UGP8.1
Semaphorin 4D	Q92854.1	SEMG1	P04279.1*	SFN	P31947.1	SH2B2	Q14492.1
SH2D1B	Q14796.1	SH3BP1	Q9Y3L3.1	SHB	Q15464.1	SHC3	Q92529.1
SIRT2	Q8IXJ6.1	SIVA1	Q15304.1	SKI	P12755.1	SLBP	A9UHW6.1
SLC22A10	Q63ZE4.1	SLC25A47	Q6Q0C1.1	SLC35A4	Q96G79.1	SLC45A3	Q96JT2.1
SLC4A1AP	Q9BWU0.1	SLCO6A1	Q86UG4.1*	SLITRK6	Q9H5Y7.1	Sm23	P27701.1
SMAD5	Q99717.1	SMAD6	Q43541.1	SMO	Q99835.1	Smt3B	P61956.1
SNRPD1	P62314.1	SOS1	Q07889.1	SOX-2	P48431.1	SOX-6	P35712.1
SOX-11	P35716.1	SPA17	Q15506.1*	SPACA3	Q8IXA5.1*	SPAG1	Q07617.1*
SPAG17	Q6Q759.1*	SPAG4	Q9NPE6.1*	SPAG6	Q75602.1*	SPAG8	Q99932.1*
SPAG9	Q60271.1*	SPANXA1	Q9NS26.1*	SPANXB	Q9NS25.1*	SPANXC	Q9NY87.1*
SPANXD	Q9BXN6.1*	SPANXE	Q8TAD1.1*	SPANXN1	Q5VSR9.1*	SPANXN2	Q5MJ10.1*
SPANXN3	Q5MJ09.1*	SPANXN4	Q5MJ08.1*	SPANXN5	Q5MJ07.1*	SPATA19	Q7Z5L4.1*
SPEF2	Q9C093.1*	SPI1	P17947.1	SPINLW1	Q95925.1*	SPO11	Q9Y5K1.1*
SRC	P12931.1	SSPN	Q14714.1	SSX-1	Q16384.1*	SSX-2	Q16385.1*
SSX-3	Q99909.1*	SSX-4	Q60224.1*	SSX-5	Q60225.1*	SSX-6	Q7RTT6.1*
SSX-7	Q7RTT5.1*	SSX-9	Q7RTT3.1*	ST18	Q60284.1	STAT1	P42224.1
STEAP1	Q9UHE8.1	STK11	Q15831.1	STK25	Q00506.1	STK3	Q13188.1
STN	Q9H668.1	SUPT7L	Q94864.1	Survivin	Q15392.1	SUV39H1	Q43463.1
SYCE1	Q8N0S2.1	SYCP1	Q15431.1	SYCP3	Q8IZU3.1	SYT	Q15532.1

TA-4	Q96R18.1	TACC1	Q75410.1	TAF1B	Q53T94.1	TAF4	Q00268.1
TAF7L	Q5H9L4.1*	TAG-1	Q02246.1*	TAL1	P17542.1	TAL2	Q16559.1
TAPBP	Q15533.1	TATI	P00995.1	TAX1BP3	Q14907.1	TBC1D3	Q81ZP1.1
TBP-1	P17980.1	TCL1A	P56279.1	TCL1B	Q95988.1	TDHP	Q9BT92.1
TDRD1	Q9BXT4.1*	TDRD4	Q9BXT8.1*	TDRD6	Q60522.1*	TEKT5	Q96M29.1*
TEX101	Q9BY14.1*	TEX14	Q81WB6.1*	TEX15	Q9BXT5.1*	TEX38	Q6PEX7.1*
TF	P02787.1	TFDP3	Q5H910.1*	TFE3	P19532.1	TGFBR1	P36897.1
TGFBR2	P37173.1	THEG	Q9P2T0.1*	TIE2	Q02763.1	TIPRL	Q75663.1
TLR2	Q60603.1	TMEFF1	Q81YR6.1*	TMEFF2	Q9UIK5.1*	TMEM108	Q6UXF1.1*
TMEM127	Q75204.1	TMPRSS12	Q86WS5.1*	TNC	P24821.1	TNFRSF17	Q02223.1
TNFSF15	Q95150.1	TNK2	Q07912.1	TOMM34	Q15785.1	TOP2A	P11388.1
TOP2B	Q02880.1	TOR3A	Q9H497.1	TP73	Q15350.1	TPA1	8N543.1
TPGS2	Q68CL5.1	TPI1	P60174.1	TPL2	P41279.1	TPM4	P67936.1
TPO	P40225.1	TPPP2	P59282.1*	TPR	P12270.1	TPTE	P56180.1*
TRAF5	Q00463.1	TRAG-3	Q9Y5P2.1*	TRGC2	Q03986.1	TRIM24	Q15164.1
TRIM37	Q94972.1	TRIM68	Q6AZZ1.1	TRPM8	Q7Z2W7.1	TSGA10	Q9BZW7.1*
TSP50	Q9UI38.1*	TSPAN6	Q43657.1	TSPY1	Q01534.1*	TSPY2	A6NKD2.1*
TSPY3	Q6B019.1*	TSPYL1	Q9H0U9.1	TSSK6	Q9BXA6.1*	TTC23	Q5W5X9.1
TTK	P33981.1*	TULP2	Q00295.1*	TUSC2	Q75896.1	TWEAK	Q43508.1
TXNIP	Q9H3M7.1	TYMS	P04818.1	TYR	P14679.1	U2 snRNP	B P08579.1
U2AF1	Q01081.1	UBD	Q15205.1	UBE2A	P49459.1	UBE2C	Q00762.1
UBE2V1	Q13404.1	UBE4B	Q95155.1	UBR5	Q95071.1	UBXD5	Q5T124.1
UFL1	Q94874.1	URI1	Q94763.1	URLC10	Q17RY6.1	UROCC	Q96N76.1
USP2	Q75604.1	USP4	Q13107.1	VAV1	P15498.1	VCX3A	Q9NNX9.1
VEGFR1	P17948.1	VEGFR2	P35968.1	VHL	P40337.1	VIM	P08670.1
VWA5A	Q00534.1	WHSC2	Q9H3P2.1	WISP1	Q95388.1	WNK2	Q9Y3S1.1
WNT10B	Q00744.1	WNT3	P56703.1	WNT-5a	P41221.1	WT1	P19544.1
WWP1	Q9H0M0.1	XAGE-1	Q9HD64.1*	XAGE-2	Q96GT9.1*	XAGE-3	Q8WTP9.1*
XAGE-4	Q8WWM0.1	XAGE-5	Q8WWM1.1*	XBP1	P17861.1	XPO1	Q14980.1
XRCC3	Q43542.1	YB-1	P67809.1	YEATS4	Q95619.1	YES1	P07947.1
YKL-40	P36222.1	ZBTB7A	Q95365.1	ZBTB7C	A1YPR0.1	ZEB1	P37275.1
ZFYVE19	Q96K21.1	ZNF165	P49910.1*	ZNF185	Q15231.1	ZNF217	Q75362.1
ZNF320	A2RRD8.1	ZNF395	Q9H8N7.1	ZNF645	Q8N7E2.1*	ZUBR1	Q5T4S7.1
ZW10	Q43264.1	ZWINT	Q95229.1				

CTAs=жирный и *.

Таблица 3

Список номеров доступа для вирусных антигенов из IEDB

	Q76R62.1	P03182.1	P09258.1	P09310.1	P03227.1	P89466.1	P04601.1
P13285.1	P09991.1	P03468.1	A2T3Q0.1	P0C6X7.1	P12978.1	P89448.1	P09257.1
P50641.1	P14075.1	20178567.1	Q01023.1	P03188.1	P04585.1	P0C767.1	P12977.1
P89467.1	Q9W850.1	Q00683.1	P04591.1	P03211.1	9628706.1	P03460.1	P08666.1
P03485.1	Q04360.1	Q913Y7.1	P89449.1	Q81871.1	P03452.1	P17763.1	P89430.1
P03410.1	P04012.1	P27958.1	Q6WB99.1	P25212.1	Q9PZT1.1	P68593.1	P03203.1
P29996.1	9629374.1	P59633.1	Q42053.1	P0C6L3.1	P59635.1	Q9YZN9.1	Q6WB95.1
P10233.1	P89475.1	Q6WB98.1	Q6SW67.1	Q7TFA0.1	P0CCK17.1	P59594.1	1980491.1
P14079.1	P15423.1	1891762.1	P09259.1	P09269.1	Q77Q38.1	Q786F2.1	Q6SW99.1
P24771.1	F5HB98.1	9629370.1	P68336.1	P03300.1	1980486.1	Q69027.1	P28284.1
P13290.1	9626585.1	P06923.1	P14076.1	P03346.1	Q42062.1	P07566.1	P03204.1
Q69091.1	P09255.1	P03206.1	Q36634.1	P10205.1	F5HCM1.1	P0CCK16.1	Q6WB97.1
Q85601.1	P89468.1	Q69467.1	P03218.1	Q786F3.1	P59637.1	1891763.1	Q6WB94.1
P03231.1	Q9IK92.1	Q6WBA1.1	P03466.1	P14335.1	P26670.1	Q9PZT0.1	1985356.1
Q2HR63.1	P59634.1	Q6SW59.1	P03277.1	P59595.1	Q69028.1	P03383.1	P03261.1
P03200.1	P04578.1	P06484.1	F5HC97.1	S5TC82.1	P18095.1	Q96895.1	P18094.1
9629372.1	P050791.1	P03230.1	P13845.1	9629712.1	P03209.1	P03129.1	Q76R61.1
P03228.1	P0C206.1	Q9WMB5.1	P03226.1	Q9QR69.1	Q36633.1	Q42049.1	P03496.1
P03428.1	P03431.1	P0C001.1	P03433.1	P03508.1	1980456.1	P0C739.1	P69726.1
P69723.1	1980490.1	532129755.1	P03120.1	P04020.1	P06922.1	P03114.1	P03314.1
P06790.1	P06788.1	P06927.1	P03101.1	P03107.1	P06794.1	530787712.1	P04013.1
Q80872.1	P04014.1	P03126.1	P36811.1	P06463.1	P26554.1	P04016.1	P14078.1
P03191.1	1980471.1	P06821.1	P0C797.1	F5HF49.1	P0C045.1	P04296.1	P04485.1
P10230.1	P10221.1	P06487.1	P10215.1	P04293.1	P10211.1	P10209.1	P10225.1
P10224.1	P10238.1	P10185.1	P08392.1	P10231.1	P06492.1	P04290.1	P08393.1
P08543.1	P10210.1	P08617.1	F5HB53.1	P04019.1	P04015.1	P89442.1	P89452.1
P89462.1	P59632.1	Q36635.1	P07210.1	Q83884.1	Q8JUX5.1	P03089.1	Q66479.1
P03185.1	P0CAP6.1	P04618.1	56160929.1	1980519.1	P08669.1	P14348.1	P03212.1
P03179.1	45617- other.1	1511872.1	302317869.1	P69899.1	P09247.1	Q05127.1	P18272.1
Q9YMG2.1	Q05128.1	302371215.1	302371218.1	Q5XX08.1	302371214.1	P14336.1	138948- other.1
P08292.1	1803956.1	P35253.1	1891726.1	P09308.1	P03189.1	667489389.1	P09272.1
34365530.1	Q05320.1	P59596.1	P32886.1	55097.1	P03316.1	P03276.1	Q81870.1
Q81862.1	64320.1	1933190.1					

Список номеров доступа для бактериальных антигенов из IEDB

P9WQF5.1	B8ZUD1.1	P09621.1	P9WPE5.1	Q2GT62.1	P0A5B8.1	O50443.1	Q5NEZ3.1
P9WH91.1	P9WHE3.1	P9WNK7.1	A0A0F3MKF3.1	A1JIP3.1	B2RKS6.1	P0A1D3.1	P0A6F5.1
P0C0Z7.1	P0C923.1	P61439.1	Q9Z708.1	P0A521.1	P9WPE7.1	Q79FJ2.1	B8ZR84.1
I6Y3P5.1	Q2FYP2.1	P9WGA1.1	P96890.1	O06625.1	I6X654.1	Q8YTE1.1	P9WQ81.1
I6XWA1.1	P11311.1	O53900.1	P9WIR7.1	P9WQB1.1	B8ZUC6.1	O06802.1	P9WMK1.1
P9WG37.1	Q2FWC4.1	Q2GGE3.1	O33347.1	P9WJ09.1	P9WJ11.1	P9WF23.1	O69703.1
I6X4K0.1	B2RM93.1	P71888.1	P9WFW3.1	P9WPU1.1	P9WPU7.1	P9WPU3.1	P9WPU5.1
O50391.1	P9WID7.1	P9WPC3.1	P96901.1	O84848.1	Q2FUX4.1	A0A0M1YNY3.1	P49944.1
P9WPQ9.1	Q45010.1	Q2FZK7.1	P9WMN3.1	P9WPF1.1	Q45013.1	O53666.1	Q5NEH1.1
P9WHR5.1	P9WIE5.1	Q5NEQ3.1	P9WNF3.1	F2QBN0.1	B8ZTB7.1	P0C922.1	P9WJ9.1
Q5NGW2.1	P01556.1	Q8DMZ4.1	P33768.1	Q2FUY2.1	Q5NG56.1	X8CE55.1	Q5NGE4.1
P94973.1	O06827.1	P96872.1	I6X9Y7.1	I6XFZ8.1	O50442.1	O53697.1	O53978.1
P95137.1	P95144.1	O53519.1	Q79FZ8.1	P9WJF5.1	P71629.1	P9WJ3.1	P9WFB7.1
Q7D9T1.1	P9WHS1.1	O06393.1	P9WPF9.1	P9WPN5.1	P9WNX3.1	O53380.1	I6YAU3.1
P0A4V2.1	P9WQP3.1	P0C2T2.1	P9WQP1.1	P9WQN9.1	O53311.1	P9WIS7.1	O06159.1
I2GU79.1	Q2G2Q0.1	P9WNV1.1	P9WNV5.1	Q8YF98.1	Q59191.1	P9WGY7.1	P9WGY9.1
Q2G2W1.1	P9WGH1.1	P9WNG9.1	P9WNG7.1	O84591.1	Q9Z7A6.1	P9WGR1.1	P96404.1
I6YGS0.1	Q6MX18.1	P9WNK5.1	O53692.1	P9WNK3.1	P9WNK1.1	P9WNJ9.1	P9WNJ7.1
P9WNJ5.1	P9WNJ3.1	P9WNJ1.1	P9WNI9.1	P96903.1	P9WNB1.1	P9WJE1.1	P9WJD9.1
P9WJD7.1	P9WJD3.1	P9WJC5.1	P9WJC3.1	P9WJC1.1	P9WNQ3.1	P9WJE5.1	P9WJC7.1
O84646.1	I6YDV4.1	P11439.1	Q5NFJ1.1	P9WNE5.1	P14738.1	P11089.1	H7C7G3.1
L7N6B9.1	I6XFI7.1	O05578.1	P96218.1	P9WN39.1	P9WN59.1	Q8YB13.1	P9WN83.1
P9WJA9.1	P9WMA9.1	Q5NH51.1	O53673.1	P9WIP9.1	P0CE15.1	P72041.1	Q5NEM8.1
Q5NI16.1	P9WJA3.1	P0A4Q1.1	P9WIP1.1	P9WIN9.1	P9WNF5.1	O50846.1	Q59947.1
H7C7N8.1	Q5NEC6.1	O84606.1	P9WQJ9.1	P9WQJ7.1	P9WQ71.1	O53611.1	P9WKL1.1
P9WKJ7.1	D5V9Y8.1	P0CC04.1	P23700.1	P9WJN5.1	Q5NHJ0.1	Q5NEY9.1	P15917.1
Q2G155.1	O34094.1	Q8F8E1.1	O69661.1	H6MMU4.1	P9WK61.1	P9WK55.1	Q8YGS9.1
O50811.1	P9WQ59.1	P9WIN7.1	P9WIR1.1	O50430.1	D5VCH6.1	Q5NHI7.1	P9WPU9.1
I6XFY8.1	B2RH54.1	Q46409.1	P30690.1	A0A0J5IWN3.1	A0PSI5.1	A4TAC4.1	B1MB69.1
B2HSY2.1	B8ZSN3.1	E4WHS0.1	P9WK17.1	V5XE39.1	I6X7G8.1	I6Y461.1	I6YGB1.1
I6YCN9.1	Q79FY7.1	I6X5Z8.1	I6Y479.1	I6YA32.1	O05461.1	Q2G1E2.1	P9WK19.1
I6YAW3.1	Q5NGG4.1	O51624.1	P9WJW5.1	Q50584.1	B2RHG1.1	Q5NLF7.1	P9WQN7.1
P9WHH3.1	O84639.1	Q5NF24.1	P9WJH1.1	P9WJH5.1	O53203.1	P55969.1	O50418.1
Q5NGE0.1	H7C7K8.1	O54584.1	G1UB30.1	Q5NH85.1	G1UB25.1	P0A3N8.1	E1X6Y5.1
Q5NEP7.1	Q8YHH0.1	P38006.1	P43838.1	P43839.1	P0CL67.1	P0CL66.1	O5SLZ0.1
Q07337.1	G5TXI6.1	O07721.1	O53254.1	P75330.1	I6Y936.1	L7N649.1	L7N656.1
L7N693.1	Q79FK4.1	Q79FR3.1	Q79FR5.1	Q79G04.1	Q79FS8.1	Q6MXX1.1	Q79FV6.1
Q79FS5.1	Q79FP7.1	Q79FP3.1	Q79FP2.1	Q79FK9.1	Q79FE6.1	I6XEFE.1	Q79FD4.1
Q6MX26.1	Q6MX50.1	L7N680.1	O53695.1	I6X8R2.1	O53246.1	I6Y0L1.1	Q2G282.1
P14283.1	P04977.1	P9WXX7.1	P9WFR1.1	P9WN09.1	O86345.1	P9WGU1.1	P9WGT9.1
P9WGT7.1	P9WPF7.1	P9WIB3.1	P9WMM9.1	P9WHM5.1	P9WQE9.1	Q8DQ08.1	Q8DQ07.1
I6Y231.1	P9WHV9.1	O05877.1	O07236.1	O86370.1	O06404.1	O06410.1	B8ZRL2.1
O06807.1	O33269.1	Q79FA9.1	Q79FK6.1	Q8VKN2.1	L7N675.1	Q79FK5.1	L0T7Y7.1
Q79FI9.1	Q79FE1.1	Q6MXX9.1	O84616.1	O84647.1	P9WQ27.1	O84288.1	I6X9S5.1
P9WJW3.1	P9WPS9.1	P95149.1	O53632.1	I6Y293.1	L0T243.1	P9WP43.1	P9WKC9.1
P96402.1	P71810.1	O06417.1	P96365.1	L0T5B2.1	P96264.1	P9WJK5.1	P9WJQ9.1
O84419.1	O84818.1	Q8YG32.1	O06608.1	O07175.1	P9WGA3.1	O53323.1	P96354.1
P9WIM9.1	B8ZRT2.1	P9WK93.1	P13423.1	O84583.1	P9WG63.1	P9WIM1.1	P9WKJ3.1
P9WNZ7.1	P9WK31.1	Q50701.1	P9WID3.1	Q8YV41.1	P9WPL3.1	P9WNI3.1	P9WNI7.1
P9WNI5.1	P9WQ49.1	P9WGM1.1	Q2GGR3.1	P9WK71.1	O33192.1	P9WND5.1	P9WFL9.1
P9WMB7.1	P9WJ79.1	P9WND7.1	Q63RA7.1	Q63ID0.1	I6YET7.1	Q9S010.1	P9WCC9.1
Q50700.1	Q5NFR6.1	P9WPK3.1	P9WHI1.1	P9WHV3.1	Q5NIA7.1	P9WG27.1	P9WF73.1
P9WGA1.1	P9WIB9.1	P9WGL3.1	O51381.1	P9WIB3.1	P9WIT79.1	P9WFT7.1	Q8YGS6.1
P05788.1	P17835.1	P9WIK9.1	Q5NHP7.1	P9WJU5.1	P9WGE7.1	Q2G2B2.1	P04958.1
P9WG67.1	P9WKE1.1	O07226.1	P9WJ13.1	P9WHF3.1	P9WF43.1	Q7D7L0.1	P9WME9.1
P9WGN1.1	P9WKJ9.1	P60230.1	P9WKK7.1	O53699.1	P9WHT7.1	P9WJS5.1	Q5NII0.1
Q8YDZ3.1	Q9RPX7.1	P9WN67.1	O05576.1	Q5NHL4.1	P9WN15.1	P9WMD5.1	P9WMF5.1
P9WG85.1	P9WJW7.1	P9WHI1.1	P9WIG1.1	P9WIG3.1	P9WIF5.1	P9WIF1.1	P9WIE7.1
P9WHW9.1	P9WI41.1	P9WI39.1	P9WI37.1	P9WI25.1	Q11031.1	P9WI47.1	P9WI23.1
P9WI19.1	P9WI11.1	P9WI45.1	P9WI07.1	P9WIO5.1	Q79FH3.1	P9WI43.1	P9WHZ7.1
P9WHZ5.1	P9WHZ3.1	P9WHY9.1	P9WHY7.1	P9WHY5.1	Q6MX07.1	P9WHY3.1	Q6MWY2.1
Q50703.1	P9WHX3.1	P96221.1	Q7D589.1	P9WMA3.1	P9WKW1.1	P9WKS9.1	P9WM29.1
P9WGC1.1	P9WLZ5.1	P9WLZ3.1	P9WLX1.1	P9WLV9.1	P9WLS7.1	P9WLQ1.1	P9WLJ1.1
P9WLH9.1	P9WLF3.1	P9WLR7.1	P9WLR7.1	P9WL85.1	P9WL83.1	P9WL67.1	P9WL63.1
P9WL51.1	P9WL47.1	P9WNH3.1	P9WGL7.1	P9WQM5.1	P9WPD9.1	A0A098A1N7.1	A0A098A2B0.1
A2RCM0.1	A5LVF6.1	A5MKZ9.1	B8ZQI8.1	B8ZQM3.1	B8ZQT5.1	B8ZR82.1	B8ZRH1.1
B8ZS71.1	B8ZS85.1	B8ZS86.1	B8ZSJ5.1	B8ZSL3.1	B8ZSL7.1	B8ZSM6.1	B8ZT30.1
B8ZTD0.1	B8ZTS2.1	B8ZTV5.1	B8ZU53.1	B8ZUA4.1	B8ZUE5.1	B8ZUF0.1	B8ZUT6.1
B8ZUX6.1	C0R9U8.1	C6DPT8.1	C6DQ35.1	E1XJN6.1	G8W6L3.1	G8W6L7.1	G8W6U7.1
H6MNY3.1	H6MQD5.1	H8HRN0.1	H8HW90.1	H8L8K3.1	I6TQ53.1	I6TX52.1	P0C5B9.1
Q1BYS7.1	R4MDK6.1	S5F815.1	W6GWM1.1	P9WFC9.1	P9WFJ9.1	P14916.1	P69996.1
P9WFC5.1	Q8VKQ6.1	P9WHS3.1	A5MKI6.1				

Список номеров доступа для грибковых антигенов из IEDB и UNIPROT

Q5ANA3.1	Q5A3P6.1	Q59VM7.1	Q5A1A9.1	Q5APF0.1	Q8J0P4.1	Q4WHG0.1	Q4WQ87.1
Q59X67.1	Q59Z17.1	Q59Z13.1	Q5AA33.1	B8N4Q9.1	Q4WAW6.1	Q4WAJ6.1	Q4X1V0.1
A0A1D8PQ86.1	Q59ZB1.1	Q873N2.1	Q59L72.1	B8N1F0.1	P46075.1	Q4WCL1.1	Q4WRP2.1
Q59L12.1	Q59LC9.1	P48989.1	Q5AFC2.1	B8N4O6.1	Q4WGL5.1	Q9HEQ8.1	Q4WVI6.1
P46593.1	P82611.1	Q5ADV5.1	Q59SG9.1	P41750.1	O00092.1	Q4WEN1.1	Q4WCV3.1
P0DJ06.1	Q94038.1	Q59WD3.1	Q59RQ0.1	B8NM71.1	Q4WLW8.1	Q4WI37.1	Q4WNI1.1
P29717.1	P46589.1	Q59W04.1	Q59RK9.1	B8MYS6.1	Q8X176.1	Q4WZS1.1	Q4WQH4.1
Q90W14.1	Q5AF56.1	Q59VN0.1	P31353.1	B8NQ9.1	Q96UX3.1	Q4WDA4.1	Q4WDE1.1
Q92207.1	P83773.1	Q59WB9.1	Q5ACM4.1	B8N8R3.1	Q4WPF5.1	Q4WLS7.1	Q4WJT7.1
Q5A8T7.1	Q59YU1.1	Q59P53.1	Q5ACT8.1	B8N417.1	Q92450.1	Q4WWM6.1	Q4WLG1.1
Q5A8T4.1	Q59YV2.1	Q5A432.1	Q5AB93.1	B8N8R0.1	Q4WAW9.1	Q4WP81.1	Q4WQR6.1
P43076.1	Q5ABE5.1	Q5AK64.1	Q5ALL8.1	B8NM74.1	A4GYZ0.1	Q6MYT0.1	Q4WZS2.1
Q5AP53.1	Q59LF2.1	A0A1D8PNZ7.1	Q5A4X8.1	B8N106.1	Q4WAW3.1	Q4WTL0.1	Q4WXP0.1
Q5AL52.1	Q8N3N3.1	Q59Q30.1	Q5AD34.1	B8NH4.1	Q70J59.1	Q4WXV2.1	Q4WU59.1
P43079.1	Q5ALN1.1	A0A1D8PN12.1	Q59V02.1	B8NJG8.1	Q4X1A4.1	Q4X0Z3.1	Q4WUG4.1
Q5AD07.1	Q59S72.1	Q5AK24.1	Q5AHC0.1	B8NM66.1	E9R876.1	Q4WIK9.1	Q4WIK9.1
Q5A0E5.1	Q59K86.1	Q5AFT2.1	Q59Y11.1	B8MYL0.1	M4VQY9.1	Q4WN21.1	Q4WYP0.1
Q5AKU6.1	Q5AGD1.1	Q5AOW6.1	Q59QA5.1	B8NM62.1	Q4WPF5.1	Q4X1N0.1	Q4X0B5.1
Q59RL7.1	P79023.1	P0CB63.1	Q5AMJ5.1	B8NGT5.1	Q4WZ64.1	Q4WQV2.1	Q4WYK9.1
G1UB61.1	Q59LP6.1	Q59U11.1	Q5AMF7.1	B8NM64.1	Q4WAZ0.1	Q4WZP2.1	Q4WY33.1
Q5ABC6.1	Q5AP87.1	P83775.1	Q5ABW2.1	B8NV37.1	Q4WR16.1	Q4WVK2.1	Q4X1F8.1
A0A1D8PQB9.1	P22274.1	Q5APF2.1	Q5APJ9.1	B8N151.1	Q4WLB9.1	Q4WAU0.1	Q4WA45.1
P87020.1	Q5AC48.1	Q59VP2.1	Q5AM72.1	B8NEJ3.1	Q4WQ0.1	A4DAB4.1	Q4WKD7.1
P0CY27.1	Q5AP59.1	Q5AEE1.1	Q5ACU3.1	B8N8M2.1	Q4WEP7.1	Q4WXJ0.1	Q4WCH5.1
Q59X2.1	Q59MV1.1	Q5AMR5.1	Q5A1V3.1	B8MYV0.1	E9R9Y3.1	Q4WP38.1	Q4WY3.1
Q59U10.1	Q5AL27.1	Q59SU5.1	Q59RF7.1	B8N7I7.1	P41748.1	Q4X1D7.1	Q4WPL7.1
Q59RW5.1	Q5AJD2.1	Q59VP1.1	Q5ACN3.1	B8NJG3.1	Q4WYQ3.1	Q4W9Z9.1	Q4X136.1
Q59MQ0.1	P0CU38.1	Q5ADQ0.1	Q5AHE8.1	B8N8R1.1	P87184.1	Q4WE62.1	Q4WZ44.1
Q5ABU7.1	Q59QC5.1	Q5AK59.1	Q5AHA4.1	B8N3H2.1	Q4WBS1.1	Q4WZL3.1	Q4WTC7.1
Q9Y7F0.1	Q5A5N6.1	Q59RH5.1	Q5AEG7.1	B8NQ51.1	Q70DX9.1	Q4WB37.1	Q4WMK2.1
Q5AC08.1	Q59Q79.1	Q5ACW8.1	Q59V01.1	B8NM63.1	Q4WG16.1	Q4W9Z4.1	Q4WNC9.1
P30575.1	Q5AH38.1	Q5AGM0.1	Q5AK97.1	B8NM73.1	Q96X30.1	Q4WDD0.1	Q4WY67.1
Q5AAG6.1	Q5AMN3.1	Q59VN2.1	Q5A1B2.1	B8NYX0.1	Q4WV19.1	Q4WKB9.1	Q4WU12.1
Q74189.1	Q5A1Z5.1	Q94069.1	Q5AJK6.1	B8N3P7.1	Q4WAZ6.1	Q4WU07.1	Q4WA61.1
Q59W62.1	Q5A6K2.1	P0CY20.1	Q59L96.1	B8NHJ1.1	Q4W944.1	Q4WBL6.1	Q4WA58.1
P0CY34.1	Q59L25.1	Q59XQ1.1	Q59MD0.1	B8MXJ7.1	Q4WTV7.1	Q4WX13.1	Q4WA60.1
Q5A1D3.1	Q5A922.1	Q94048.1	Q5AG46.1	B8N3B0.1	Q4WJ9.1	Q4WV71.1	Q4WX36.1
Q5AJU7.1	Q5AFG1.1	Q5ADX2.1	Q59VW6.1	B8NPS7.1	Q4WZ65.1	Q4X0C2.1	Q4WA62.1
Q5A4H5.1	Q5ALR8.1	P46586.1	Q5A8T6.1	B8N7Z8.1	A0A067Z9B6.1	Q4WRU4.1	Q4WAS9.1
Q59Y31.1	Q5AET2.1	P83776.1	Q9UW24.1	B8NSV5.1	Q66WM4.1	Q4WGS4.1	Q4WXQ7.1
P0CY29.1	Q5AI71.1	Q5A895.1	Q59Q38.1	B8MZA3.1	Q6T267.1	Q4WP13.1	Q4WVA0.1
Q5ANJ4.1	Q5ABA6.1	Q59PP0.1	Q5ADL0.1	B8NLY9.1	Q4WLW5.1	Q4WHG5.1	Q4WDN4.1
Q59NH8.1	Q5ABX0.1	Q5AHH4.1	Q5AH11.1	B8NR69.1	Q4WMJ0.1	Q4WPF7.1	Q4WK03.1
P0CY33.1	Q5A4N0.1	Q96UX5.1	Q59W55.1	B8MZ41.1	Q4WQU0.1	Q4WH83.1	Q4WCG2.1
Q00310.1	Q59TN9.1	P87206.1	Q5AC37.1	B8N7S7.1	Q4WMJ8.1	Q4WXW1.1	Q4WX99.1
Q5A0W9.1	Q5A5S7.1	Q5A029.1	Q5A7Q3.1	B8NR71.1	Q4WVN8.1	Q8NJM2.1	Q4WV10.1
Q5A4M8.1	Q59UG3.1	Q5A1E0.1	Q59PV6.1	A0A0D9MRV9.1	Q4WZ63.1	Q4WRD3.1	Q4WIS6.1
Q5AJC0.1	P0C075.1	Q59XL0.1	P0CH96.1	P55790.1	Q4WVN4.1	Q4WPUS.1	Q4WP65.1
Q59SU1.1	Q59R09.1	Q5A6U1.1	P83782.1	B8NM72.1	Q4WAY8.1	Q4WN99.1	Q4WU1.1
Q5AG71.1	Q9B8D4.1	Q5A8T8.1	Q5A660.1	B8MW78.1	Q4WY07.1	P0C959.1	Q4WKN3.1
Q5AMT2.1	Q9B8D3.1	Q59PR9.1	Q59YT1.1	Q9P900.1	Q4WZ66.1	Q4X0S7.1	Q4WGS8.1
Q59KY8.1	Q9B8D5.1	Q74261.1	P53709.1	B8NDE2.1	Q4WQZ5.1	Q4WPW2.1	Q4WXX9.1
Q59LY1.1	Q59LR2.1	Q96VB9.1	Q5ACX1.1	B8NFJ4.1	O42630.1	Q4X1U0.1	Q4WC37.1
Q59UT4.1	Q5AED9.1	Q5AQ47.1	Q5ADP9.1	B8NTV9.1	P0C7S9.1	Q4WPS7.1	Q4X1Y0.1
Q5ABC5.1	Q5A4W8.1	Q5A985.1	Q92210.1	B8NG16.1	Q4WT46.1	Q4WP9.1	Q4WZL8.1
Q59MV9.1	Q5ANH2.1	Q59ZW2.1	Q59MA3.1	B8NX60.1	Q4WQY4.1	Q4WDR5.1	Q4WR80.1
Q59MD2.1	Q5A649.1	P83784.1	Q5AFK3.1	B8NM75.1	Q4WAY3.1	Q4WI71.1	Q4WY53.1
Q5A8N2.1	Q5AI22.1	Q59P11.1	Q59S63.1	B8MZZ6.1	Q4WT66.1	Q4WY57.1	Q4WL88.1
P40953.1	Q5A950.1	Q5ADN8.1	Q5A0Y2.1	B8NM67.1	Q6MY57.1	Q4WY08.1	Q4WYV9.1
Q5APR8.1	Q5ANC9.1	Q5A849.1	Q5ALW7.1	B8NRX2.1	P0C954.1	Q4WND3.1	Q4WC29.1
P10613.1	Q59UH7.1	Q5A7R7.1	Q59WS2.1	B8NXJ2.1	Q4W946.1	Q4X1D2.1	Q4WVK8.1
Q5A5Q6.1	Q5ALX8.1	Q59XB0.1	Q59S42.1	B8NMD3.1	Q4WMJ5.1	Q6MY91.1	Q4WYA5.1
Q5A4F3.1	Q5AI37.1	Q59P66.1	Q5A961.1	B8NBI2.1	Q70GH4.1	Q4WRV2.1	Q4WCM6.1
P43094.1	Q5ABV4.1	Q59SR6.1	Q59ST6.1	B8NPA4.1	Q4WUL6.1	Q4WRX4.1	Q4WKB2.1
Q9P940.1	Q5AKU4.1	Q9P975.1	Q59N74.1	B8N803.1	P61832.1	Q4RP03.1	Q4WNG7.1
Q5AJY5.1	Q59VY1.1	Q94083.1	Q5A6P6.1	B8NPT0.1	Q4WG11.1	Q4WTA6.1	Q4WRE8.1
P39827.1	Q59Z51.1	Q5A1A4.1	Q59XM0.1	B8MXP5.1	Q4WYU4.1	Q4WZJ0.1	Q9P8P4.1
Q59WF4.1	Q59LV8.1	Q59YF4.1	Q5A4N5.1	B8NTB8.1	Q4WYR6.1	Q4W9S8.1	Q4WJS4.1
P83774.1	Q59X11.1	Q59XW9.1	Q5A6M2.1	B8N9H4.1	Q4WNE1.1	Q4X054.1	Q4WHW1.1
Q59Q46.1	Q5ABQ7.1	Q59WU8.1	Q5A5M7.1	B8NNK9.1	Q4WQZ6.1	Q4X1T3.1	Q4WYG7.1
Q59X23.1	Q59PZ3.1	Q5AAR0.1	Q5A6N8.1	B8NT03.1	Q4WWC6.1	Q4W9V1.1	Q4WJH4.1
P46614.1	O13332.1	Q5AQ62.1	Q9UVJ4.1	B8NM76.1	Q6Q487.1	Q4WDF1.1	Q4WJM6.1
Q5AQ33.1	Q5AHD6.1	Q59R35.1	Q59V88.1	B8NM79.1	P0C957.1	Q4WNN2.1	Q4WMB6.1
P82610.1	A0A1D8PPG4.1	Q5A847.1	Q59RA0.1	B8NJG9.1	Q4WM08.1	Q4WTH0.1	Q4WMU9.1
Q5AP80.1	Q5ADW3.1	Q5A6A4.1	Q59XU5.1	B8NPL7.1	Q4W9B8.1	Q4WJQ1.1	Q4WIF3.1
P46598.1	Q5AML6.1	Q5A4Q1.1	Q5AH12.1	B8NMR5.1	Q4WWJ1.1	Q4WKL7.1	Q4WEH7.1
Q5A506.1	Q5A846.1	P0CY22.1	Q59ZK3.1	B8NP65.1	E9RCR4.1	Q4WX90.1	Q4WT34.1
Q5A599.1	A0A1D8PPI5.1	P42800.1	Q5AB48.1	B8NS56.1	Q4WM67.1	Q4W6G9.1	Q4WT99.1
Q59NP5.1	P0CT51.1	Q59KI4.1	Q5A3Q0.1	B8NJ86.1	Q4WUN7.1	Q4WM32.1	Q4XON1.1
Q5AHA0.1	Q59MA6.1	Q59JU3.1	Q5A6M0.1	P41747.1	E9QRF2.1	Q4WTI3.1	Q4WSA8.1
Q07730.1	Q5ALW2.1	P83777.1	Q5AL29.1	P41765.1	Q4WK60.1	Q4WHX4.1	Q4WLD1.1
Q5AD05.1	Q5ABU8.1	Q5A310.1	Q59KZ2.1	B8N6V7.1	Q4WZ61.1	Q4WXP9.1	Q4WU5.1
Q5AME2.1	Q5AEC6.1	Q59N80.1	Q42825.1	B8NKE9.1	Q4W945.1	Q4X0X6.1	O13410.1
P41797.1	Q5A4X0.1	Q5A777.1	Q59931.1	B8NGU6.1	Q4WMA6.1	Q4W8Z9.1	Q4WGA0.1
P0CY24.1	Q59LX9.1	Q59ZV4.1	Q5AM44.1	B8NBP9.1	Q4WNS8.1	Q4WRE4.1	Q4WLD5.1
Q5ACZ2.1	Q59PE7.1	Q59XA7.1	Q59RP7.1	B8N8R2.1	Q4WDE9.1	Q4WDH3.1	Q4WLD4.1
Q5ABE2.1	Q5ACL9.1	Q59L13.1	Q5AK94.1	B8NR14.1	Q4WUR1.1	Q4X1N4.1	Q4WLD2.1

Q59M56.1	Q5ABT8.1	Q5AG97.1	Q5AKB1.1	B8NQQ7.1	Q4WQ08.1	Q4WMP0.1	Q4WLC9.1
Q5AK51.1	Q5AMH3.1	Q5AB15.1	Q59VM4.1	B8NJH0.1	Q4WF61.1	A4D9B6.1	Q4WQ54.1
Q59UT5.1	Q5AEF0.1	Q59S66.1	Q5A246.1	B8NKB9.1	Q7LKT3.1	Q4WD45.1	Q4WAZ8.1
Q5AAF4.1	Q5AJC1.1	Q59KN8.1	Q5AJ92.1	B8NM78.1	Q4WQZ3.1	Q4WM95.1	Q4X161.1
G1UBC2.1	Q59VP0.1	Q5A8X9.1	Q5A2V2.1	B8NTP7.1	Q4WAZ3.1	Q4X0T8.1	Q4WBO0.1
Q5ADT1.1	Q5AGC7.1	Q5AFP8.1	Q5ABP8.1	B8MWJ5.1	Q4WNV0.1	Q4WLV6.1	Q4WQ14.1
Q59923.1	Q5AQ12.1	Q9P8W1.1	Q5AAV3.1	B8N7G5.1	Q4WRZ5.1	Q4W9R2.1	Q4WP12.1
Q5AL03.1	Q59X94.1	Q9P8W0.1	Q59SN0.1	B8NER4.1	Q4WPF2.1	Q4WA8.1	Q4WCR3.1
Q5A2Z7.1	Q5AFX2.1	Q9P4E7.1	Q5ACU6.1	B8NJH3.1	Q8TFZ1.1	Q4WMS0.1	Q4WAQ9.1
Q59VH7.1	Q5AE13.1	Q9P8V9.1	Q9Y7C4.1	B8NDL1.1	Q4WB03.1	Q4WAW5.1	Q6MYX6.1
Q59KZ1.1	Q43101.1	Q5A7Q6.1	Q9HFQ7.1	B8NWX6.1	P40292.1	Q4WAX0.1	Q4WZJ6.1
Q5A960.1	Q59WU0.1	Q5A6N1.1	Q5A3J1.1	B8NC58.1	Q4WPN0.1	Q4WTQ4.1	Q4WP59.1
Q5AFA2.1	Q5A893.1	Q5AT58.1	P40910.1	B8NIM4.1	Q4X1D4.1	Q4WJ80.1	Q4WLC8.1
Q5A5U4.1	P43069.1	Q9P4E5.1	Q5AQ57.1	B8NXT4.1	Q4WBW4.1	Q4WD43.1	Q4WVM1.1
Q5AQ36.1	Q59LN9.1	POCH67.1	Q5ACL4.1	B8NJG5.1	Q4X180.1	Q4WD44.1	Q4WLP9.1
Q9URB4.1	Q5AA40.1	Q5A387.1	Q5A449.1	B8NYD8.1	Q4WQZ4.1	Q4WD46.1	Q4WHD2.1
Q5AL36.1	Q59S45.1	Q59NB8.1	Q59S27.1	B8NYX1.1	Q4WZ69.1	Q4WD48.1	Q4W9T6.1
P86029.1	Q5AM60.1	Q92209.1	Q59VF9.1	B8NX76.1	Q4WFK4.1	Q4WD42.1	Q4WR79.1
Q13289.1	Q5AD67.1	Q5A7M3.1	Q5A785.1	B8NLO0.1	Q4WUE0.1	Q4WAX1.1	Q4WHF8.1
P43063.1	Q59LV5.1	Q59QC4.1	O42817.1	B8NSP6.1	Q4WHP6.1	Q4WY16.1	Q4WV23.1
Q5A651.1	Q5AG86.1	Q59PT4.1	Q5AJ85.1	B8N2I5.1	Q4WWC5.1	Q4WMJ1.1	Q4WYA1.1
Q59YH3.1	Q59ST8.1	Q5AKW3.1	Q59P44.1	B8NP78.1	Q4WTN9.1	Q4WBL2.1	Q6MY48.1
P82612.1	O93803.1	Q9P4E8.1	Q59KC4.1	B8NE46.1	Q4WR17.1	Q4WTQ0.1	Q9OUZ6.1
P53705.1	Q5AFT3.1	Q9P4E6.1	Q59XV0.1	B8NMK3.1	Q4WA15.1	Q4WID9.1	Q4WRH5.1
Q5AMQ6.1	Q5A519.1	Q59MJ2.1	Q5ABV6.1	B8NG97.1	Q4WZ11.1	Q4WPG0.1	Q4WEU2.1
Q9Y7W4.1	O74161.1	Q59LL4.1	Q59UH5.1	B8N316.1	E9RD40.1	Q4WDM5.1	Q8NKF4.1
Q5A688.1	Q59RN6.1	Q59S43.1	Q5A869.1	B8NYW9.1	A4DA85.1	Q4WYV0.1	Q9HGW0.1
P25997.1	Q5A3Z5.1	Q59P87.1	Q5AEF2.1	B8NBJ4.1	P54267.1	Q4WEY4.1	Q4X156.1
Q5AHG6.1	P31225.1	Q5AEN6.1	Q5A0W7.1	B8N7E5.1	P0C958.1	Q4WN24.1	Q4WXZ5.1
Q8TGH6.1	Q59QC6.1	Q59LF9.1	P83783.1	B8NM69.1	Q4WQZ7.1	Q4WQ21.1	Q4X1R1.1
Q5ABD0.1	Q9I589.1	Q5ADX5.1	Q59XP0.1	B8N306.1	Q9Y8D9.1	Q4WNN2.1	Q4WXX4.1
Q5AL16.1	Q5A8W9.1	P83778.1	Q5AP66.1	B8N7Z0.1	Q4WBR2.1	Q4WAH2.1	Q4WJF9.1
Q59RR0.1	Q5APG6.1	Q5AG31.1	Q5AGZ9.1	B8NJB2.1	Q4WL66.1	Q4WT40.1	P41746.1
Q59KM8.1	Q59YD9.1	Q5AHZ7.1	Q5AFE4.1	B8NWE1.1	Q4WVG8.1	Q4WFT3.1	Q4WDF7.1
Q5A220.1	Q5AEN1.1	Q5ACU4.1	Q59PE4.1	B8NIM7.1	Q4WZ68.1	Q4WQM4.1	Q4X0T4.1
Q92206.1	Q8X1E6.1	Q59PD6.1	Q59LF3.1	B8NKA3.1	Q8TGG8.1	Q4XOW8.1	Q4WNNX.1
Q59Z29.1	P56553.1	Q5A940.1	Q9P8E3.1	B8NK45.1	Q4XOA9.1	Q873N1.1	Q4WMT9.1
Q5AK66.1	Q59WI7.1	Q59M70.1	Q59S78.1	B8NBX4.1	Q4WHG1.1	Q4WR23.1	Q4WQM6.1
P46273.1	Q5ALY0.1	Q5A917.1	Q59L89.1	B8NVK8.1	Q4WVE3.1	Q4WEI5.1	Q4WV66.1
Q5AFI4.1	Q5A0A9.1	Q5ANAB.1	P46250.1	B8NTI0.1	Q4X162.1	Q4WE68.1	Q4WKH9.1
Q5ALV2.1	Q5A884.1	Q5A3M6.1	Q5AQ76.1	B8NSW2.1	Q6A3P9.1	Q4WR21.1	Q4WT01.1
Q5A312.1	Q9B8D8.1	Q59MC8.1	Q5AI21.1	B8NA06.1	Q4WQI1.1	Q4WTC4.1	Q873W8.1
Q5A3V6.1	Q59PZ7.1	Q5A3K2.1	Q96W54.1	B8NLL0.1	O43102.1	Q4WVP8.1	Q4WPW8.1
Q59TB2.1	Q9B1P9.1	Q5A644.1	POCU35.1	B8NBB2.1	Q7Z8P9.1	Q4WYF1.1	Q4X1W8.1
Q59KI0.1	Q59MA9.1	Q59ZH9.1	O94150.1	B8NBM3.1	Q4WAY4.1	Q4WJM7.1	Q4WV30.1
Q5APU2.1	Q5ACH7.1	Q71U11.1	Q5ADT9.1	B8NA66.1	Q4X1Q4.1	Q4WHP5.1	Q4WUG9.1
O42766.1	POC8K9.1	Q5AJF1.1	Q5A0L9.1	B8NUL8.1	Q4WJ90.1	Q4WHU1.1	Q4WYF4.1
Q5A446.1	Q59MF9.1	Q59YV0.1	Q5ACV9.1	B8N076.1	Q4X117.1	Q4WT68.1	Q4WK80.1
Q59UY7.1	Q5AI44.1	Q59S85.1	Q5A1D5.1	B8NVB7.1	Q4WBU0.1	Q4U3Y2.1	Q4WGU1.1
Q5A6T5.1	Q5AL10.1	Q59PP6.1	Q5A744.1	B8NBC2.1	Q4X228.1	Q4WSM6.1	Q4WYK1.1
G1UB63.1	Q5AED6.1	Q59X40.1	Q5A455.1	B8NJL4.1	Q6MYX3.1	Q4W9B9.1	Q4WNC1.1
Q59QC7.1	Q5AGE5.1	O94030.1	Q5AAU3.1	B8NR70.1	Q4X084.1	Q4WHB7.1	Q4WQC5.1
P34948.1	Q59LQ5.1	Q5AL63.1	Q9C0L9.1	B8NGP8.1	Q4X251.1	Q4WNA1.1	Q4WJS7.1
P46592.1	POC8L0.1	Q5A0Y8.1	Q5AFV3.1	B8NXS9.1	Q4WHZ9.1	Q4WHH4.1	Q4WHK3.1
Q5A872.1	Q5A301.1	Q5A723.1	Q5A360.1	B8NDZ1.1	Q4WLA7.1	Q4WA21.1	Q4X0M4.1
Q59QW5.1	Q59X26.1	Q5A1A0.1	Q5AI90.1	B8NW70.1	Q4WXH8.1	Q4WCP8.1	Q4WLI5.1
Q59WH0.1	Q5AML2.1	Q5A4G2.1	Q5AD73.1	B8MW97.1	Q4WAS9.1	Q4WVH0.1	Q4WP54.1
Q5A1N6.1	Q59W50.1	Q5A970.1	Q5AD77.1	B8N9M2.1	Q4WZ60.1	Q4WUJ6.1	Q4WNNH.1
Q5AAJ8.1	Q59ZG8.1	Q59Y46.1	P87219.1	B8N195.1	Q4WYC2.1	Q4WWP1.1	Q4WTT2.1
Q5AG40.1	Q59VC6.1	Q5AHC2.1	Q59QH6.1	B8MY55.1	A4D9R3.1	Q4WS57.1	Q4WEL6.1
Q59P39.1	Q59ZY9.1	Q59V93.1	Q59PT6.1	B8NNI2.1	Q4WR20.1	Q4WVD9.1	Q4WT38.1

Q5AJB1.1	Q5AL13.1	Q59SI5.1	Q5A5N5.1	B8NJZ7.1	Q4WA22.1	Q4WK77.1	Q4WTT7.1
Q59UP6.1	Q59NY7.1	Q59RR3.1	Q5ADL4.1	B8NH2.1	Q4WM60.1	Q4WCL2.1	Q4WWS3.1
Q5AMH6.1	Q5AP89.1	Q5APQ8.1	Q5AM84.1	B8NX4.1	Q0H904.1	Q4WN75.1	Q4WVH3.1
Q59SF7.1	Q59XY0.1	P87207.1	Q5AK73.1	B8NGC8.1	P78574.1	Q4WES5.1	Q4WD95.1
Q59VX8.1	Q5ADL9.1	Q59MZ9.1	Q5A4H9.1	B8N970.1	Q4WAR8.1	Q4WVT3.1	Q4WLP1.1
Q59WG7.1	P53698.1	Q59Y41.1	Q5ALX5.1	B8MY73.1	Q4WVK7.1	Q4WVV6.1	Q4WQT6.1
Q5AFN8.1	Q5AJX2.1	Q59S52.1	Q5A748.1	B8N6W5.1	P78746.1	Q4WPP8.1	Q4WCJ7.1
Q59TP1.1	Q5APS5.1	Q59U73.1	Q5ALU2.1	B8N3L3.1	Q4WPF8.1	Q4WAY7.1	Q4WTT8.1
Q5AF39.1	Q59PG6.1	Q9Y872.1	Q5A2B9.1	B8NPS8.1	Q4WX43.1	Q4WX89.1	Q4WWR2.1
Q5AP97.1	Q59NP1.1	Q5AGA9.1	Q5ALX3.1	B8NTI4.1	Q4WQL4.1	Q4WYT0.1	Q4WWL0.1
Q5A5U9.1	Q59PD3.1	Q59VL7.1	Q5A1M3.1	B8MYS7.1	Q4WBE1.1	Q4WNT9.1	Q4WZT9.1
Q5AF41.1	Q5ACW2.1	Q59KJ7.1	Q5A4H4.1	B8NM70.1	Q4WQT2.1	Q4WVS4.1	Q4X0T7.1
O13318.1	Q5ANB2.1	Q5AP90.1	Q5AA26.1	B8MYS8.1	Q4WBT5.1	A4D9J5.1	Q4WU00.1
Q5AA09.1	Q5AJD0.1	Q5AD72.1	Q5ANL6.1	B8N6M6.1	Q4WQZ2.1	Q4W9B7.1	Q4WRW0.1
Q5A762.1	Q5A4P9.1	Q59S59.1	P87218.1	B8NCU7.1	Q4WD47.1	Q4WNC6.1	Q4W9V0.1
P46587.1	P78599.1	Q5APM7.1	Q59KF3.1	B8N5T6.1	Q4WCZ8.1	Q4WJW8.1	Q4WYJ7.1
Q5A287.1	Q5APC8.1	Q5A2Z1.1	Q59N29.1	B8MVS3.1	Q4WB01.1	Q4WH96.1	Q4WVH5.1
Q59X49.1	Q59LU0.1	Q59TD3.1	Q5A0L7.1	B8NCM8.1	Q4WBK6.1	Q4X0I5.1	Q4WEP0.1
Q5ADM9.1	Q5APT8.1	P84149.1	Q59UG4.1	B8NW36.1	Q4WRQ7.1	Q4WMS9.1	Q4WXD3.1
Q5AH02.1	Q59PR3.1	Q5AT97.1	Q5AHK2.1	B8NJG7.1	Q4WTQ6.1	Q4WAH4.1	Q4WJ02.1
Q5A4X5.1	Q5A2W2.1	Q5A2A2.1	Q5ADP6.1	B8N7Z6.1	Q4WJ21.1	Q4WIT3.1	Q4WPP9.1
Q5A4E3.1	Q5A4E2.1	Q5A044.1	Q5AK62.1	B8NGU1.1	Q4WPPQ8.1	Q4WJA1.1	Q4WNS4.1
Q5A761.1	Q5A309.1	Q59P03.1	Q59YF0.1	B8NC10.1	Q4WR62.1	Q4W9R7.1	Q4WCW2.1
Q9UW23.1	A0A1D8PL26.1	Q59TU0.1	Q5AAJ7.1	B8N4P0.1	Q4WD56.1	Q4WPP2.1	Q4WPM6.1
P53704.1	POCU37.1	Q5APK7.1	Q5A8H7.1	B8NPN0.1	Q4WIN6.1	Q4WNG6.1	Q4WNN3.1
Q59VR1.1	Q5AF95.1	Q59ST1.1	Q59U81.1	B8NQ08.1	Q4U3E8.1	Q4WNT0.1	Q4WST0.1
G1UB67.1	Q59MW2.1	Q5A7N3.1	Q5APB6.1	B8N3N5.1	Q4X195.1	Q4WDG1.1	Q4WNY4.1
P52496.1	Q59S50.1	Q5ANP2.1	Q59WD5.1	Q00049.1	P0C955.1	Q4X0Z7.1	Q4WVFA.1
Q9HEW1.1	Q5AD78.1	Q59933.1	Q5ABA2.1	B8NDP1.1	Q4WRH9.1	Q4WMS3.1	Q4WPP2.1
Q5A6B6.1	Q5AMM4.1	Q3MPQ4.1	Q5A861.1	B8NEM4.1	Q4WVD1.1	Q4WN42.1	Q4WHH6.1
Q5A1W9.1	Q5AAW3.1	Q59MP1.1	Q5AH87.1	Q9P8Z9.1	Q4WID6.1	Q4WJH6.1	Q4WVH5.1
P30418.1	Q59MG1.1	Q59MB6.1	P33181.1	B8MZJ8.1	Q4WFX9.1	Q4WY51.1	Q4WHP3.1
Q59SN6.1	Q5ACK7.1	Q5A216.1	Q59Q43.1	B8NX10.1	Q4WRE4.1	Q4WJ01.1	Q4WRE2.1
Q5A343.1	Q5A218.1	Q9UVL1.1	Q5A860.1	B8NV05.1	Q4WC60.1	Q4WGL2.1	Q4WYX0.1
Q5ABZ2.1	Q59S79.1	Q59YS7.1	Q59ZW9.1	B8NEI6.1	Q4WR18.1	Q4WPA9.1	Q4WRB8.1
Q59MJ1.1	Q5AD49.1	Q5AGA0.1	A0A1D8PT78.1	B8MZI5.1	Q4WQY6.1	Q4WPP6.1	Q4WIT8.1
Q5AJ71.1	Q59NX9.1	Q5A687.1	Q59R24.1	B8NSJ0.1	Q4WXX4.1	Q4WWW9.1	Q4WQL0.1
O74201.1	Q5A119.1	Q59R28.1	Q5AHJ5.1	B8NDR8.1	Q4WI96.1	Q4WRK5.1	Q4WDZ0.1
Q5AK54.1	Q59K07.1	Q5AJS6.1	P0C0X3.1	B8NDQ2.1	Q4WVH4.1	Q4WA38.1	Q4WA70.1
O93852.1	Q5AKA5.1	Q5AD59.1	Q59KL6.1	B8N9M0.1	A4D9R2.1	Q4WHL1.1	Q4WQ82.1
Q5AIR7.1	Q59QC2.1	Q5AG73.1	P43072.1	B8NLN6.1	P0C956.1	Q4X1X0.1	Q4WMX7.1
Q5A8K2.1	Q5AL45.1	Q5AND1.1	Q5AF54.1	B8N9X2.1	Q4WR22.1	Q4WRX2.1	Q4X0V2.1
Q8TGB2.1	P0CY19.1	Q59NG5.1	Q59W44.1	B8NM08.1	Q4WQY8.1	Q4WDH9.1	Q4WI16.1
Q5A477.1	Q5AGC4.1	Q59N20.1	P48990.1	B8NSD4.1	Q4WJJ3.1	Q4WMG1.1	Q4WXA1.1
Q5AP95.1	Q5ALP1.1	Q59WJ5.1	Q59U67.1	B8N122.1	Q4X265.1	Q4WDE0.1	Q4WCV5.1
Q5AF03.1	Q5AK42.1	Q5AA50.1	Q5ANB7.1	B8NCF0.1	Q9UVX3.1	Q4WCX4.1	Q4W9M7.1
Q5AMQ4.1	Q5APG7.1	Q5A319.1	Q5A3Y5.1	B8NKS1.1	Q4WR19.1	Q4X122.1	Q4WQY9.1
Q5ANI6.1	Q59Y20.1	Q5AD27.1	Q59ST2.1	B8N3R8.1	Q4WTF3.1	Q4WZF1.1	Q4WX30.1
P78595.1	Q5ALL3.1	Q5AHI7.1	Q5APA2.1	B8NG55.1	Q4WLY1.1	Q4WMM1.1	Q4WUT7.1
Q874I4.1	Q5AAT0.1	Q5ANE3.1	P12461.1	B8NQ07.1	Q4WMS3.1	Q4WGB7.1	Q4WIQ2.1
Q9UWF6.1	Q59QD6.1	Q59S06.1	Q59TN1.1	B8N513.1	Q4WQ5.1	A4DA73.1	Q4X0Z2.1
Q9UW12.1	Q5AML1.1	P87185.1	Q5A416.1	B8N4F5.1	Q4WPE9.1	Q4WD81.1	Q4WQZ0.1
Q5AAL9.1	Q5ACM9.1	Q5AM50.1	O43133.1	B8NT06.1	Q4WAZ4.1	Q4WHG0.1	Q4WES8.1
Q5AD56.1	Q59Z14.1	Q9B8C8.1	Q59MT8.1	B8NHF2.1	Q4WLN7.1	Q4WAJ6.1	Q4WJR4.1
Q5A7S7.1	Q5AAG1.1	Q9B8C9.1	Q5A302.1	B8MWR8.1	Q4WRB0.1	Q4WCL1.1	Q4WQZ1.1
P28870.1	Q59YL9.1	Q9B8D2.1	Q5AH60.1	B8N4G0.1	Q4WC55.1	Q9HEQ8.1	Q4WQY7.1
Q59NX5.1	Q59PL9.1	Q9B8D1.1	Q5A692.1	B8N9M5.1	Q4WV5.1	Q4WEN1.1	Q4WQY5.1
Q5ABG1.1	Q59QL0.1	Q59M69.1	Q59Q39.1	Q00278.1	Q4WAZ2.1	Q4WI37.1	Q4WXT2.1
Q5AP52.1	Q5A1U8.1	Q59VX9.1	Q59NW5.1	B8NXP1.1	Q92197.1	Q4WZS1.1	Q8J130.1
P0CY31.1	O74198.1	Q59YD8.1	Q5A6Q4.1	B8NYW8.1	Q4WSE8.1	Q4WDA4.1	Q4WJX5.1
P13649.1	Q5A013.1	Q59QH0.1	P43075.1	B8N219.1	Q4WX94.1	Q4WLS7.1	Q4X1T8.1

Q5AG77.1	P87163.1	Q5A8A2.1	Q59Q36.1	B8NQK0.1	Q4WLD0.1	Q4WWM6.1	Q4WVW4.1
Q9UW13.1	Q5AI86.1	Q9B8D7.1	Q92410.1	Q12732.1	Q4WUK5.1	Q4WPF1.1	Q4WTH1.1
P0CU34.1	Q5AM80.1	Q9UW25.1	Q5A1M4.1	Q9HEY7.1	Q8TGG5.1	Q6MYT0.1	Q4WLI9.1
P40954.1	Q5A6Q7.1	Q59XY9.1	Q5ANCB.1	Q6UEG8.1	Q4WTK9.1	Q4WTL0.1	Q4WQJ5.1
Q04802.1	Q5AGV4.1	Q5A2T0.1	Q5A4K7.1	Q42716.1	Q4WVU5.1	Q4WXV2.1	Q4WQJ2.1
P0CY35.1	Q5AJ82.1	Q5AGW8.1	Q5ADL8.1	Q9UW95.1	Q4WLM7.1	Q4X0Z3.1	Q4WKS6.1
Q5AAU5.1	Q5AIA1.1	Q5ADS3.1	Q59RQ2.1	Q9Y8D9.1	Q4W9P4.1	Q4WN25.1	Q4WJS2.1
Q59VQ8.1	Q5A9Z6.1	Q5ACR4.1	Q5APC0.1	A2SZW8.1	Q4WIT0.1	Q4WN21.1	Q4WJT9.1
Q59VF4.1	Q5AGC1.1	P0CU36.1	Q5A931.1	Q2U2U3.1	Q4WQB9.1	Q4X1N0.1	Q4WUV8.1
Q5A0X8.1	Q59ZV5.1	Q5A2Y7.1	Q59VW7.1	Q00258.1	Q4WCK6.1	Q4WQV2.1	Q4WX68.1
Q13426.1	Q59VP7.1	Q5A368.1	Q5AKU5.1	Q12437.1	Q4WMR0.1	Q4WZP2.1	Q4WHN8.1
Q5A0M4.1	Q5A7P3.1	Q9B8D6.1	Q59MN0.1	E9QYF0.1	Q4WYE5.1	Q4WVK2.1	Q4WJU8.1
Q59PF9.1	Q5A6K8.1	Q9B8D0.1	Q59WH7.1	Q4WS76.1	Q4WZ01.1	Q4WUA0.1	Q4WBT4.1
Q5AFP3.1	Q5AD13.1	Q5A2K0.1	Q96WL3.1	Q4WUJ7.1	Q4W930.1	A4DA84.1	Q4WZV6.1
Q5AEK8.1	Q04782.1	Q5A1Q5.1	Q59ZX6.1	P28296.1	Q4WBR0.1	Q4WJK0.1	Q4WUV9.1
Q5AFK0.1	Q5A0J9.1	Q5AEMS.1	Q59MU1.1	E9RAH5.1	Q4WHD1.1	Q4WPF3.1	Q4WL2.1
Q5APD4.1	Q59ZZ6.1	Q5AK25.1	Q5A0J0.1	Q4WW81.1	Q4WTB3.1	Q4X1D7.1	Q4WFS2.1
Q5ADQ9.1	Q5AH25.1	Q5AK10.1	Q59WK2.1	Q50EL0.1	Q4WRV9.1	Q4W9Z9.1	Q4WBM1.1
P83779.1	Q59XM1.1	Q5A115.1	P43073.1	Q4WY82.1	Q4X267.1	Q4WE62.1	Q4WAU7.1
Q5AAH2.1	Q59NN8.1	Q5AEM8.1	P87220.1	Q4WSF6.1	Q4WVZ3.1	Q4WZL3.1	Q4WZS3.1
O74254.1	Q5AP65.1	Q5A4J4.1	Q5ABD9.1	E9RCK4.1	Q4WR24.1	Q4WB37.1	Q4WPU9.1
Q5AL49.1	Q5AFF7.1	Q59YK4.1	P83781.1	Q4WZ8.1	Q4WPM8.1	Q4W9Z4.1	Q4WVZ0.1
P53697.1	Q59VR3.1	Q59WV0.1	Q5ANB1.1	Q4WAW7.1	Q4WE86.1	Q4WDD0.1	Q4WCX9.1
Q5ACL7.1	Q5AFH3.1	Q5AHB1.1	Q5A0E2.1	Q92405.1	A4DA70.1	Q4WKB9.1	Q4WJ38.1
Q5AEM6.1	P83780.1	Q5APK0.1	Q5AMG5.1	Q4WRY5.1	Q4WW45.1	Q4WU07.1	Q4WRC2.1
Q8TG40.1	Q5A4G9.1	Q59PW0.1	Q5A6T8.1	Q7Z7W6.1	Q4WVG2.1	Q4WBL6.1	Q4WWM5.1
Q59X38.1	Q59NQ9.1	Q74711.1	Q59WG5.1	Q4WZ67.1	Q4WQG9.1	Q4WX13.1	Q4WC84.1
Q59VQ3.1	A0A1D8PNF3.1	Q5ADN9.1	Q5AI80.1	Q4WZB3.1	Q4WQN1.1	Q4WV71.1	Q4WTV3.1
Q5A7Q2.1	Q5A9Z1.1	Q5ACP5.1	Q5AB49.1	Q4WLN1.1	Q4WCF1.1	Q4X0C2.1	Q4WVF6.1
Q5AJV5.1	A0A1D8PK89.1	Q5A1E1.1	Q59R32.1	Q4WR82.1	Q4WZC3.1	Q4WRU4.1	Q4WKD9.1
Q5A3Z6.1	Q59WB3.1	Q59L86.1	Q5A061.1	O14434.1	Q4WYX7.1	Q4WGS4.1	Q4WPI0.1
Q5A201.1	Q59ZC8.1	Q5AD23.1	Q59P50.1	Q4WMM0.1	Q4X0A5.1	Q4WPI3.1	C5JZM2.1
O93827.1	Q5A1L6.1	Q5A5U6.1	Q59WC6.1	Q4WXP2.1	Q4WUD3.1	Q4WHG5.1	PODJ06.1
Q5AAI8.1	A0A1D8PN14.1	Q5ADQ7.1	Q5AI48.1	Q43099.1	Q4WS49.1	Q4WPF7.1	P46598.1
Q5A2J7.1	Q5ABX7.1	Q59WJ4.1	Q59ZU1.1	Q4WJ81.1	Q4WCX7.1	Q4WH83.1	P87020.1
P22011.1	Q59X39.1	Q5AGV7.1	Q5AG56.1	P67875.1	Q4WXX5.1	Q4WXW1.1	P38110.1
Q9HGT6.1	Q5ACW6.1	Q59NR8.1	Q59T36.1	Q4WZB4.1	Q4WNB5.1	Q8NJM2.1	C1GK29.1
Q9UW26.1	P0CB54.1	Q5A5K7.1	Q9P840.1	E9QUT3.1	Q42799.1	Q4WWD3.1	
Q59LX5.1	A0A1D8PN88.1	Q5A210.1	Q5AHB8.1	Q4WAZ9.1	Q4WHA3.1	Q4WPU8.1	
Q59PT0.1	A0A1D8PMB1.1	Q59N10.1	Q5AKU3.1	Q4WZ70.1	Q4W9M3.1	Q4WN99.1	
Q3MNT0.1	Q5ABR2.1	Q5A1B3.1	Q59ZW4.1	E9RBR0.1	Q4WVH3.1	POC959.1	

Таблица 6

Список номеров доступа для аллергенов из IEDB и ALLERGENONLINE

	P19594.1	P28335.1	P29000.1	M5ECN9.1	P38948.1	P00709.1	P79085.1
P49148.1	Q6R4B4.1	P42037.1	Q9HDT3.1	P42058.1	P0C0Y4.1	P27759.1	Q2KN25.1
P00304.1	Q2KN24.1	Q2KN27.1	P43174.1	P10414.1	Q8L5L5.1	Q8GZP6.1	Q8H2B8.1
Q7Z1K3.1	A1IKL2.1	Q7M1X6.1	P49372.1	P00630.1	P43238.1	Q45W87.1	Q6PSU2.1
O82580.1	Q647G9.1	Q9SQH1.1	C7E3T4.1	H6VGI3.1	Q84ZX5.1	A0PJ16.1	P67875.1
P40292.1	P28296.1	P79017.1	Q96X30.1	Q4WXX5.1	O60024.1	Q92450.1	Q09072.1
Q09097.1	P04403.1	P15494.1	P25816.1	P43187.1	Q39419.1	O65002.1	P05814.1
P13916.1	Q9UAM5.1	P54958.1	D0VNY7.1	P54962.1	O18598.1	Q1A7B3.1	Q9NG56.1
A0ERR8.1	Q8MUF6.1	A7IZE9.1	O96870.1	P02663.1	P02666.1	P02668.1	Q28133.1
P00711.1	P02754.1	P02769.1	P02662.1	O18873.1	P49822.1	P09582.1	B5KVH4.1
Q14790.1	E9R5X9.1	Q96385.1	Q7M1E7.1	P02229.1	Q7XCK6.1	P40108.1	P42039.1
P42040.1	P42059.1	P0C0Y5.1	P02465.1	Q6IQX2.1	P20023.1	Q08407.1	Q8S4P9.1
Q9ATH2.1	Q8W1C2.1	P18632.1	P43212.1	Q9SCG9.1	Q9M4S6.1	Q69CS2.1	Q96VP3.1
O04701.1	O04725.1	P94092.1	P04800.1	Q7M1X8.1	Q41183.1	P93124.1	P82946.1

Q04298.1	Q58A71.1	Q23939.1	Q967Z0.1	Q1M2P5.1	Q94507.1	Q8MVU3.1	Q86R84.1
Q00855.1	P49275.1	Q26456.1	P08176.1	Q8N0N0.1	P49278.1	Q2L7C5.1	P39675.1
Q9Y197.1	P14004.1	P49273.1	Q7Z163.1	Q9UL01.1	O15315.1	P11388.1	P30575.1
Q95182.1	P41091.1	O15371.1	P25780.1	Q2PS07.1	P49327.1	P30438.1	Q5VFFH6.1
Q7XAV4.1	P04075.1	Q90YL0.1	P01005.1	P01012.1	P19121.1	P02230.1	P02224.1
P02227.1	Q9NJQ6.1	O65809.1	P26987.1	P04776.1	P04347.1	P04405.1	P08238.1
P12031.1	P15252.1	Q7Y1X1.1	P52407.1	O82803.1	Q39967.1	P02877.1	P62805.1
P43216.1	O23972.1	P24337.1	Q7Y1C1.1	P93198.1	Q9SEW4.1	Q2TPW5.1	P81294.1
P81295.1	O64943.1	P07498.1	Q84UI1.1	P80384.1	P31025.1	Q004B5.1	P14946.1
Q7M1X5.1	P14947.1	P14948.1	Q5TIW3.1	Q40237.1	P14174.1	Q5H786.1	P30440.1
P11589.1	P43211.1	P40967.1	Q01726.1	Q16655.1	Q07932.1	Q9ZNZ4.1	Q9H009.1
P12036.1	Q15233.1	Q5RZZ3.1	Q8CZB0.1	Q8NFFH4.1	P19963.1	Q94G86.1	P01014.1
P22895.1	P43217.1	P55958.1	B8PYF3.1	O75475.1	O24554.1	Q0IX90.1	Q52PJ2.1
K7VAC2.1	Q3Y8M6.1	Q9URR2.1	Q9P8G3.1	A1KYZ2.1	P23284.1	Q9TZR6.1	Q25641.1
P00433.1	Q41260.1	P56164.1	Q40967.1	Q8H6L7.1	P35079.1	Q9XG86.1	P43214.1
Q5ZQK5.1	Q40960.1	P43215.1	O82040.1	Q8L5D8.1	P82242.1	Q9HCM2.1	Q9ZP03.1
Q9FFR0.1	B672Z8.1	Q9C5M8.1	P15722.1	P25788.1	P81651.1	O24248.1	P82534.1
E3SH28.1	O65457.1	B6RQSL.1	P02761.1	P67876.1	Q9Y4W2.1	Q9ULX3.1	P83181.1
Q8L5K9.1	C1KEU0.1	Q91482.1	Q9XHP1.1	P15322.1	Q15020.1	B9SA35.1	P01267.1
O00267.1	D2T2K3.1	Q9T0P1.1	Q07283.1	Q7M3Y8.1	P25445.1	Q5NT95.1	P07101.1
O15205.1	O00762.1	D2KFG9.1	H9AXB3.1	Q8W3V4.1	P49370.1	Q05110.1	Q9ULJ6.1
Q2VST0.1	ABL09307.1	ABL09312.1	AGC39172.1	AGC39173.1	AGC39174.1	P00785.4	P85204.1
AGC39168.1	CAM31908.1	ABB77213.1	P83958.1	AGC39176.1	CAA34486.1	AAA32629.1	A5HII1.1
CAM31909.1	P85206.1	P86137.2	P85524.1	CAT38795.2	ABQ42566.1	AAR92223.1	P84527.1
AGC39164.1	AGC39165.1	AGC39166.1	AGC39167.1	4X9U B	AGC39169.1	AGC39170.1	AGC39171.1
AAC37218.1	P50635.2	XP_00165755 6.2	P18153.2	AAB58417.1	ABF18122.1	XP_00165346 2.1	XP_00165414 3.1
XP_00165429 1.1	ABF18258.1	XP_00165594 8.1	XP_00165595 4.1	P13080.1	E37396	Q7M1X7	Q7M1X9
AAB24432.1	CAA76831.1	AAB47552.1	AAM77471.1	AAS75297.1	3V0R A	4AUD B	CAA55071.2
P49148.1	Q6R4B4.1	P78983.2	Q00002.2	AAB48041.1	P42037.1	Q9HDT3.2	P42058.1
OWY50380.1	AAO91800.1	POC0Y4.2	AGS80276.1	CAD38167.1	ABT26088.1	ACP43298.1	AKV72168.1
P27759.1	P27760.1	P27761.1	P28744.1	AAA32669.1	CBW30986.1	CBW30987.1	CBW30988.1
CBW30989.1	CBW30990.1	CBW30991.1	CBW30992.1	CBW30993.1	CBW30994.1	CBW30995.1	AAW77686.1
P27762.1	CBJ24286.1	CBK52317.1	CBK62693.1	CBK62694.1	CBK62695.1	CBK62697.1	CBK62698.1
CBK62699.1	O04004.1	AAPI5203.1	AAPI5202.1	AAPI5201.1	AAW77687.1	AAW77688.1	5EM1 A
5EVO B	AAW77684.1	AAW77685.1	AHA56102.1	5EGW B	P00304.2	P02878.1	AAA20065.1
AAA20067.1	AAA20064.1	AAA20066.1	AAA20068.1	P10414.2	AEK65120.1	AAM73729.1	AAM73730.2
AAN76862.1	AAI91665.1	O23791.1	Q94JN2.1	CDZ09832.1	AGC60026.1	AGC60027.1	AGC60028.1
AGC60020.1	Q7Z1K3.1	AGC60035.1	AGC60036.1	ACZ95445.1	BAJ78220.1	BAJ78221.1	BAJ78222.1
BAJ78223.1	AGC60029.1	AGC60030.1	AGC60031.1	BAT62430.1	AAF75225.1	Q9NJA9.1	Q9NAS5.1
AEQ28167.1	P83885.1	CAR50389.1	BAF43534.1	ABL77410.1	BAF75681.1	BAF75704.1	BAF75705.1
BAF75706.1	BAF75707.1	BAF75708.1	BAF75709.1	BAF75710.1	BAF75711.1	BAF75712.1	ABV55106.1
CAB58171.1	G37396	Q7M1X6	Q7M1Y0	A59055	AAK09361.1	Q7M4I5.1	P01502.1
P00630.3	ABF21077.1	ABF21078.1	Q08169.1	ACT25605.1	Q5BLY5.1	CAA26038.1	MEHB2
NP_00111971 5.1	NP_00103536 0.1	ABD51779.1	NP_00101156 4.1	AAY21180.1	CAD56944.1	AHM25038.1	AHM25037.1
AHM25036.1	AHM25035.1	P49372.1	P92918.1	ACV04796.1	AAD29409.1	P81943.3	P86809.1
AAB22817.1	P43237.1	P43238.1	AAT00595.1	AAT00594.1	AAT00596.1	ADQ53858.1	3SMH A
3S7E A	B3EWP3.1	COHJZ1.1	B3EWP4.1	AAN77576.1	AAM78596.1	AAK96887.1	ACN62248.1
AAC63045.1	AAD47382.1	AAM46958.1	AAM93157.1	ABT17154.1	ACH91862.1	3C3V A	ADQ53859.1
AAD55587.1	ADB96066.1	AGA84056.1	AAD56337.1	AAI37561.1	1W2Q A	Q647G9.1	AAD56719.1
ABW17159.1	AAQ91847.1	ABP97433.1	ACA79908.1	ABG85155.1	ABX56711.1	ABX75045.1	AAU21499.2
AAU21500.1	AAZ20276.1	Q45W86	CAG26895.1	2X45 A	AHF71021.1	AHF71022.1	AHF71023.1
AHF71024.1	AHF71025.1	AHF71026.1	AAO24900.1	CAR50834.1	P0C088.1	ACE07186.1	ACE07187.1
ACR07188.1	ACR07189.1	CAD12861.1	CAD12862.1	5EM0 A	AAK85388.1	AAK85389.1	CAD23611.1
CAD23613.1	CAD23614.1	BAH09387.1	AAD13644.1	AAD13645.1	AAD13647.1	AAD13649.1	AAD13650.1
AAD13651.1	AAD13652.1	AAB93837.1	AAB93839.1	AAD13646.1	ACN32322.1	AAB26195.1	Q06811.2
2XV9 A	P46436.3	Q9UVU3	CAA06305.1	AAF86369.1	P67875.1	CAA59419.1	CAB44442.1
CAA73782.1	AAB07620.1	P79017.2	AAK49451.1	Q96X30.3	AAM43909.1	Q8NKF4.2	CAI78448.1
CAI78449.1	CAI78450.1	AAB95638.1	CAM54066.1	CAA04959.1	O60024.2	CAA83015.1	P46075.3

AAB60779.1	Q92450.3	O42799.2	CAB64688.1	Q9UUZ6.2	CAA11266.1	Q875I9.1	EAL89830.1
Q4WB37.1	KEY81716.1	KEY78748.1	AAA32702.1	CAB06417.1	AAD13106.1	POC1B3.1	AAA32708.1
P12547.2	ADE74975.1	P29600.1	P00780.1	AAG31026.1	BAA05540.1	BAF46896.1	ATV43661.1
BAH10149.1	P04403.2	AAO38859.1	A45786	CAA54696.1	CAA54695.1	CAA54694.1	CAA96546.1
CAA96539.1	CAA96540.1	CAA96541.1	CAA96542.1	CAA96543.1	CAA96544.1	CAA96547.1	P43186.2
CAB02155.1	CAB02156.1	CAB02157.1	CAB02158.1	CAB02159.1	CAB02160.1	CAB02161.1	CAA96545.1
CAA05186.1	CAA05187.1	CAA05188.1	CAA05190.1	CAA07318.1	CAA07319.1	CAA07323.1	CAA07324.1
CAA07325.1	CAA07326.1	CAA07327.1	CAA07329.1	CAA07330.1	CAA04823.1	CAA04826.1	CAA04827.1
CAA04828.1	CAA04829.1	AAD26560.1	AAD26561.1	AAD26562.1	P43180.2	IQMR A	AAP37482.1
1LLT A	AAB20452.1	CAA07328.1	CAA07320.1	CAA54488.1	1B6F A	4BK7 A	4B9R A
4BKC A	4BKD A	4BK6 B	CAA33887.1	CAA54482.1	CAA54483.1	CAA54484.1	CAA54487.1
CAA54489.1	CAA54421.1	CAA54481.1	4BTZ A	4Z3L D	B45786	1CQA A	AAA16522.1
A4K9Z8.1	CAA55854.1	CAA60628.1	AAG22740.1	CAC84116.1	AHF71027.1	BAB21489.1	BAB21490.1
BAB21491.1	AAB25850.1	AAB25851.1	AJ053282.1	AAB29344.1	AAB29345.1	ACM24358.1	ABC86902.1
AAD13531.1	AAD13530.2	ABC68516.1	1YG9 A	ABP35603.1	AAA86744.1	3LTZ A	ACY40650.1
ACY40651.1	AAA87851.1	ABP04043.1	ACJ37389.1	ACF53836.1	ACF53837.1	ABP04044.1	AB72147.1
ABB89296.1	ABB89297.1	ABB89298.1	AAF72534.1	ABX57814.1	AAK58415.1	AAQ24541.1	ABU97466.1
AAM83103.1	AAA78904.1	2MFK A	AAC80579.1	ABH06350.1	ABH06347.1	ABH06346.1	ABH06348.1
AA34047.1	AAM10779.1	AAQ24542.1	AAQ24543.1	AAD10850.1	ABH06352.1	ABH06359.1	2JMH A
APU87558.1	APU87557.1	APU87556.1	APU87554.1	AAQ24545.1	ASX95438.1	AAP35069.1	ACV04860.1
Q7M4I6.1	Q7M4I3.1	P82971.1	POCH88.1	ABB88514.1	XP_00590209 9. 2	AAA62707.1	AAA30429.1
AAA30478.1	NP_851372.1	ABW98943.1	ABW98945.1	ABW98953.1	NP_776953.1	AAA30430.1	AAA30431.1
AAB29137.1	AAA30433.1	NP_776719.1	Q28133.1	Q28050.1	CAA29664.1	AAA30615.1	CAA32835.1
AAA30413.1	P02754.3	ACG59280.1	AAA51411.1	CAA76847.1	NP_776945.1	NP_851341.1	P80207.1
P80208.1	S65144	S65145	AAN86249.1	XP_01362321 3. -1	S65143	CAA46782.1	BAA09634.1
P69199.1	P81729.1	CAA57342.1	AAN11300.1	P30575.1	AAC48794.1	CAD82911.1	CAD82912.1
AAC48795.1	AAB30434.1	CAA76841.1	BAC10663.1	ACY38525.1	AHY24648.1	CAA68720.1	CCF72371.1
CCR33472.1	CAC34055.2	CAD10376.1	AAB02650.1	CAA47357.1	CAB02206.1	CAB02207.1	CAB02208.1
CAB02215.1	CAB02216.1	CAB02217.1	AAB20453.1	ABZ81044.1	ABZ81040.1	ABZ81043.1	ABZ81042.1
ABZ81041.1	AAB34907.1	AAB34908.1	AAB34909.1	CAA47366.1	CAB02209.1	CAB02213.1	CAA47367.1
AA032314.1	ABW86978.1	ABW86979.1	ABV49590.1	5E1R F	ABM53030.1	CAD10374.1	ACJ23862.1
ACJ23861.1	ACJ23863.1	CAA64868.1	ADN39439.1	2MC9 A	P83507.1	CAX62129.1	CAX62130.1
BAA08246.1	Q7M1E7.1	BAF32143.1	AAF35431.1	AAL07319.1	AAL92870.1	ACR77509.1	AAL92871.1
A2V735.1	CAA09938.2	P02229.2	P02230.1	P02221.2	P84296.1	P02227.1	P12548.1
P84298.1	P12549.1	P12550.1	P02226.2	P02222.2	P02223.2	P02224.2	P02231.1
P02228.1	AAU43733.1	P84160.1	P84159.1	CAT23765.1	P84161.1	CAH03799.1	ADK47394.1
ABQ59329.1	CAQ72970.1	CAQ72971.1	CAQ72972.1	AAK67491.1	AAK67492.1	ACF19589.1	ABC88428.1
AGL34968.1	ADH10372.1	AGL34967.1	CAB39376.1	CAA50325.1	CAA50326.1	CAA50328.1	CAA96548.1
CAA96549.1	AAD48405.1	AAG40329.1	AAG40330.1	AAG40331.1	CAA50327.1	AAL86739.1	AAO67349.2
AAO65960.1	ACO56333.1	AAK01235.1	AAK01236.1	A4KA41.1	A4KA40.1	A4KA44.1	A4KA43.1
A4KA45.1	A4KA39.1	AAK28533.1	AAL73404.1	AHA36627.1	ACR43473.1	ACR43474.1	ACR43475.1
ACR43477.1	ACR43478.1	ACR43476.1	BAH10152.1	ARX70262.1	AAC61869.1	AAW81034.1	BAD77932.1
BAA05543.1	BAA05542.1	BAA07020.1	P43212.1	BAC23082.1	BAC23083.1	BAC23084.1	BAF32105.1
BAF32110.1	BAF32116.1	BAF32119.1	BAF32122.1	BAF32128.1	BAF32130.1	BAF32133.1	BAF32134.1
BAA06172.1	BAF45320.1	AAK27264.1	BAT94503.1	BAJ04354.1	BAF51970.1	BAA06905.1	CAD92666.1
AAW69549.1	P83834.1	ACB45874.1	AAP13533.2	CAB62551.1	CAC37790.2	ABK78766.1	ACY01951.1
CAC05258.1	AAF72625.1	AAF72626.1	AAF72627.1	AAF72628.1	AAF72629.1	AAR21074.1	AAR21073.1
AAB28566.1	AAB28567.1	AAB32317.1	AAF80379.2	AAK96255.1	AAL14077.1	AAL14078.1	AAL14079.1
AAB50734.2	CAA69670.1	CAA01909.1	CAA01910.1	CAA62634.1	AAS02108.1	CAC83658.1	CAC83659.1
CAD20406.1	AAP96759.1	2103117A	CAA10345.1	AAB42200.1	P82946.1	AAK62278.1	CAD20405.1
AEY79726.1	AAB01092.1	BAA13604.1	CAB03715.1	CAB03716.1	CAB06416.1	AAL76932.1	BAB88129.1
ADL32660.1	ADL32661.1	ADL32662.1	ADL32663.1	ADL32664.1	ADL32665.1	ADL32666.1	AAL76933.1
AEY79728.1	AEY79727.1	CAA55072.2	CAA55067.2	CAA55070.1	P42040.2	CAA55068.1	AAO91801.1
AA14379.1	P40918.1	CAD42710.1	ABA42918.1	CAD38166.1	ATT08931.1	L7U285.1	AAP35078.1
AAD52672.1	AAM64112.1	AAP57094.1	ABU97470.1	AI008850.1	AGI78542.1	AGC56216.1	AI008860.1
AAP35082.1	AI008851.1	AGC56218.1	AI008848.1	AAP35065.1	AGC56219.1	AI008870.1	AI008861.1
BAX34757.1	BAE45865.1	AAP35068.1	AB084970.1	AB084971.1	AB084972.1	AB084973.1	P16311.2
BAC53948.1	ABA39436.1	ABU49605.1	AAP35075.1	AFJ68066.1	ADM52184.1	ABL84749.1	ABL84750.1
ABL84751.1	BAA04557.1	AAK39511.1	AI008864.1	P39673.1	BAA04558.1	BAA01240.1	BAA01241.1

AAL47677.1	CAT05850.1	CAT05849.1	CAT05848.1	ABA39438.1	BAD74060.2	AAP35073.1	AFJ68072.1
BAA01239.1	ABN14313.1	AAA99805.1	ABY28115.1	ACK76291.1	ACK76292.1	BAA09920.1	ABE27594.1
ACK76296.1	ACK76297.1	AAF28423.1	AAP35077.1	ACK76299.1	AIO08853.1	AAM19082.1	ABO84963.1
ABO84964.1	ABO84966.1	ABO84967.1	ABO84968.1	ABO84969.1	AHC94806.1	BAV90601.1	AHX03180.1
ATP86946.1	ATP86945.1	ATP86944.1	ATP86943.1	ATP86942.1	ATP86941.1	ATP86940.1	ATP86939.1
AJF93907.1	AAP35080.1	AIO08867.1	AIO08866.1	P16312.1	ATT08932.1	AAV84565.1	AAV84564.2
ACD50950.1	ALA65345.1	AAG02250.1	CAD38361.1	CAD38362.1	CAD38363.1	CAD38364.1	CAD38365.1
CAD38366.1	CAD38367.1	CAD38368.1	CAD38369.1	CAD38370.1	CAD38371.1	AAV47076.1	2AS8_B
ABV66255.1	3F5V_B	ACG58378.1	CAQ68250.1	AAA28296.1	AAB60215.1	AFJ68065.1	ABA39435.1
AAB69424.1	CAA75141.1	ABB52642.1	ACI32128.1	AAO73464.1	ADK92390.1	AAM21322.1	1KTJ_A
CAD38372.1	CAD38373.1	CAD38374.1	CAD38375.1	CAD38376.1	CAD38377.1	CAD38378.1	CAD38379.1
CAD38381.1	CAD38382.1	CAD38383.1	ABA39437.1	CAK22338.1	ABG76196.1	1A9V_A	ABY53034.1
AAF86462.1	CAQ68249.1	AFJ68070.1	AFJ68067.1	ABC73706.1	ACB46292.1	4ZCE_A	ALA22869.1
ALA22868.1	AAA19973.1	AAD38942.1	P49274.1	AAB32842.1	CAD69036.1	CAA35692.1	P49277.1
AAA0264.1	CAC09234.1	AAB35977.1	AAB32224.1	AAV37326.1	AAV84563.1	ABC96702.1	AAD28303.1
P53357.1	CAA47341.1	AAA68279.1	AAA28301.1	AAA28302.1	P83340.1	AAC48691.1	P81216.1
P81217.1	CAA52194.1	AAM09530.3	BAF47268.1	BAF47269.1	AAO73305.1	ABO71783.1	BAF76431.1
BAF76430.1	AAO82351.1	AAO82352.1	AAO82350.1	AAO82349.1	BAK09233.1	BAK09232.1	BAW79444.1
BAO50872.1	BAO50870.1	AAV57578.1	ABC18306.1	Q23878.1	O23880.1	Q9XFM4.1	ABQ10638.1
BAT21117.1	ABO93594.1	ADW27428.1	ABT32184.1	ACJ23865.1	ACJ23864.1	ACJ23866.1	AAZ76743.1
CAA44343.1	CAA44344.1	P30438.2	AAC37318.1	NP_00104161 8.1	CAA44345.1	AAC41616.1	CAA59279.1
AAL49391.1	AAS77253.1	ADK56160.1	ADM15668.1	AAS98889.1	AAS98890.1	AGT20779.1	AEM89226.1
ACD65080.1	ACD65081.1	CAJ85646.1	CAJ85644.1	CAJ85642.1	CAJ85641.1	ABD39049.1	ACX47057.1
ACX47058.1	4C9C_B	CAC86258.1	AAV83342.1	AAV83341.1	AAV83345.1	AHL24661.1	AHL24660.1
AAQ83588.1	AAV74343.1	AAQ08947.1	BAH10153.1	AAN73248.1	AAL79930.1	AAL79931.1	AHY02994.1
P02622.1	AAR63086.1	AAR63087.1	CAM56785.1	CAM56786.1	B3A0L6.1	P86980.1	NP_990450.1
P01005.1	ACJ04729.1	CAA23681.1	P01012.2	CAM23682.1	1JTI_A	1UHG_D	CAA26040.1
P02789.2	P00698.1	AAA48944.1	CAA23711.1	CAA43098.1	BAA13973.1	P02604.3	CAX32963.1
ADD18879.1	ADD19985.1	AAF82096.1	ACA49840.1	ACA49840.1	P24337.1	CAA11755.1	ABU97472.1
CAA11756.1	CAA42646.1	CAA35691.1	AAA33947.1	BAA23360.2	AAB01374.1	BAB64303.1	BAA74452.2
BAB64306.1	P25974.1	CAA26723.1	AAA33966.1	CAA26575.1	BAA00154.1	CAA33217.1	CAA37044.1
CAA26478.1	BAA74953.1	AAA33964.1	AAA33965.1	BAB15802.1	AAD09630.1	NP_00123844 3.1	ACD36976.1
ACD36975.1	ACD36974.1	ACD36978.1	BAB21619.2	P22895.1	AAB09252.1	BAA25899.1	P82947.1
CAA45777.1	CAA45778.1	AAB23464.1	AAB23482.1	AAB23483.1	CAA56343.1	CAA60533.1	CAB59976.1
CAB76459.1	AAQ54603.1	BAH10148.1	BAJ761596.1	AAG08987.1	APG42675.1	CAA75506.1	AAP47226.1
P23110.1	CAB38044.1	CAA39880.1	AAA16792.1	CAB53458.1	CAC13961.1	CAC42881.1	AAL25839.1
AAP37470.1	ADR82196.1	CCW27997.1	AAA87456.1	AAP87281.1	ABN03965.1	ABN03966.1	ABN09653.1
ABN09654.1	ABN09655.1	ACY91851.1	ACZ74626.1	AEV41413.1	AFJ97275.1	AFJ97274.1	AAC82355.1
AAR98518.1	AAC49447.1	CAA05978.1	1WRX_A	ABW34946.1	AAC27724.1	CAA11041.1	CAA11042.1
AAF25553.1	CAB85467.1	CAA75312.1	1G5U_A	AAF34341.1	AAF34342.1	AAF34343.1	CAB51914.1
CAB96215.1	CAC00532.1	Q9LEI9.1	CAD24068.1	CAA81610.1	CAA93121.1	CAA10140.1	Q7M262
CAB10766.1	CAB10765.1	AAG42255.1	AAC48288.1	AAC48287.1	P32936.2	P80198.1	CAA51204.1
CAA42832.1	AAA32970.1	CAA35188.1	CAA08836.1	CAA41956.1	CAA49555.1	CAA45085.1	CAA46705.1
AAP94213.1	AAP15200.1	AAP15199.1	AAM54365.1	AAM54366.1	APR62629.1	AAB41308.1	AAF18269.1
ACT47547.1	AAW29810.1	CAC05582.1	P81295.1	AAD03608.1	CAC48400.1	AAC15474.2	AAR21072.1
AAR21071.1	Q9LD79.2	AAF80164.1	AAF80166.1	AAV97933.1	AAT45383.1	AAV35807.1	CAD87730.1
CAD87731.1	AAQ55550.1	CAB71342.1	CAB62213.1	CAD32313.1	CAD32314.1	2118249B	2118249A
AAQ73484.1	AAQ73486.1	AAQ73487.1	AAQ73488.1	AAQ73489.1	AAQ73490.1	AAQ73491.1	AAQ73492.1
CAA57160.1	CAA58755.1	AAQ73493.1	AAQ73494.1	CAB62212.1	CAB65963.1	CAP17694.1	CAC84590.2
CAC84593.2	CAA54818.1	CAA54819.1	AAZ91659.1	BAW03243.1	BAW03242.1	AAL07320.1	ABC02750.1
ACM89179.1	ACB38288.1	ABT98020.1	ACC76803.1	P14946.2	AAA63278.1	AAA63279.1	CAB63699.1
Q7M1X5.1	P14947.1	CAA51775.1	P14948.1	CAH92637.1	AAD20386.1	CAB64344.1	AAA33405.1
Q40240.2	CAT84850.2	Q53HY0.2	Q6EBC1.1	ABR21771.1	ABR21772.1	ACB05815.1	F588W5.1
F588W4.1	F588W3.1	F588W2.1	F588W1.1	F588W0.1	F588V9.1	B3A0N2.1	ADC55380.1
AHA85706.1	P86739.1	P86741.1	P86740.1	P86742.1	BAA32435.1	BAA32436.1	AAD25927.1
CAA65341.1	CAD20981.3	CAD68071.1	CAT43283.4	CAA09883.1	CAA09884.1	CAA09885.1	CAA09886.2
CAA09887.4	CCU97864.1	CCV00099.1	CCU98198.1	CCU99457.1	SHO79205.1	CCU99206.1	CAA96534.1
CAA96535.1	CAA96536.1	CAA96537.1	AAD13683.1	AAD26546.1	AAD26547.1	AAD26548.1	AAD26552.1
AAD26553.1	AAD26554.1	AAD26555.1	AAD26558.1	CAD32318.1	AAO25113.1	AAD29671.1	AAB01362.1

CAA88833.1	CAA58646.1	AAK13029.1	AAK13030.1	AAK13027.1	AAB35897.1	AAK19848.1	AAK19851.1
Q9FSG7.1	CAT99612.1	CAT99611.1	AFM77001.1	AAC36740.1	O29330.1	AAT80665.1	AAT80664.1
AAT80662.1	AAT80659.1	AAT80649.1	AAR22488.1	Q9M5X7.1	CAD46559.1	CAD46561.1	CAD46560.1
AAK19854.1	AAK19856.1	AAK19858.1	AAK19860.1	CAK93713.1	CAK93753.1	CAK93757.1	CAT99618.1
CAT99619.1	CAT99617.1	AAD29412.1	AAD29413.1	AAD29414.1	AAM55492.1	AEE98392.1	B3FEW80.1
B3EWE5.3	G5DC91.2	BAF47263.1	AGP86397.1	CAA73720.1	P86745.1	P86749.1	P86750.1
P86752.1	P86753.1	P86754.1	P86757.1	P86761.1	P86760.1	P02620.1	P86765.1
P86768.1	P86769.1	P86770.1	P86771.1	P86772.1	P86774.1	P86775.1	AAD55792.2
Q99MG7.1	AAA60330.1	AAG08989.1	AHW81906.1	AAV33670.1	AAV33672.1	P85894.1	P02762.2
CAA26953.1	A2BIM8.1	AAA39768.1	AAK54834.1	2CYG A	1Z3Q A	CAC81811.1	AAB82772.2
BAD36780.1	AAB50883.1	CAA49760.1	2206305A	AAB36316.1	BAH10150.1	CAE17317.1	CAE17316.1
BAE54433.1	P19963.2	I53806	E53806	F53806	C53806	A38968	G53806
B53806	H53806	CAA73038.1	CAA73037.1	CAA73036.1	AAB32652.2	AAO22133.1	AAO22132.1
AA18044.1	AAQ10281.1	AAQ10280.1	AAQ10279.1	AAQ10278.1	AAQ10277.1	AAQ10276.1	AAQ10274.1
AAQ10271.1	AAQ10268.1	AAQ08190.1	ABP58632.1	ABP58633.1	ABP58635.1	ABP58636.1	ABP58637.1
AAI92578.1	AAH8991.1	ACZ57582.1	E1U332.1	E3SU11.1	O24170.1	O24171.1	A4GFC0.1
A4GFC3.1	CAA73035.1	AAD05375.1	AAO33897.1	P80740.2	CAD21706.2	ABP58627.1	ABX26131.1
ABX26132.1	ABX26134.1	ABX26138.1	ABX26139.1	ABX26140.1	ABX26141.1	ABX26143.1	ABX26145.1
ABX26147.1	ABX54842.1	ABX54844.1	ABX54849.1	ABX54855.1	ABX54859.1	ABX54862.1	ABX54864.1
ABX54866.1	ABX54869.1	ABX54876.1	ABX54877.1	AAB66909.1	P81430.2	AAF31152.1	AAF31151.1
AAK58515.1	2JON A	BAE54432.1	Q25632.1	BAJ07603.1	P86431.1	P86432.1	BAF95206.1
AFV53352.1	AAG42806.1	AAG42802.1	Q948T6.2	AA86533.1	AAF72991.1	BA71741.1	Q40638.2
BAD13150.1	BAC20657.1	BAA01998.1	BAA01996.1	BAA07772.1	BAA07773.1	BAA07774.1	BAA07710.1
BAA07711.1	BAA07712.1	BAA07713.1	AAB99797.1	Q01882.2	Q01883.2	BAC19997.1	BAC20650.1
ADK39021.1	ACA96507.1	CBY17558.1	AAC38996.1	BAF47265.1	BAF47266.1	2008179A	CAA65123.1
CAA54587.1	CAT94601.1	CAA59370.1	CAA65122.1	P55958.1	Q9T0M8.1	Q9XG85.1	CCP19647.1
CAP05019.1	Q7M1E8	AAB36008.1	AAB36009.1	AAB36010.1	AAB36011.1	AAB36012.1	AAB46820.1
AAB46819.1	AKF12278.1	CBM42667.1	CBM42666.1	CBM42665.1	CBM42664.1	CBM42663.1	CBM42662.1
CBM42661.1	CBM42660.1	ACA23876.1	AAX37288.1	AAQ15713.1	C7E3T4.1	ADV17342.1	ADV17343.1
AAK11194.1	AAF71379.1	AAG44693.2	AAF23726.1	AAM33821.1	AAB34785.1	ADK27483.1	AAD25995.1
AAG44480.1	Q92260.1	AAK51201.1	AAR17475.1	AAD42074.1	ABB89950.1	ABM60783.1	AAD25926.1
AEX34122.1	AAG44478.1	AKH04310.1	AKH04311.1	AAX33729.1	AEV23867.1	AAD19606.1	CAB38086.1
ACS14052.1	AAC34736.1	AAC34737.1	AAB82404.1	AAC34312.1	AAD13533.1	AAF13554.1	ADB92492.1
AAX33734.1	AAX33727.1	ADR82198.1	AAB09632.1	AAB62731.1	AAB63595.1	Q25641.1	ADB92493.1
ADD17628.1	AAX33728.1	3EBW A	ACJ37391.1	AAX33730.1	AAT77152.1	ACA00204.1	AAK86701.1
AAG08988.1	CAB01591.1	AAB27445.1	Q41260.1	P56164.1	P56165.1	P56166.1	P56167.1
ADC80502.1	ADC80503.1	CAA55390.1	CAA81613.1	1N10 A	CAG24374.1	2118271A	AAN32987.1
CAA70609.1	ABG81289.1	ABG81290.1	ABG81291.1	ABG81292.1	ABG81293.1	ABG81294.1	ABG81295.1
CAA70608.1	CAA54686.1	CAB42886.1	CAA53529.1	CAD54670.2	CAF32567.2	CAF32566.2	CAQ55938.1
CAQ55939.1	CAQ55940.1	CAQ55941.1	3TSH A	CAD54671.2	CAA52753.1	S32101	S38584
Q7M1L8	2023228A	CAB05371.1	CAB05372.1	CAA50281.1	AAC16525.1	AAC16526.1	AAC16527.1
AAC16528.1	AAC25994.1	AAC25995.1	AAC25997.1	AAC25998.1	AAK25823.1	CAD38384.1	CAD38385.1
CAD38386.1	CAD38387.1	CAD38388.1	CAD38389.1	CAD38390.1	CAD38391.1	CAD38392.1	CAD38393.1
CAD38394.1	CAD38395.1	CAD38396.1	CAD38397.1	1L3P A	CAD87529.1	CAA81609.1	CCD28287.1
CAA76556.1	CAA76557.1	CAA76558.1	1NLX N	CAA76887.1	3FT1 A	AGT28425.1	CAD10390.1
AHC94918.1	CEJ95862.1	CTQ87571.1	ABU42022.1	ABG73109.1	ABG73110.1	ABG73108.1	ABO36677.1
ABR29644.1	CAF25233.1	CAF25232.1	CAB82855.1	AJG44053.1	A0A158V755.1	A0A158V976.1	2N81_A
CAC41633.1	CAC41634.1	CAC41635.1	CAD80019.1	ABY21305.1	ABY21306.1	ALF39466.1	ALF00099.1
CAD20556.1	CAE52833.1	CAC85911.1	CBW45298.1	A60372	F37396	CAA10520.1	AAG42254.1
P22284.1	P22286.1	A60373	P22285.1	AAA29793.1	AAD52615.1	AAD52616.1	AAT95010.1
AAS67044.1	AAS67043.1	AAS67042.1	AAS67041.1	AA37412.1	AAT95009.1	P35780.1	P83377.1
P83542.1	A2VBC4.1	ADT89774.1	ADL09135.1	P86687.1	ADD63684.1	P86686.1	Q7Z156.2
P05946.1	AGE44125.1	ABL89183.1	ABS12234.1	AFA45339.1	ACN87223.1	AKV72167.1	AHY24177.1
BAH59276.1	AAB97141.1	ADR66945.1	ADR66946.1	ADR66947.1	ADR66948.1	AAC02632.1	AAS47037.1
AAS47036.1	AAS47035.1	1H2O A	AAF26449.1	ADR66943.1	ADR66944.1	AAD29411.1	AAB38064.1
P82534.1	ACE80974.1	AA191662.1	3EHK A	AGR27935.1	ADN39440.1	ADN39441.1	P82952.1
ACE80939.1	ACE80956.1	ACE80958.1	ACE80957.1	ACE80959.1	ACE80955.1	ACE80972.1	P83332.1
P83335.1	AEV57471.1	ABB78006.1	AJE61291.1	AJE61290.1	P81402.1	AAV40850.1	ADR66939.1
AGW21344.1	CAD37201.1	CAD37202.1	P86888.1	BAH10154.1	COHKC0.1	AHB19227.1	AHB19226.1
AHB19225.1	AAF26451.1	AET05733.1	AET05732.1	AET05730.1	O65200.1	AAD29410.1	AAC24001.1

ABZ81045.1	ABZ81047.1	ABZ81046.1	CAC83046.1	CAC95152.1	CAC83047.1	CAC95153.1	P02761.1
Q63213	AAA41198.1	ATS82657.1	AAP30720.1	AAT37679.1	CAA38097.1	ABG54495.1	ABG54494.1
Q91483.3	ACT68103.1	CAA66403.1	CBL79146.1	ACH70931.1	CBL79147.1	NP_00113318 1. 1	AHL24657.1
ARS33724.1	AAT99258.1	AAx11261.1	AAx11262.1	ACO34813.1	P83181.1	ACO34814.1	ACS34771.1
AHL24658.1	ADK22841.1	ADK22842.1	CAX32966.1	CAX32967.1	SHD75397.1	AAO15613.1	AAS93669.1
AA93674.1	AA93675.1	AA93676.1	AAO15607.1	AAx37321.1	AGM48615.1	CAQ68366.1	BAH10151.1
Q7M1Y1	C37396	D37396	AAP06493.1	AAC67308.1	XP_00303059 1. 1	BAW32538.1	BAW32537.1
BAW32536.1	BAW32535.1	BAC66618.1	CAX32965.1	AFA45340.1	AFJ80778.1	ABS12233.1	CAQ72968.1
CAQ72969.1	AAB37403.1	AAB37406.1	AAB34365.1	CAH92630.1	CAH92627.1	Q7M263	CBG76811.1
BAE54429.1	BAE54430.1	ACB55491.1	AAK15088.1	ACT41244.1	AAD42943.1	AAK15089.1	CAE23840.1
ACH85188.1	AAD42942.1	AAD42944.1	AAK15087.1	CAA62909.1	CAA62910.1	CAA62911.1	CAA62912.1
CAA62908.1	P15322.2	AAx77383.1	AAx77384.1	ABU95411.1	ABU95412.1	ABU53681.1	NP_00130688 3. 1
NP_00131612 3. 1	CAD10377.1	AAI29690.1	AAI75449.1	AAI75450.1	CAJ19705.1	AAI42069.1	CAA75803.1
AHC08074.1	AHC08073.1	ABA81885.1	ABB16985.1	CAA31575.1	CAA27571.1	CAA27588.1	AAA33819.1
P15476.2	P16348.1	P20347.3	AAB63099.1	BAA04149.1	BAH10156.1	AAF65312.1	AAF65313.1
AAC97370.1	AAC97369.1	AAB36117.1	AAB36119.1	AAB36120.1	AAB36121.1	AAT95008.1	P35775.1
AA865434.1	P35776.2	P35779.2	ADD74392.1	AIL01319.1	AIL01318.1	AIL01316.1	AIL01317.1
AIL01320.1	AIL01321.1	ACT37324.1	IESF B	CAJ43561.1	P34071.1	P20723.1	P06886.1
AAT66567.1	ABS29033.1	AAT66566.1	AAD46493.1	AAS75831.1	P00791.3	AAA30988.1	NP_00100520 8. 1
P58171.1	S43242	S43243	S43244	ADX78255.1	ADM18346.1	ADM18345.1	ADR47876.1
P86360.1	CEB03319.1	CEB03318.1	AAK63089.1	AAK63088.1	CBL79145.1	P86978.1	CAX62602.1
P86979.1	BAE54431.1	BAE46763.1	BAH10155.1	AAF07903.2	AAD52013.1	AD52012.1	Q87077.1
CAD23374.1	P24296.2	CAA42453.1	ACG59281.1	AKJ77988.1	AKJ77986.1	AKJ77987.1	CAI64398.1
AKJ77990.1	AKJ77985.1	CAA35238.1	CAA25593.1	CAA26383.1	CAA26384.1	CAA26385.1	AAA34275.1
AAA34276.1	AAA34279.1	AAA34280.1	AAA34281.1	AAA34282.1	AAA34283.1	AAA34284.1	BAA12318.1
P81496.1	ACE82289.1	BAE20328.1	CAR82265.1	CAR82266.1	CAR82267.1	BAN29067.1	CAI64397.1
CAI64396.1	P08819.2	P27357.1	ACE82291.1	CAA61945.2	CAA61943.2	CAA61944.2	CAQ57979.1
CBA13560.1	AAA34272.1	AAA34274.1	AAA34288.1	AAA34289.1	BAA11251.1	CAI78902.1	BAN29066.1
CAV54134.1	CAB96931.1	CAA43331.1	CAA31396.1	CAA26847.1	CAA24934.1	CAA43361.1	AAB02788.1
CAA27052.1	CAA24933.1	BAN29068.1	CAA31395.4	AAZ23584.1	BAC76688.1	CAT84642.1	CAA35598.1
CAZ76052.1	CBA13559.1	CAA35597.1	CAC14917.1	ACE82290.1	Q6W8Q2.1	CAA72273.1	CAB52710.1
CAZ76054.1	CAA31685.1	CAA30570.1	AAA34285.1	AAA34286.1	AAA34287.1	Q22116	CAA59338.1
CAA59339.1	CAA59340.1	O22108	CAI79052.1	AEN31546.1	BAN29069.1	CAA65313.1	ABS58503.1
P82977.2	CCR33471.1	APY24042.1	CAA34709.1	CAA39099.1	CAA36063.1	CAA44473.1	AAA34290.1
AAx34057.1	AAx34058.1	AAx34059.1	AOD75395.1	AOD75396.1	AOD75399.1	ABO96644.1	ABU97479.1
AAT40866.1	AAU11502.1	ABM53751.1	ABU97480.1	CAA73221.1	ACL36923.1	ABZ81991.1	AGG10560.1
AAT66607.1	AAT66609.1	ACH42744.1	AAT66610.1	ACJ65836.1	AGC36415.1	ACH42743.1	ACI44002.1
ABQ59259.1	ABQ59258.1	ABQ59255.1	ACJ54737.1	ACH42741.1	AGC36416.1	AKV72166.1	ATV43662.1
BAH10157.1	P0DMB5.1	P0DMB4.1	P0CH87.1	P35781.1	P35782.1	CBY83816.1	CBY93636.1
P81657.1	P35783.1	CAJ28931.1	P35784.1	CAJ28930.1	CAL59818.1	CAL59819.1	P51528.1
P35760.1	ABC73068.1	P0CH89.1	P35785.1	P35786.1	P0CH86.1	P35787.1	AAB48072.1
AAA30333.1	CAB42887.1	IQNX A	P49370.1	CAI77218.1	2ATM A	ACA00159.1	AAx19889.1
ABG02262.1	ABW23574.1	BAA74451.1	CAA50008.1	P80273.2	P80274.1	P33556.1	CAR48256.1
ABD79096.1	ABD79097.1	ABD79098.1	ACX37090.1	P29022.1	2209273A	AAO45607.1	AAO45608.1
AAK56124.1	2HCZ X	ABD79094.1	ABD79095.1	ABF81661.1	ABF81662.1	Q1ZYQ8.2	POC1Y5.1
AAB86960.1	ABG81312.1	ABG81313.1	ABG81314.1	ABG81315.1	ABG81316.1	ABG81317.1	ABG81318.1
CAA51718.1	CAA51719.1	CAA51720.1	AAG35601.1	5FEF A	AAA33493.1	AAA33494.1	CAT64400.1
AAx40948.1							

Таблица 7

Список номеров доступа для аутоиммунных антигенов из IEDB

P17980.1	I7HKY1.1	Q9P0J1.1	P61604.1	Q9NUQ2.1	Q9P212.1	P16885.1	P09543.1
Q9CHK3.1	Q9BYD6.1	Q9BYC9.1	Q96A35.1	Q9P0J6.1	P04035.1	Q99714.1	B2RLH8.1
P62277.1	P08708.1	P62269.1	P63220.1	P62851.1	P62273.1	P62861.1	P46781.1

045699

P08865.1	P17643.1	Q9H0D6.1	F5HCM1.1	E5RK45.1	AOA0B7JKK9.1	A1JJP3.1	B2RKS6.1
POA6F5.1	P0C0Z7.1	Q49375.1	Q9Z708.1	POA521.1	P42384.1	POA520.1	P9WPE7.1
P10809.1	P10155.1	P05388.1	P05386.1	P05387.1	P27635.1	P62906.1	P40429.1
P35268.1	A8MUS3.1	P62750.1	P61353.1	P46776.1	P46779.1	P47914.1	P39023.1
P62888.1	Q02878.1	P18124.1	P62917.1	P32969.1	Q6SW59.1	P08253.1	P11021.1
Q969T7.1	Q76LX8.1	C6AV76.1	Q2FWL5.1	B1RDC1.1	Q2G2D8.1	P42684.1	Q8TZT6.1
Q9Y4K1.1	P02709.1	P02710.1	P02711.1	P04756.1	P02708.1	P02712.1	P11230.1
Q07001.1	P02715.1	Q04844.1	P07510.1	P13536.1	F1N690.1	M9YGB9.1	O43427.1
P68133.1	P62736.1	P60709.1	P63261.1	Q9NQW6.1	O15144.1	Q9H981.1	Q8N3C0.1
Q6VMQ6.1	Q6JQN1.1	Q5T8D3.1	P82987.1	Q6ZMM2.1	Q9NZK5.1	Q8IUX7.1	Q9NP61.1
Q9UJY4.1	O43488.1	P07897.1	P16112.1	Q73ZL3.1	Q92667.1	P49588.1	C9JKR2.1
F8ELD9.1	P15121.1	F5HF49.1	P05186.1	P55008.1	Q5STX8.1	P02763.1	P01009.1
P35368.1	P04217.1	P25100.1	P08697.1	P18825.1	P02765.1	P01023.1	P12814.1
O43707.1	P35611.1	Q9UBT7.1	P61163.1	P02489.1	P02511.1	P06733.1	P06280.1
Q16352.1	Q96Q83.1	P37840.1	Q9UJX4.1	P01019.1	Q9P2G1.1	Q9H8Y5.1	Q8N6D5.1
HOYKS4.1	P04083.1	P50995.1	P07355.1	P08758.1	P08133.1	Q9NQ90.1	Q03518.1
P01008.1	Q10567.1	Q9BXS5.1	Q96CW1.1	O00203.1	P02647.1	P02652.1	P06727.1
P04114.1	P02655.1	C9JX71.1	P05090.1	P02649.1	Q9BZR8.1	P03182.1	Q9BRQ8.1
Q9ATL6.1	P47863.1	P55087.1	P55064.1	P20292.1	Q15057.1	Q96P48.1	P35869.1
Q5VUY2.1	P03928.1	P25705.1	P06576.1	P56385.1	Q9DB20.1	P18859.1	Q9BZC7.1
Q8WNZ7.1	Q9NUT2.1	P61221.1	P53396.1	A1JNN2.1	POA6G7.1	Q9HZU1.1	Q14562.1
O84848.1	P78508.1	Q99712.1	P17342.1	Q99856.1	Q8IVW6.1	Q96GD4.1	Q8WXX7.1
O15392.1	P02730.1	P98160.1	F8W034.1	P20749.1	P41182.1	Q9NYF8.1	Q6WZJ9.1
Q8NFU0.1	P15291.1	P07550.1	P02749.1	P61769.1	Q13425.1	Q562R1.1	P42025.1
P13929.1	F0K2P6.1	O43252.1	Q13057.1	Q8TUF8.1	Q8NFC6.1	P18577.1	Q5V5J8.1
Q02161.1	P02663.1	P02769.1	Q9NWK9.1	O95415.1	Q7Z569.1	Q99728.1	Q9P287.1
Q9NRL2.1	Q9U1F9.1	Q58F21.1	P25440.1	Q15059.1	O60885.1	P18892.1	Q8NCU7.1
P04003.1	O75844.1	P12830.1	P33151.1	Q8NE86.1	P62158.1	P07384.1	P17655.1
P20810.1	P27797.1	O94985.1	P10644.1	P31321.1	P13861.1	O70739.1	Q8QVL3.1
Q8QVL6.1	Q8QVL9.1	Q91CY5.1	Q91CZ6.1	Q98Y63.1	Q99AQ9.1	Q9D7D4.1	Q9DUB7.1
Q9DUC1.1	Q9JG76.1	Q9QU30.1	Q9QUB8.1	Q8QAR5.1	Q8QQT8.1	Q8UZK7.1	P14348.1
Q9H2A9.1	P00918.1	P16870.1	O75339.1	O15519.1	Q14790.1	P04040.1	P35221.1
P49913.1	P07858.1	P07339.1	P25774.1	Q03135.1	Q16663.1	Q9H9A5.1	Q9Y5K6.1
P09326.1	P14209.1	Q99741.1	O00311.1	O75794.1	P04637.1	B2RD01.1	Q03188.1
P49454.1	Q9HC77.1	Q02224.1	P00450.1	P08622.1	P35514.1	Q05980.1	P9WMJ9.1
Q9H444.1	P36222.1	O00299.1	P05108.1	O15335.1	Q6UVK1.1	Q9P2D1.1	P10645.1
O75390.1	O14503.1	Q00610.1	P09497.1	O75508.1	P56750.1	Q9P2I0.1	Q7Z460.1
O75122.1	O75153.1	P10909.1	Q7Z401.1	P00451.1	P00488.1	P48444.1	P61923.1
E9PP50.1	P23528.1	Q8WUD4.1	Q49A88.1	Q16204.1	P38432.1	P02452.1	P02458.1
P05539.1	P02462.1	G1K238.1	Q7SIB2.1	P20908.1	Q02388.1	P27658.1	P12107.1
Q99715.1	Q05707.1	P39059.1	Q9UMD9.1	P08123.1	P08572.1	Q7SIB3.1	P05997.1
P12110.1	P13942.1	F1MZU6.1	Q01955.1	P12111.1	P02745.1	P02746.1	P09871.1
P01024.1	P0C0L5.1	P01031.1	Q07021.1	P13671.1	P02748.1	P08603.1	Q03591.1
Q6PUV4.1	W1Q7Z5.1	Q15021.1	Q15003.1	P42695.1	Q14746.1	Q9NZB2.1	Q12860.1
Q02246.1	P78357.1	Q9UBW8.1	P36717.1	P02741.1	P12277.1	P06732.1	HOY8U5.1
Q13618.1	Q86VP6.1	P25024.1	P16220.1	P06493.1	P11802.1	Q00534.1	P50750.1
P41002.1	P04080.1	P50238.1	P52943.1	O14957.1	P20674.1	P10606.1	P14854.1
P15954.1	P10176.1	Q16678.1	P10635.1	Q14008.1	Q9Y5Y2.1	Q96KP4.1	P14416.1
Q5QP82.1	P07585.1	E5RFJ0.1	Q86SQ9.1	Q9Y394.1	P49366.1	Q5QJE6.1	P24855.1
Q02413.1	P32926.1	P15924.1	Q16760.1	P19572.1	A9NHSS.1	Q9JZ09.1	P06959.1
P08461.1	P10515.1	P20285.1	P0AFG6.1	Q5F875.1	P19262.1	P36957.1	Q16555.1
P53634.1	Q14689.1	Q13443.1	Q12959.1	Q15398.1	Q16531.1	P40692.1	P43246.1
P09884.1	P03198.1	P04293.1	Q9NRF9.1	Q9UGP5.1	P89471.1	Q13426.1	P49736.1
P33992.1	P11387.1	Q02880.1	Q9UBZ4.1	P24928.1	O14802.1	Q9NW08.1	P31689.1
P25686.1	O60216.1	O95793.1	P55265.1	Q6P0N6.1	Q13202.1	Q8IVF4.1	E9PEB9.1
Q9UIT4.1	P11161.1	Q14258.1	Q9ULT8.1	O95714.1	Q7Z6Z7.1	Q9Y4L5.1	O43567.1
Q63HN8.1	Q969K3.1	Q8IUQ4.1	P19474.1	Q6AZZ1.1	Q9C026.1	Q14669.1	Q5T4S7.1
P18146.1	Q05BV3.1	Q6ZMW3.1	O95967.1	P15502.1	Q9BY07.1	P13804.1	Q6PJG2.1
A6PW80.1	P68104.1	P13639.1	Q96RP9.1	Q9BW60.1	Q9UI08.1	P17813.1	Q9NZ08.1
P14625.1	Q14511.1	Q6P2E9.1	B2RL7.1	O84591.1	Q9Z7A6.1	P03188.1	P04578.1

045699

P14075.1	Q6SW67.1	Q92817.1	P12724.1	Q12929.1	P61916.1	P07099.1	P03211.1
P12978.1	P12977.1	P03203.1	P03204.1	Q99808.1	P27105.1	P03372.1	P32519.1
Q15723.1	P60842.1	Q14240.1	P38919.1	P41567.1	Q14152.1	B5ME19.1	P60228.1
Q75821.1	Q13347.1	Q9Y262.1	F1TIN3.1	Q96KP1.1	Q96A65.1	O84646.1	Q01780.1
P30822.1	Q14980.1	P41180.1	P15311.1	Q08945.1	P52907.1	Q9BKW9.1	Q14296.1
Q16658.1	Q7L8L6.1	Q7L5A8.1	P49327.1	Q8TX29.1	Q8TB52.1	Q7Z6M2.1	Q7L513.1
Q9BZ67.1	A1ZL39.1	P02792.1	P35555.1	P02671.1	P02675.1	P02679.1	Q06828.1
P02751.1	Q4ZHG4.1	P20930.1	P21333.1	P30043.1	O75955.1	Q14254.1	P49771.1
Q12841.1	Q13461.1	P32314.1	O95954.1	P04075.1	P09972.1	P07954.1	Q9HQ03.1
Q7Z6J4.1	P30279.1	P30281.1	O96020.1	O95067.1	P14078.1	P51570.1	Q08380.1
O00214.1	Q3B8N2.1	P34903.1	P09104.1	A4D1B5.1	P17900.1	P06396.1	Q12789.1
Q8WUA4.1	P03300.1	P08292.1	P27958.1	P03995.1	P14136.1	P47871.1	Q8TDQ7.1
P35575.1	Q9NQ89.1	Q9Z186.1	P11413.1	P06744.1	P48318.1	Q99259.1	P48320.1
Q05329.1	Q05683.1	P00367.1	Q05586.1	Q5VSF9.1	Q12879.1	S0G235.1	P15104.1
Q06210.1	P35754.1	P18283.1	P09211.1	P04406.1	Q9NPB8.1	P11216.1	P06737.1
P11217.1	Q31BS5.1	P04921.1	O43292.1	P30419.1	D6RB28.1	Q96852.1	Q969N2.1
Q86SQ4.1	Q9HC97.1	K7EQ05.1	P28799.1	P0A6P5.1	P44536.1	Q8WWP7.1	P62826.1
P16520.1	P09471.1	Q9BVP2.1	Q9NWN8.1	P00738.1	Q9Y6N9.1	Q96CS2.1	P48723.1
Q0VDF9.1	P08107.1	P34931.1	P11142.1	P04792.1	P07900.1	Q14568.1	P08238.1
P54652.1	Q15477.1	P03452.1	P69905.1	P68871.1	P02042.1	P69892.1	P02790.1
Q14CZ8.1	P09651.1	Q32P51.1	P14866.1	Q8WV9.1	O43390.1	Q1KMD3.1	O88569.1
P22626.1	Q9Y241.1	O95263.1	P12314.1	P09429.1	P26583.1	P25021.1	P49773.1
Q9NQE9.1	P12081.1	Q9NVP2.1	Q8WU4.1	Q9H0E3.1	P07305.1	Q02539.1	P16403.1
P16402.1	P10412.1	P16401.1	P0CE15.1	Q92522.1	P0C0S8.1	P0C0S9.1	Q93077.1
Q9BTM1.1	Q710I9.1	P0C0S5.1	P16104.1	P62808.1	P33778.1	P62807.1	P10853.1
P06899.1	O60814.1	Q99877.1	Q16778.1	Q5QNW6.1	P57053.1	P68431.1	P68432.1
Q16695.1	Q71DT3.1	P49450.1	P62803.1	P62805.1	P62806.1	Q99525.1	P02259.1
Q9NR48.1	P01892.1	P04439.1	P16188.1	P10314.1	P01891.1	P10316.1	P13747.1
P30464.1	P03989.1	P30685.1	P18463.1	Q95365.1	P30480.1	P30484.1	P30486.1
P18464.1	P30490.1	P30495.1	P01889.1	Q31612.1	P30460.1	Q07000.1	Q29960.1
F8W9Z8.1	Q29963.1	P10321.1	P28068.1	P20036.1	P04440.1	P01909.1	P01906.1
F9PTB1.1	P01920.1	Q5Y7D6.1	P01903.1	P79483.1	P13762.1	Q30154.1	P04229.1
P20039.1	Q95TE3.1	Q5Y7A7.1	P01911.1	Q29974.1	P01912.1	P13760.1	Q9GZN2.1
Q9H2X6.1	Q9H422.1	P51610.1	P50502.1	295441875 .1	295413967. 1	295413927 .1	295413946 .1
295441907 .1	295441886 .1	295413949 .1	312192955 .1	295413970 .1	295413952. 1	295413922 .1	295413835 .1
295413838 .1	295413935 .1	295413976 .1	P01880.1	Q9Y6R7.1	Q9Y5U9.1	Q5VY09.1	O14498.1
P78318.1	O00410.1	P11314.1	Q9BY32.1	P01317.1	A6XGL2.1	P01308.1	F8WCM5.1
P01325.1	P01326.1	O15503.1	Q13429.1	P01344.1	Q9Y287.1	O60478.1	Q8N201.1
P23229.1	Q13349.1	P08514.1	P05106.1	P16144.1	Q9H0C8.1	Q14624.1	Q9UMF0.1
P01562.1	P01563.1	P01574.1	P38484.1	P14316.1	Q15306.1	Q13568.1	P20591.1
P20592.1	Q9BYX4.1	O14879.1	Q12905.1	Q12906.1	P42701.1	Q5TF58.1	Q9NZM3.1
P03956.1	Q9Y547.1	Q13099.1	O60306.1	O84606.1	Q9Y283.1	P10997.1	Q05084.1
Q9P266.1	Q53G59.1	P13645.1	P02533.1	P08779.1	Q04695.1	P05783.1	P35527.1
P04264.1	P35908.1	P12035.1	P48668.1	P08729.1	Q07666.1	Q96EK5.1	P52732.1
Q96Q89.1	Q99661.1	P01042.1	Q6NY19.1	Q13601.1	Q04760.1	P42166.1	P19137.1
P11047.1	O43813.1	P0CC04.1	P23700.1	P46379.1	Q6SW84.1	P13285.1	O75845.1
P40126.1	Q99538.1	P29536.1	P02750.1	Q15345.1	Q8NHL6.1	Q8NHJ6.1	Q6GTX8.1
Q9NPC1.1	Q14847.1	P61968.1	P11182.1	P18428.1	P50851.1	P06858.1	P0A5J0.1
P9WR61.1	Q86W92.1	P05451.1	P23141.1	P07195.1	P31994.1	P31995.1	P01130.1
Q7Z4F1.1	A4QP2.1	P20132.1	P05455.1	P18627.1	Q13094.1	P01374.1	Q8NHM5.1
O60341.1	P10253.1	O00754.1	P10619.1	Q13571.1	P11279.1	Q9UQV4.1	P22897.1
P14174.1	P34810.1	Q8NDA8.1	P06491.1	P07199.1	F5HDQ6.1	P03227.1	Q14764.1
P08392.1	P40925.1	P40926.1	Q8N5Y2.1	Q9ULC4.1	Q96TJ6.1	H3BT46.1	P11226.1
Q8WXG6.1	Q92585.1	P43243.1	P50281.1	P51512.1	Q9NPA2.1	P03485.1	Q96RN5.1
A6ZJ87.1	Q99705.1	P40967.1	Q01726.1	Q16655.1	P15529.1	190341000 .1	F5HB52.1
O00562.1	P16035.1	P56192.1	Q9UBB5.1	Q29983.1	Q16891.1	P55082.1	P55083.1
P46821.1	P27816.1	Q9UPYB.1	Q9Y2H9.1	Q504T8.1	Q8N183.1	P03107.1	P26539.1

045699

P36745.1	P50799.1	Q81023.1	Q8TCT9.1	Q9H2D1.1	O60830.1	Q94826.1	Q8IWA4.1
P28482.1	Q16584.1	O43318.1	O43683.1	Q9Y3D0.1	P08571.1	E7EWX8.1	Q99549.1
Q04360.1	Q96T58.1	Q8WXI7.1	Q9H8L6.1	P11229.1	P20309.1	Q5VZF2.1	O00499.1
P01106.1	P02687.1	P25188.1	P25274.1	P81558.1	F7A0B0.1	P02686.1	P02689.1
P25189.1	P60201.1	P60202.1	P20916.1	Q13875.1	E9PG44.1	Q16653.1	Q55UK5.1
P24158.1	P41218.1	Q969H8.1	Q8WXC6.1	P05164.1	Q9NPC7.1	Q9H1R3.1	P35749.1
P35579.1	Q09013.1	O95248.1	O14745.1	O84639.1	P15586.1	P54450.1	Q8IXJ6.1
O95167.1	O95298.1	P19404.1	O75251.1	Q6N069.1	Q73WP1.1	Q86VF7.1	Q9BT67.1
O75113.1	Q15843.1	Q13564.1	Q8IXH7.1	P58400.1	P58401.1	Q09666.1	P12036.1
P07196.1	P07197.1	Q8NEJ9.1	Q13491.1	P59665.1	P08246.1	Q9Y6K9.1	Q9NV10.1
P43490.1	Q14112.1	Q5JPE7.1	P69849.1	O95897.1	Q13253.1	P05114.1	P05204.1
P80272.1	Q15233.1	P29597.1	P23497.1	P08651.1	Q14938.1	Q16236.1	P19838.1
Q6P4R8.1	O75694.1	P52948.1	P11654.1	Q8TEML.1	Q9QY81.1	B4DW92.1	Q9Y6Q9.1
Q9H1E3.1	P67809.1	Q9H8H0.1	P78316.1	O00567.1	Q9Y2X3.1	Q9NR30.1	P19338.1
O75607.1	Q8NFH5.1	P03466.1	P0C025.1	Q99733.1	Q12830.1	Q96RS6.1	Q9H209.1
A6NMS3.1	P23515.1	Q9HD40.1	295413917.1	295413964.1	295441897.1	Q9PWU2.1	P0C675.1
P11926.1	P54368.1	P10451.1	A2T3P5.1	A2T3T2.1	Q8TAD7.1	Q9BXB4.1	Q9UBL9.1
P03262.1	Q96ST3.1	P50897.1	Q8IXS6.1	Q6ZV29.1	Q6ZW49.1	Q9UBV8.1	Q15154.1
O60664.1	Q01453.1	O60437.1	P32119.1	O43808.1	Q13794.1	Q9H274.1	Q8I221.1
Q92903.1	O95674.1	Q9UKL6.1	P04180.1	P30086.1	O00329.1	P42356.1	O14986.1
P57054.1	O95394.1	E4NG02.1	P00558.1	P18669.1	P15259.1	Q96FE7.1	Q9Y263.1
Q13393.1	P26276.1	Q2FZ93.1	B2RID6.1	Q9Y617.1	P05155.1	P00747.1	O25249.1
P13796.1	P07359.1	P16234.1	Q96CS7.1	Q9H7P9.1	Q15149.1	O43660.1	Q8IUK5.1
Q6UX71.1	P09874.1	Q460N5.1	Q9UKK3.1	Q15365.1	Q15366.1	Q9BY77.1	A6Q6E9.1
B2RGP7.1	295413956.1	T6XH73.1	Q96FM1.1	O43525.1	P19156.1	P18434.1	P0CC38.1
Q16633.1	O84616.1	O75915.1	O84647.1	P68950.1	P02545.1	Q6P2Q9.1	O43143.1
Q9HCS7.1	Q96TZ0.1	P9WQ27.1	O84288.1	Q92841.1	Q15751.1	Q7Z333.1	O84419.1
O84818.1	B2RJ72.1	Q8N0Y7.1	O60312.1	Q9UHA3.1	P89479.1	Q9H3G5.1	Q02809.1
P07737.1	Q8WUM4.1	Q53EL6.1	P49683.1	P12004.1	Q9UQ80.1	Q7Z6L0.1	Q07954.1
P13674.1	C9JUZ6.1	Q9H7Z7.1	P40306.1	P49720.1	P28074.1	O60678.1	O14744.1
P03189.1	P78543.1	O75629.1	O84583.1	O60888.1	P30101.1	Q14554.1	Q96JJ7.1
P03129.1	Q9H8V3.1	Q96PZ2.1	Q8WU58.1	Q96TP4.1	Q92636.1	Q96JP0.1	Q4ZG55.1
Q9ULI3.1	Q96ST2.1	Q7Z3U7.1	P33215.1	Q8NHV4.1	Q9UFN0.1	O60502.1	Q6UW55.1
Q86U86.1	P23297.1	P60903.1	P06702.1	P04271.1	Q9UPN6.1	Q6PT26.1	Q6ZMD2.1
Q9BVV6.1	P14079.1	Q8WUY1.1	P50616.1	O15027.1	Q15436.1	Q15437.1	D4ACF2.1
Q9QJ57.1	Q9QJ42.1	Q70J99.1	Q9GZT5.1	B1AQ67.1	Q9UM07.1	P21980.1	Q92954.1
Q96JQ0.1	Q9JZQ0.1	A6NMY6.1	Q6FDV9.1	Q5VTE0.1	548558395.1	Q2VTR3.1	Q58FF8.1
Q9HCE1.1	P13985.1	A2RGE9.1	Q8IXJ9.1	Q6P2P2.1	D3HT40.1	P42588.1	56160925.1
Q53H96.1	P08559.1	H0YD97.1	O00330.1	P14618.1	Q9BXR0.1	Q9H974.1	Q9H2M9.1
P35241.1	Q14699.1	P0DJD1.1	Q9BYM8.1	A6NK89.1	P61106.1	B2RHG7.1	P04626.1
Q13546.1	Q92932.1	Q16849.1	P78509.1	P03209.1	P35249.1	P15927.1	P27694.1
O75678.1	Q14257.1	Q9NQ3.1	Q9BZR6.1	P10276.1	P10826.1	P49788.1	Q8TC12.1
P10745.1	P02753.1	P52566.1	Q7Z6T6.1	Q9BRR9.1	Q15052.1	Q8IY67.1	P11908.1
Q15418.1	Q9UK32.1	O43159.1	Q9ULK6.1	Q7LOR7.1	Q9C0B0.1	Q9H0A0.1	O00472.1
P18333.1	Q6PD62.1	Q9NTZ6.1	Q5T481.1	Q96EV2.1	Q9BQ04.1	P35637.1	Q9UKM9.1
P22087.1	Q9Y230.1	P31153.1	Q9NSC2.1	O94885.1	Q93084.1	P08168.1	P10523.1
Q9BQB4.1	O14828.1	Q13018.1	Q9UHJ6.1	Q9H4L4.1	Q9GZR1.1	Q15019.1	Q14141.1
O15270.1	Q92743.1	O43464.1	P49842.1	Q9BZL6.1	O15075.1	Q96GX5.1	Q8TD19.1
Q13153.1	F5GWT4.1	P63151.1	A6PVN5.1	Q06190.1	P53041.1	Q8N8A2.1	Q13315.1
P49591.1	Q86SQ7.1	P02787.1	P36952.1	Q14140.1	B7WNRO.1	P02768.1	Q9BYB0.1
Q5T123.1	Q9BZZ2.1	P67812.1	Q9BY50.1	P61009.1	P37108.1	P42224.1	Q92783.1
Q96FS4.1	Q9UTB8.1	O75094.1	Q55732.1	O00193.1	Q7Z3B0.1	P62304.1	P62306.1
P62308.1	P62314.1	P62316.1	P62318.1	P63162.1	P14678.1	P53814.1	Q13573.1
Q63008.1	P05023.1	Q96K37.1	Q9NQZ2.1	Q96L92.1	Q14515.1	Q13813.1	Q01082.1
P63208.1	P21453.1	P23246.1	M5JGM9.1	Q9NY15.1	Q7KZF4.1	Q9NQZ5.1	P16949.1
P05093.1	P08686.1	P36956.1	Q12772.1	Q7Z7C7.1	Q96BY9.1	P38646.1	P08254.1
Q14683.1	O95347.1	Q8TY18.1	P07566.1	P51649.1	P14410.1	O00391.1	O75897.1
Q8NDZ2.1	P00441.1	O14512.1	Q8IWX8.1	Q6UWL2.1	Q8TAQ2.1	O15056.1	P60880.1
Q9QF0.1	O15400.1	Q9UNK0.1	B4DHN5.1	O00560.1	Q16635.1	Q9Y490.1	Q8N9U0.1
O95271.1	D3YTG3.1	Q7Z7G0.1	Q9ULW0.1	P13686.1	Q86VP1.1	Q96F92.1	Q4KMP7.1
Q9UL17.1	P01730.1	Q99832.1	F5H7V9.1	P24821.1	Q9UKZ4.1	Q5VYS8.1	Q92563.1
Q8N6V9.1	Q9Y6M0.1	P04958.1	P05452.1	Q8NBS9.1	Q86V81.1	Q86YJ6.1	Q5VV42.1
P40225.1	P07996.1	P35442.1	P04818.1	P63313.1	P62328.1	P01266.1	H7C1F5.1
P07202.1	P16473.1	P21463.1	Q07157.1	Q9NR96.1	J3KNT7.1	Q9Y2L5.1	P03206.1
P37837.1	P20062.1	P51532.1	Q14241.1	Q7KZ85.1	P05412.1	A0AVK6.1	Q14469.1
P31629.1	P17275.1	Q8NHW3.1	Q9ULX9.1	P35716.1	Q06945.1	P57073.1	Q02447.1
Q02446.1	O15164.1	Q9BWW7.1	Q04726.1	Q04727.1	P02786.1	Q9Y4A5.1	P01137.1
Q15582.1	P61586.1	P37802.1	P29401.1	P69222.1	Q92616.1	P51571.1	Q14956.1
Q96GE9.1	P57088.1	Q9BXS4.1	Q9C0B7.1	Q9Y5L0.1	P02766.1	Q13428.1	Q5T2D2.1
Q07283.1	P22102.1	A2RCL1.1	Q8NDV7.1	Q6P9F5.1	Q6ZTA4.1	P04295.1	O14773.1
Q97HE9.1	Q9Y3I0.1	P17752.1	Q8TWU9.1	Q0VAP8.1	P68363.1	Q9BQE3.1	P07437.1
Q9H4B7.1	Q13885.1	Q13509.1	P04350.1	P68371.1	Q9BUFS.1	Q14679.1	O75347.1
O14788.1	P48023.1	P43489.1	P25445.1	Q8N726.1	Q99816.1	Q15672.1	P14679.1
P07101.1	P23458.1	Q9Y2R2.1	P29350.1	P78324.1	P08621.1	P17133.1	Q62376.1
P09012.1	P09234.1	O75643.1	Q9UMX0.1	Q9UHD9.1	Q9Y4E8.1	Q9UPT9.1	Q8NFA0.1
Q86T82.1	Q86UV5.1	O15205.1	P62979.1	H0Y5H6.1	Q14157.1	O00762.1	Q96LR5.1
P62253.1	P22314.1	A0AVT1.1	Q15386.1	Q92575.1	I6ZLG2.1	O15294.1	Q9DUC0.1
Q6ZRI6.1	Q9NSC2.1	Q9BWL3.1	Q9NZ63.1	P0C727.1	Q9ZDE9.1	Q89882.1	P39999.1
Q12965.1	A2A306.1	A2RGM0.1	A6NG79.1	B8ZS71.1	B8ZUA4.1	E7EPZ9.1	F8W7G7.1
H0Y335.1	J3KP29.1	M7PC26.1	M7PDR8.1	M7Q4Y3.1	Q5T8M8.1	Q7TW85.1	S5U6K1.1
S5UMF6.1	S5USV8.1	W5Z3U0.1	Q9BSU1.1	Q49AR2.1	P69996.1	P06132.1	Q709C8.1
O75436.1	Q9UBQ0.1	Q96AX1.1	P32241.1	Q3ASL6.1	Q00341.1	P08670.1	P03180.1
P02774.1	P04004.1	Q01668.1	O00555.1	P27884.1	O43497.1	P04275.1	Q9Y279.1
Q16864.1	O75348.1	Q2M389.1	O75083.1	Q9UNX4.1	C9J016.1	Q8TWA0.1	Q6UXN9.1
Q2TAY7.1	P13010.1	P12956.1	Q9Y2T7.1	A1JUA3.1	O95625.1	Q8NAP3.1	Q96K80.1
Q9Y6R6.1	Q01954.1	Q9P243.1	Q96KR1.1	Q8TWU4.1	P25311.1		

Прогнозирование иммунологического ответа индивида на полипептидный антиген.

Специфические полипептидные антигены индуцируют иммунные ответы только у части субъектов-людей. В настоящее время не существует диагностического теста, который мог бы прогнозировать, может ли полипептидный антиген, вероятно, индуцировать иммунный ответ у индивида. В частности, существует потребность в тесте, который сможет прогнозировать, является ли человек пациентом с иммунным ответом на вакцину или иммунотерапевтическую композицию.

В соответствии с настоящим изобретением, полипептидный антиген-специфический Т-лимфоцитарный ответ индивида определяется наличием в полипептиде одного или более фрагментов, которые могут быть презентированы множеством молекул HLA класса I или множеством молекул HLA класса II индивида.

В некоторых случаях изобретение обеспечивает способ прогнозирования того, будет ли субъект иметь иммунный ответ на введение полипептида, при этом иммунный ответ прогнозируется, если полипептид является иммуногенным, в соответствии с любым способом, описанным в настоящем документе. Ответ цитотоксического Т-лимфоцита прогнозируется, если полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта. Ответ Т-хелпера прогнозируется, если полипептид содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта. Прогнозируется отсутствие ответа цитотоксического Т-лимфоцита, если полипептид не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта. Прогнозируется отсутствие ответа Т-хелпера, если полипептид не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта.

В некоторых случаях полипептид является активным компонентом фармацевтической композиции, при этом способ включает прогнозирование формирования или продуцирования антител к лекарственному препарату (ADA, anti-drug antibodies) к полипептиду. Фармацевтическая композиция может представлять собой лекарственный препарат, выбранный из тех, которые перечислены в табл. 8. Согласно настоящему изобретению, формирование ADA будет происходить, если или в той степени, в которой полипептид активного компонента распознается множеством молекул HLA класса II субъекта, что приводит к ответу Т-хелперов, чтобы поддерживать ответ антител на активный компонент. Наличие таких эпитопов (PEPI) может прогнозировать формирование ADA у субъекта. Способ может дополнительно включать выбор или рекомендацию для лечения путем введения субъекту специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции, которая, как прогнозируется, индуцирует низкое или нулевое формирование ADA, и, при необходимости, дополнительного введения композиции субъекту. В других случаях способ прогнозирует, что фармацевтическая композиция будет индуцировать неприемлемые ADA, и способ дополнительно включает выбор или рекомендацию, или лечение субъекта с помощью другого лечения или терапии. Полипептид может представлять собой ингибитор контрольных точек.

Способ может включать в себя прогнозирование того, ответит ли субъект на лечение ингибитором контрольных точек.

Таблица 8

Примеры лекарственных препаратов, связанных с побочными эффектами, связанными с ADA

Лекарственный препарат	Побочные эффекты, связанные с ADA
Абциксимаб	анафилаксия
Адалимумаб	антитела к лекарственному препарату и неудача лечения
Базиликсимаб	анафилаксия
Цетуксимаб	иммуноглобулин E, анафилаксия
Эпозтин	Опосредованная антителами чистая эритроцитарная аплазия
Эритропоэтин	чистая эритроцитарная аплазия
Этанерцепт	не оказывает заметного влияния на безопасность
Фактор свертывания крови IX	анафилаксия
Инфликсимаб	анафилаксия
ОКТЗ	анафилаксия
Пеглотиказа	антитела к лекарственному препарату, неудача лечения
IFN-beta	анафилаксия
Рекомбинантный фактор VIII	анафилаксия
Тромбопоэтин	тромбоцитопения
Устекинумаб	антитела к устекинумабу, влияющие на эффективность лечения

В настоящее время также не существует теста, который мог бы прогнозировать вероятность того, что человек будет иметь клинический ответ или получит клиническую эффективность от вакцины или иммунотерапевтической композиции. Это важно, поскольку в настоящее время ответы Т-лимфоцитов,

измеренные в группе индивидов, участвующих в клинических испытаниях вакцин или иммунотерапии, плохо коррелируют с клиническими ответами. Таким образом, субпопуляция пациентов с клиническим ответом существенно меньше, чем субпопуляция пациентов с иммунным ответом. Следовательно, для обеспечения возможности персонализации вакцин и иммунотерапии важно прогнозировать не только вероятность иммунного ответа у конкретного субъекта, но также то, будет ли иммунный ответ, вызванный лекарственным препаратом, клинически эффективным (например, может ли он убивать раковые клетки или инфицированные патогеном клетки или патогены).

Авторы изобретения обнаружили, что наличие в вакцине или иммунотерапевтической композиции по меньшей мере двух фрагментов полипептидов (эпитопов), которые могут связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I индивида (≥ 2 PEPI3+), является прогностическим для клинического ответа. Иначе говоря, если ≥ 2 PEPI3+ может быть идентифицировано в полипептиде (полипептидах) активного ингредиента вакцины или иммунотерапевтической композиции, то индивид, вероятно, будет пациентом с клиническим ответом. Термин "клинический ответ" или "клиническая эффективность", используемый в настоящем документе, может означать профилактику или задержку возникновения заболевания или состояния, ослабление одного или более симптомов, возбуждение или продление ремиссии, или задержку повторения или рецидива, или ухудшения, или любое другое улучшение или стабилизацию состояния заболевания субъекта. В соответствующих случаях, "клинический ответ" может соотноситься с "контролем заболевания" или "объективным ответом", как это определено в руководстве по критерию оценки ответа в солидных опухолях (RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Следовательно, в некоторых случаях изобретение обеспечивает способ прогнозирования того, будет ли субъект иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, такой как вакцина или иммунотерапевтическая композиция, содержащая один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов. Способ может включать определение того, содержат ли один или более полипептидов совместно по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или, в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта; и прогнозирование того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции, если один или более полипептидов совместно содержат по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта; или что субъект не будет иметь клинического ответа на введение фармацевтической композиции, если один или более полипептидов совместно содержат не более одной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта.

В контексте этого способа два Т-лимфоцитарных эпитопа "отличаются" друг от друга, если они имеют разные последовательности, а в некоторых случаях также, если они имеют ту же последовательность, которая повторяется в полипептидном антигене-мишени. В некоторых случаях разные Т-лимфоцитарные эпитопы в полипептидном антигене-мишени не перекрываются друг с другом.

В некоторых случаях все фрагменты одного или более полипептидов или полипептидов активного ингредиента, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта-человека, идентифицируют с использованием способов, описанных в настоящем документе. Идентификация по меньшей мере одного фрагмента полипептида (полипептидов), который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) будет индуцировать или, вероятно, индуцирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита у субъекта. Идентификация по меньшей мере одного фрагмента полипептида (полипептидов), который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) будет индуцировать или, вероятно, индуцирует ответ Т-хелпера у субъекта. Идентификация отсутствия фрагментов полипептида (полипептидов), которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы, способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) не будет индуцировать или, вероятно, не индуцирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита у субъекта.

Идентификация отсутствия фрагментов полипептида (полипептидов), которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы, способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта, позволяет предположить, что полипептид (полипептиды) не будет индуцировать или, вероятно, не индуцирует ответ Т-хелперов у субъекта. Идентификация по меньшей мере двух фрагментов одного или более полипептидов активного ингредиента вакцины или иммунотерапевтической композиции, в которой каждый фрагмент представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что субъект, вероятнее всего,

имеет или будет иметь клинический ответ на введение композиции. Идентификация меньше, чем двух фрагментов одного или более полипептидов, которые представляют собой Т-лимфоцитарные эпитопы, способные связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, позволяет предположить, что субъект с меньшей вероятностью имеет или не будет иметь клинический ответ на введение композиции.

Без привязки к какой-либо теории, одной из причин повышенной вероятности получения клинической эффективности от вакцины/иммунотерапии, включающей по меньшей мере два РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, является то, что популяция пораженных клеток, таких как раковые или опухолевые клетки, или клетки, инфицированные вирусами или патогенами, такими как ВИЧ, часто являются гетерогенными как у пораженных субъектов, так и среди них. Конкретный больной раком, например, может или не может экспрессировать или сверхэкспрессировать конкретный ассоциированный с раком полипептидный антиген-мишень вакцины, или рак может содержать гетерогенные клеточные популяции, некоторые из которых (сверх-)экспрессируют антиген, а некоторые не экспрессируют. Кроме того, вероятность развития резистентности снижается, когда большее количество РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, включено или является мишенью вакцины/иммунотерапии, поскольку у пациента меньше вероятность формирования резистентности к композиции из-за мутации РЕРІ-мишени (мишеней).

Следовательно, вероятность того, что субъект будет реагировать на лечение, повышается благодаря (i) наличию большего количества РЕРІ, связывающихся с множеством HLA, в полипептидах активного ингредиента; (ii) наличию РЕРІ в большем количестве полипептидных антигенов-мишеней; и (iii) (сверх-)экспрессии полипептидных антигенов-мишеней у субъекта или в пораженных клетках субъекта. В некоторых случаях экспрессия полипептидных антигенов-мишеней у субъекта может быть известна, например, если полипептидные антигены-мишени находятся в образце, полученном от субъекта. В других случаях вероятность того, что конкретный субъект или пораженные клетки конкретного субъекта (сверх-)экспрессируют специфическую или любую комбинацию полипептидных антигенов-мишеней, может быть определена с использованием данных о частоте экспрессии в популяции. Данные о частоте экспрессии в популяции могут относиться к популяции, соответствующей субъекту и/или заболеванию, или популяции, подлежащей лечению. Например, частота или вероятность экспрессии конкретного ассоциированного с раком антигена в конкретной злокачественной опухоли или субъектом, имеющим конкретную злокачественную опухоль, например рак молочной железы, может быть определена путем обнаружения антигена в опухоли, например образцах рака молочной железы. В некоторых случаях такие частоты экспрессии могут быть определены из опубликованных графических материалов и научных публикаций. В некоторых случаях способ согласно изобретению включает этап определения частоты экспрессии релевантного полипептидного антигена-мишени в соответствующей популяции.

Раскрыт ряд фармакодинамических биомаркеров для прогнозирования активности/эффективности вакцин у отдельных субъектов-людей, а также в популяциях субъектов-людей. Биомаркеры были разработаны специально для противораковых вакцин, но аналогичные биомаркеры могут быть использованы для других вакцин или иммунотерапевтических композиций. Эти биомаркеры ускоряют разработку более эффективной вакцины, а также снижают стоимость разработки, и могут использоваться для оценки и сравнения различных композиций. Типичными являются следующие биомаркеры.

AG95 - эффективность вакцины: количество антигенов в противораковой вакцине, которое специфический тип опухоли экспрессирует с вероятностью 95%. AG95 является показателем эффективности вакцины и не зависит от иммуногенности используемых для приготовления вакцины антигенов. AG95 вычисляют по данным частоты экспрессии опухолевого антигена. Такие данные могут быть получены из экспериментов, опубликованных в экспертных научных журналах. Технически, AG95 определяют по биномиальному распределению антигенов в вакцине, и он учитывает все возможные вариации и частоты экспрессии.

Количество РЕРІ3+- иммуногенность вакцины у субъекта: полученные из вакцины РЕРІ3+ представляют собой индивидуальные эпитопы, которые связываются с по меньшей мере 3 HLA субъекта и индуцируют Т-лимфоцитарные ответы. РЕРІ3+ можно определить с помощью теста РЕРІ3+ у субъектов, для которых известен полный 4-значный генотип HLA.

Количество AP - антигенность вакцины у субъекта: количество используемых для приготовления вакцины антигенов с РЕРІ3+. Вакцины содержат последовательности из полипептидных антигенов-мишеней, экспрессируемых пораженными клетками. Количество AP представляет собой количество антигенов в вакцине, которые содержат РЕРІ3+, и количество AP репрезентирует количество антигенов в вакцине, которые могут индуцировать Т-лимфоцитарные ответы у субъекта. Количество AP характеризует специфические для используемого для приготовления вакцины антигена Т-лимфоцитарные ответы субъекта, поскольку оно зависит только от генотипа HLA субъекта и не зависит от заболевания, возраста и лекарственного лечения субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие РЕРІ, презентиремого антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены презентируют РЕРІ).

AP50 - антигенность вакцины в популяции: Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов с РЕРІ в популяции. AP50 подходит для характеристики специфических для антигена, используемого для приготовления вакцины, ответов Т-лимфоцитов в данной популяции, поскольку

они зависят от генотипа HLA у субъектов в популяции.

Количество AGP - эффективность вакцины у субъекта: количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в опухоли с PEPI. Количество AGP указывает количество опухолевых антигенов, которые вакцина распознает, и индуцирует T-лимфоцитарный ответ на них (поражение мишени). Количество AGP зависит от частоты экспрессии используемого для приготовления вакцины антигена в опухоли субъекта и генотипа HLA субъекта. Правильное значение находится между 0 (отсутствие PEPI, презентуемого экспрессируемым антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессируются и презентуют PEPI).

AGP50 - эффективность противораковой вакцины в популяции: Среднее количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли с PEPI (т.е. AGP) в популяции. AGP50 указывает среднее количество опухолевых антигенов, которые могут распознавать T-лимфоцитарные ответы, вызванные вакциной. AGP50 зависит от частоты экспрессии антигенов в указанном типе опухоли и иммуногенности антигенов в заданной популяции. AGP50 может оценивать эффективность вакцины в разных популяциях и может использоваться для сравнения разных вакцин в той же популяции. Вычисление AGP50 аналогично вычислению, применяемому для AG50, за исключением того, что экспрессия взвешивается по распространенности PEPI3+ у субъекта на экспрессируемых антигенах, используемых для приготовления вакцины. В теоретической популяции, в которой каждый субъект имеет PEPI от каждого используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно AG50. В другой теоретической популяции, в которой ни один субъект не имеет PEPI от какого-либо используемого для приготовления вакцины антигена, AGP50 будет равно 0. В целом, справедливо следующее утверждение: $0 < AGP50 < AG50$.

mAGP - потенциальный биомаркер для выбора вероятных пациентов с ответом: Вероятность того, что противораковая вакцина индуцирует T-лимфоцитарные ответы на множество антигенов, экспрессируемых в указанной опухоли. mAGP вычисляют по частотам экспрессии используемых для приготовления вакцины антигенов, например, в опухоли, и по наличию PEPI, происходящих из вакцины, у субъекта. Технически, основываясь на распределении AGP, mAGP является суммой вероятностей множества AGP (≥ 2 AGP).

Результаты прогноза, изложенные выше, могут быть использованы для обоснования решений врача относительно лечения субъекта. Соответственно, в некоторых случаях полипептид представляет собой активный ингредиент, например вакцину или иммунотерапевтическую композицию, при этом способ согласно изобретению прогнозирует, что субъект будет иметь, вероятно, будет иметь или имеет вероятность, большую минимальной пороговой вероятности, наличия иммунного ответа и/или клинического ответа на лечение, включающее введение полипептида активного ингредиента субъекту, и способ дополнительно включает выбор лечения или выбор вакцины или иммунотерапевтической композиции для лечения конкретного субъекта-человека. Также обеспечен способ лечения с помощью специфической для субъекта фармацевтической композиции, набора или панели полипептидов, содержащей один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, причем определено, что фармацевтическая композиция, набор или панель полипептидов имеют пороговую минимальную вероятность индуцирования клинического ответа у субъекта, при этом вероятность ответа была определена с использованием способа, описанного в настоящем документе. В некоторых случаях минимальный порог определяется одним или более фармакодинамических биомаркеров, описанных в настоящем документе, например, минимальным количеством PEPI3+ (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, или более PEPI3+), минимальным количеством AGP (например, AGP=по меньшей мере 2 или по меньшей мере 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12, или более) и/или минимальным mAGP (например, AGP=не менее 2 или не менее 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, или 12, или более). Например, в некоторых случаях субъекта выбирают для лечения, если его вероятность ответа таргетированного на предварительно определенное количество полипептидных антигенов-мишеней, при этом полипептидные антигены-мишени (прогнозируемые) необязательно экспрессированы, превышает предварительно определенное пороговое значение (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12, или более). В качестве альтернативы, способ может прогнозировать, что один или более полипептид (полипептиды) композиции не будет индуцировать T-лимфоцитарный ответ и/или клинический ответ у субъекта, и дополнительно включает выбор другого лечения для конкретного субъекта-человека.

Прогнозирование аутоиммунного или токсического иммунного ответа на полипептидный антиген.

Различия между HLA могут влиять на вероятность развития аутоиммунного заболевания, состояния или ответа. В некоторых случаях способ согласно изобретению может быть использован для идентификации полипептида или фрагмента полипептида, который является иммуногенным и/или ассоциированным с аутоиммунным нарушением или ответом. В некоторых случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид аминокислотную последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя, или по меньшей мере пятью HLA класса I субъекта; или в других случаях последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя, или по меньшей мере пятью, или по меньшей мере шестью HLA класса II субъекта; и идентификацию полипептида или указанной последовательности как иммуногенных или как ассоциированных с

аутоиммунным нарушением или аутоиммунным ответом у субъекта.

Различия между HLA могут также влиять на вероятность того, что субъект будет испытывать иммуноотоксичность от лекарственного препарата или полипептида, вводимого субъекту. Токсический иммунный ответ может возникнуть, если полипептид, вводимый субъекту, содержит фрагмент, который соответствует фрагменту антигена, экспрессируемого в нормальных здоровых клетках субъекта, и который содержит аминокислоту, представляющую собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта. Таким образом, в некоторых случаях в соответствии с изобретением способ используют для идентификации токсического иммуногенного участка или фрагмента полипептида или для идентификации субъектов, которые, вероятно, будут испытывать иммуноотоксичность в ответ на введение одного или более полипептидов или их фрагментов. Полипептид может представлять собой активный ингредиент вакцины или иммунотерапевтической композиции.

Способ может включать определение того, содержит ли полипептид (полипептиды) последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или, в других случаях, по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта. В некоторых случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью молекулами HLA класса I субъекта; или аминокислотную последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере четырьмя или по меньшей мере пятью, или по меньшей мере шестью, или по меньшей мере семью HLA класса II субъекта. Способ может дополнительно включать идентификацию указанной последовательности как токсической иммуногенной для субъекта или прогнозирование токсического иммунного ответа у субъекта. В других случаях идентифицируется отсутствие указанной аминокислотной последовательности, и способ дополнительно включает прогнозирование отсутствия токсического иммунного ответа у субъекта. Способ может дополнительно включать выбор или рекомендацию по лечению субъекта путем введения одного или более полипептидов или фармацевтической композиции, которая согласно прогнозу индуцирует отсутствие иммуноотоксичности или низкую иммуноотоксичность, и, при необходимости, дополнительного лечения субъекта путем введения полипептида. Изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту указанного полипептида или композиции.

В некоторых случаях способ, описанный в настоящем документе, дополнительно включает мутирование полипептида, который, по прогнозу, является иммуногенным для конкретного субъекта-человека, или который, по прогнозу, является иммуногенным у части субъектов в популяции людей. Также обеспечен способ снижения иммуногенности полипептида, который был идентифицирован как иммуногенный для конкретного субъекта-человека или для части популяции людей, с использованием любого из способов, описанных в настоящем документе. Полипептид может быть мутирован для уменьшения количества PEPI в полипептиде или для уменьшения у субъекта или указанной популяции количества молекул HLA класса I или класса II, которые связываются с фрагментом полипептида, идентифицированным как иммуногенный у субъекта или у части указанной популяции. В некоторых случаях мутация может снижать или предотвращать токсический иммунный ответ, или может повышать эффективность путем предотвращения формирования ADA у субъекта или у части указанной популяции. Мутированный полипептид может быть дополнительно выбран или рекомендован для лечения указанного субъекта или субъекта указанной популяции. Субъект может дополнительно получать лечение путем введения мутированного полипептида. Изобретение также обеспечивает способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту такого мутированного полипептида.

Прогнозирование реакции индивида на лечение ингибитором контрольных точек Обычно некоторые или все опухолеспецифические клоны T-лимфоцитов, которые индуцируются опухолью, неактивны или плохо функционируют у пациентов с метастатическим раком. Неактивные опухолеспецифические T-лимфоциты не могут уничтожать опухолевые клетки. Часть указанных неактивных T-лимфоцитов может быть повторно активирована ингибиторами контрольных точек (такими как ипилиумаб), например моноклональными антителами, которые распознают молекулы контрольных точек (например, CTLA-4, PD-1, Lag-3, Tim-3, TIGIT, VISTA). Согласно настоящему изобретению лечение субъекта с помощью ингибитора контрольных точек будет эффективным только в том случае или в той степени, в которой экспрессируемые раковые антигены могут быть адекватно распознаны HLA индивида, т.е. если в ассоциированных с раком или заболеванием антигенах присутствуют эпитопы, которые распознаются множеством, предпочтительно, по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта. Таким образом, в некоторых случаях способы согласно настоящему изобретению могут использоваться для идентификации одного или более, или подмножеств T-лимфоцитарных клонов, которые могут быть повторно активированы ингибитором контрольных точек, или для прогнозирования вероятных пациентов с ответом на (иммуно)терапию ингибитором контрольных точек.

Соответственно, в некоторых случаях изобретение обеспечивает способ прогнозирования того, будет ли субъект реагировать на лечение рака ингибитором контрольных точек. В некоторых случаях способ включает этап идентификации или выбора одного или более полипептидов или полипептидных фрагментов, которые ассоциированы с заболеванием или состоянием, которое подлежит лечению, или

которое связано с получением иммунного или клинического ответа на лечение ингибитором контрольных точек. В некоторых случаях полипептид представляет собой ассоциированный с опухолью и/или мутационный антиген. Полипептид может иметься в образце, полученном от субъекта. Полипептид может быть полипептидом, который часто (сверх-)экспрессируется в популяции, соответствующей субъекту и/или заболеванию. Полипептид может состоять из или содержать PEPI (или PEPI3+), идентифицированный у субъекта, о котором известно, что он положительно отвечал на введение ингибитора контрольных точек. Полипептид может содержать аминокислотную последовательность или состоять из аминокислотной последовательности, которая хранится или записывается, или извлекается из базы данных.

В некоторых случаях способ включает определение того, содержит ли полипептид (полипептиды) последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с множеством молекул HLA класса I субъекта. В некоторых случаях определяют наличие по меньшей мере двух, или по меньшей мере трех, или четырех, или пяти, или шести, или семи, или восьми указанных разных аминокислотных последовательностей, и/или наличие указанной аминокислотной последовательности по меньшей мере в двух, или по меньшей мере в трех, четырех или пяти разных полипептидных антигенах-мишенях. В некоторых случаях способ может включать определение того, содержит ли полипептид (полипептиды) последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или, в других случаях, по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса II субъекта. Ответ на лечение ингибитором контрольных точек может быть прогнозирован, если вышеуказанное требование (требования) будут выполнены. Ни ответ, ни клинический ответ не может быть спрогнозирован, если вышеуказанное требование (требования) не выполнено.

Изобретение также обеспечивает способ идентификации фрагмента полипептида или Т-лимфоцитарного эпитопа в полипептиде, который может быть мишенью иммунного ответа субъекта после лечения ингибитором контрольных точек, или который будет мишенью Т-лимфоцитов, повторно активируемых, путем лечения ингибитором контрольных точек.

Способ может дополнительно включать в себя выбор, рекомендацию и/или введение ингибитора контрольных точек субъекту, для которого прогнозируется ответ, или выбор, рекомендацию и/или назначение другого лечения субъекту, для которого прогнозируется отсутствие ответа на ингибитор контрольных точек. В других случаях изобретение обеспечивает способ лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий введение субъекту ингибитора контрольных точек, при этом спрогнозировано, что субъект отвечает на введение ингибитора контрольных точек описанным в настоящем документе способом.

Ингибиторы контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, например ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибиторы Lag-3, ингибиторы Tim-3, ингибиторы TIGIT, ингибиторы BTLA и ингибиторы CTLA-4. Костимулирующие антитела доставляют положительные сигналы через иммунорегуляторные рецепторы, включая, но не ограничиваясь ими, ICOS, CD137, CD27 OX-40 и GITR. В одном варианте осуществления ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор CTLA-4.

Составление и получение фармацевтических композиций для отдельного субъекта-человека.

В некоторых аспектах изобретение обеспечивает способ составления или получения полипептида или полинуклеиновой кислоты, которая кодирует полипептид, для индуцирования иммунного ответа, ответа цитотоксического Т-лимфоцита, или ответа Т-хелпера у конкретного субъекта-человека. Изобретение также обеспечивает специфический для субъекта-человека лекарственный препарат, иммуногенную композицию или фармацевтическую композицию, набор или панель пептидов, способы их составления или получения, композиции, которые могут быть получены этими способами, и их применение в способе индуцирования иммунного ответа, ответа цитотоксического Т-лимфоцита или ответа Т-хелпера у субъекта, или способ лечения, вакцинации или обеспечения иммунотерапии субъекту. Фармацевтическая композиция, набор или панель пептидов содержит в качестве активных ингредиентов один или более полипептидов, которые совместно содержат два или более Т-лимфоцитарных эпитопов (PEPI), способных связываться с множеством молекул HLA класса I или множеством молекул HLA класса II субъекта, которые являются иммуногенными для субъекта, как описано в настоящем документе, или были идентифицированы как иммуногенные для субъекта, способом, описанным в настоящем документе.

Композиция/набор может, при необходимости, дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или консервант и/или дополнительные полипептиды, которые не содержат ни одного PEPI. Полипептиды могут быть сконструированными или не встречающимися в природе. Набор может содержать одну или более отдельных емкостей, каждая из которых содержит один или более пептидов активного ингредиента. Композиция/набор может представлять собой персонализированный лекарственный препарат для профилактики, диагностики, облегчения, лечения или устранения заболевания индивида, такого как рак.

Обычно каждый PEPI представляет собой фрагмент полипептидного антигена-мишени, а полипептиды, которые содержат один или более PEPI, являются полипептидными антигенами-мишенями для лечения, вакцинации или иммунотерапии. Способ может включать этап идентификации одного или более подходящих полипептидных антигенов-мишеней. Обычно каждый полипептидный антиген-мишень

будет ассоциирован с одним и тем же заболеванием или состоянием, патогенным организмом или группой патогенных организмов, или вирусом, или типом рака.

Композиция, набор или панель могут содержать, или способ может включать выбор для каждого PЕPI последовательности из вплоть до 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10 или 9 последовательных аминокислот полипептидного антигена-мишени, такого как полипептид, описанный в настоящем документе, причем указанные последовательные аминокислоты составляют аминокислотную последовательность PЕPI.

В некоторых случаях аминокислотная последовательность фланкирована на N- и/или С-конце дополнительными аминокислотами, которые не являются частью жесткой последовательности полипептидного антигена-мишени. В некоторых случаях последовательность фланкирована до 41, или 35, или 30, или 25, или 20, или 15, или 10, или 9, или 8, или 7, или 6, или 5, или 4, или 3, или 2, или 1 дополнительной аминокислотой HaN-и/или С-конце или между фрагментами полипептидов-мишеней. В других случаях каждый полипептид либо состоит из фрагмента полипептидного антигена-мишени, либо состоит из двух или более таких фрагментов, расположенных конец в конец (расположенных последовательно в пептиде конец в конец) или перекрывающихся в одном пептиде (в котором два или более фрагментов содержат частично перекрывающиеся последовательности, например, когда два PЕPI в одном полипептиде находятся в пределах 50 аминокислот друг от друга).

Когда фрагменты разных полипептидов или из разных участков одного и того же полипептида составляют в сконструированный пептид, существует вероятность образования неоэпитопов вблизи соединения или стыка. Такие неоэпитопы охватывают по меньшей мере одну аминокислоту из каждого фрагмента с каждой стороны соединения или стыка, и могут упоминаться в настоящем документе как составные аминокислотные последовательности. Неоэпитопы могут индуцировать нежелательные Т-лимфоцитарные ответы против здоровых клеток (аутоиммунитет). Пептиды могут быть составлены, или пептиды могут быть подвергнуты скринингу, чтобы уничтожить или элиминировать неоэпитопы, которые соответствуют фрагменту белка, экспрессируемому в нормальных здоровых клетках человека, и/или неоэпитопы, которые способны связываться с по меньшей мере двумя, или в некоторых случаях по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя молекулами HLA класса I субъекта, или в некоторых случаях по меньшей мере двумя, или по меньшей мере тремя, четырьмя или пятью молекулами HLA класса II субъекта. Способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы для идентификации или скрининга таких неоэпитопов, как описано в настоящем документе. Выравнивание может быть определено с использованием известных методов, таких как алгоритмы BLAST. Программное обеспечение для проведения анализов BLAST общедоступно через Национальный центр биотехнологической информации (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

По меньшей мере оба из двух связывающихся с множеством HLA PЕPI полипептидов композиции, могут иметь мишенью один антиген (например, полипептидная вакцина, содержащая два связывающихся с множеством HLA PЕPI, полученных из одного антигена, например антигена, ассоциированного с опухолью, являющегося мишенью вакцины/иммунотерапии), или могут иметь мишенью разные антигены (например, полипептидная вакцина, содержащая один связывающийся с множеством HLA PЕPI, полученный из одного антигена, например, антигена, ассоциированного с опухолью, и второй связывающийся с множеством HLA PЕPI, полученный из другого антигена, например, другого антигена, ассоциированного с опухолью, оба из которых являются мишенью вакцины/иммунотерапии).

В некоторых случаях полипептид (полипептиды) активного ингредиента совместно содержат, или способ включает выбор всех или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 или более разных PЕPI. PЕPI могут представлять собой фрагменты одного или более разных полипептидных антигенов-мишеней. Путем идентификации специфических фрагментов каждого полипептидного антигена-мишени, которые являются иммуногенными для конкретного субъекта, можно объединить множество указанных фрагментов, необязательно, из множества разных полипептидных антигенов-мишеней, в один полипептид активного ингредиента или множество полипептидов активного ингредиента, предназначенных для использования в комбинации, или для доведения до максимума количества клонов Т-лимфоцитов, которые могут быть активированы одним или более полипептидами определенной длины.

В настоящее время большинство вакцин и иммунотерапевтических композиций таргетировано только на один полипептидный антиген. Однако согласно настоящему изобретению в некоторых случаях полезно обеспечить фармацевтическую композицию или полипептид активного ингредиента, который имеет мишенью два или более разных полипептидных антигенов. Например, большинство раковых образований или опухолей являются гетерогенными, в том смысле, что разные раковые или опухолевые клетки субъекта (сверх-)экспрессируют разные антигены. Опухолевые клетки разных больных раком также экспрессируют разные комбинации ассоциированных с опухолью антигенов. Наиболее эффективными противораковыми иммуногенными композициями являются, вероятно, те, которые таргетированы на множество антигенов, экспрессируемых опухолью, и, следовательно, на большее количество раковых или опухолевых клеток у отдельного субъекта-человека или в популяции.

Благоприятный эффект от комбинирования множества PЕPI в одном лечебном препарате (введение одной или более фармацевтических композиций, которые совместно содержат множество PЕPI), можно

проиллюстрировать с помощью персонализированных полипептидов вакцины, описанных ниже в примерах 17 и 18. Примеры вероятностей экспрессии СТА при раке яичников следующие: BAGE: 30%; MAGE A9: 37%; MAGE A4: 34%; MAGE A10: 52%. Если бы пациент XYZ получал вакцину, содержащую PEPI только в семействе BAGE и MAGE A9, то вероятность наличия mAGP (множество экспрессируемых антигенов с PEPI) составила бы 11%. Если бы пациент XYZ получал вакцину, содержащую только PEPI для СТА MAGE A4 и MAGE A10, то вероятность наличия множества AGP составила бы 19%. Однако если бы вакцина содержала все 4 из этих СТА (BAGE, MAGE A9, MAGE A4 и MAGE A10), то вероятность наличия mAGP составила бы 50%. Иначе говоря, эффективность будет больше, чем объединенные вероятности mAGP для обоих лекарственных препаратов с двумя PEPI (вероятность mAGP для BAGE/MAGE+ вероятность mAGP для MAGE A4 и MAGE A10). Вакцина PIT пациента XYZ, описанная в примере 17, содержит дополнительно 9 PEPI, и, таким образом, вероятность наличия mAGP составляет более 99,95%.

Аналогично, примеры вероятностей экспрессии СТА при раке молочной железы следующие: MAGE C2: 21%; MAGE A1: 37%; SPC1: 38%; MAGE A9: 44%. Лечение пациента ABC с помощью вакцины, содержащей PEPI только в MAGE C2: 21% и MAGE A1, имеет вероятность mAGP 7%. Лечение пациента ABC с помощью вакцины, содержащей PEPI только в SPC1: 38%; MAGE A9 имеет вероятность mAGP 11%. Лечение ABC пациента вакциной, содержащей PEPI в MAGE C2: 21%; MAGE A1: 37%; SPC1: 38%; MAGE A9 имеет вероятность mAGP 44% ($44 > 7+11$). Вакцина PIT пациента ABC, описанная в примере 18, содержит дополнительно 8 PEPI, и, таким образом, вероятность наличия mAGP составляет более 99,93%.

Соответственно, в некоторых случаях PEPI полипептидов активного ингредиента происходят от двух или более разных полипептидных антигенов-мишеней, например, разных антигенов, ассоциированных с конкретным заболеванием или состоянием, например разных антигенов или антигенов, ассоциированных с раком или опухолью, экспрессируемых патогеном-мишенью. В некоторых случаях PEPI происходят в общей сложности или по меньшей мере от 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 или более разных полипептидных антигенов-мишеней. Разные полипептидные антигены-мишени могут представлять собой какие-либо другие полипептиды, на которые полезно таргетировать, или на которые могут быть избирательно таргетированы разные PEPI3+. В некоторых случаях разные полипептидные антигены-мишени представляют собой не гомологи или не паралоги, или имеют идентичность последовательностей по всей длине каждого полипептида менее 95%, или 90%, или 85%, или 80%, или 75%, или 70%, или 60%, или 50%. В некоторых случаях разные полипептиды представляют собой полипептиды, которые не имеют общих PEPI3+. В качестве альтернативы, в некоторых случаях PEPI3+ происходят от разных полипептидных антигенов-мишеней, когда они не являются общими с другими полипептидными антигенами, которые являются мишенью полипептидов активного ингредиента.

В некоторых случаях один или более, или каждый из фрагментов иммуногенного полипептида происходит от полипептида, который имеется в образце, взятом у конкретного субъекта-человека. Это указывает на то, что полипептид экспрессируется у субъекта, например, антиген, ассоциированный с раком или опухолью, или раково-тестикулярный антиген, экспрессируемый раковыми клетками субъекта. В некоторых случаях один или более, или каждый из полипептидов представляет собой мутационный неоантиген или экспрессионный неоантиген субъекта. Один или более, или каждый фрагмент может содержать неоантиген-специфическую мутацию. Поскольку мутационные неоантигены являются специфическими для субъекта, композицию, таргетированную на одну или более неоантиген-специфических мутаций, персонализируют как в отношении его конкретного заболевания, так и в отношении специфического набора HLA.

В других случаях один или более, или каждый из фрагментов иммуногенного полипептида происходит от полипептидного антигена-мишени, который обычно не экспрессируется или в минимальной степени экспрессируется в нормальных здоровых клетках или тканях, но экспрессируется с большой долей (с высокой частотой) субъектами или в пораженных клетках субъекта, имеющего конкретное заболевание или состояние, как описано выше. Способ может включать идентификацию или отбор такого полипептидного антигена-мишени. В некоторых случаях два или более, или каждый из фрагментов/PEPI иммуногенного полипептида происходят от разных антигенов, ассоциированных с раком или опухолью, каждый из которых (сверх-)экспрессируется с высокой частотой у субъектов, имеющих тип рака или рак, производный от конкретного типа клетки или ткани. В некоторых случаях фрагменты иммуногенного полипептида происходят в общей сложности или по меньшей мере от 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 или 40 разных ассоциированных с раком или опухолью полипептидов. В некоторых случаях один или более, или каждый, или по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, или по меньшей мере шесть, или по меньшей мере семь полипептидов выбраны из антигенов, перечисленных в любой из табл. 2-7.

В некоторых случаях один или более или каждый из полипептидных антигенов-мишеней представляет собой раково-тестикулярный антиген (СТА). В некоторых случаях фрагменты/PEPI иммуногенного

полипептида происходят от по меньшей мере 1 или по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 СТА, или в общей сложности от 3 или более разных полипептидных антигенов-мишеней, необязательно, из которых 1, 2 или все три или по меньшей мере три представляют собой СТА, или от 4 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, из которых 1, 2, 3 или все четыре или по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 представляют собой СТА, или от 5 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, из которых 1, 2, 3, 4 или все пять или по меньшей мере 1, 2, 3, 4 или 5 представляют собой СТА, или от 6 или более разных полипептидных антигенов, необязательно из которых 1, 2, 3, 4, 5 или все шесть или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 представляют собой СТА, или от 7 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, из которых 1, 2, 3, 4, 5, 6 или все 7 или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 представляют собой СТА, или от 8 или более разных полипептидных антигенов, необязательно, из которых 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или все 8 или по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 представляют собой СТА. В некоторых случаях один или более, или каждый из полипептидных антигенов-мишеней экспрессируется бактерией, вирусом или паразитом.

В некоторых случаях один или более полипептидных фрагментов содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя или по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта, и один или более полипептидных фрагментов содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя, или по меньшей мере тремя, или по меньшей мере четырьмя HLA класса II субъекта, причем фрагменты, связывающиеся с HLA класса I и HLA класса II, могут необязательно перекрываться. Композиция, полученная таким способом, может индуцировать как ответ цитотоксического Т-лимфоцита, так и ответ Т-хелпера у конкретного субъекта-человека.

Иммуногенные и фармацевтические композиции, способы лечения и способы введения.

В некоторых аспектах изобретение относится к фармацевтической композиции, набору или панелям полипептидов, описанным выше, имеющим один или более полипептидов в качестве активного ингредиента (ингредиентов). Они могут быть использованы в способе индуцирования иммунного ответа, лечения, вакцинации или обеспечения иммунотерапии субъекту, и фармацевтическая композиция может представлять собой вакцину или иммунотерапевтическую композицию. Такое лечение включает введение субъекту одного или более полипептидов или фармацевтических композиций, которые совместно содержат все полипептиды активного ингредиента для лечения субъекта. Множество полипептидов или фармацевтических композиций могут быть введены совместно или последовательно, например, все фармацевтические композиции или полипептиды могут вводиться субъекту в течение периода 1 год, или 6 месяцев, или 3 месяца, или 60, или 50, или 40, или 30 дней.

Иммуногенные или фармацевтические композиции или наборы, описанные в настоящем документе, могут содержать, в дополнение к одному или более иммуногенных пептидов, фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель, разбавитель, буфер, стабилизатор, консервант, адьювант или другие материалы, хорошо известные специалистам в данной области. Такие материалы предпочтительно являются нетоксичными и предпочтительно не влияют на фармацевтическую активность активного ингредиента (ингредиентов). Фармацевтический носитель или разбавитель может представлять собой, например, водосодержащие растворы. Точный характер носителя или другого материала может зависеть от способа введения, например, пероральный, внутривенный, кожный или подкожный, назальный, внутримышечный, внутрикожный и внутрибрюшинный пути.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать один или более "фармацевтически приемлемых носителей". Обычно это крупные медленно метаболизируемые макромолекулы, такие как белки, сахараиды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, аминокислотные сополимеры, сахароза (Paoletti e др., 2001, Vaccine, 19:2118), трегалоза (WO 00/56365), лактоза и липидные агрегаты (такие как капли масла или липосомы). Такие носители хорошо известны специалистам в данной области. Фармацевтические композиции также могут содержать разбавители, такие как вода, физиологический раствор, глицерин и т.п. Кроме того, могут иметься вспомогательные вещества, такие как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные вещества для поддержания уровня pH, и т.п. Стерильный апиrogenный, фосфатно-солевой буфер представляет собой типичный носитель (Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Наука и практика фармации), 20-е издание, ISBN: 0683306472).

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут быть лиофилизированными или в водной форме, то есть в растворах или суспензиях. Жидкие композиции этого типа позволяют вводить композиции непосредственно из упакованной формы без необходимости восстановления в водной среде и, таким образом, являются идеальными для инъекций. Фармацевтические композиции могут быть представлены во флаконах или в готовых заполненных шприцах. Шприцы могут поставляться с иглами или без них. Шприц будет содержать одну дозу, тогда как флакон может содержать одну дозу или множество доз.

Жидкие композиции согласно изобретению также подходят для восстановления других лекарственных препаратов из лиофилизированной формы. Когда фармацевтическая композиция должна использо-

ваться для такого немедленного восстановления, изобретение обеспечивает набор, который может содержать два флакона или может содержать один готовый заполненный шприц и один флакон, причем содержимое шприца используют для восстановления содержимого флакона перед инъекцией.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать антимикробное средство, в частности, когда оно упаковано в форме множества доз. Могут быть использованы антимикробные препараты, такие как 2-феноксиэтанол или парабены (метил, этил, пропилпарабены). Какой-либо консервант предпочтительно имеется при низких уровнях. Консервант может быть добавлен экзогенно и/или может быть компонентом массы антигенов, которые смешаны для образования композиции (например, имеются в качестве консерванта в антигенах коклюша).

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать детергент, например Tween (полисорбат), DMSO (dimethyl sulfoxide, диметилсульфоксид), DMF (dimethylformamide, диметилформамид). Детергенты обычно имеются при низких уровнях, например < 0,01%, но также могут использоваться при более высоких уровнях, например 0,01-50%.

Фармацевтические композиции согласно изобретению могут содержать соли натрия (например, хлорид натрия) и свободные фосфат-ионы в растворе (например, с использованием фосфатного буфера).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть капсулирована в подходящем носителе либо для доставки пептидов в антигенпрезентирующие клетки, либо для повышения стабильности. Как будет понятно специалисту в данной области, для доставки фармацевтической композиции согласно изобретению подходят разнообразные носители. Не имеющие ограничительного характера примеры подходящих систем доставки структурированной текучей среды могут включать наночастицы, липосомы, микроэмульсии, мицеллы, дендримеры и другие фосфолипидсодержащие системы. Способы введения фармацевтических композиций в носители для доставки известны в данной области.

Для повышения иммуногенности композиции фармакологические композиции могут содержать один или более адъювантов и/или цитокинов.

Подходящие адъюванты включают соль алюминия, такую как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, но могут также представлять собой соль кальция, железа или цинка или могут представлять собой нерастворимую суспензию ацилированного тирозина или ацилированных Сахаров, или могут представлять собой катионно или анионно дериватизированные сахараиды, полифосфазены, биоразлагаемые микросферы, монофосфориллипид А (MPL, monophosphoryl lipid), производные липида А (например, пониженной токсичности), 3-О-деацилированный MPL [3D-MPL], адъювант quil A, сапонин, QS21, неполный адъювант Фрейнда (Difco Laboratories, Detroit, Mich.), адъювант Merck Adjuvant 65 (Merck and Company, Inc., Rahway, NJ), AS-2 (Smith-Kline Beecham, Philadelphia, PA), CpG-олигонуклеотиды, биоадгезивы и мукоадгезивы, микрочастицы, липосомы, полиоксиэтиленовые эфирные композиции, композиции сложных полиоксиэтиленовых эфиров, мурамилпептиды или соединения имидазохинолонов (например, имиквамод и его гомологи). В качестве адъювантов также могут быть использованы иммуномодуляторы человека, подходящие для использования в качестве адъювантов в изобретении, включая цитокины, такие как интерлейкины (например, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 и т.п.), макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), фактор некроза опухолей (TNF), гранулоциты, макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF).

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат адъювант, выбранный из группы, состоящей из Montanide ISA-51 (Seppic, Inc., Fairfield, NJ, США), QS-21 (Aquila Biopharmaceuticals, Inc., Lexington, Mass., США), GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринозона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH, keyhole limpet hemocyanins), адъюванта Фрейнда (полный и неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плурониловых полиолов, полианионов, пептидов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin).

В качестве примера, цитокин может быть выбран из группы, состоящей из трансформирующего фактора роста (TGF, transforming growth factor), такого как TGF- α и TGF- β , но не ограничиваясь ими; инсулиноподобного фактора роста-I и/или инсулиноподобного фактора роста-II; эритропоэтина (EPO, erythropoietin); остеоиндуктивного фактора; интерферона, такого как, но не ограничиваясь этим, интерферон - α , - β и - γ ; колониестимулирующего фактора (CSF), такого как, но не ограничиваясь этим, макрофаг-CSF (M-CSF); гранулоцит-макрофаг-CSF (GM-CSF); и гранулоцит-CSF (G-CSF). В некоторых вариантах осуществления этот цитокин выбран из группы, состоящей из факторов роста нервов, таких как NGF- β ; фактора роста тромбоцитов; трансформирующего фактора роста (TGF), такого как, но не ограничиваясь этим, TGF- α и TGF- β ; инсулиноподобного фактора роста-I и инсулиноподобного фактора роста-II; эритропоэтина (EPO); остеоиндуктивного фактора; интерферона (IFN), такого как, но не ограничиваясь этим, IFN- α , IFN- β и IFN- γ ; колониестимулирующего фактора (CSF), такого как макрофаг-CSF (M-CSF); гранулоцит-макрофаг-CSF (GM-CSF); и гранулоцита-CSF (G-CSF); интерлейкина (IL), такого как, но не ограничиваясь ими, IL-1, IL-1.альфа, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12; IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18; LIF; набора лигандов или FLT-3; ангиостатина; тромбоспондина;

эндостатиан; фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor); и LT.

Ожидается, что адъювант или цитокин можно добавлять в количестве примерно от 0,01 до 10 мг на дозу, предпочтительно в количестве примерно от 0,2 до 5 мг на дозу. В качестве альтернативы, адъювант или цитокин могут находиться в концентрации примерно от 0,01 до 50%, предпочтительно в концентрации примерно от 2% до 30%.

В определенных аспектах фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают путем физического смешивания адъюванта и/или цитокина с РЕРІ в соответствующих стерильных условиях в соответствии с известными методиками для получения конечного продукта.

Примеры подходящих композиций полипептидных фрагментов и способов введения представлены в документах Esseku and Adeyeye (2011) и Van den Mooter G. (2006). Получение вакцин и иммунотерапевтических композиций в общем описано в Vaccine Design ("The subunit and adjuvant approach (Метод субъединиц и адъювантов)" (под ред. Powell MF & Newman MJ (1995), Plenum Press, Нью-Йорк). Инкапсуляция в липосомах, которая также предусмотрена, описана Fullerton, патент США 4235877.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, получают в виде вакцины на основе нуклеиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления нуклеиновокислотная вакцина представляет собой ДНК-вакцину. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины или генные вакцины содержат плазмиду с промотором и подходящими элементами регулирования транскрипции и трансляции и последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более полипептидов согласно изобретению. В некоторых вариантах осуществления плазмиды также содержат последовательности для усиления, например, уровней экспрессии, внутриклеточного направления или протеасомального процессинга. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины содержат вирусный вектор, содержащий последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую один или более полипептидов согласно изобретению. В дополнительных аспектах композиции, раскрытые в настоящем документе, содержат одну или более нуклеиновых кислот, кодирующих пептиды, для которых определено, что они имеют иммунореактивность с биологическим образцом. Например, в некоторых вариантах осуществления композиции содержат одну или более нуклеотидных последовательностей, кодирующих 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более пептидов, содержащих фрагмент, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II пациента. В некоторых вариантах осуществления пептиды получены из антигена, который экспрессируется при раке. В некоторых вариантах осуществления ДНК или генная вакцина также кодирует иммуномодулирующие молекулы для манипулирования получающимися в результате иммунными реакциями, такими как повышение эффективности вакцины, стимуляция иммунной системы или снижение иммуносупрессии. Стратегии повышения иммуногенности ДНК или генных вакцин включают кодирование ксеногенных версий антигенов, слияние антигенов с молекулами, которые активируют Т-лимфоциты или запускают ассоциативное узнавание, праймирование ДНК-векторами с последующим усилением вирусным вектором и использование иммуномодулирующих молекул. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцину вводят с помощью иглы, генной пушки, аэрозольного инжектора, с помощью пластмассовых пластмасс, через микроиглы, путем абразии, среди других форм. В некоторых формах ДНК-вакцина включена в липосомы или другие формы нанотел. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцина включает систему доставки, выбранную из группы, состоящей из агента для трансфекции; протамина; протаминовой липосомы; частиц полисахарида; катионной наноэмульсии; катионного полимера; катионной полимерной липосомы; катионной наночастицы; наночастицы катионного липида и холестерина; катионного липида, холестерина, и наночастицы PEG (polyethyleneglycol, полиэтиленгликоль); наночастицы дендримера. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцины вводят путем ингаляции или приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления ДНК-вакцину вводят в кровь, тимус, поджелудочную железу, кожу, мышцы, опухоль или другие участки.

В некоторых вариантах осуществления композиции, раскрытые в настоящем документе, получают в виде вакцины на основе РНК. В некоторых вариантах осуществления РНК представляет собой нереплицирующуюся мРНК или самоамплифицирующуюся РНК вирусного происхождения. В некоторых вариантах осуществления нереплицирующаяся мРНК кодирует пептиды, раскрытые в настоящем документе, и содержит 5'- и 3'-нетранслируемые области (UTR, untranslated regions). В некоторых вариантах осуществления самоамплифицирующаяся РНК вирусного происхождения кодирует не только пептиды, раскрытые в настоящем документе, но также механизм репликации вируса, который обеспечивает возможность амплификации внутриклеточной РНК и избыточной экспрессии белка. В некоторых вариантах осуществления РНК непосредственно вводят индивиду. В некоторых вариантах осуществления РНК химически синтезируется или транскрибируется *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления мРНК получают из линейной ДНК-матрицы с использованием РНК-полимеразы фага T7, T3 или Sp6, и полученный продукт содержит открытую рамку считывания, которая кодирует раскрытые в настоящем документе пептиды, фланкирующие UTR, 5' кэп и поли-(А) хвост. В некоторых вариантах осуществления различные варианты 5' кэпов добавляют во время или после реакции транскрипции с использованием кэпирующего вирус коровьей оспы фермента, или путем включения аналогов синтетического кэпа или анти-

реверсивного кэпа. В некоторых вариантах осуществления оптимальная длина поли-(А) хвоста добавляется к мРНК либо непосредственно из кодирующей ДНК-матрицы, либо с использованием поли(А)-полимеразы. РНК кодирует один или более пептидов, содержащих фрагмент, который представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II пациента. В некоторых вариантах осуществления фрагменты получены из антигена, который экспрессируется при раке. В некоторых вариантах осуществления РНК включает сигналы для усиления стабильности и трансляции. В некоторых вариантах осуществления РНК также включает нуклеотиды неприродного происхождения для увеличения времени полужизни или модифицированные нуклеозиды для изменения иммуностимулирующего профиля. В некоторых вариантах осуществления РНК вводят с помощью иглы, генной пушки, аэрозольного инжектора, с помощью пластырей, через микроиглы, путем абразии, среди других форм. В некоторых формах РНК-вакцина включена в липосомы или другие формы нанотел, которые облегчают клеточное поглощение РНК и защищают ее от деградации. В некоторых вариантах осуществления РНК-вакцина включает систему доставки, выбранную из группы, состоящей из агента для трансфекции; протамина; протаминовой липосомы; частицы полисахарида; катионной наноэмульсии; катионного полимера; катионной полимерной липосомы; катионной наночастицы; наночастицы катионного липида и холестерина; наночастицы катионного липида, холестерина и PEG; наночастицы дендримера; и/или оголенной мРНК; оголенной мРНК с электропорацией *in vivo*; мРНК с комплексом протамина; мРНК, связанной с положительно заряженной катионной наноэмульсией типа "масло в воде"; мРНК, связанной с химически модифицированным дендримером и образующей комплекс с полиэтиленгликоль (PEO)-липидом; мРНК с комплексом протамина в PEG-липидной наночастице; мРНК, связанной с катионным полимером, таким как полиэтиленимин (PEI, polyethylenimine); мРНК, связанной с катионным полимером, таким как PEI и липидный компонент; мРНК, связанной с полисахаридной (например, хитозан) частицей или гелем; мРНК в катионных липидных наночастицах (например, 1,2-диолеоилокси-3-триметиламмонийпропан (DOTAP, 1,2-dioleoyloxy-3-trimethylammoniumpropane) или диолеоилфосфатидилэтаноламин (DOPE, dioleoylphosphatidylethanolamine) липиды); мРНК, образующей комплекс с катионными липидами и холестерином; или мРНК в комплексе с катионными липидами, холестерином и PEG-липидом. В некоторых вариантах осуществления РНК-вакцины вводят путем ингаляции или приема внутрь. В некоторых вариантах осуществления РНК вводят в кровь, тимус, поджелудочную железу, кожу, мышцу, опухоль или другие участки и/или посредством внутрикожного, внутримышечного, подкожного, интраназального, интранодального, внутривенного, внутриселезеночного, внутриопухолевого или другого пути доставки.

Полинуклеотидные или олигонуклеотидные компоненты могут быть оголенными нуклеотидными последовательностями или находиться в комбинации с катионными липидами, полимерами или системами таргетирования. Они могут быть доставлены любым доступным способом. Например, полинуклеотид или олигонуклеотид может быть введен с помощью инъекции иглой, предпочтительно внутрикочно, подкожно или внутримышечно. В качестве альтернативы, полинуклеотид или олигонуклеотид может быть доставлен непосредственно через кожу с использованием устройства доставки, например, опосредованная частицами доставка гена. Полинуклеотид или олигонуклеотид может быть введен местно на кожу или на поверхность слизистой оболочки, например, путем интраназального, перорального или интаректального введения.

Поглощение полинуклеотидных или олигонуклеотидных конструкций может быть улучшено несколькими известными способами трансфекции, например такими, которые включают использование агентов трансфекции. Примеры этих агентов включают катионные агенты, например, фосфат кальция и DEAE-декстран (диэтиламиноэтилдекстран), а также липофектанты, например липофектам и трансфектам. Дозировка вводимого полинуклеотида или олигонуклеотида может быть изменена.

Введение обычно осуществляют в "профилактически эффективном количестве" или "терапевтически эффективном количестве" (в зависимости от обстоятельств, хотя профилактику можно считать терапией), достаточном для того, чтобы привести к клиническому ответу или продемонстрировать клиническую эффективность для индивида, например в эффективном количестве для профилактики или задержки начала заболевания или состояния, для ослабления одного или более симптомов, для индуцирования или продления ремиссии, или для задержки повторения или рецидива.

Доза может быть определена в соответствии с различными параметрами, особенно в зависимости от используемого вещества; возраста, веса и состояния человека, подлежащего лечению; пути введения; и требуемого режима. Количество антигена в каждой дозе выбирают как количество, которое индуцирует иммунный ответ. Врач сможет определить необходимый путь введения и дозировку для какого-либо конкретного человека. Доза может быть доставлена в виде одной дозы или может быть доставлена в виде множества доз, например, принимаемых с регулярными интервалами, например, 2, 3 или 4 дозы, вводимых ежедневно. Обычные пептиды, полинуклеотиды или олигонуклеотиды обычно вводят в пределах от 1 пг до 1 мг, более типично от 1 пг до 10 мкг для опосредованной частицами доставки и от 1 мкг до 1 мг, более типично от 1 до 100 мкг, более типично от 5 до 50 мкг для других путей. Как правило, ожидается, что каждая доза будет содержать 0,01-3 мг антигена. Оптимальное количество для конкретной вакцины может быть установлено с помощью исследований, включающих наблюдение иммунных ответов у субъ-

ектов.

Примеры методов и протоколов, упомянутых выше, можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, (pub) Lippincott, Williams & Wilkins.

В некоторых случаях в соответствии с настоящим изобретением вводят больше, чем один пептид или композиция пептидов. Две или более фармацевтических композиций могут быть введены совместно/одновременно и/или в разное время или последовательно. Таким образом, изобретение включает в себя наборы фармацевтических композиций и их применение. Использование комбинации разных пептидов, необязательно таргетированных на разные антигены, важно для преодоления проблем генетической гетерогенности опухолей и гетерогенности HLA у индивидов. Множество фармацевтических композиций PEP1, изготовленных для применения в одной схеме, могут образовывать лекарственный продукт.

Пути введения включают, но не ограничиваются ими, интраназальный, пероральный, подкожный, внутривенный и внутримышечный. Подкожное введение является особенно предпочтительным. Подкожное введение может быть, например, инъекцией в брюшную область, боковые и передние стороны плеча или бедра, лопаточную область спины или верхнюю вентродорсальную ягодичную область.

Специалисту в данной области будет понятно, что композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в одной или более дозах, а также другими путями введения. Например, такие другие пути включают внутривенный, внутрисосудистый, внутриартериальный, внутрибрюшинный, интратекальный, интратрахеальный, интракардиальный, интралобальный (intralobally), интрамедуллярный, внутрилегочный и интравагинальный. В зависимости от желаемой продолжительности лечения, композиции согласно изобретению могут быть введены один или более раз, также периодически, например, ежемесячно в течение нескольких месяцев или лет, и в разных дозировках.

Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, таблетки в виде капсул, пилюли, порошки, шарики и гранулы. В таких твердых дозированных формах активный ингредиент обычно объединяют с одним или более фармацевтически приемлемых наполнителей, примеры которых подробно описаны выше. Пероральные препараты также могут быть введены в виде водных суспензий, эликсиров или сиропов. Для них активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красителями и, если это желательно, эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, а также разбавителями, такими как вода, этанол, глицерин и их комбинации.

Может быть введена одна или более композиций согласно изобретению, или могут быть выполнены способы и применения для лечения в соответствии с изобретением, отдельно или в сочетании с другими фармакологическими композициями или методами лечения, например химиотерапией и/или иммунотерапией, и/или вакциной. Другие терапевтические композиции или способы лечения могут, например, представлять собой один или более из описанных в настоящем документе, и могут быть введены либо одновременно, либо последовательно (до или после) композиции или лечения согласно настоящему изобретению.

В некоторых случаях лечение может назначаться в сочетании с терапией блокадой контрольных точек/ингибиторами контрольных точек, стимулирующими антителами, цитотоксической или нецитотоксической химиотерапией и/или радиотерапией, направленной терапией или терапией моноклональными антителами. Было продемонстрировано, что химиотерапия повышает чувствительность опухолей к уничтожению опухолеспецифическими цитотоксическими Т-лимфоцитами, индуцированными вакцинацией (Ramakrishnan et al. J Clin Invest. 2010; 120(4): 1111-1124). Примеры химиотерапевтических агентов включают алкилирующие агенты, в том числе азотистые иприты, такие как мехлоретамин (HN2), циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан (L-сарколизин) и хлорамбуцил; антрациклины; эпотилоны; нитрозомочевины, такие как кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), семустин (метил-CCNU) и стрептозоцин (стрептозотоцин); триазены, такие как декарбазин (DTIC; dimethyltriazenoimidazole-carboxamide), диметилтриазеноимидазол-карбоксамид, этиленимины/метилмеламины, такие как гексаметилмеламин, тиотепа; алкилсульфонаты, такие как бусульфат, антиметаболиты, включая аналоги фолиевой кислоты, такие как метотрексат (аметоптерин); алкилирующие агенты, антиметаболиты, аналоги пиримидина, такие как фторурацил (5-фторурацил; 5-FU), флоксуридин (фтордезоксифлуридин; FUDR) и цитарабин (цитозинарибинозид), аналоги пурина и родственные ингибиторы, такие как меркаптопурин (6-меркаптопурин; 6-MP), тиогуанин (6-тиогуанин, TG) и пентостатин (2'-дезоксикоформин); эпиподофилотоксины; ферменты, такие как L-аспарагиназа; модификаторы биологического ответа, такие как IFN α , IL-2, G-CSF и GM-CSF; координационные комплексы платины, такие как цисплатин (цис-DDP), оксалиплатин и карбоплатин; антрацендионы, такие как митоксантрон и антрациклин, замещенная мочевина, такая как гидроксимочевина, производные метилгидразина, включая прокарбазин (N-метилгидразин, MHP) и прокарбазин; адренкортикальные супрессанты, такие как митотан (o,p'-DDD) и аминоклутетимид; таксол и аналоги/производные; гормоны/гормональная терапия и агонисты/антагонисты, включая антагонисты адренкортикостероидных гормонов, такие как преднизон и его эквиваленты, дексаметазон и аминоклутетимид, прогестин, такие как гидроксипрогестерон капроит, медроксипрогестерон ацетат и мегестрол ацетат, эстроген, например, эквиваленты диэтилстильбэстрола и этинилэстрадиола, антиэстроген, например,

тамоксифен, андрогены, включая тестостерона пропионат и флуоксиместерон/эквиваленты, антиандрогены, такие как флутамид, аналоги гонадотропин-высвобождающего гормона и лейпролид и нестероидные антиандрогены, такие как флутамид; натуральные продукты, включая алкалоиды барвинка, такие как винбластин (VLB) и винкристин, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин (дауномицин; рубидомицин), доксорубин, блеомицин, пликамицин (митрамицин) и митомицин (митомицин C), ферменты, такие как L-аспарагиназа, и модификаторы биологического ответа, такие как альфеномы интерферона.

В некоторых случаях способ лечения представляет собой способ вакцинации или способ обеспечения иммунотерапии. Используемый в настоящем документе термин "иммунотерапия" представляет собой лечение заболевания или состояния путем индуцирования или усиления иммунного ответа у индивида. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия относится к терапии, которая включает введение одного или более лекарственных препаратов индивиду для индуцирования Т-лимфоцитарных ответов. В конкретном варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, которая включает введение или экспрессию полипептидов, которые содержат один или более РЕРІ, индивиду, чтобы индуцировать Т-лимфоцитарный ответ, для распознавания и уничтожения клеток, которые представляют один или более РЕРІ на клеточной поверхности, в сочетании с HLA класса I. В другом конкретном варианте осуществления иммунотерапия включает введение одного или более РЕРІ индивиду для индуцирования ответа цитотоксического Т-лимфоцита на клетки, которые представляют антигены, ассоциированные с опухолью (ТАА), или раково-тестикулярные антигены (СТА), содержащие один или более РЕРІ на клеточной поверхности. В другом варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, включающей введение или экспрессию полипептидов, которые содержат один или более РЕРІ, представленных HLA класса II, индивиду, чтобы вызвать ответ Т-хелперов для обеспечения стимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают и уничтожают пораженные клетки, представляющие один или более РЕРІ на клеточной поверхности в сочетании с HLA класса I. В еще одном конкретном варианте осуществления иммунотерапия относится к терапии, включающей введение индивиду одного или более лекарственных препаратов, которые повторно активируют существующие Т-лимфоциты для уничтожения клеток-мишеней. Теоретически считается, что ответ цитотоксического Т-лимфоцита будет элиминировать клетки, представляющие один или более РЕРІ, тем самым улучшая клиническое состояние индивида. В некоторых случаях иммунотерапия может использоваться для лечения опухолей. В других случаях иммунотерапия может использоваться для лечения внутриклеточных патогенных заболеваний или нарушений.

В некоторых случаях изобретение относится к лечению рака или лечению солидных опухолей. Лечение может быть направлено против рака или злокачественных или доброкачественных опухолей любого типа клеток, тканей или органов. Рак может быть или не быть метастатическим. Типичные виды раковых образований включают карциномы, саркомы, лимфомы, лейкемии, опухоли половых клеток или бластомы. Рак может быть или не быть гормонально связанным или зависимым раком (например, эстроген- или андроген-связанный рак).

В других случаях изобретение относится к лечению вирусной, бактериальной, грибковой или паразитарной инфекции или любого другого заболевания или состояния, которое можно лечить с помощью иммунотерапии.

Системы.

Настоящее изобретение обеспечивает систему, содержащую модуль памяти, выполненный с возможностью хранения данных, содержащих генотип HLA класса I и/или класса II субъекта и аминокислотную последовательность одного или более тестируемых полипептидов; и вычислительный модуль, выполненный с возможностью идентификации и/или количественного определения аминокислотных последовательностей в одном или более тестируемых полипептидов, которые способны связываться с множеством HLA субъекта. Система может быть предназначена для получения данных по меньшей мере от одного образца по меньшей мере от одного субъекта. Система может содержать модуль генотипирования HLA для определения генотипа HLA класса I и/или класса II субъекта. Модуль памяти может быть выполнен с возможностью хранения данных, выводимых из модуля генотипирования. Модуль генотипирования HLA может принимать биологический образец, полученный от субъекта, и определять генотип HLA класса I и/или класса II субъекта. Образец обычно содержит ДНК субъекта. Образцом может быть, например, кровь, сыворотка, плазма, слюна, моча, выдох, клеточный или тканевый образец. Система может дополнительно содержать модуль вывода данных, выполненный с возможностью отображения последовательности одного или более фрагментов одного или более полипептидов, которые, как прогнозируется, являются иммуногенными для субъекта, или какого-либо прогнозирования вывода данных или выбора, или рекомендации по лечению, описанных в настоящем документе, или ценности какого-либо фармакодинамического биомаркера, описанного в настоящем документе.

Дополнительные варианты осуществления изобретения

1. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения у конкретного субъекта-человека, содержащая:

(а) по меньшей мере два разных полипептида, при этом каждый из по меньшей мере двух разных

полипептидов имеет длину 10-50 аминокислот и содержит Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, и при этом Т-лимфоцитарный эпитоп каждого из по меньшей мере двух полипептидов отличаются один от другого, и

(b) фармацевтически приемлемый адъювант.

2. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, содержащая по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12 разных полипептидов.

3. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, содержащая 3-40 разных полипептидов.

4. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II, содержит от 13 до 17 аминокислот.

5. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от одного антигена.

6. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от двух или более разных антигенов.

7. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.5, в которой антиген представляет собой антиген, экспрессируемый раковой клеткой, неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, ассоциированный с раком антиген, ассоциированный с опухолью антиген, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным нарушением, или представляет собой аллерген.

8. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.7, в которой раковая клетка получена от субъекта.

9. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.5, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в табл. 2-7.

10. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой по меньшей мере два разных полипептида дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

11. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой по меньшей мере два разных полипептида дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые не являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

12. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой два по меньшей мере из двух полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.

13. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.12, содержащая два или более разных составных полипептида, в которой два или более разных составных полипептида содержат эпитопы, отличающиеся друг от друга.

14. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.13, в которой составные полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, охватывающих соединение между двумя полипептидами, и которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках субъекта;

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

15. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой по меньшей мере два полипептида не содержат ни одной из аминокислотных последовательностей, которые:

(i) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

16. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

17. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.1, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы

Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адьюванта Фрейнда (полный), адьюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плуорониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

18. Набор, содержащий одну или более отдельных емкостей, каждая из которых содержит:

(i) один или более полипептидов длиной 10-50 аминокислот, содержащих аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный

эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, и

(ii) фармацевтически приемлемый адьювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

19. Набор по п.18, содержащий по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 разных полипептидов, в котором аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из разных полипептидов отличаются одна от другой.

20. Набор по п.18, дополнительно содержащий упаковку-вкладыш.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая молекулу нуклеиновой кислоты, экспрессирующую два или более полипептида, причем каждый полипептид длиной 10-50 аминокислот содержит Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом каждый из двух или более полипептидов содержит другой Т-лимфоцитарный эпитоп, причем полипептиды не содержат аминокислотных последовательностей, которые являются смежными друг с другом в соответствующем антигене.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, в которой молекула нуклеиновой кислоты экспрессирует по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 разных полипептидов, каждый длиной 10-50 аминокислот, содержащих аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из разных полипептидов отличаются одна от другой.

23. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения у конкретного субъекта-человека, содержащая по меньшей мере один из разных полипептидов, в которой каждый из по меньшей мере одного из разных полипептидов содержит по меньшей мере первый участок и второй участок, при этом:

(i) первый участок длиной 10-50 аминокислот содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта,

(ii) второй участок длиной из 10-50 аминокислот, содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере двумя молекулами HLA класса II субъекта,

причем аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из первого и второго участков каждого из по меньшей мере трех разных полипептидов содержит разные последовательности.

24. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, содержащая по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, или по меньшей мере 12 разных полипептидов.

25. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, содержащая 2-40 разных полипептидов.

26. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II, содержит от 13 до 17 аминокислот.

27. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, в которой эпитопы по меньшей мере первого и второго участков происходят от одного антигена.

28. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, в которой эпитопы по меньшей мере первого и второго участков происходят от двух или более разных антигенов.

29. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.27, в которой антиген представляет собой антиген, экспрессируемый раковой клеткой, неоантиген, экспрессируемый рако-

вой клеткой, ассоциированный с раком антиген, ассоциированный с опухолью антиген, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным нарушением, или представляет собой аллерген.

30. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.29, в которой раковая клетка получена от субъекта.

31. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.27, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в табл. 2-7.

32. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, в которой полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, охватывающих соединение между двумя участками, и которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках субъекта;

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

33. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, в которой по меньшей мере один полипептид не содержит ни одной из аминокислотных последовательностей, которые:

(i) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

34. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.23, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

35. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.34, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плюрониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

36. Способ получения специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции для применения в способе лечения конкретного субъекта-человека, включающий:

(i) выбор фрагмента полипептида, который был идентифицирован как иммуногенный для субъекта, путем:

а) определения того, содержит ли полипептид:

1) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, или

2) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, или

3) или соответствует требованиям как (1), так и (2), и

б) идентификации указанной последовательности как фрагмента полипептида, который является иммуногенным для субъекта;

(ii) выбор первой последовательности из вплоть до 50 последовательных аминокислот полипептидов, причем последовательные аминокислоты включают аминокислотную последовательность фрагмента, выбранного на этапе (i), и

(iii) получение специфической для субъекта фармацевтической композиции, содержащей в качестве активных ингредиентов один или более полипептидов, которые совместно имеют все аминокислотные последовательности, выбранные на предыдущих этапах.

37. Способ по п.36, дополнительно включающий перед этапом получения повторение этапов (i)-(ii) для выбора второй аминокислотной последовательности из вплоть до 50 последовательных аминокислот того же или другого полипептида относительно первой аминокислотной последовательности;

38. Способ по п.37, дополнительно включающий перед этапом получения дополнительное повторение этапов (i)-(ii) один или более раз для выбора одной или более дополнительных аминокислотных последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот тех же или других полипептидов относительно первой и второй аминокислотных последовательностей.

39. Способ по п.36, дополнительно включающий перед этапом получения выбор более длинного фрагмента полипептида, если фрагмент, выбранный на этапе (i), представляет собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, причем более длинный фрагмент содержит фрагмент, выбранный на этапе (i); и представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя молеку-

лами HLA класса II субъекта.

40. Способ по п.36, в котором каждый полипептид либо состоит из одной из выбранных аминокислотных последовательностей, либо содержит или состоит из двух или более из выбранных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном составном полипептиде.

41. Способ по п.36, в котором какие-либо неоэпитопы, образованные на стыке между какими-либо двумя из выбранных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец в одном составном полипептиде, подвергали скринингу для элиминирования по существу всех полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность неоэпитопа, которая:

(v) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;

(vi) представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(vii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

42. Способ по п.36, в котором один или более полипептидов были подвергнуты скринингу для элиминирования полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность, которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

43. Способ по п.36, дополнительно включающий определение генотипа HLA класса I и генотипа HLA класса II из биологического образца субъекта перед этапом (i).

44. Способ по п.43, в котором определение генотипа HLA класса I и генотипа HLA класса II выполняют способами типирования на основе последовательностей (SBT, sequence based typing).

45. Способ по п.43, в котором определение генотипа HLA класса I и генотипа HLA класса II осуществляют путем секвенирования, секвенирования следующего поколения, способами специфического для последовательности праймера (SSP, sequence specific primer) или способами специфического для последовательности олигонуклеотида (SSO, sequence specific oligonucleotide).

46. Способ по п.43, в котором биологический образец представляет собой кровь, сыворотку, плазму, слюну, щечный мазок, мочу, выдох, клетку или ткань.

47. Способ по п.43, в котором биологический образец представляет собой слюну или щечный мазок.

48. Способ лечения рака у конкретного субъекта-человека, нуждающегося в этом, включающий введение конкретному субъекту-человеку фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере один полипептид,

причем каждый из по меньшей мере одного полипептида длиной 10-50 аминокислот содержит первую аминокислотную последовательность, которая представляет собой T-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта,

при этом T-лимфоцитарный эпитоп каждого из по меньшей мере одного полипептида происходит от антигена, который является специфическим для рака.

49. Способ по п.48, в котором композиция содержит по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 разных полипептидов, причем аминокислотная последовательность T-лимфоцитарного эпитопа каждого из разных полипептидов отличаются одна от другой и происходят от одного или более антигенов, экспрессируемых раковой клеткой от субъекта.

50. Способ по п.48, в котором композиция содержит 2-40 разных полипептидов.

51. Способ по п.48, в котором T-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или T-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II, содержит от 13 до 17 аминокислот.

52. Способ по п.48, в котором композиция содержит по меньшей мере два разных полипептида, а эпитопы аминокислотных последовательностей по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от одного антигена.

53. Способ по п.48, в котором композиция содержит по меньшей мере два разных полипептида, а эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от двух или более разных антигенов.

54. Способ по п.48, в котором один или более антигенов представляет собой неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, ассоциированный с раком антиген или ассоциированный с опухолью антиген.

55. Способ по п.48, в котором один или более антигенов выбран из антигенов, перечисленных в табл. 2.

56. Способ по п.48, в котором по меньшей мере одни разные полипептиды дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих T-лимфоцитарный эпитоп, которые являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

57. Способ по п.48, в котором по меньшей мере одни разные полипептиды дополнительно содержат до 10 аминокислот, фланкирующих Т-лимфоцитарный эпитоп, которые не являются частью жесткой последовательности, фланкирующей эпитоп в соответствующем антигене.

58. Способ по п.48, в котором композиция содержит по меньшей мере два разных полипептида, причем два из полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.

59. Способ по п.58, включающий два или более разных составных полипептида, в котором два или более разных составных полипептида содержат эпитопы, отличающиеся друг от друга.

60. Способ по п.59, в котором составные полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неоэпитопов, охватывающих соединение между двумя полипептидами, и который:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках субъекта;

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

61. Способ по п.48, в котором по меньшей мере один полипептид не содержит ни одной из аминокислотных последовательностей, которые:

(i) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

62. Способ по п.48, в котором композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый адъювант, разбавитель, носитель, консервант или их комбинацию.

63. Способ по п.62, в котором адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плуронилловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

64. Способ по п.48, дополнительно включающий введение химиотерапевтического агента, направленную терапию, радиотерапию, ингибитор контрольных точек, другую иммунотерапию или их комбинации.

65. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения у конкретного субъекта-человека, содержащая: (a) полипептид длиной 10-50 аминокислот и содержащая Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта; и (b) фармацевтически приемлемый адъювант.

66. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.65, содержащая по меньшей мере 2, по меньшей мере 3, по меньшей мере 4, по меньшей мере 5, по меньшей мере 6, по меньшей мере 7, по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11 или по меньшей мере 12 разных полипептидов, причем каждый из разных полипептидов длиной 10-50 аминокислот содержит Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа каждого из разных полипептидов отличаются одна от другой.

67. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.66, содержащая 2-40 разных полипептидов.

68. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.65, в которой Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта, содержит от 7 до 11 аминокислот, и/или Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II, содержит от 13 до 17 аминокислот.

69. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.66, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от одного антигена.

70. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.66, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой эпитопы по меньшей мере двух разных полипептидов происходят от двух или более антигенов.

71. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.69, в которой антиген представляет собой антиген, экспрессируемый раковой клеткой, неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, ассоциированный с раком антиген, ассоциированный с опухолью антиген, или антиген, экспрессируемый патогенным организмом-мишенью, антиген, экспрессируемый вирусом, антиген, экспрессируемый бактерией, антиген, экспрессируемый грибом, антиген, ассоциированный с аутоиммунным

нарушением, или представляет собой аллерген.

72. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.71, в которой раковая клетка получена от субъекта.

73. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.69, в которой антиген выбран из антигенов, перечисленных в табл. 2-7.

74. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.69, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой два из полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.

75. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.65, в которой адъювант выбран из группы, состоящей из Montanide ISA-51, QS-21, GM-CSF, циклофосамида, бациллы Кальмета-Герена (BCG), коринебактерии парвум, левамизола, азимезона, изопринизона, динитрохлорбензола (DNCB), гемоцианинов лимфы улитки (KLH), адъюванта Фрейнда (полный), адъюванта Фрейнда (неполный), минеральных гелей, гидроксида алюминия (квасцы), лизолецитина, плуорониловых полиолов, полианионов, масляных эмульсий, динитрофенола, токсина дифтерии (DT, diphtheria toxin) и их комбинации.

76. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.65, содержащая по меньшей мере два разных полипептида, в которой два из по меньшей мере двух полипептидов расположены конец в конец или перекрываются в составном полипептиде.

77. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.76, содержащая два или более разных составных полипептида, в которой два или более разных составных полипептида содержат эпитопы, отличающиеся друг от друга.

78. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.77, в которой составные полипептиды были подвергнуты скринингу для элиминирования по существу всех неопитопов, охватывающих соединение между двумя полипептидами, и которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках субъекта;

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта, или

(iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

79. Специфическая для субъекта-человека фармацевтическая композиция по п.66, в которой по меньшей мере два полипептида не содержат ни одной из аминокислотных последовательностей, которые:

(i) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствуют фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляют собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере двумя молекулами HLA класса I субъекта.

80. Набор, содержащий:

(a) первую специфическую для субъекта-человека фармацевтическую композицию, содержащую (i) первый полипептид длиной 10-50 аминокислот, и содержащую Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта; и (ii) фармацевтически приемлемый адъювант;

(b) вторую специфическую для субъекта-человека фармацевтическую композицию, содержащую (i) второй полипептид длиной 10-50 аминокислот, и содержащую Т-лимфоцитарный эпитоп, который связывается с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта; и (ii) фармацевтически приемлемый адъювант, при этом первый и второй полипептиды содержат разные Т-лимфоцитарные эпитопы.

81. Набор по п.77, в котором первая композиция и/или вторая композиция содержат один или более дополнительных полипептидов, причем каждый дополнительный полипептид длиной 10-50 аминокислот содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, связывающийся с по меньшей мере тремя молекулами HLA класса I субъекта и/или по меньшей мере тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотные последовательности содержат разные Т-лимфоцитарные эпитопы.

Примеры

Пример 1. Процесс прогнозирования и подтверждения связывания HLA-эпитопа.

Прогнозирование связывания между конкретными HLA и эпитопами (9-мер пептидами) было основано на инструменте База данных по иммунным эпитопам (Immune Epitope Database) для прогнозирования эпитопов (www.iedb.org).

Процесс прогнозирования связывания HLA I-эпитопа был подтвержден путем сравнения с парами HLA I-эпитоп, определенными в лабораторных экспериментах. Набор данных был составлен из пар HLA I-эпитоп, описанных в экспертных публикациях или общедоступных иммунологических базах данных.

Был определен показатель согласованности с экспериментально определенным набором данных (табл. 9). Связывание пар HLA I-эпитоп для набора данных было правильно спрогнозировано с вероятностью 93%. По случайному совпадению несвязанные пары HLA I-эпитоп также были правильно спро-

нозированы с вероятностью 93%.

Таблица 9

Аналитическая специфичность и чувствительность процесса прогнозирования связывания HLA-эпитопа

Пары HLA-эпитоп	Истинные эпитопы (n=327)	Ложные эпитопы (n=100)
	(Соответствие связывающегося)	(Соответствие не связывающегося)
ВИЧ	91 % (32)	82 % (14)
Вирусный	100 % (35)	100 % (11)
Опухолевый	90 % (172)	94 % (32)
Другое (грибки, бактерии и т. п.)	100 % (65)	95 % (36)
Всего	93 % (304)	93 % (93)

Была определена точность прогнозирования эпитопов, связывающихся с множеством HLA) Основываясь на аналитической специфичности и чувствительности с использованием вероятности 93% для истинно положительного и истинно отрицательного прогноза и вероятности 7% (= 100%-93%) для ложноположительного и ложноотрицательного прогноза, может быть рассчитана вероятность существования эпитопа, связывающегося с множеством HLA у человека. Вероятность связывания множества HLA с эпитопом показывает взаимосвязь между количеством HLA, связывающихся с эпитопом, и ожидаемым минимальным количеством действительного связывания. Согласно определению PEPI, три -это ожидаемое минимальное количество HLA для связывания эпитопа (жирный шрифт).

Таблица 10

Точность прогнозирования эпитопов, связывающихся с множеством HLA

Ожидаемое минимальное количество реального связывания HLA	Прогнозируемое количество связываний HLA с эпитопом					
	0	1	2	3	4	5
1	35 %	95 %	100 %	100 %	100 %	100 %
2	6 %	29 %	90 %	99 %	100 %	100 %
3	1 %	4 %	22 %	84 %	98 %	100 %
4	0 %	0 %	2 %	16 %	78 %	96 %
5	0 %	0 %	0 %	1 %	10 %	71 %
6	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	5 %

Подтвержденный процесс прогнозирования связывания HLA-эпитопа использовали для определения всех связывающихся пар HLA-эпитоп, описанных в приведенных ниже примерах.

Пример 2. Презентирование эпитопа множеством HLA прогнозирует ответ цитотоксического Т-лимфоцита (cytotoxic T lymphocyte, CTL).

Было определено, что презентирование одного или более эпитопов полипептидного антигена одним или более HLA I индивида является прогностическим для ответа CTL.

Исследование было проведено путем ретроспективного анализа шести клинических испытаний, проведенных на 71 пациенте с раковыми образованиями и 9 ВИЧ-инфицированных пациентах (табл. 11)¹⁻⁷. Пациентов из этих исследований лечили вакциной против HPV, тремя различными противораковыми вакцинами NY-ESO-1, одной вакциной против ВИЧ-1 и специфическим моноклональным антителом CTLA-4 (ипилимумаб), который, как было показано, реактивирует CTL против антигена NY-ESO-1 у пациентов с меланомой. Во всех указанных клинических испытаниях измеряли антиген-специфические ответы CD8+ CTL (иммуногенность) у субъектов исследования после вакцинации. В некоторых случаях регистрировалась корреляция между ответами CTL и клиническими ответами.

Ни один пациент не был исключен из ретроактивного исследования по какой-либо причине, кроме доступности данных. 157 наборов данных пациентов (табл. 11) были рандомизированы с помощью стандартного генератора случайных чисел для создания двух независимых групп для обучающих и оценочных исследований. В некоторых случаях группы содержали множество наборов данных от одного и того же пациента, что привело к обучающей группе из 76 наборов данных от 48 пациентов и тестовой/проверочной группе из 81 набора данных от 51 пациента.

Сводная таблица наборов данных пациентов

Клиническое испытание	Иммунотерапия	Антиген-мишень	Заболевание	Количество пациентов*	Количество наборов данных (количество антигена x количество пациентов)	Иммуноанализ, проведенный в клинических испытаниях**	Способ генотипирования HLA	Ссылка
1	VGX-3100	HPV16-E6 HPV16-E7 HPV18-E6 HPV18-E7 HPV16 18	Рак шейки матки	17 18	5 x 17	IFN- γ ELISPOT	SBT с высоким разрешением	1
2	Вакцина HIVIS	HIV-1 Gag HIV-1 RT	СПИД	9/12	2 x 9	IFN- γ ELISPOT	SSO с низким-средним разрешением	2
3	rNY-ESO-1	NY-ESO-1	Рак молочной железы и яичников, меланома и саркома	18/18	1 x 18	In vitro и Ex vivo IFN- γ ELISPOT	SBT с высоким разрешением	3 4
4	Ипилимумаб	NY-ESO-1	Метастатическая меланома	19/20	1 x 19	ICS после стимуляции T-лимфоцитов	Типирование с низким-средним разрешением, SSP геномной ДНК, секвенирование с высоким разрешением	5
5	NY-ESO-1f	NY-ESO-1 (91-110)	Рак пищевода, немелкоклеточный рак легкого и рак желудка	10/10	1 x 10	ICS после стимуляции T-лимфоцитов	SSO исследование и SSP геномной ДНК	6
6	Перекрывающиеся пептиды NY-ESO-1	NY-ESO-1 (79-173)	Рак пищевода, рак легкого, злокачественная меланома	7/9	1 x 7	ICS после стимуляции T-лимфоцитов	SSO исследование и SSP геномной ДНК	7
Всего	6	7		80	157	Неприменимо		

*Количество пациентов, использованных в ретроспективном анализе, от исходного количества пациентов из клинических испытаний.

**Иммуноанализы основаны на стимуляции T-лимфоцитов антигенспецифическими пептидными пулами и определении количества высвобождаемых цитокинов различными методами.

СТ: клиническое испытание; SBT: типирование на основе последовательностей; SSO: специфический для последовательности олигонуклеотид; ICS: интрацеллюлярное окрашивание цитокинами; SSP: сайт-специфическое праймирование.

Зарегистрированные ответы CTL обучающего набора данных сравнивали с профилем ограниченных по HLA I эпитопов (9-mers) антигенов, используемых для приготовления вакцины. Последовательности антигенов и генотип HLA I каждого пациента были получены из общедоступных баз данных о последовательностях белков или из экспертных публикаций, а процесс прогнозирования связывания HLA I-эпитопа выполнялся вслепую относительно клинических данных об ответе CTL пациентов. Было определено количество эпитопов от каждого антигена, по прогнозам, связанных с по меньшей мере 1 (PEP1+), или по меньшей мере 2 (PEP2+), или по меньшей мере 3 (PEP3+), или по меньшей мере 4 (PEP4+) или по меньшей мере 5 (PEP5+), или всеми 6 (PEP6) молекулами HLA класса I каждого пациента, и количество связанных HLA было использовано в качестве классификаторов для зарегистрированных ответов CTL. Истинно положительный показатель (чувствительность) и истинно отрицательный показатель (специфичность) определяли из обучающего набора данных для каждого классификатора (количество связанных HLA) отдельно.

Для каждого классификатора выполнялся анализ ROC-кривой. На ROC-кривой истинно положительный показатель (чувствительность) был построена в зависимости от ложноположительного показателя (1-специфичность) для различных точек отсечки (фиг. 1). Каждая точка на ROC-кривой представляет собой пару чувствительность/специфичность, соответствующую определенному порогу принятия решения (количество эпитопов (PEP)). Площадь под ROC-кривой (AUC) является мерой того, насколько хорошо классификатор может различать две диагностические группы (пациент с ответом CTL или паци-

ент без ответа).

Анализ неожиданно выявил, что прогнозируемое презентирование эпитопа множеством HLA класса I субъекта (PEPI2+, PEPI3+, PEPI4+, PEPI5+ или PEPI6) в каждом случае было лучшим прогностическим параметром ответа CTL, чем презентирование эпитопа только одним или более HLA класса I (PEPI1+, AUC=0,48, табл. 12).

Таблица 12

Определение диагностической ценности биомаркера PEPI с помощью анализа ROC-кривой

Классификаторы	AUC
PEPI1+	0,48
PEPI2+	0,51
PEPI3+	0,65
PEPI4+	0,52
PEPI5+	0,5
PEPI6+	0,5

Ответ CTL индивида был лучше всего прогнозирован, с учетом эпитопов антигена, которые могут быть презентированы по меньшей мере 3 HLA класса I индивида (PEPI3+, AUC=0,65, табл. 12). Пороговое количество PEPI3+ (количество антиген-специфических эпитопов, презентированных 3 или более HLA индивида), которые наилучшим образом прогнозировали положительный ответ CTL, составляло 1 (табл. 13). Иначе говоря, когда по меньшей мере один производный от антигена эпитоп презентирован по меньшей мере 3 HLA класса I субъекта (≥ 1 PEPI3+), тогда антиген может инициировать формирование по меньшей мере одного клона CTL, и субъект, вероятно, будет пациентом с ответом CTL. Использование порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования вероятных пациентов с ответом CTL ("тест ≥ 1 PEPI3+") обеспечивало диагностическую чувствительность 76% (табл. 13).

Таблица 13

Определение порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования вероятных пациентов с ответом CTL в обучающем наборе данных. Количество PEPI3+

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	12
Чувствительность:	0,76	0,60	0,31	0,26	0,14	0,02	0	0	0	0	0
1-специфичность:	0,59	0,24	0,21	0,15	0,09	0,06	0,06	0,03	0,03	0,03	0,03

Пример 3. Подтверждение теста ≥ 1 PEPI3+.

Тестовая группа набора из 81 данных от 51 пациента была использована для проверки порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования антиген-специфического ответа CTL. Для каждого набора данных в тестовой группе определяли, было ли достигнуто пороговое значение ≥ 1 PEPI3+ (по меньшей мере один производный от антигена эпитоп, презентированный по меньшей мере тремя HLA класса I индивида). Его сравнивали с экспериментально определенными ответами CTL, полученными в ходе клинических испытаний (табл. 14).

Клиническая проверка показала, что пептид PEPI3+ индуцирует ответ CTL у человека с вероятностью 84%. 84% - это то же значение, которое было определено при аналитическом подтверждении прогноза PEPI3+, эпитопов, которые связываются с по меньшей мере 3 HLA индивида (табл. 10). Эти данные являются убедительным доказательством того, что PEPI индуцируют иммунную реакцию у людей.

Таблица 14

Диагностические характеристики работоспособности теста ≥ 1 PEPI3+ (n=81)

Характеристика работоспособности	Описание	Результат
Положительное прогнозируемое значение (Positive predictive value, PPV)	$100\%[A/(A + B)]$ Вероятность того, что индивид, который соответствует пороговому значению ≥ 1 PEPI3+, имеет антиген-специфические ответы CTL после лечения с помощью иммунотерапии.	84 %
Чувствительность	$100\%[A/(A+C)]$ Доля субъектов с антиген-специфическими ответами CTL после лечения с помощью иммунотерапии, которые соответствуют пороговому значению ≥ 1 PEPI3+.	75 %
Специфичность	$100\%[D/(B + D)]$ Доля субъектов без антиген-специфических ответов CTL после лечения с помощью иммунотерапии, которые не соответствуют пороговому значению ≥ 1 PEPI3+.	55 %
Отрицательное прогнозируемое значение (Negative predictive value, NPV)	$100\%[D/(C + D)]$ Вероятность того, что индивид, который не соответствует пороговому значению ≥ 1 PEPI3+, не будет иметь антиген-специфических ответов CTL после лечения с помощью иммунотерапии.	42 %
Общий процент согласования (OPA)	$100\%[(A + D)/N]$ Процентная доля прогнозов, основанных на пороговом значении ≥ 1 PEPI3+, которые соответствуют экспериментально определенному результату, будь то положительный или отрицательный.	70 %
Точный критерий Фишера (p)		0,01

Анализ ROC-кривой определил диагностическую точность, с использованием количества PEPI3+ в качестве предельных значений (фиг. 2). Значение AUC=0,73. Для анализа ROC-кривой значение AUC от 0,7 до 0,8 обычно считается достоверной диагностикой.

Количество PEPI3+ не менее 1 (≥ 1 PEPI3+) лучше всего прогнозирует CTL ответ в тестовом наборе данных (табл. 15). Этот результат подтвердил пороговое значение, определенное во время обучения (табл. 12).

Таблица 15

Подтверждение порогового значения ≥ 1 PEPI3+ для прогнозирования вероятных пациентов с ответом CTL в тестовом/подтверждающем наборе данных
Количество PEPI3+

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Чувствительность	0,75	0,52	0,26	0,23	0,15	0,13	0,08	0,05	0	0	0	0
1-специфичность:	0,45	0,15	0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Пример 4. Тест ≥ 1 PEPI3+ прогнозирует реакционную способность CD8+ CTL.

Тест ≥ 1 PEPI3+ сравнивали с ранее описанным способом для прогнозирования ответа CTL конкретного субъекта-человека на пептидные антигены.

Генотипы HLA у 28 пациентов с раком шейки матки и VIN-3, которые получали синтетическую длиннопептидную вакцину (long peptide vaccine, LPV) HPV-16 в двух разных клинических испытаниях, были определены на основе образцов ДНК^{8 8 9 10}. LPV состоит из длинных пептидов, охватывающих вирусные онкобелки E6 и E7 HPV-16. Аминокислотная последовательность LPV была получена из этих публикаций. В публикациях также сообщается о Т-лимфоцитарных ответах каждого вакцинированного пациента на пулы перекрывающихся пептидов вакцины.

Для каждого пациента были идентифицированы эпитопы (9 mers) LPV, которые презентированы по меньшей мере тремя HLA класса I (PEPI3+) пациента, и было определено их распределение среди пептидных пулов. Прогнозировалось, что пептиды, которые содержали по меньшей мере один PEPI3+ (≥ 1 PEPI3+), индуцировали ответ CTL. Прогнозировалось, что пептиды, которые не содержали PEPI3+, не индуцировали ответ CTL.

Тест ≥ 1 PEPI3+ правильно спрогнозировал 489 из 512 отрицательных ответов CTL и 8 из 40 положительных ответов CTL, измеренных после вакцинации (фиг. 3А). В целом, согласование между тестом ≥ 1 PEPI3+ и экспериментально определенной реакционной способностью CD8+ Т-лимфоцитов составило 90% (p < 0,001).

Для каждого пациента также было определено распределение среди пептидных пулов эпитопов, которые презентированы по меньшей мере одним HLA класса I (≥ 1 PEPI1+, прогнозирование ограниченных по HLA эпитопов, метод предшествующего уровня техники). Тест ≥ 1 PEPI1+ правильно спрогнозировал 116 из 512 отрицательных ответов CTL и 37 из 40 положительных ответов CTL, измеренных после вакцинации (фиг. 3В). В целом, согласование между прогнозом ограниченного по HLA эпитопа (≥ 1

РЕР1+) и реакционной способностью CD8+ Т-лимфоцитов составило 28% (не значимо).

Пример 5. Прогнозирование ограниченных по HLA класса II эпитопов CD4+ Т-хелперов.

28 пациентов с раком шейки матки и VTN-3, которые получали синтетическую длиннопептидную вакцину (LPV) HPV-16 в двух разных клинических испытаниях (как подробно описано в примере 4), были исследованы на предмет ответов CD4+ Т хелперов после вакцинации LPV (фиг. 4). Чувствительность прогнозирования ограниченных по HLA класса II эпитопов составила 78%, поскольку инструмент существующего уровня техники спрогнозировал 84 положительных ответа (положительную реакционную способность CD4+ Т-лимфоцитов на пул пептидов для аллелей DR человека) из 107 (чувствительность=78%). Специфичность составила 22%, поскольку это могло исключить 7 отрицательных ответов из 31. В целом, согласование между прогнозом ограниченного по HLA класса II эпитопа и реакционной способностью CD4+ Т-лимфоцитов составило 66%, что статистически не значимо.

Пример 6. Тест ≥ 1 РЕР13+ прогнозирует Т-лимфоцитарные ответы на полноразмерные полипептиды LPV.

Используя те же результаты исследований, что и в примерах 4 и 5, тест ≥ 1 РЕР13+ применяли для прогнозирования ответов CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов пациента на полноразмерные полипептидные антигены Е6 и Е7 вакцины LPV. Результаты сравнивали с экспериментально определенными ответами, о которых сообщалось. Тест правильно спрогнозировал реакционную способность (РЕР13+) CD8+ Т-лимфоцитов у 11 из 15 пациентов с VIN-3 при положительных результатах теста реакционной способности CD8+ Т-лимфоцитов (чувствительность 73%, PPV 85%) и у 2 из 5 пациентов с раком шейки матки (чувствительность 40%, PPV 100%). Реакционная способность CD4+ Т-лимфоцитов (РЕР14+) была правильно спрогнозирована на 100% как у пациентов с VIN-3, так и у пациентов с раком шейки матки (фиг. 5).

Также было отмечено, что количество РЕР13+, ограниченных по HLA класса I и класса II, согласуется с зарегистрированной клинической эффективностью для пациентов, вакцинированных LPV. Пациенты с более высокими количествами РЕР13+ имели полный или частичный ответ уже через 3 месяца.

Пример 7. Исследование конкретного случая.

рGX3001 - это ДНК-вакцина на основе HPV16, содержащая полноразмерные антигены Е6 и Е7 с линкером между ними. рGX3002 - это ДНК-вакцина на основе HPV18, содержащая полноразмерные антигены Е6 и Е7 с линкером между ними. В фазе II клинических испытаний изучали Т-лимфоцитарные ответы 17 HPV-инфицированных пациентов с раком шейки матки, которые были вакцинированы как рGX3001, так и рGX3002 (вакцинация VGX-3100)¹.

Фиг. 5-6 иллюстрируют для двух показательных пациентов (пациент 12-11 и пациент 14-5) положение каждого эпитопа (9-mer), презентированного по меньшей мере 1 (РЕР1+), по меньшей мере 2 (РЕР2+), по меньшей мере 3 (РЕР3+), по меньшей мере 4 (РЕР4+), по меньшей мере 5 (РЕР5+) или всеми 6 (РЕР6) HLA класса I этих пациентов в полноразмерной последовательности двух антигенов HPV-16 и двух HPV-18.

Пациент 12-11 имел общее количество РЕР1+ 54 для комбинированных вакцин (54 эпитопа, презентированных одним или более HLA класса I). Пациент 14-5 имел РЕР1+ в количестве 91. Следовательно, пациент 14-5 имеет большее количество РЕР1+, чем пациент 12-11 в отношении четырех антигенов HPV. РЕР1+ представляют собой наборы отличающихся вакцинных антиген-специфических ограниченных по HLA эпитопов пациентов 12-11 и 14-5. Только 27 РЕР1+ были общими для указанных двух пациентов.

Для количеств РЕР13+ (количество эпитопов, презентированных тремя или более HLA класса I пациентов), результаты для пациентов 12-11 и 14-5 были обратными. Пациент 12-11 имел РЕР13+ в количестве 8, включая по меньшей мере один РЕР13+ в каждом из четырех антигенов HPV16/18. Пациент 14-5 имел РЕР13+ в количестве 0.

Зарегистрированные иммунные ответы этих двух пациентов соответствовали количествам РЕР13+, а не количествам РЕР1+. У пациента 12-11 после вакцинации сформировались иммунные ответы на каждый из четырех антигенов, как измерено посредством ELISpot, в то время как у пациента 14-5 не сформировались иммунные ответы ни на один из четырех антигенов вакцин. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении наборов РЕР1+ и РЕР13+ у всех 17 пациентов в испытании. Не наблюдалось никакого согласования между количеством РЕР1+ и экспериментально определенными Т-лимфоцитарными ответами, полученными из клинического испытания. Однако наблюдалось согласование между Т-лимфоцитарным иммунитетом, спрогнозированным с помощью теста ≥ 1 РЕР13+, и зарегистрированным Т-лимфоцитарным иммунитетом. Тест ≥ 1 РЕР13+ спрогнозировал пациентов с иммунным ответом на ДНК-вакцину против HPV.

Кроме того, разнообразие набора РЕР13+ пациента напоминало разнообразие Т-лимфоцитарных ответов, обычно обнаруживаемых в испытаниях противораковых вакцин. Пациенты 12-3 и 12-6, аналогично пациенту 14-5, не имели РЕР13+, позволяющих прогнозировать, что вакцина против HPV не может вызвать Т-лимфоцитарный иммунитет. У всех других пациентов имелся по меньшей мере один РЕР13, позволяющий прогнозировать вероятность того, что вакцина против HPV может вызвать Т-

лимфоцитарный иммунитет. У 11 пациентов имелось множество PEPI3+, позволяющих прогнозировать, что вакцина против HPV, вероятно, вызывает поликлональные Т-лимфоцитарные ответы. Пациенты 15-2 и 15-3 могли сформировать высокий уровень Т-лимфоцитарного иммунитета на E6 обоих HPV, но имели плохой иммунитет к E7. Другие пациенты 15-1 и 12-11 имели одинаковый уровень ответа на E7 для HPV18 и HPV16, соответственно.

Пример 8. Разработка смоделированной популяции для проведения испытаний *in silico* и выявления потенциальных мишеней прецизионных вакцин для большой популяции.

Испытательная группа *in silico* из 433 субъектов-людей с полным 4-значным генотипом HLA класса I (2 x HLA-A*xx:xx; 2 x HLA-B*xx:xx; 2 x HLA-C*xx:xx) и демографической информацией. Указанная смоделированная популяция включает субъектов со смешанной этнической принадлежностью, имеющих в общей сложности 152 разных аллеля HLA, которые являются репрезентативными для более чем 85% известных в настоящее время аллельных G-групп.

Была также создана база данных "большой популяции", содержащая 7189 субъектов, характеризующихся 4-значным генотипом HLA и демографической информацией. Большая популяция включает 328 различных аллелей HLA класса I. Распределение аллелей HLA в смоделированной популяции в значительной степени согласовывалось с большой популяцией (табл. 16) (Критерий согласия Пирсона $p < 0,001$). Таким образом, смоделированная популяция из 433 пациентов является репрезентативной для большей в 16 раз популяции.

Смоделированная популяция является репрезентативной для 85% человеческой расы, что определяется разнообразием HLA и частотой HLA.

Таблица 16

Статистический анализ распределения HLA в "Смоделированной популяции" в сравнении с "Большой популяцией"

Название группы 1	Название группы 2	Значение R Пирсона	Корреляция	Значение P
Смоделированная популяция 433	Большая популяция 7189	0,89	Сильная	$P < 0,001$

Пример 9. Испытания *in silico*, основанные на идентификации множества связывающихся с HLA эпитопов, позволяют прогнозировать зарегистрированные частоты Т-лимфоцитарного ответа в клинических испытаниях.

Задача данного исследования заключалась в том, чтобы определить, может ли смоделированная популяция, такая как описанная в примере 8, использоваться для прогнозирования уровней реакционной способности CTL вакцин, т.е. используемых в испытаниях эффективности *in silico*.

Двенадцать пептидных вакцин, полученных из раковых антигенов, которые индуцировали Т-лимфоцитарные ответы в субпопуляции субъектов, были идентифицированы по экспертным публикациям. Эти пептиды были исследованы в клинических испытаниях, в которых приняли участие 172 пациента (4 этнических группы). Т-лимфоцитарные ответы, индуцированные вакцинными пептидами, определяли по образцам крови и регистрировали. Определяли частоту иммунного ответа как процент субъектов исследования с положительными Т-лимфоцитарными ответами, измеренными в клинических испытаниях (фиг. 7).

Таблица 17

Клинические испытания, проведенные с пептидными вакцинами

Пептидные вакцины	Исходный антиген	Длина пептида	Анализ Т-лимфоцита	Популяция (n)	Этническая принадлежность	Ссылка
MMNLMQPKTQQTYYD	JUP	16mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
GRGSTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	21mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
LKKGAADGGKLDGNAKLNRSK	BAF31	22mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
FPPKDDHTLKFLYDDNQRYP	TOP2A	22mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
RYRKPDPYTLDDGHLLRFKST	Abl-2	21mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	18mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12

ALDQCKTSCALMQQHYDQTSFSSP	ITGB8	25mer	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	25mer	Проллиферация	80	Канадцы	13
YLEPGPVTA	gp100	9mer	Тетрамер	18	США	14
MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	21mer	Цитотоксичность	10	Израильяне	15
SSKALQRPV	Bcr-Abl	9mer	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	4	США	16
RMFPNAPYL	WT-1	9mer	Окрашивание мультимером	24	США	17
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	9mer	Окрашивание цитокинами	18	CEU (Европейцы)	18

12 пептидов исследовали с помощью теста ≥ 1 PEPI3+ у каждого из 433 субъектов смоделированной популяции, описанной в примере 8. "Показатель ≥ 1 PEPI3+" для каждого пептида вычисляли как долю субъектов в смоделированной популяции, имеющих по меньшей мере один эпитоп, полученный из вакцины, который может связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I субъекта (≥ 1 PEPI3+). Если в соответствующем клиническом испытании стратифицировали пациентов по HLA-аллелю выбранной популяции, смоделированную популяцию также отфильтровывали для субъектов с соответствующим аллелем (аллелями) (пример: WT1, HLA-A*0201).

Экспериментально определенные частоты ответов, полученные в ходе испытаний, сравнивали с показателями ≥ 1 PEPI3+. Общий процент согласования (OPA) вычисляли на основе парных данных (табл. 18). Также была обнаружена линейная корреляция между показателем ≥ 1 PEPI3+ и частотой ответов ($R^2=0,77$) (фиг. 7). Данный результат показывает, что идентификация пептидов, которые, как прогнозируется, связываются с множеством HLA индивида, пригодна для прогнозирования результатов клинических испытаний *in silico*.

Таблица 18

Сравнение показателей ≥ 1 PEPI3+ и частот ответов CTL для 12 пептидных вакцин

Пептидная вакцина	Исходный антиген	Частота ответов (клинические испытания)	Показатель ≥ 1 PEPI3+* (смоделированная популяция)	OPA
MMNLMQPKTQQTYTYD	JUP	0%	22%	Неприменимо
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	11 %	18 %	61 %
LKKGAAADGGKLDGNAKLNRSK	BAP31	11 %	7 %	64 %
FPPKDDHTLKFYDDNQRPYPP	TOP2A	11 %	39 %	28 %
RYRKPDTLDDGHLLRFKST	Abl-2	17 %	12 %	71 %
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	17 %	5 %	29 %
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSFSSP	ITGB8	28 %	31 %	90 %
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	20 %	2 %	10 %
YLEPGPVTA	gp100	28 %	4 %	14 %
MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	90 %	95 %	95 %
SSKALQRPV	Bcr-Abl	0 %	0 %	100 %
RMFPNAPYL	WT-1	100 %	78 %	78 %
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	81 %	61 %	75 %

* % субъектов в смоделированной популяции ≥ 1 вакцины, полученной из PEPI3+.

Пример 10. Испытания *in silico*, основанные на идентификации связывающихся с множеством HLA эпитопов, позволяющих прогнозировать зарегистрированные частоты T-лимфоцитарного ответа в клинических испытаниях II.

Было выявлено девятнадцать клинических испытаний с опубликованными частотами иммунного ответа (IRR, immune response rates), проведенных с использованием вакцин на основе пептидов или ДНК (табл. 19). В этих исследованиях приняли участие 604 пациента (9 этнических групп) и были охвачены 38 вакцин, полученных из опухолевых и вирусных антигенов. Ответы антиген-специфических CTL вакцины измеряли у каждого исследуемого пациента, а также вычисляли и регистрировали частоту ответов в популяциях клинического исследования.

Каждый пептид вакцины из 19 клинических испытаний был исследован с помощью теста ≥ 1 PEPI3+ у каждого субъекта смоделированной популяции. Показатель ≥ 1 PEPI3+ для каждого пептида вычисляли как долю субъектов в смоделированной популяции, имеющих по меньшей мере один PEPI3+, полученный из вакцины. Экспериментально определенные частоты ответов, полученные в ходе испытаний, сравнивали с показателями PEPI, как в примере 9 (табл. 20). Наблюдалась линейная корреляция ме-

жду частотой ответа и показателем ≥ 1 PEPI3+ ($R^2=0,70$) (фиг. 8). Этот результат подтверждает, что идентификация пептидов, которые, как спрогнозировано, связываются с множеством HLA индивида, может прогнозировать Т-лимфоцитарные ответы у субъектов, а испытания *in silico* могут прогнозировать результаты клинических испытаний.

Таблица 19

Частоты ответов, опубликованные в клинических испытаниях

Иммунотерапия	Тип	Анализ CTL	Популяция (n)	Раса / этническая принадлежность	Ссылка
StimuVax	пептид	Пролиферация	80	Канадцы	13
Вакцина gp100	ДНК	Тетрамер	18	США	14
IMA901 фаза I	пептид	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	64	CEU (Европейцы)	19
IMA901 фаза II	пептид	Окрашивание мультимером	27	CEU (Европейцы)	
ICT107	пептид	ICC	15	США	20
ProstVac	ДНК	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	32	CEU 87 %, Афр. Амер, 12 % Исп. 1 %	21
Synchrotope TA2M	ДНК	Тетрамер	26	США	22
MELITAC 12,1	пептид	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	167	США	23
Вакцина WT1	пептид	Тетрамер	22	Японцы	24
Ипилимумаб (NY-ESO-1)	ингибитор контрольных точек **	ICC	19	США	5
VGX-3100	ДНК	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	17	США	1
HIVIS-1	ДНК	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	12	CEU 98 %, Азиаты 1 %, Исп. 1 %	2
ImMucin	пептид	Цитотоксичность	10	Израильяне	15
NY-ESO-1 OLP	пептид	IFN-gamma	7	Японцы	7
GVX301	пептид	Пролиферация	14	CEU (Европейцы)	25
Вакцина WT1	пептид	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	12	США	26
Вакцина WT1	пептид	ICC	18	CEU (Европейцы)	18
DPX-0907*	пептид	Окрашивание мультимером	18	Канадцы	12
Пептидная вакцина против меланомы	пептид	ELISPOT (enzyme-linked immunospot, метод иммуноферментных пятен)	26	Белые	27

Таблица 20

Линейная корреляция между показателем PEPI и частотой ответов ($R^2=0,7$)

Иммунотерапия	Частота ответа клинических испытаний	Показатель ≥ 1 PEPI3+*	ОРА
StimuVax (не удалось показать эффективность в фазе III)	20 %	2 %	10 %
Вакцина gp100	28 %	4 %	14 %
IMA901 фаза I	74 %	48 %	65 %
IMA901 фаза II	64 %	48 %	75 %
ICT107	33 %	52 %	63 %
ProstVac	45 %	56 %	80 %
Synchrotope TA2M	46 %	24 %	52 %
MELITAC 12,1	49 %	47 %	96 %
Вакцина WT1	59 %	78 %	76 %
Ипилимумаб (NY-ESO-1*)	72 %	84 %	86 %
VGX-3100	78 %	87 %	90 %
HIVIS-1	80 %	93 %	86 %
ImMucin	90 %	95 %	95 %
NY-ESO-1 OLP	100 %	84 %	84 %
GVX301	64 %	65 %	98 %
Вакцина WT1	83 %	80 %	96 %
Вакцина WT1	81 %	61 %	75 %
DPX-0907	61 %	58 %	95 %
Пептидная вакцина против меланомы	52 %	42 %	81 %

* % субъектов в смоделированной популяции с ≥ 1 вакцины, полученной из PEPI3+.

Пример 11. Испытание *in silico*, основанное на идентификации связывающихся с множеством HLA эпитопов в мультипептидной вакцине, позволяет прогнозировать частоту иммунного ответа в клинических испытаниях.

IMA901 представляет собой терапевтическую вакцину против почечно-клеточного рака (RCC, renal cell cancer), содержащую 9 пептидов, полученных из опухолевоассоциированных пептидов (TUMAP, tumor-associated peptides), которые по природе присутствуют в раковой ткани человека. В общей сложности 96 пациентов с HLA-A*02+ с прогрессирующим RCC получали лечение IMA901 в двух независимых клинических испытаниях (фаза I и фаза II). Каждый из 9 пептидов IMA901 был идентифицирован в предшествующем уровне техники как ограниченные по HLA-A2 эпитопы. На основе принятых в настоящее время стандартов, все они являются устойчивыми потенциальными пептидами для усиления Т-лимфоцитарных ответов против рака почки у испытуемых, поскольку их присутствие было обнаружено у пациентов с раком почки, а также, поскольку были специально отобраны испытуемые пациенты, имеющие по меньшей мере одну молекулу HLA, способную презентировать каждый из пептидов.

Для каждого субъекта в смоделированной популяции было определено, сколько из девяти пептидов вакцины IMA901 было способно связываться с тремя или более HLA. Поскольку каждый пептид в вакцине IMA901 представляет собой 9 мер, это соответствует количеству PEPI3+. Результаты сравнивали с частотами иммунного ответа, зарегистрированными для фазы I и фазы II клинических испытаний (табл. 21).

Таблица 21

Частоты иммунного ответа в смоделированной популяции и в двух клинических испытаниях IMA901

Иммунные ответы к TUMAP	Смоделированная популяция (HLA-A2+) (n=180)	Фаза I (n=27)*	Фаза II (n=64)*
Отсутствие пептидов	39%	25 %	36 %
1 пептид	34%	44 %	38 %
≥ 2 пептида	27% (Показатель MultiPEPI)	29 %	26 %
≥ 3 пептида	3%	Не обнаружено	3 %

* Отсутствуют пациенты, оцененные по иммунным ответам.

Результаты исследований фазы I и фазы II показывают вариабельность иммунных ответов на одну и ту же вакцину в разных группах испытаний. Однако в целом наблюдалось хорошее согласование между частотами ответов, спрогнозированными с помощью теста ≥ 2 PEPI3+, и зарегистрированными частотами клинического ответа.

В ретроспективном анализе клинические исследователи испытаний, описанных выше, обнаружили, что субъекты, имевшие ответ на множество пептидов вакцины IMA901, были подвержены значительно большему ($p=0,019$) контролю заболевания (стабилизация заболевания, частичный ответ), чем субъекты,

которые имели ответ только на один пептид, или у которых ответ отсутствовал. 6 из 8 субъектов (75%) с ответом на множество пептидов испытывали клиническую эффективность в испытании, в отличие от 14% и 33% с ответом на 0 и 1 пептид, соответственно. Рандомизированные испытания фазы II подтвердили, что иммунные ответы на множество TUMAP были связаны с более длительной общей выживаемостью.

Поскольку наличие PEPI точно прогнозировало пациентов с ответом к TUMAP, клинические пациенты с ответом к IMA901 являются вероятными пациентами, которые могут представить ≥ 2 PEPI из TUMAP. Данная субпопуляция составляет только 27% отобранных пациентов с HLA-A*02, и, согласно результатам клинических испытаний, ожидается, что 75% этой субпопуляции будут испытывать клиническую эффективность. Те же клинические результаты позволяют предположить, что 100% пациентов будут испытывать клиническую эффективность, если отбор пациентов будет основан на ≥ 3 PEPI из TUMAP, хотя эта популяция будет составлять только 3% от выбранной группы пациентов HLA-A*02. Эти результаты позволяют предположить, что уровень контроля заболевания (стабилизация заболевания или частичный ответ) составляет от 3% до 27% в популяции пациентов, которая была исследована в клинических испытаниях IMA901. При отсутствии полного ответа только часть этих пациентов может испытывать преимущество выживаемости.

Эти данные объясняют отсутствие улучшения выживаемости в клиническом испытании IMA901 фазы III. Эти результаты также продемонстрировали, что расширение HLA-A*02 исследуемой популяции было недостаточным для достижения основного предельного значения общей выживаемости в испытании IMA901 III фазы. Как отмечают исследователи испытания IMA901, существует необходимость в разработке сопутствующей диагностики (CDx, companion diagnostic) для выбора вероятных пациентов с ответом на введение пептидных вакцин. Эти данные также позволяют предположить, что отбор пациентов с ≥ 2 PEPI, специфическими для TUMAP, может обеспечить достаточное расширение, чтобы продемонстрировать значительную клиническую эффективность от IMA901.

Пример 12. Испытание *in silico*, основанное на идентификации множества эпитопов вакцинного происхождения, связывающихся с HLA, позволяет прогнозировать описанные экспериментальные частоты клинического ответа.

Было определено согласование между показателем ≥ 2 PEPI3+ для иммунотерапевтических вакцин, определенным в смоделированной популяции, описанной в примере 8, и описываемой частотой контроля заболеваний (DCR, Disease Control Rate, доля пациентов с полными ответами и частичными ответами и стабилизацией заболевания), определенной в клинических испытаниях.

Семнадцать клинических испытаний, проведенных с использованием пептидных и ДНК-вакцин для противораковой иммунотерапии, которые имели опубликованные частоты контроля заболеваний (DCR) или объективный коэффициент ответа (ORR, objective response rate), были идентифицированы по экспертным научным журналам (табл. 22). В этих испытаниях приняли участие 594 пациента (5 этнических групп) и были охвачены 29 опухолевых и вирусных антигенов. DCR определяли в соответствии с критериями оценки ответа в солидных опухолях (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), являющимися действующим стандартом для клинических испытаний, в которых клинические ответы основаны на изменениях в максимальных размерах поперечного сечения^{42,43,44}. В случае отсутствия доступных данных DCR, использовали данные об объективном коэффициенте ответа (ORR), которые также определяли в соответствии с рекомендациями RECIST.

В табл. 23 сравнивается показатель ≥ 2 PEPI3+ для каждой вакцины в смоделированной популяции и опубликованные DCR или ORR. Наблюдалось согласование между спрогнозированной и измеренной DCR, что является дополнительным доказательством того, что не только иммуногенность, но и эффективность противораковых вакцин зависит от множества последовательностей HLA индивидов ($R^2=0,76$) (фиг. 9).

Клинические испытания, выбранные для прогнозирования частоты контроля заболеваний (DCR)

Иммуноterapia	Антиген	Спонсор	Заболевание	Популяция (n)	Исследуемая популяция / этническая принадлежность	Ограничение по HLA	Форма приема	Доза (мг)	Схема приема	Время оценивания (недели)	Ссылка
IMA901 фаза I	9 TAA	Immatics	Почечно-клеточный рак	28	CEU (Европейцы)	A02	внутридермально	0,4	8х в 10 недель	12	19
IMA901 фаза II	9 TAA	Immatics	Почечно-клеточный рак	68	CEU (Европейцы)	A02	внутридермально	0,4	7х в 5 недель, затем 10х 3 недели	24	19
Ипилимумаб	NY-ESO-1	MSKCC	Меланома	19	США	нет	внутривенозно	0,3 3 10	4 х каждые 3 недели	24	5
HPV-SLP*		Лейденский университет	VIN	20	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,3	3 х каждые 3 недели	12	9
HPV-SLP*	HPV-16 E6, E7	Лейденский университет	Рак шейки матки, вызванный вирусом папилломы человека	5	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,3	3 х каждые 3 недели	12 (OR)	10
Пептиды gp100 - 2*	gp100	BMS	Меланома	136	США	A*0201	подкожно	1	4 х каждые 3 недели	12	28
Immucin	Muc-1	VaxilBio	Миелома	15	Израильяне	нет	подкожно	0,1	6 х каждые 2 недели	12**	29
StimuVax	Muc-1	Merck	NSCLC (Non-small Cell Lung Cancer, немелкоклеточный рак легких)	80	Канадцы	нет	подкожно	1	8х в неделю, затем каждые 6 недель	12	13, 30
VGX-3100	HPV-16 и 18	Inovio	Рак шейки матки, вызванный вирусом папилломы человека	125	США	нет	внутримышечно	6	0, 4, 12 недель	36	31
			Колоректальная карцинома, немелкоклеточный рак легких, карцинома желчного пузыря, рак молочной железы, желудка	21	CEU (Европейцы)	нет	подкожно	0,1 0,2 0,3	3 х 3 недели	12	32
Пептидная вакцина TSPP	Тимидилатсинтаза	Сиенский университет	Метастатический рак поджелудочной железы	29	Японцы	A*2402	подкожно	1 3	2 цикла 1, 8, 15, 22 дней, затем каждые 2 недели	12 (OR)	33
Пептидная вакцина KIF20A-66*	KIF20A	Госпиталь Тибу Токушукэй	HNSCC (плоскоклеточный рак органов головы и шеи, плоскоклеточный рак органов головы и шеи)	37	Японцы	A*2402	подкожно	1	8 х еженедельно, затем каждые 4 недели	12	34
Вакцина на основе сыворотки из 7-пептидов*	7 TAA	Университет Кинки	Метастатический колоректальный рак	30	Японцы	A*2402	подкожно	1	Циклы: 5 х еженедельно, затем каждые 1 неделю перерыв	10 (OR)	35
GVX301*	hTERT	Университет Генуи	Рак простаты и почек	14	Японцы	A02	внутридермально	0,5	1, 3, 5, 7, 14, 21, 35, 63 дней	12	25
MAGE-A3	MAGE-A3	Ракочный центр Абрамсона	Множественная миелома	26	США	нет	подкожно	0,3	14, 42, 90, 120, 150 дней	24	36
Trojan*	A3	Арканзасский университет	Дисплазия шейки матки 2/3	23	США	нет	внутримышечно	0,05 0,1 0,25 0,5	4 х 3 недели	24	37
Пептидная вакцина против меланомы*	Тирозиназа, gp100	Вирджинский университет	Меланома	26	США	A1, A2 или A3	подкожно	0,1	6 циклов: 0, 7, 14, 28, 35, 42 дней	6	27

*Montanide ISA51 VG в качестве адьюванта.

**Реакция на заболевание оценивалась в соответствии с критериями ответа Международной рабочей группы по миеломе⁴⁵.

Частоты контроля заболеваний (DCR) и оценки MultiPEPI
(прогнозируемая DCR) в 17 клинических испытаниях

Иммунотерапия	DCR	Показатель MultiPEPI (Прогнозируемый DCR)	Общий процент согласования
IMA901 фаза I	43 %	27 %	61 %
IMA901 фаза II	22 %	27 %	81 %
Ипилимумаб	60 %	65 %	92 %
HPV-SLP	60 %	70 %	86 %
HPV-SLP	62 %	70 %	89 %
gp100 - 2 пептида	15 %	11 %	73 %
Immucin	73 %	59 %	81 %
StimuVax	0 %	0 %	100 %
VGX-3100	50 %	56 %	89 %
Пептидная вакцина TSPP	48 %	31 %	65 %
Пептидная вакцина KIF20A-66	26 %	7 %	27 %
Пептидная вакцина	27 %	10 %	37 %
Вакцина на основе сыворотки из 7-пептидов	10 %	9 %	90 %
GVX301	29 %	7 %	24 %
MAGE-A3 Trojan	35 %	10 %	29 %
PerCan	52 %	26 %	50 %
Пептидная вакцина против меланомы	12 %	6 %	50 %

Пример 13. Набор связывающихся с множеством HLA пептидов из опухолевых антигенов позволяет прогнозировать пациентов с ответом на иммунотерапию ингибитором контрольной точки ипилимумаб.

Было определено, можно ли спрогнозировать эффективность для выживаемости пациентов с меланомой, получавших ингибитор контрольной точки ипилимумаб, по количеству специфических для меланомы PEPI3+, которые потенциально экспрессируются в опухоли пациента.

Было идентифицировано восемьдесят ассоциированных с меланомой антигенов (ТАА), из которых была отобрана панель PEPI3+ (панель IPI-PEPI: 627 PEPI), которые являются общими для пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, с пролонгированной клинической эффективностью, и отсутствуют у пациентов без пролонгированной эффективности. Указанные PEPI3+ определяют специфические Т-лимфоциты, которые повторно активируются ипилимумабом для воздействия на опухолевые клетки пациента. Пациенты с определенными последовательностями HLA, которые могут презентировать больше специфических для меланомы PEPI, имеют больше Т-лимфоцитов, реактивированных ипилимумабом, и имеют больше шансов на эффективность от иммунотерапии ипилимумабом.

Была определена клиническая эффективность от лечения ипилимумабом для 160 пациентов из четырех независимых групп клинических испытаний. Были составлены две группы из испытаний CA184-007 (10 мг/кг ипилимумаба) и CA184-002 (3 мг/кг ипилимумаба) и две группы из опубликованных наборов данных клинических испытаний 10 мг/кг и 3/мг/кг ипилимумаба^{5,38,39}.

Прогнозировали эпитопы из 80 антигенов меланомы, ограниченные по всем 6 HLA класса I каждого пациента, и затем вычисляли количество специфических для меланомы PEPI3+, ограниченных по меньшей мере по 3 HLA класса I каждого пациента (4668 PEPI). Каждый пациент с по меньшей мере одним из 627 PEPI квалифицировался как пациент с ответом. Панель IPI-PEPI прогнозирует общую выживаемость при получении дозы ипилимумаба как 10 мг/кг, так и 3 мг/кг. Результаты были весьма значительными и последовательными в четырех независимых группах (фиг. 10).

Пример 14. Связывающиеся с множеством HLA эпитопы определяют мутационные неоантигены пациента.

Была определена способность PEPI3+ идентифицировать неоантигены из мутаций. PEPI3+ от 110 пациентов с меланомой, получавших ипилимумаб, определяли с использованием опубликованных данных о мутациях экзома³⁹. По данным мутации экзома, мутации в 9502 антигенов от 110 пациентов (фиг. 11А). Средняя несинонимичная мутационная нагрузка на образец была высоко изменчивой: 309 (29-4738) в группе с клинической эффективностью и 147 (7-5854) в группе с минимальной или нулевой клинической эффективностью. Вследствие результатов прогнозирования эпитопа в этих мутациях имелось 211 (8-1950) и 56 (2-3444) неозэпитопов в группе с клинической эффективностью и в группе с минимальной или нулевой клинической эффективностью, соответственно.

Были определены мутационные неозэпитопы PEPI3+ из опубликованных мутаций (фиг. 11В и табл. 24). Эти мутации давали в среднем 16 PEPI и 6 PEPI неозэпитопов в группе с клинической эффективностью и в группе с минимальной или нулевой клинической эффективностью, соответственно.

Результаты показывают, что PEPI определяют мутационные неоантигены, полученные из генетиче-

ски измененных белков, экспрессируемых у индивида. Такими неоантигенами являются пептиды PEPI3+, которые способны активировать Т-лимфоциты в организме пациента. Если в опухолевой клетке индивида, которая создает PEPI3+, происходит генетическое изменение, то этот PEPI3+ может индуцировать Т-лимфоцитарные ответы. Указанные пептиды, содержащие PEPI3+, могут быть включены в лекарственный препарат (например, вакцину, Т-лимфоцитарную терапию) для индуцирования иммунного ответа против отдельной опухоли.

Таблица 24

Прогноз мутационного неоантигена с использованием теста PEPI: результаты анализа Van Allen и др. и тест PEPI на 110 пациентов с меланомой

Параметры	Результаты, опубликованные Van Allen и др.		Результат, полученный из анализов теста PEPI (подтвержденные эпитопы и PEPI)	
	Клиническая эффективность (n=27)	Минимальная клиническая эффективность или ее отсутствие (n=73)	Клиническая эффективность (n=27)	Минимальная клиническая эффективность или ее отсутствие (n=73)
Средние мутации	555	281	-	-
Средние несинонимические мутации	309	147	-	-
Средние экспрессированные мутационные антигены	198		-	-
Средние неоэпитопы (только 9mer)	211	56	130	50
Рекуррентные неоэпитопы	28	Не предусмотрено	10	76
Средние неоэпитопы PEPI	-	-	16	6
Рекуррентные неоэпитопы PEPI	-	-	1	5

Пример 15. Испытания *in silico*, основанные на идентификации эпитопов, связывающихся с множеством HLA, позволяют прогнозировать описанные частоты клеточного иммунного ответа на вакцину, имеющую мишенью мутационный антиген.

Вариант III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII) представляет собой специфическую для опухоли мутацию, широко экспрессируемую в мультиформной глиобластоме (GBM, glioblastoma multiforme) и других новообразованиях. Мутация включает делецию внутри рамки считывания 801 bp из внеклеточного домена EGFR, которая расщепляет кодон и дает новый глицин на стыке слияния^{1,2}. Указанная мутация кодирует конститутивно активную тирозинкиназу, которая увеличивает образование опухоли и миграцию опухолевых клеток и повышает резистентность к радиации и химиотерапии^{3,4,5,6,7, 8,9}. Указанная инсерция дает опухолеспецифический эпитоп, который не обнаруживается в нормальных тканях взрослого человека, что делает EGFRvIII потенциально подходящей мишенью для противоопухолевой иммунотерапии¹⁰. Rindoperimut представляет собой 13-аминокислотную пептидную вакцину (LEEKKGNYVVTDFHC), охватывающую мутацию EGFRvIII с дополнительным С-концевым цистеиновым остатком¹¹.

В фазе II клинического исследования пептид, конъюгированный с гемоцианином лимфы улитки (KLH), вводили недавно диагностированным пациентам с GBM, экспрессирующей EGFRvIII. Первые три прививки делались раз в две недели, начиная с 4 недели после завершения облучения. Последующие вакцины вводились ежемесячно до рентгенологического подтверждения прогрессирования или отмирания опухоли. Все вакцины вводились внутривенно в паховую область. Иммунологическая оценка показала, что только у 3 из 18 пациентов развился клеточный иммунный ответ, оцененный с помощью теста реакции гиперчувствительности замедленного типа (DTH, delayed-type hypersensitivity test).

Было проведено испытание *in silico* со смоделированной популяцией из 433 субъектов с последовательностью Rindoperimut. 4 из 433 субъектов имели PEPI3+, что подтверждает низкую иммуногенность, обнаруженную в исследовании фазы II (табл. 25).

Таблица 25

Результаты клинического испытания и исследования *in silico*

	Пациенты с ответом	Частота ответа
Клиническое испытание (Фаза II)	3/18	16,6 %
Исследование <i>in silico</i> (тест PEPI3+)	4/433	1 %

Карта HLA для Rindoperimut на аллелях HLA субъектов в смоделированной популяции (фиг. 12)

показывает, что очень немногие аллели HLA-A и HLA-C могут связываться с эпитопами вакцины, что объясняет отсутствие PEPI3+ в группе *in silico*.

В недавнем клиническом исследовании III фазы неэффективность была дополнительно продемонстрирована, когда 745 пациентов были включены в исследование и произвольно отнесены к группе Rindoperimut и темозоломида (n=371) или к контрольной группе и группе темозоломида (n=374). Испытание было прекращено из-за неэффективности после промежуточного анализа. Анализ не выявил существенных различий в общей выживаемости: средняя выживаемость составила 20,1 месяца (95% ДИ 18,5-22,1) в группе Риндопепимута против 20,0 месяцев (18,1-21,9) в контрольной группе (HR 1,01, 95% ДИ 0,79-1,30; p=0,93).

Ссылки для примера 15.

1 Bigner et al, Characterization of the epidermal growth factor receptor in human glioma cell lines and xenografts, *Cancer Res* 1990;50: 8017–22.

2 Libermann et al, Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin, *Nature* 1985;313: 144–7.

3 Chu et al, Receptor dimerization is not a factor in the signalling activity of a transforming variant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII), *Biochem J* 1997; 324: 855–61.

4 Batra et al, Epidermal growth factor ligand-independent, unregulated, cell-transforming potential of a naturally occurring human mutant EGFRvIII gene, *Cell Growth Differ* 1995;6: 1251–9.

5 Nishikawa et al, A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity, *PNAS* 1994; 91: 7727–31.

6 Lammering et al, Inhibition of the type III epidermal growth factor receptor variant mutant receptor by dominant-negative EGFR-CD533 enhances malignant glioma cell radiosensitivity, *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6732–43.

7 Nagane et al, A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis, *Cancer Res* 1996; 56: 5079–86.

8 Lammering et al, Radiation-induced activation of a common variant of EGFR confers enhanced radioresistance, *Radiother Oncol* 2004; 72: 267–73.

9 Montgomery et al, Expression of oncogenic epidermal growth factor receptor family kinases induces paclitaxel resistance and alters β -tubulin isotype expression, *J Biol Chem* 2000; 275: 17358–63.

10 Humphrey et al, Anti-synthetic peptide antibody reacting at the fusion junction of deletion-mutant epidermal growth factor receptors in human glioblastoma, *PNAS* 1990; 87: 4207–11.

11 Sampson et al, Immunologic Escape After Prolonged Progression-Free Survival With Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Peptide Vaccination in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma, *J Clin Oncol* 28:4722-4729.

12 Weller et al, Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial, *Lancet Oncol* 2017; 18(10): 1373-1385.

Пример 16. Множество связывающихся с HLA-пептидов индивидов позволяет прогнозировать иммуноотоксичность.

Тромбопоэтин (ТРО, Thrombopoietin) представляет собой высокоиммуногенный белковый лекарственный препарат, вызывающий токсичность у многих пациентов. EpiVax/Genentech использовали существующий метод для идентификации эпитопов, ограниченных по HLA класса II, и обнаружили, что наиболее иммуногенная область ТРО находится на С-конце ТРО (US20040209324 A1).

В соответствии с настоящим изобретением мы определили эпитопы, связывающиеся с множеством HLA класса II (PEPI3+) из ТРО, в 400 генотипированных HLA класса II субъектов США. Большая часть пептидов PEPI3+ этих индивидов локализована в N-конце ТРО между 1-165 аминокислотами. PEPI3+ были спорадически идентифицированы у некоторых субъектов также в С-конце. Однако эти результаты отличались от состояния современного уровня техники.

В опубликованной литературе подтверждены раскрытые результаты, демонстрирующие экспериментальное доказательство того, что иммуноотоксическая область локализована на N-конечном участке ТРО^{40,41}. Большинство людей, получавших препарат ТРО, формировали антитела к лекарственному препарату (ADA) к этой области препарата. Эти антитела не только сводили к нулю терапевтическую эффективность лекарственного препарата, но также вызывали системные побочные эффекты, то есть иммуноотоксичность, такую как антителозависимая цитотоксичность (ADCC, antibody-dependent cytotoxicity) и комплементзависимая цитотоксичность, ассоциированная с тромбоцитопенией, нейтропенией и анемией. Эти данные демонстрируют, что идентификация множества связывающихся с HLA пептидов индивидов позволяет прогнозировать иммуноотоксичность ТРО. Таким образом, изобретение полезно для идентификации токсической иммуногенной области лекарств, для выявления субъектов, которые, вероятно, будут испытывать иммуноотоксичность от лекарственных препаратов, для определения

областей полипептидного лекарственного препарата, могущих быть мишенями ADA, и для выявления субъектов, которые, вероятно, будут испытывать формирование ADA.

Пример 17. Персонализированная иммунотерапевтическая композиция для лечения рака яичников.

В данном примере описано лечение пациентки с раком яичников с помощью персонализированной иммунотерапевтической композиции, причем композиция была специально разработана для пациентки на базе генотипа HLA пациентки на основе изобретения, описанного в настоящем документе. В данном примере и в примере 19, приведенном ниже, представлены клинические данные в поддержку принципов, касающихся связывания эпитопов с множеством HLA субъекта, чтобы индуцировать ответ цитотоксического Т-лимфоцита, на котором основано настоящее изобретение.

Генотип HLA класса I и II класса метастатического рака яичника у пациентки с аденокарциномой XYZ был определен из образца слюны.

Для создания персонализированной фармацевтической композиции для пациента XYZ было отобрано тринадцать пептидов, каждый из которых соответствовал следующим двум критериям: (i) получен от антигена, который экспрессируется при раке яичников, как сообщается в экспертных научных публикациях; и (ii) содержит фрагмент, представляющий собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I пациента XYZ (табл. 26). Кроме того, каждый пептид оптимизирован для связывания с максимальным количеством HLA класса II пациента.

Таблица 26

Персонализированная вакцина пациента XYZ с раком яичников

Вакцина для пациента XYZ	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептиды 20мер	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
POC01_P1	AKAP4	89 %	NSLQKQLQAVLQWIAASQFN	3	5
POC01_P2	BORIS	82 %	SGDERSDEIVLTVSNSNVEE	4	2
POC01_P3	SPAG9	76 %	VQKEDGRVQAFGWSLPQKYK	3	3
POC01_P4	OY-TES-1	75 %	EVESTPMIMENIQELIRSAQ	3	4
POC01_P5	SP17	69 %	AYFESLLEKREKTNFDPAEW	3	1
POC01_P6	WT1	63 %	PSQASSGQARMFPNAPYLPS	4	1
POC01_P7	HIWI	63 %	RRSIAGFVASINEGMTRWFS	3	4
POC01_P8	PRAME	60 %	MQDIKMILKMVQLDSIEDLE	3	4
POC01_P9	AKAP-3	58 %	ANSVVSDDMMVSIMKTLKIQV	3	4
POC01_P10	MAGE-A4	37 %	REALSNKVDELAHFLLRKYR	3	2
POC01_P11	MAGE-A9	37 %	ETSYEKVINYLVMNLNAREPI	3	4
POC01_P12a	MAGE-A10	52 %	DVKEVDPTGHSFVLVTSLGL	3	4
POC01_P12b	BAGE	30 %	SAQLLQARLMKEESPVVSWR	3	2

Одиннадцать пептидов PEPI3 в указанной иммунотерапевтической композиции могут индуцировать Т-лимфоцитарные ответы у пациента XYZ с вероятностью 84%, и два пептида PEPI4 (POC01-P2 и POC01-P5) - с вероятностью 98%, в соответствии с подтверждением для теста PEPI, показанного в табл. 10. Т-лимфоцитарные ответы направлены на 13 антигенов, экспрессируемых при раке яичников. Экспрессия этих раковых антигенов у пациента XYZ не тестировалась. Вместо этого была определена вероятность успешного уничтожения раковых клеток на основе вероятности экспрессии антигена в раковых клетках пациента и положительной прогностической ценности теста ≥ 1 PEPI3 + (количество AGP). Подсчет AGP позволяет предположить эффективность вакцины у субъекта: количество используемых для приготовления вакцины антигенов, экспрессируемых в опухоли пациента (аденокарцинома яичника) с PEPI. Количество AGP указывает число опухолевых антигенов, которые вакцина распознает, и индуцирует Т-лимфоцитарный ответ на опухоль пациента (поражение мишени). Количество AGP зависит от частоты экспрессии используемого для приготовления вакцины антигена в опухоли субъекта и генотипа HLA субъекта. Правильное значение должно находиться между 0 (отсутствие PEPI, презентуемого экспрессируемым антигеном) и максимальным количеством антигенов (все антигены экспрессируются и презентуют PEPI).

Вероятность того, что пациент XYZ будет экспрессировать один или более из 12 антигенов, показана на фиг. 13. AGP95=5, AGP50=7,9, mAGP=100%, AP=13.

Фармацевтическая композиция для пациента XYZ может содержать по меньшей мере 2 из 13 пептидов (табл. 26), поскольку наличие в вакциновой или иммунотерапевтической композиции по меньшей мере двух фрагментов полипептидов (эпитопов), которые могут связываться с по меньшей мере тремя HLA индивида (≥ 2 PEPI3+) было определено как прогностическое для клинического ответа. Перед инъекцией пептиды синтезируют, растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе и смешивают с адьювантом. Желательно, чтобы пациент получал персонализированную иммунотерапию с по меньшей мере двумя пептидными вакцинами, но предпочтительно с большим количеством, чтобы увеличить вероятность уничтожения раковых клеток и уменьшить вероятность рецидива.

Для лечения пациента XYZ 12 пептидов составляли в виде 4 x 3/4 пептида (POC01/1, POC01/2, POC01/3, POC01/4). Один цикл лечения определяется как введение всех 13 пептидов в течение 30 дней.

История болезни.

Диагноз: метастатическая аденокарцинома яичника.

Возраст: 51 год.

Семейный анамнез: рак толстой кишки и яичника (мать) рак молочной железы (бабушка).

Опухолевая патология:

BRCA1-185delAG, BRAF-D594Y, MAP2K1-P293S, NOTCH1-S2450N.

2011 г.: первичный диагноз аденокарциномы яичника; операция Вертхайма и химиотерапия; удаление лимфатического узла.

2015 г.: метастаз в перикардальную жировую ткань, иссечение.

2016 г.: метастазы в печени.

2017 г.: забрюшинные и брыжеечные лимфатические узлы прогрессировали; начинающийся перитонеальный канцероз с небольшим сопутствующим асцитом.

Предшествующая терапия:

2012 г.: паклитаксел-карбоплатин (6х) 2014 г.: келикс-карбоплатин (1х),

2016-2017 (9 месяцев): лимпарза (Олапариб) 2х400 мг/день, перорально,

2017 г.: гикамтин для инфузии 5х2,5 мг (3х одна серия/месяц) Лечение вакциной РИТ началось 21 апреля 2017 г.

Таблица 27

Схема лечения пептидом пациента XYZ

Лот №		Вакцинации			
		1 ^й цикл	2 ^й цикл	3 ^й цикл	4 ^й цикл
РОС01/1	N1727	21.04.2017	16.06.2017	30.08.2017	19.10.2017
РОС01/2	N1728	28.04.2017	31.05.2017		
РОС01/3	N1732		16.06.2017	02.08.2017	20.09.2017
РОС01/4	N1736	15.05.2017	06.07.2017		

Результаты компьютерной томографии опухоли пациента (базовый уровень 15 апреля 2016 г.)

Заболевание ограничивалось, прежде всего, печенью и лимфатическими узлами. Применение компьютерной томографии ограничивает обнаружение легочных (пульмональных) метастазов.

Май 2016-январь 2017: лечение Олапарибом.

25 декабря 2016 г. (до лечения вакциной РИТ) Наблюдалось резкое снижение массы опухоли с подтверждением ответа, полученного на FU2.

Январь-март 2017 г. - протокол ТОРО (топоизомераза).

6 апреля 2017 г. FU3 продемонстрировал рост существующих патологических изменений и появление новых патологических изменений, приводящих к прогрессированию заболевания.

21 апреля 2017 года начало применения РИТ.

21 июля 2017 г. (после 2-го цикла РИТ) FU4 продемонстрировал продолжающийся рост патологических изменений и общее увеличение поджелудочной железы и аномальный парапанкреатический сигнал наряду с увеличением асцита.

26 июля 2017 г. - СВР+Gem+Авастин.

20 сентября 2017 г. (после 3 циклов РИТ) FU5 продемонстрировал реверсирование роста патологического изменения и улучшил панкреатический/парапанкреатический сигнал. Полученные данные свидетельствуют о псевдо прогрессии.

28 ноября 2017 г. (после 4 циклов РИТ) FU6 продемонстрировал лучший ответ с разрешением патологических изменений не-мишеней.

Данные компьютерной томографии для пациента XYZ показаны в табл. 28 и на фиг. 14.

Сводная таблица ответов патологических изменений

Патологическое изменение / момент времени	Базовый уровень (%Δ от BL (Baseline, базовый уровень))	FU1 (%Δ от BL)	FU2 (%Δ от BL)	FU3 (%Δ от BL)	FU4 (%Δ от BL)	FU5 (%Δ от BL)	FU6 (%Δ от BL)	Цикл с лучшим ответом	Момент времени и прогрессирования заболевания (PD, progressive disease)
TL1	Неприменимо	-56,1	-44,4	-44,8	+109,3	-47,8	-67,3	FU6	FU4
TL2	Неприменимо	-100,0	-100,0	-47,1	-13,1	-100,0	-100,0	FU1	FU3
TL3	Неприменимо	-59,4	-62,3	-62,0	-30,9	-66,7	-75,9	FU6	FU4
TL4	Неприменимо	-65,8	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	FU2	Неприменимо
Итог	Неприменимо	-66,3	-76,0	-68,9	-23,5	-78,2	-85,2	FU6	FU4

Пример 18. Разработка персонализированной иммунотерапевтической композиции для лечения рака молочной железы.

Генотип HLA I и II класса метастатического рака молочной железы у пациента ABC был определен из образца слюны. Для создания персонализированной фармацевтической композиции для пациента ABC было отобрано двенадцать пептидов, каждый из которых соответствовал следующим двум критериям: (i) получен от антигена, который экспрессируется при раке молочной железы, как сообщается в экспертных научных публикациях; и (ii) содержит фрагмент, представляющий собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться с по меньшей мере тремя HLA класса I пациента ABC (табл. 29). Кроме того, каждый пептид оптимизирован для связывания с максимальным количеством HLA класса II пациента. Двенадцать пептидов направлены на двенадцать антигенов рака молочной железы. Вероятность того, что пациент ABC будет экспрессировать один или более из 12 антигенов, показана на фиг. 15.

Таблица 29

12 пептидов для пациента ABC с раком молочной железы

Пептиды вакцины BRC09	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептид 20 мер	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
PBRC01_cP1	FSIP1	49 %	ISDTKDYFMSKTLGIGRLKR	3	6
PBRC01_cP2	SPAG9	88 %	FDRNTESLFEELSSAGSLI	3	2
PBRC01_cP3	AKAP4	85 %	SQKMDMSNIVLMLIQKLLNE	3	6
PBRC01_cP4	BORIS	71 %	SAVFHERYALIQHQTTHKNE	3	6
PBRC01_cP5	MAGE-A11	59 %	DVKEVDPTSHSYVLVLSLNL	3	4
PBRC01_cP6	NY-SAR-35	49 %	ENAHGQSLEEDSALEALLNF	3	2
PBRC01_cP7	HOM-TES-85	47 %	MASFRKLTLESEKVPNHPNR	3	5
PBRC01_cP8	NY-BR-1	47 %	KRASQYSGQLKVLAENTML	3	6
PBRC01_cP9	MAGE-A9	44 %	VDPAQLEFMFQEALKLKVAE	3	8
PBRC01_cP10	SCP-1	38 %	EYEREETRQVYMDLNNNIEK	3	3
PBRC01_cP11	MAGE-A1	37 %	PEIFGKASESLQLVFGIDVK	3	3
PBRC01_cP12	MAGE-C2	21 %	DSESSFTYTLDEKVAELVEF	4	2

Прогнозируемая эффективность: AGP95=4; 95% вероятность того, что вакцина PIT индуцирует ответы CTL на 4 СТА, экспрессированных в клетках рака молочной железы BRC09. Дополнительные параметры эффективности: AGP50=6.3, mAGP=100%, AP=12. Выявленная эффективность после 1-й вакцинации всеми 12 пептидами: снижение метаболической активности опухоли на 83% (данные PET CT (Позиционно эмиссионная томография-компьютерная томография)).

Для лечения пациента ABC 12 пептидов составляли в виде 4×3 пептидов (PBR01/1, PBR01/2, PBR01/3, PBR01/4). Один цикл лечения определяется как введение всех 12 разных вакцинных пептидов в течение 30 дней.

История болезни.

Диагноз: двусторонняя метастатическая карцинома молочной железы: правая молочная железа является ER-положительной, PR-отрицательной, Her2-отрицательной; левая молочная железа - ER, PR и Her2 отрицательной.

Первичный диагноз: 2013 г. (за 4 года до лечения вакциной PIT).

2016 г. обширное метастатическое заболевание с поражением узлов как над, так и под диафрагмой.

Множественные метастазы в печени и легких.

Лечение 2016-2017 гг.: этрозол, ибранс (палбоциклиб) и золадекс.

Результаты.

7 марта 2017 г.: до лечения вакциной PIT.

Печеночный мультиметастатический процесс с действительно наружным сдавливанием начала желчного протока и массивной дилатацией всего внутрипеченочного желчного тракта. Целиакия, внутрипротоковая печеночная и забрюшинная аденопатия.

26 мая 2017 г.: после 1 цикла PIT.

Выявленная эффективность: 83% снижение опухолевой метаболической активности (PET CT) печени, лимфатических узлов легких и других метастазов. Обнаруженная безопасность: кожные реакции.

Местное воспаление в месте инъекций в течение 48 часов после введения вакцины.

Последующие мероприятия.

BRC-09 лечили 5 циклами вакцины PIT. Она чувствовала себя очень хорошо, но в сентябре 2017 г. отказалась от PET CT. В ноябре у нее появились симптомы, PET CT показала прогрессирующее заболевание, но она отказалась от всех видов лечения. Кроме того, ее онколог узнал, что она не принимала палбоциклиб с весны/лета. Пациентка ABC скончалась в январе 2018 г.

Комбинация палбоциклиба и персонализированной вакцины, вероятно, была ответственна за замечательный ранний ответ, наблюдаемый после введения вакцины. Было показано, что палбоциклиб улучшает активность иммунотерапии за счет увеличения презентации СТА HLA и уменьшения пролиферации регуляторных Т-лимфоцитов: (Goel et al. Nature. 2017:471475). Вакцина PIT может использоваться в качестве дополнения к современной терапии для достижения максимальной эффективности.

Пример 19. Персонализированная иммунотерапевтическая композиция для лечения пациента с метастатическим раком молочной железы на поздней стадии.

У пациента BRC05 был диагностирован воспалительный рак молочной железы справа с обширным лимфогенным канцероматозом. Воспалительный рак молочной железы (IBC, Inflammatory breast cancer) является редкой, но агрессивной формой локально распространенного рака молочной железы. Его называют воспалительным раком молочной железы, потому что его основными симптомами являются отек и покраснение (грудь часто выглядит воспаленной). Большинство воспалительных форм рака молочной железы представляют собой инвазивные протоковые карциномы (начинаются в молочных протоках). Этот тип рака молочной железы ассоциирован с высоким риском экспрессии онкопротеинов вируса папилломы человека¹. Действительно, в опухоли этого пациента была диагностирована ДНК HPV16.

Стадия пациента в 2011 г. (за 6 лет до лечения вакциной PIT).

T4: опухоль некоторого размера с непосредственным распространением на стенку грудной клетки и/или на кожу (изъязвления или кожные узелки).

pN3a: метастазы в ≥ 10 подмышечных лимфатических узлах (по меньшей мере 1 метастаз опухоли $> 2,0$ мм); или метастазы в подключичных (подмышечных лимфатических узлах III уровня) узлах.

Для вакцины BRC05 были разработаны и получены 14 вакцинных пептидов (табл. 30). Для этого пациента пептиды PBRC05-P01-P10 были составлены на основе данных об экспрессии в популяции. Последние 3 пептида в табл. 29 (SSX-2, MORC, MAGE-B1) были составлены из антигенов, экспрессия которых измерялась непосредственно в опухоли пациента.

Таблица 30

Вакцинные пептиды для пациента BRC05

Вакцинные пептиды для BRC05	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептид 20 мер	Макс. HLA класса I	Макс. HLA класса II
PBRC05_P1	SPAG9	88 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P2	AKAP4	85 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P3	MAGE-A11	59 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P4	NY-SAR-35	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P5	FSIP1	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P6	NY-BR-1	47 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P7	MAGE-A9	44 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P8	SCP-1	38 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	6
PBRC05_P9	MAGE-A1	37 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P10	MAGE-C2	21 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
PBRC05_P11	MAGE-A12	13 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P12	SSX-2	6 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC05_P13	MORC	Не обнаружено	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
PBRC05_P14	MAGE-B1	Не обнаружено	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3

Примечание: жирный красный означает PEPI CD8, подчеркивание означает наилучшее связывание аллеля CD4.

T-лимфоцитарные ответы измеряли в моноуклеарных клетках периферической крови через 2 недели после 1-й вакцинации смесью пептидов PBRC05P1, PBRC05P2, PBRC05P3, PBRC05P4, PBRC05P5, PBRC05P6, PBRC05P7.

Таблица 31

Антиген-специфические Т-лимфоцитарные ответы: количество пятен/300000 РВМС				
Антиген	Стимулятор	Пример 1	Пример 2	Среднее
SPAG9	PBRC05_P1	2	1	1,5
AKAP4	PBRC05_P2	11	4	7,5
MAGE-A11	PBRC05_P3	26	32	29
NY-SAR-35	PBRC05_P4	472	497	484,5
FSIP1	PBRC05_P5	317	321	319
NY-BR-1	PBRC05_P6	8	12	10
MAGE-A9	PBRC05_P7	23	27	25
Нет	Отрицательный контроль (DMSO, dimethyl sulphoxide, диметилсульфоксид)	0	3	1,5

Результаты показывают, что однократная иммунизация 7 пептидами индуцировала сильные Т-лимфоцитарные ответы на 3 из 7 пептидов, демонстрируя сильные специфические для MAGE-A11, NY-SAR-35, FSIP1 и MAGE-A9 Т-лимфоцитарные ответы. Имелись слабые ответы против AKAP4 и NY-BR-1 и отсутствовал ответ против SPAG9.

Пример 20. Персонализированная иммунотерапевтическая композиция для лечения пациента с метастатическим раком молочной железы на ранней стадии.

История болезни: в 2011 г. было удаление левого сектора груди из-за новообразования. Лечение: ингибитор ароматазы и облучение поясничного отдела позвоночника (костные ткани).

В 2017 г., до начала лечения вакциной PIT, наблюдалось метастатическое поражение вентрального дна правого 5-го ребра и правого 3-го ребра. В левой груди следует исключить рецидив злокачественного новообразования. В правой груди может существовать злокачественная опухоль с метастатическим правым подмышечным лимфатическим узлом.

Таблица 32

Вакцинные пептиды для пациента из примера 20

Вакцинные пептиды для пациента	Антиген-мишень	Экспрессия антигена	Пептид 20 mer	Макс. HLA CD8	Макс. HLA CD4
PBRC04_P1	SPAG9	88 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC04_P2	AKAP4	85 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	4	4
PBRC04_P3	BORIS	71 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	2
PBRC04_P4	MAGE-A11	59 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC04_P6	NY-SAR-35	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	5
PBRC04_P7	FSIP1	49 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	6
PBRC04_P8	NY-BR-1	47 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC04_P10	LDHC	35 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	5
PBRC04_P11	GATA-3	31 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
PBRC04_P13	Survivin	71 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	2
PBRC04_P14	MAGE-C1	12 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	8
PBRC04_P15	PRAME	55 %	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	5

Пациент получил 2 цикла PIT вакцины - иммуно-BLAST.

Был разработан способ воздействия на какой-либо антиген для определения его способности вызывать токсическую иммунную реакцию, такую как аутоиммунитет. Способ упоминается в настоящем документе как иммуно-BLAST.

PolyPEP11018 содержит шесть 30-мер полипептидов. Каждый полипептид состоит из двух 15-мер пептидных фрагментов, полученных из антигенов, экспрессируемых в CRC) Неоэпитопы могут генерироваться в области стыка двух 15-мер пептидов и могут вызывать нежелательные Т-лимфоцитарные ответы на здоровые клетки (аутоиммунитет). Это было оценено с использованием методики иммуно-BLAST.

Был составлен 16-мер пептид для каждого из 30-мер компонентов PolyPEP11018. Каждый 16-мер содержит 8 аминокислот от конца первых 15 остатков 30-мер и 8 аминокислот от начала вторых 15 остатков 30-мер - таким образом, точно охватывает область стыка двух 15-мер. Затем указанные 16-мер анализировали для выявления перекрестно-реактивных областей локального сходства с человеческими последовательностями с использованием BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), который сравнивает белковые последовательности с базами данных последовательностей и вычисляет статистическую значимость совпадений. В качестве исследуемой длины были выбраны 8-мер из 16-мер, так как эта длина представляет минимальную длину, необходимую пептиду для формирования эпитопа, и представляет собой расстояние между точками привязки во время связывания HLA.

Как показано на фиг. 16, положения аминокислот в полипептиде пронумерованы. Начальные положения потенциальных 9-мер пептидов, которые могут связываться с HLA и образовывать неоэпитопы, представляют собой 8 аминокислот в положениях 8-15. Начальные положения пептидов, полученных от

опухолевого антигена, содержащихся в 15 -мер, которые могут образовывать фармацевтически активные эпитопы, составляют $7 + 7 = 14$ аминокислот в положениях 1-7 и 16-22. Соотношение возможных пептидов, генерирующих неоэпитоп, составляет 36,4% (8/22).

Тест РЕП3+ был использован для выявления неоэпитопов и неоРЕП1 среди 9-мер эпитопов в области стыка. Риск того, что PolyРЕП11018 индуцирует нежелательные Т-лимфоцитарные ответы, был оценен у 433 субъектов в смоделированной популяции путем определения доли субъектов с РЕП3+ среди 9-мер в области стыка. Результаты анализа неоэпитопа/нео-РЕП1 приведены в табл. 33. У 433 субъектов смоделированной популяции среднее прогнозируемое количество эпитопов, которое может быть получено при внутриклеточном процессинге, составило 40,12. Неоэпитопы часто генерировались; 11,61 из 40,12 (28,9%) эпитопов представляют собой неоэпитопы. Большую часть пептидов можно было идентифицировать как неоэпитоп, но число субъектов, которые презентуют неоэпитопы, колебалось.

Эпитопы, содержащиеся в PolyРЕП11018, создают в среднем 5,21 РЕП3+. Указанные РЕП1 могут активировать Т-лимфоциты у субъекта. Количество потенциальных нео-РЕП1 было намного ниже, чем неоэпитопов (3,7%). Существует незначительная вероятность того, что эти нео-РЕП1 конкурируют за активацию Т-лимфоцитов с РЕП1 у некоторых субъектов. Важно отметить, что активированные нео-РЕП1-специфические Т-лимфоциты не имели мишеней на здоровых тканях.

Идентификация потенциальных неоэпитопов PolyPEP11018

Идентификатор пептида	Потенциальный неоэпитоп	Связывание эпитопа и PEP13+ у 433 субъектов смоделированной популяции						
		Связывание эпитопа (1 x HLA)			Связывание PEP13+ (3 x HLA)			
		Кол.	%	НеоEPI	Кол.	Кол.	%	Кол.
PolyPEP11018:		субъектов	субъектов		неоEPI	субъектов	субъектов	неоPEP1
CRC-P1	QFPVSEGKS	0	0,0 %		7	0	0,0 %	
	FPVSEGKSR	160	37,0 %	X		1	0,2 %	X
	PVSEGKSR	150	34,6 %	X		0	0,0 %	
	VSEGKSR	194	44,8 %	X		1	0,2 %	X
	SEGKSR	113	26,1 %	X		0	0,0 %	
	EGKSR	77	17,8 %	X		0	0,0 %	
	GKSR	37	8,5 %	X		0	0,0 %	
	KSR	337	77,8 %	X		33	7,6 %	X
CRC-P2	IELKHKART	32	7,4 %	X	7	0	0,0 %	
	ELKHKARTA	63	14,5 %	X		0	0,0 %	
	LKHKARTAK	59	13,6 %	X		0	0,0 %	
	KHKARTAKK	166	38,3 %	X		1	0,2 %	X
	HKARTAKKV	0	0,0 %			0	0,0 %	
	KARTAKKVR	70	16,2 %	X		0	0,0 %	
	ARTAKKVR	134	30,9 %	X		0	0,0 %	
	RTAKKVRRA	41	9,5 %	X		0	0,0 %	
CRC-P3	EFMQGLKD	0	0,0 %		5	0	0,0 %	
	FSMQGLKDE	188	43,4 %	X		0	0,0 %	
	SMQGLKDEK	138	31,9 %	X		0	0,0 %	
	MQGLKDEKV	16	3,7 %	X		0	0,0 %	
	QGLKDEKVA	0	0,0 %			0	0,0 %	
	GLKDEKVAE	0	0,0 %			0	0,0 %	
	LKDEKVAEL	186	43,0 %	X		3	0,7 %	X
	KDEKVAELV	51	11,8 %	X		0	0,0 %	
CRC-P6	LLALMVGLK	252	58,2 %	X	7	0	0,0 %	
	LALMVGLKD	86	19,9 %	X		0	0,0 %	
	ALMVGLKDH	65	15,0 %	X		0	0,0 %	
	LMVGLKDHR	97	22,4 %	X		0	0,0 %	
CRC-P7	MVGLKDHRI	67	15,5 %	X	5	0	0,0 %	
	VGLKDHRI	0	0,0 %			0	0,0 %	
	GLKDHRI	4	0,9 %	X		0	0,0 %	
	LKDHRISTF	195	45,0 %	X		5	1,2 %	X
	PALFKENRS	0	0,0 %			0	0,0 %	
	ALFKENRSG	0	0,0 %			0	0,0 %	
	LFKENRSGA	41	9,5 %	X		0	0,0 %	
	FKENRSGAV	114	26,3 %	X		0	0,0 %	
	KENRSGAVM	261	60,3 %	X		0	0,0 %	
	ENRSGAVMS	0	0,0 %			0	0,0 %	
	NRSGAVMSE	227	52,4 %	X		0	0,0 %	
RSGAVMSER	197	45,5 %	X	2	0,5 %	X		
CRC-P8	AVLTKKFQK	181	41,8 %	X	7	0	0,0 %	
	VLTKKFQKV	208	48,0 %	X		2	0,5 %	X
	LTKKFQKVN	0	0,0 %			0	0,0 %	
	TKKFQKVN	25	5,8 %	X		0	0,0 %	
	KKFQKVNFF	250	57,7 %	X		12	2,8 %	X
	KFQKVNFFF	273	63,0 %	X		23	5,3 %	X
	FQKVNFFFE	163	37,6 %	X		0	0,0 %	
	QKVNFFFER	110	25,4 %	X		0	0,0 %	

Сокращения: CRC=колоректальный рак; HLA=лейкоцитарный антиген человека; PEP1=персональный эпитоп.

Ссылки.

- ¹ Bagarazzi et al. Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. *Science Translational Medicine*. 2012; 4(155):155ra138.
- ² Gudmundsdotter et al. Amplified antigen-specific immune responses in HIV-1 infected individuals in a double blind DNA immunization and therapy interruption trial. *Vaccine*. 2011; 29(33):5558-66.
- ³ Bioley et al. HLA class I - associated immunodominance affects CTL responsiveness to an ESO recombinant protein tumor antigen vaccine. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(1):299-306.
- ⁴ Valmori et al. Vaccination with NY-ESO-1 protein and CpG in Montanide induces integrated antibody/Th1 responses and CD8 T cells through cross-priming. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104(21):8947-52.
- ⁵ Yuan et al. Integrated NY-ESO-1 antibody and CD8+ T-cell responses correlate with clinical 15 benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(40):16723-16728.
- ⁶ Kakimi et al. A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432 and Montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *Int J Cancer*. 2011;129(12):2836-46.
- ⁷ Wada et al. Vaccination with NY-ESO-1 overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432 and montanide ISA-51 in patients with cancers expressing the NY-ESO-1 antigen. *J Immunother*. 2014;37(2):84-92.
- ⁸ Welters et al. Induction of tumor-specific CD4+ and CD8+ T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16 E6 and E7 long peptides vaccine. *Clin. Cancer Res*. 2008; 14(1):178-87.
- ⁹ Kenter et al. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009; 361(19):1838-47.
- ¹⁰ Welters et al. Success or failure of vaccination for HPV16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses. *PNAS*. 2010; 107(26):11895-9.
- ¹¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/main.fcgi?cmd=initThe> MHC database, NCBI (Accessed Mar 7, 2016).
- ¹² Karkada et al. Therapeutic vaccines and cancer: focus on DPX-0907. *Biologics*. 2014;8:27-38.
- ¹³ Butts et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6674-81.
- ¹⁴ Yuan et al. Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma. *Cancer Immun*. 2009;9:5.
- ¹⁵ Kovjazin et al. ImMucin: a novel therapeutic vaccine with promiscuous MHC binding for the treatment of MUC1-expressing tumors. *Vaccine*. 2011;29(29-30):4676-86.
- ¹⁶ Cathcart et al. A multivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103:1037-1042.
- ¹⁷ Chapuis et al. Transferred WT1-reactive CD8+ T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients. *Sci Transl Med*. 2013;5(174):174ra27.
- ¹⁸ Keilholz et al. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. *Blood*; 2009; 113(26):6541-8.
- ¹⁹ Walter et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med*. 2012;18(8):1254-61.
- ²⁰ Phuphanich et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2013;62(1):125-35.
- ²¹ Kantoff et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1099-105.
- ²² Tagawa et al. Phase I study of intranodal delivery of a plasmid DNA vaccine for patients with Stage IV melanoma. *Cancer*. 2003;98(1):144-54.
- ²³ Slingluff et al. Randomized multicenter trial of the effects of melanoma-associated helper peptides and cyclophosphamide on the immunogenicity of a multi-peptide melanoma vaccine. *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2924-32.
- ²⁴ Kaida et al. Phase I trial of Wilms tumor 1 (WT1) peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer. *J Immunother*. 2011;34(1):929.
- ²⁵ Fenoglio et al. A multi-peptide, dual-adjuvant telomerase vaccine (GX301) is highly immunogenic in patients with prostate and renal cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2013; 62:1041–1052.

- ²⁶ Krug et al. WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*; 2010; 59(10):1467-79.
- ²⁷ Slingluff et al. Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells. *J Clin Oncol*; 2003; 21(21):4016-26.
- ²⁸ Hodi et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*; 2010;363(8):711-23.
- ²⁹ Carmon et al. Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients. *Br J Hematol*. 2014; 169(1):4456.
- ³⁰ <http://www.merckgroup.com/en/media/extNewsDetail.html?newsId=EB4A46A2AC4A52E7C1257AD9001F3186&newsType=1>(Accessed Mar 28, 2016)
- ³¹ Trimble et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2078-88.
- ³² Cusi et al. Phase I trial of thymidylate synthase poly epitope peptide (TSPPE) vaccine in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*; 2015; 64:1159–1173.
- ³³ Asahara et al. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*; 2013;11:291.
- ³⁴ Yoshitake et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res*; 2014;21(2):312-21.
- ³⁵ Okuno et al. Clinical Trial of a 7-Peptide Cocktail Vaccine with Oral Chemotherapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*; 2014; 34: 3045-305.
- ³⁶ Rapoport et al. Combination Immunotherapy after ASCT for Multiple Myeloma Using MAGE-A3/Poly-ICLC Immunizations Followed by Adoptive Transfer of Vaccine-Primed and Costimulated Autologous T Cells. *Clin Cancer Res*; 2014; 20(5): 1355–1365.
- ³⁷ Greenfield et al. A phase I dose-escalation clinical trial of a peptidebased human papillomavirus therapeutic vaccine with Candida skin test reagent as a novel vaccine adjuvant for treating women with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Oncoimmunol*; 2015; 4:10. e1031439.
- ³⁸ Snyder et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(23):2189-99.
- ³⁹ Van Allen et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*; 2015; 350:6257.
- ⁴⁰ Li et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*; 2001; 98:3241-3248
- ⁴¹ Takedatsu et al. Determination of Thrombopoietin-Derived Peptides Recognized by Both Cellular and Humoral Immunities in Healthy Donors and Patients with Thrombocytopenia. 2005; 23(7): 975-982
- ⁴² Eisenhauer et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 2009; 45(2):228-47.
- ⁴³ Therasse et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*; 2000; 92:205-216.
- ⁴⁴ Tsuchida & Therasse. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST): New guidelines. *Med Pediatr Oncol*. 2001; 37:1-3.
- ⁴⁵ Durie et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*; 2006;20:1467–1473.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ идентификации фрагмента полипептида как иммуногенного для конкретного субъекта-человека или прогнозирования того, является ли полипептид или фрагмент полипептида иммуногенным для конкретного субъекта-человека, включающий этапы:

- (i) определение того, содержит ли полипептид:
 - (а) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, или
 - (б) аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта, и
- (ii) (I) идентификацию указанной последовательности как фрагмента полипептида, который является иммуногенным для этого субъекта;

(II) прогнозирование того, что:

А) полипептид является иммуногенным для субъекта, если полипептид содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i), или

В) полипептид является не иммуногенным для субъекта, если полипептид не содержит по меньшей мере одну последовательность, которая соответствует требованиям этапа (i).

2. Способ по п.1, в котором:

(a) Т-лимфоцитарный эпитоп способен связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта и состоит из 9 последовательных аминокислот полипептида или в котором Т-лимфоцитарный эпитоп способен связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта и состоит из 15 последовательных аминокислот полипептидов;

(b) этап (i) включает определение того, содержит ли полипептид аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта;

(c) этап (i) включает определение того, содержит ли полипептид аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта; и/или

(d) этап (i) включает определение того, что полипептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта и идентификацию фрагмента полипептида, представляющего собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться по меньшей мере с одной молекулой HLA класса II субъекта, причем эпитоп, связывающийся с HLA класса II, содержит аминокислотную последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа, связывающегося с HLA класса I.

3. Способ по п.1 или 2, в котором полипептид:

(a) экспрессируется патогенным организмом, вирусом или раковой клеткой, ассоциирован с аутоиммунным нарушением или представляет собой аллерген или ингредиент фармацевтической композиции;

(b) выбирают из антигенов, перечисленных в табл. 2-6;

(c) представляет собой антиген или неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, или представляет собой антиген или неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, где раковая клетка, антиген или неоантиген находится в образце, полученном от субъекта;

(d) представляет собой мутационный неоантиген или представляет собой мутационный неоантиген, где:

А) неоантиген представлен в образце, полученном от субъекта, и/или

Б) иммуногенный фрагмент содержит неоантиген-специфическую мутацию; или

(e) ассоциирован или, как предполагается, ассоциирован с аутоиммунным нарушением или аутоиммунным ответом у субъекта, где определение того, что полипептид содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, идентифицирует полипептид и/или фрагмент как иммуногенный или ассоциированный с аутоиммунным нарушением или аутоиммунным ответом у субъекта.

4. Способ по любому из пп.1-3, в котором идентифицируют все фрагменты полипептида, представляющие собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I, и/или все фрагменты полипептида, представляющие собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий прогнозирование того, будет ли иметь субъект ответ цитотоксического Т-лимфоцита или ответ Т-хелпера на введение одного или более полипептидов или фармацевтической композиции, или набора, содержащего один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, при этом:

А) ответ цитотоксического Т-лимфоцита прогнозируют, если полипептид (полипептиды) содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта;

В) ответ Т-хелпера прогнозируют, если полипептид (полипептиды) содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта;

С) прогнозируют отсутствие ответа цитотоксического Т-лимфоцита, если полипептид (полипептиды) не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта; или

Д) прогнозируют отсутствие ответа Т-хелпера, если полипептид (полипептиды) не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта.

6. Способ по п.5, где:

(I) прогнозируют, что субъект имеет ответ цитотоксического Т-лимфоцита и/или ответ Т-хелпера, и способ дополнительно включает определение вероятности того, что субъект будет иметь ответ цитотоксического Т-лимфоцита и/или ответ Т-хелпера, направленный на полипептидный антиген, экспрессируемый у субъекта, при этом способ включает:

(i) определение одного или более полипептидных антигенов, содержащих аминокислотную последовательность, которая:

(a) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I или, по меньшей мере, тремя молекулами HLA класса II субъекта, и

(b) содержится в аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов),

(ii) использование данных о частоте экспрессии в популяции для одного или более пептидных антигенов, идентифицированных на этапе (i), для определения вероятности того, что субъект будет иметь ответ цитотоксического Т-лимфоцита и/или ответ Т-хелпера, направлен на полипептидный антиген, экспрессируемый у субъекта; или

(II) полипептид представляет собой компонент фармацевтической композиции, и способ включает определение вероятности того, что у субъекта будут формироваться антитела к лекарственному препарату (ADA) после введения полипептида, при этом прогнозируемый ответ Т-хелперов соответствует более высокой вероятности формирования ADA, а отсутствие прогнозируемого ответа Т-хелперов соответствует более низкой вероятности формирования ADA.

7. Способ по любому из пп.1-6, дополнительно включающий:

(I) прогнозирование того, будет ли субъект иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции или фармацевтического набора, содержащих один или более полипептидов в качестве активных ингредиентов, причем способ включает определение того, содержит ли один или более полипептидов активного ингредиента совместно по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, и прогнозирование того, что:

А) субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции или набора, если один или более полипептидов активного ингредиента совместно содержат по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, или

В) субъект не будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции или набора, если один или более полипептидов активного ингредиента совместно содержат не больше чем одну последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта; и/или

(II) определение вероятности того, что конкретный субъект-человек будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции или набора, содержащей один или более полипептидов в качестве активного ингредиента, при этом:

(I) один или более из следующих факторов соответствует более высокой вероятности клинического ответа:

(a) наличие в полипептиде (полипептидах) активного ингредиента большего количества аминокислотных последовательностей и/или разных аминокислотных последовательностей, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта;

(b) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-клеточный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта; или Т-клеточный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, где полипептидные антигены-мишени экспрессируются у субъекта или имеются в одном или более образцах, полученных от субъекта;

(c) более высокая вероятность того, что субъект экспрессирует полипептидные антигены-мишени, или пороговое количество полипептидных антигенов-мишеней и/или полипептидные антигены-мишени, которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и/или

(d) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое, как прогнозируют, экспрессирует субъект, или большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое субъект экспрессирует с пороговой вероятностью, и/или большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта; и/или

(2) способ включает:

(i) идентификацию того, какие полипептидные антигены, являющиеся мишенью полипептида (полипептидов) активного ингредиента, содержат аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта;

(ii) использование данных об экспрессии в популяции для каждого антигена, идентифицированного на этапе (i), для определения вероятности того, что субъект экспрессирует один или более антигенов, идентифицированных на этапе (i), которые совместно содержат по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности этапа (i), или с использованием данных об экспрессии в популяции для каждого антигена, идентифицированного на этапе (i), для определения вероятности того, что субъект экспрессирует один или более антигенов, идентифицированных на этапе (i), которые совместно содержат по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности этапа (i); и

(iii) определение вероятности того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение фармацевтической композиции или набора, при этом более высокая вероятность, определенная на этапе (ii), соответствует более вероятному клиническому ответу; и/или

(3) один или более из следующих факторов дополнительно соответствует более высокой вероятности клинического ответа:

(a) наличие в полипептиде (полипептидах) активного ингредиента большего количества аминокислотных последовательностей и/или разных аминокислотных последовательностей, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта;

(b) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, содержащих по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта, или Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта, где полипептидные антигены-мишени экспрессируются у субъекта или имеются в одном или более образцах, полученных от субъекта;

(c) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, содержащих:

i) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и

ii) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта;

(d) более высокая вероятность того, что субъект экспрессирует полипептидные антигены-мишени, или пороговое количество полипептидных антигенов-мишеней, которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта;

(e) более высокая вероятность того, что субъект экспрессирует полипептидные антигены-мишени или пороговое количество полипептидных антигенов-мишеней, которые, как было определено, содержат:

i) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и

ii) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта;

(f) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое, как прогнозируют, экспрессирует субъект, или большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое субъект экспрессирует с пороговой вероятностью, и которые, как было определено, содержат по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта, и/или

(g) большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое, как прогнозируют, экспрессирует субъект, или большее количество полипептидных антигенов-мишеней, которое субъект экспрессирует с пороговой вероятностью, и которые, как было определено, содержат:

i) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и

ii) по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая одновременно:

А) содержится в полипептиде активного ингредиента и

В) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса II субъекта.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий:

(I) повторение способа для одной или более дополнительных фармацевтических композиций или наборов и ранжирование композиций или наборов по их вероятности индуцирования клинического ответа у субъекта; и/или

(II) прогнозирование того, будет ли введение полипептида, фармацевтической композиции или набора индуцировать токсический иммунный ответ у субъекта, при этом:

(a) полипептид (полипептиды) содержит по меньшей мере одну аминокислотную последовательность, которая:

i) способна связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и

ii) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;

и прогнозируют токсический иммунный ответ, или

(b) полипептид (полипептиды) не содержит ни одной аминокислотной последовательности, которая:

А) способна связываться, по меньшей мере, с тремя HLA класса I субъекта, и

В) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;

и прогнозируют отсутствие токсического иммунного ответа.

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающий введение указанному субъекту или выбор или рекомендацию для лечения конкретного субъекта-человека путем введения субъекту полипептида, содержащего фрагмент полипептида, идентифицированного как иммуногенный для субъекта, или полипептида, который как прогнозируют является иммуногенным или индуцирует ответ цитотоксических Т-лимфоцитов или ответ Т-хелперов, или фармацевтической композиции или набора, которые как прогнозируют индуцируют клинический ответ, или полипептида или фармацевтической композиции, которые как прогнозируют не индуцируют токсический иммунный ответ или не индуцируют формирование ADA у субъекта.

10. Способ по любому из пп.1-4, дополнительно включающий прогнозирование того, будет ли субъект иметь клинический ответ на введение ингибитора контрольных точек для лечения рака, включающий определение того, содержит ли один или более ассоциированных с раком антигенов по меньшей мере две разные аминокислотные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, и прогнозирование того, что:

А) субъект будет иметь клинический ответ на введение ингибитора контрольных точек, если один или более ассоциированных с раком антигенов совместно содержат по меньшей мере две разные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, или

В) субъект не будет иметь клинического ответа на введение ингибитора контрольных точек, если один или более ассоциированных с раком антигенов совместно содержат не больше чем одну последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта.

11. Способ по п.10, где указанный способ дополнительно включает:

(I) определение вероятности того, что у субъекта будет клинический ответ на введение ингибитора контрольных точек для лечения рака, причем способ включает:

(i) отбор множества полипептидных антигенов, которые ассоциированы с типом рака субъекта;

(ii) определение того, какой из указанных ассоциированных с раком антигенов содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, и

(iii) использование данных об экспрессии в популяции для каждого ассоциированного с раком антигена, идентифицированного на этапе для определения вероятности того, что субъект будет иметь клинический ответ на введение ингибитора контрольных точек для лечения рака, причем более высокая вероятность того, что субъект экспрессирует один или более из ассоциированных с раком антигенов, идентифицированных на этапе (ii), которые совместно содержат по меньшей мере две аминокислотные последовательности, каждая из которых представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, соответствует более вероятному клиническому ответу; и/или

(II) выбор или рекомендацию введения ингибитора контрольных точек для лечения субъекта и/или введение ингибитора контрольных точек субъекту.

12. Способ по любому из пп.5-7, 10 и 11, в котором прогнозируют, что субъект имеет токсический иммунный ответ или формирование ADA, или не имеет ответа цитотоксических Т-лимфоцитов или Т-хелперов, или клинического ответа, или не отвечает на лечение ингибитором контрольных точек, причем способ дополнительно включает выбор или рекомендацию другого лечения для субъекта.

13. Способ составления или получения специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или фармацевтического набора для применения в способе лечения конкретного субъекта-человека, включающий:

(i) выбор фрагмента полипептида, при этом указанный фрагмент был идентифицирован как иммуногенный для субъекта способом по любому из пп.1-12;

(ii) выбор первой последовательности до 50 последовательных аминокислот полипептидов, причем последовательные аминокислоты содержат аминокислотную последовательность фрагмента, выбранного на этапе (i);

(iv) повторение этапов (i)-(iii) для выбора второй аминокислотной последовательности из вплоть до 50 последовательных аминокислот того же или другого полипептида относительно первой аминокислотной последовательности; и

(vi) составление или получение специфической для субъекта фармацевтической композиции или набора, имеющих в качестве активных ингредиентов один или более полипептидов, которые совместно содержат все аминокислотные последовательности, выбранные на предыдущих этапах.

14. Способ по п.13, дополнительно содержащий:

(ii) если фрагмент, выбранный на этапе (i), представляет собой эпитоп, связывающийся с HLA класса I, выбор фрагмента полипептида, который:

а) содержит фрагмент, выбранный на этапе (i), и

б) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя или с наиболее возможными молекулами HLA класса II субъекта,

и в указанном (iii) указанные последовательные аминокислоты содержат аминокислотную последовательность фрагмента, выбранного на этапе (i), или фрагмента, выбранного на этапе (ii).

15. Способ по п.13 или 14, в котором:

(а) каждый полипептид либо состоит из одной из выбранных аминокислотных последовательностей, либо содержит или состоит из:

(I) двух или более из выбранных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном полипептиде; или

(II) двух или более из выбранных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном полипептиде, где какие-либо неопитопы, образованные на стыке между какими-либо двумя из выбранных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец в одном полипептиде, подвергали скринингу для элиминирования полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность неопитопы, которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, или

(iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii); и/или

(b) один или более полипептидов были подвергнуты скринингу для элиминирования полипептидов, содержащих аминокислотную последовательность, которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта.

16. Применение специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или фармацевтического набора в способе индуцирования иммунного ответа у конкретного субъекта-человека, где указанная композиция или набор составлены или получены для субъекта в соответствии со способом по любому из пп.13-15.

17. Применение специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или фармацевтического набора в способе лечения конкретного субъекта-человека, нуждающегося в этом, где композиция содержит в качестве активных ингредиентов:

(а) первый и второй пептид, причем каждый пептид содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I и/или, по меньшей мере, тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа первого и второго пептидов отличаются одна от другой; или

(б) первый участок и второй участок, каждый из которых содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I и/или, по меньшей мере, тремя молекулами HLA класса II субъекта, при этом аминокислотная последовательность Т-лимфоцитарного эпитопа первого и второго участков отличаются одна от другой.

18. Применение по п.17, где:

(а) один или более, или каждый из пептидов или участков содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться по меньшей мере с одной молекулой HLA класса II субъекта, причем связывающийся с HLA класса II Т-лимфоцитарный эпитоп содержит аминокислотную последовательность, представляющую собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта;

(б) один или более полипептидов не содержит ни одной из аминокислотных последовательностей, которая:

(i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, или

(ii) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках, и представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта;

(с) один или более, или каждый из пептидов или участков содержит последовательность из вплоть до 50 последовательных аминокислот полипептида, который:

А) экспрессируется патогенным организмом, вирусом или раковой клеткой, ассоциирован с аутоиммунным нарушением или представляет собой аллерген, при этом последовательность содержит Т-лимфоцитарный эпитоп пептида или участка, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I или класса II субъекта;

В) выбран из антигенов, перечисленных в табл. 2-6;

С) представляет собой антиген или неоантиген, экспрессируемый раковой клеткой, или раковой клеткой в образце, полученном от субъекта;

Д) представляет собой мутационный неоантиген или неоантиген, который имеется в образце, полученном от субъекта; и/или каждый Т-лимфоцитарный эпитоп (эпитопы) содержит неоантиген-специфическую мутацию.

19. Применение по п.17 или 18, где:

(I) одна или более, или каждая из полипептидных последовательностей фланкированы на N- и/или C-конце дополнительными аминокислотами, которые не являются частью аминокислотной последовательности полипептида (полипептидов);

(II) две или более, или каждая из полипептидных последовательностей, содержащих вплоть до 50 последовательных аминокислот, происходят от разных полипептидов;

(III) одна или более, или каждая из последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот содержит аминокислотную последовательность, которая

(i) содержит аминокислотную последовательность, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, и

(ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II у субъекта или с наиболее возможными молекулами HLA класса II у субъекта для последовательности, содержащей эпитоп, связывающийся с HLA класса I по (i);

(IV) один или более, или каждый активный ингредиент пептида или полипептида фармацевтической композиции или набора; либо:

(i) состоит из одной из указанных последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот из полипептида, экспрессируемого патогенным организмом, вирусом или раковой клеткой, ассоциированного с аутоиммунным заболеванием, либо представляющего собой аллерген, или

(ii) содержит или состоит из:

(I) двух или более из указанных последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном пептиде; или

(II) двух или более из указанных последовательностей из вплоть до 50 последовательных аминокислот, расположенных конец в конец или перекрывающихся в одном пептиде, где один или более пептидов или полипептидов не содержат ни одного неоэпитопа, охватывающего стык между любыми двумя из указанных аминокислотных последовательностей, расположенных конец в конец в одном пептиде, и который:

- i) соответствует фрагменту полипептида человека, экспрессируемому в здоровых клетках;
- ii) представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта; или
- (iii) соответствует требованиям как (i), так и (ii).

20. Способ лечения нуждающегося в этом субъекта-человека, включающий:

(A) введение субъекту полипептида, содержащего полипептидный фрагмент, который был идентифицирован как иммуногенный, или полипептида, который, как было спрогнозировано, является иммуногенным, или полипептидной или фармацевтической композиции, которая, как было спрогнозировано, индуцирует ответ цитотоксических Т-лимфоцитов или ответ Т-хелперов, или фармацевтической композиции или фармацевтического набора, которые, как было спрогнозировано, индуцируют клинический ответ, или фармацевтической композиции или фармацевтического набора, которые, как было определено, имеют пороговую минимальную вероятность индуцирования клинического ответа, или полипептида или фармацевтической композиции, которые, как было спрогнозировано, не индуцируют токсический иммунный ответ или формирование ADA у субъекта, с использованием способа по одному из пп. 1-7, или одного или более полипептидов или фармацевтических композиций, которые были выбраны или рекомендованы для лечения субъекта, с использованием способа по п.9;

(B) введение субъекту ингибитора контрольных точек, причем прогнозируют, что субъект будет иметь ответ или, вероятно, будет иметь ответ на введение ингибитора контрольных точек способом согласно п.11;

(C) введение субъекту специфической для субъекта-человека фармацевтической композиции или полипептидов из набора по любому из пп.17-19, при этом фармацевтическая композиция или набор являются специфическими для субъекта.

21. Способ по п.20, где:

- (a) способ предназначен для лечения рака и/или
- (b) лечение заключается в назначении, в сочетании с химиотерапией, направленной терапии или ингибитора контрольных точек.

22. Способ составления или получения полипептида для индуцирования иммунного ответа у конкретного субъекта-человека, включающий выбор аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I или, по меньшей мере, тремя молекулами HLA класса II субъекта, и составление или получение полипептида, содержащего выбранную аминокислотную последовательность.

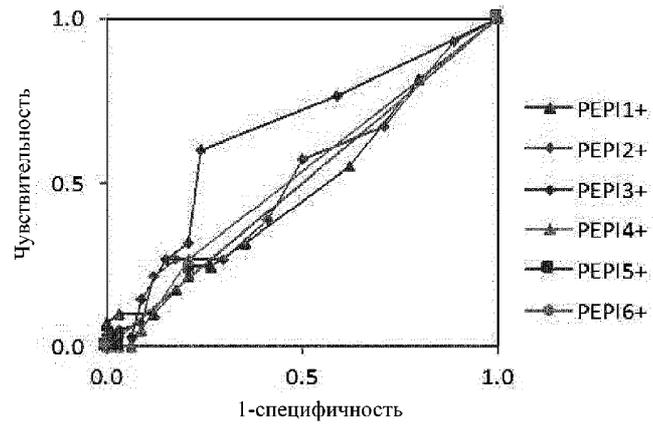
23. Способ по п.22, который представляет собой:

(a) способ составления или получения полипептида для индуцирования ответа цитотоксического Т-лимфоцита у конкретного субъекта-человека, включающий выбор аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса I субъекта, и составление или получение полипептида, содержащего выбранную аминокислотную последовательность, или

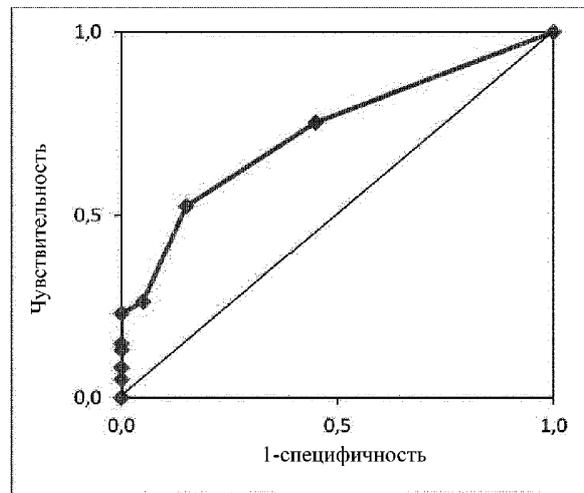
(b) способ составления или получения полипептида для индуцирования ответа Т-хелперов, включающий выбор аминокислотной последовательности, которая представляет собой Т-лимфоцитарный эпитоп, способный связываться, по меньшей мере, с тремя молекулами HLA класса II субъекта, и составление или получение полипептида, содержащего выбранную аминокислотную последовательность;

и где этот способ возможно дополнительно включает введение полипептида субъекту.

24. Способ индуцирования иммунного ответа у субъекта, включающий введение субъекту полипептида, составленного в соответствии со способом по п.22 или 23.



Фиг. 1



Фиг. 2

А

ID пациента	№ эпитопа/пулы HPV-16 E6															№ эпитопа/пулы HPV-16 E7														
	1-3	10-24	21-25	31-44	41-53	51-64	61-73	71-85	81-93	91-103	101-113	111-123	121-133	131-143	141-153	151-163	1-3	11-23	21-33	31-43	41-53	51-63	61-73	71-83	81-93					
1				FP		FP											FP								FP					
2	FP	FP															FP								FP					
3																														
6				FP		FP											FP								FP					
7																														
8	FP		FP		FP		FP																							
9				FP		FP		FP																						
10																														
11	FP									FP															FP					
13																														
16																														
18																														
22	FP																								FP					
23																														
27																														
28																														
29	FP																													
30																														
100																														
102																														
103	FP																													
105	FP																													
107	FP																								FP					

В

ID пациента	№ эпитопа/пулы HPV-16 E6															№ эпитопа/пулы HPV-16 E7														
	1-3	10-24	21-25	31-44	41-53	51-64	61-73	71-85	81-93	91-103	101-113	111-123	121-133	131-143	141-153	151-163	1-3	11-23	21-33	31-43	41-53	51-63	61-73	71-83	81-93					
1		FP	FP		FP	FP	FP	FP	FP	FP		FP					FP	FP	FP					FP	FP					
2		FP	FP		FP	FP	FP	FP	FP	FP		FP					FP	FP	FP					FP	FP					
3	FP	FP		FP	FP			FP	FP	FP		FP					FP	FP	FP					FP	FP					
6	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP					FP	FP	FP					FP	FP					
7	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP					FP	FP	FP					FP	FP					
8	FP				FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
9	FP				FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
10	FP	FP		FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
11	FP				FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
13	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
16	FP	FP	FP	FP				FP	FP								FP	FP	FP					FP	FP					
18	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
22	FP				FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
23	FP	FP			FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
27	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
28	FP				FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
29		FP			FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
30	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
100	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
102	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
103	FP				FP	FP		FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
105	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					
107	FP	FP	FP	FP	FP			FP	FP	FP		FP	FP				FP	FP	FP					FP	FP					

Фиг. 3

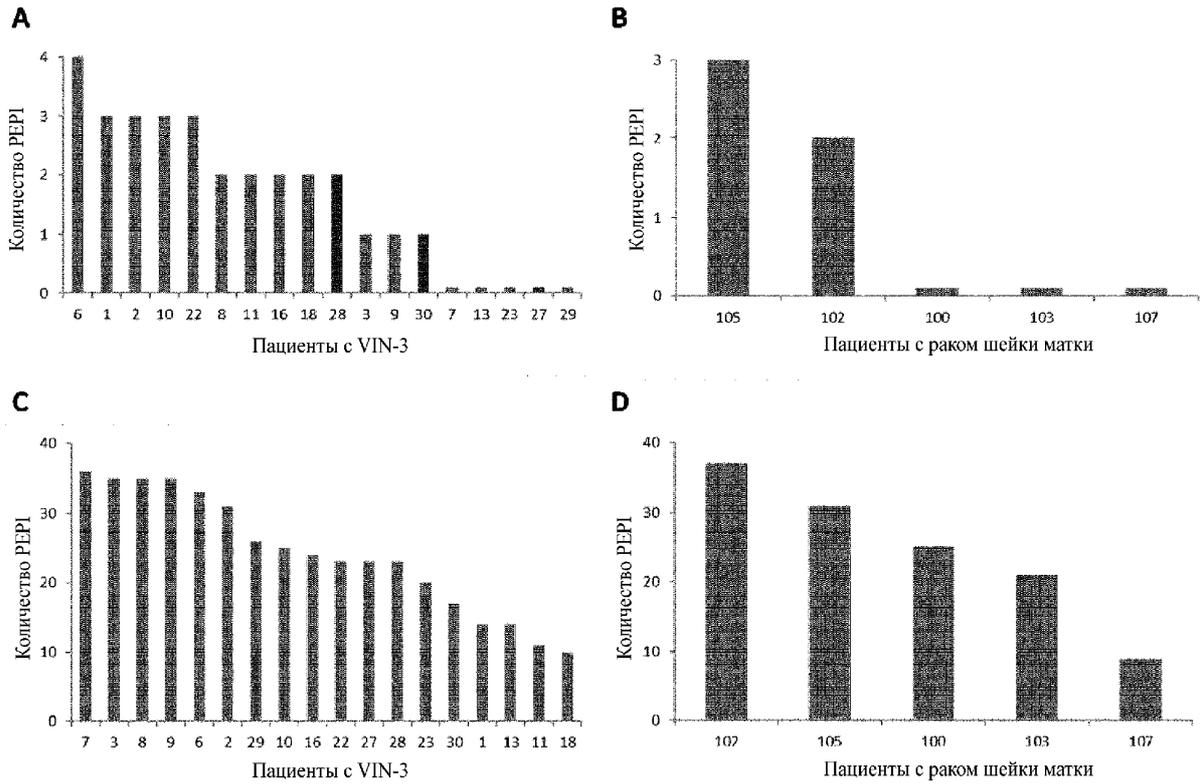
A

ID пациентта	№ РЕР/HPV-16Е6				Е7	
	Е6.1	Е6.2	Е6.3	Е6.4	Е7.1	Е7.2
1	FP			FN	FN	FN
2	FP			FN	FN	
3					FN	
6				FN		
7					FN	
8				FN	FP	
9				FN	FP	
10	FP			FN	FN	
11			FN	FN	FN	
13			FN	FN	FN	FN
16				FN	FP	
18	FP		FN	FN	FN	
22				FN	FN	FN
23	FP			FN	FN	FN
27				FN	FN	FN
28				FN	FN	FN
29	FP			FN	FP	
30	FP	FP		FN	FN	FN
100				FN	FN	
102				FN	FN	
103				FN	FN	
105					FN	
107			FN	FN	FN	FN

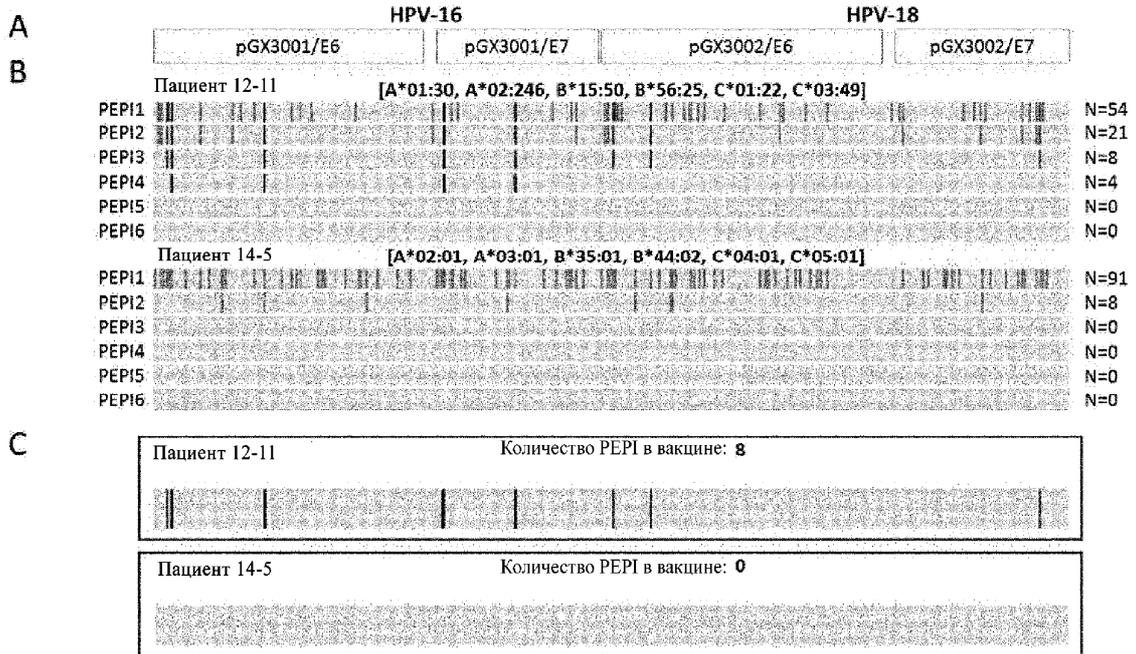
B

ID пациентта	№ зигота/пулы HPV-16 Е6 и Е7					
	Е6.1	Е6.2	Е6.3	Е6.4	Е7.1	Е7.2
1	FP			FN	FP	
2	FP			FN	FN	
3				FN	FP	
6				FN		
7				FN	FP	
8				FN	FP	
9				FN	FP	
10	FP			FN	FP	
11				FN	FP	
13				FN	FN	
16				FN	FN	
18	FP			FN	FN	
22				FN		
23	FP			FN	FP	FP
27				FN		
28				FN	FP	
29	FP			FN	FP	
30	FP	FP	FP		FN	
100				FN	FP	
102				FN		
103				FN		FP
105				FN		FP
107				FN	FP	

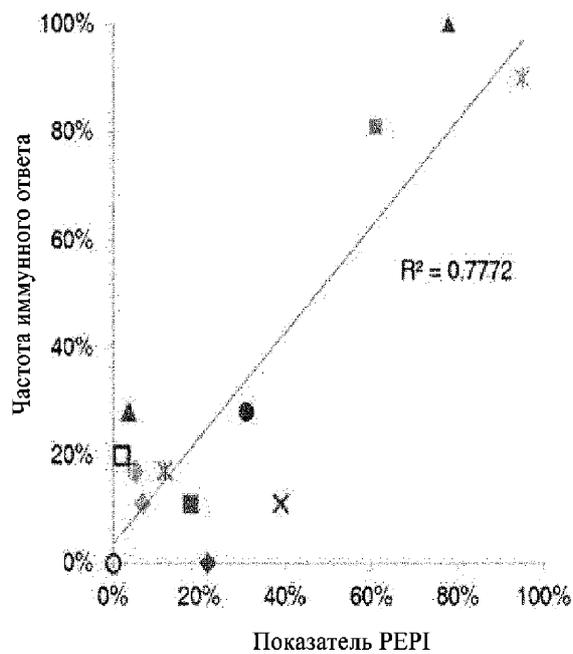
Фиг. 4



Фиг. 5

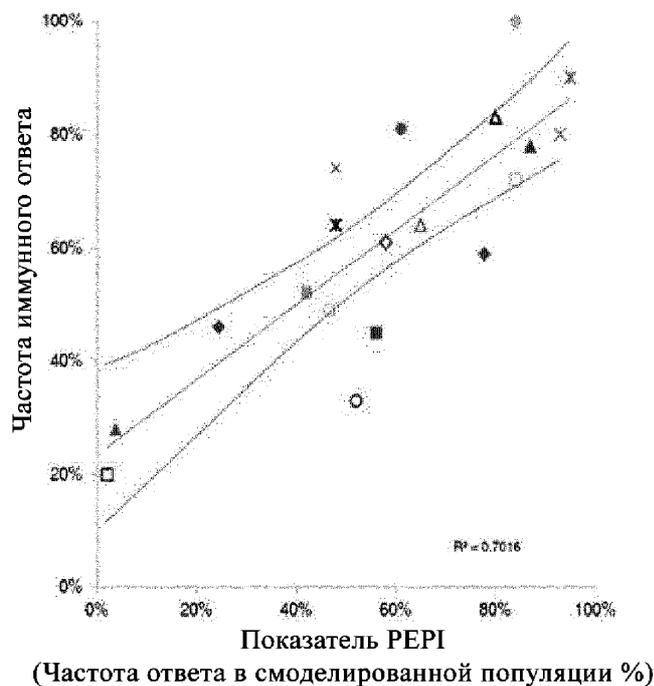


Фиг. 6



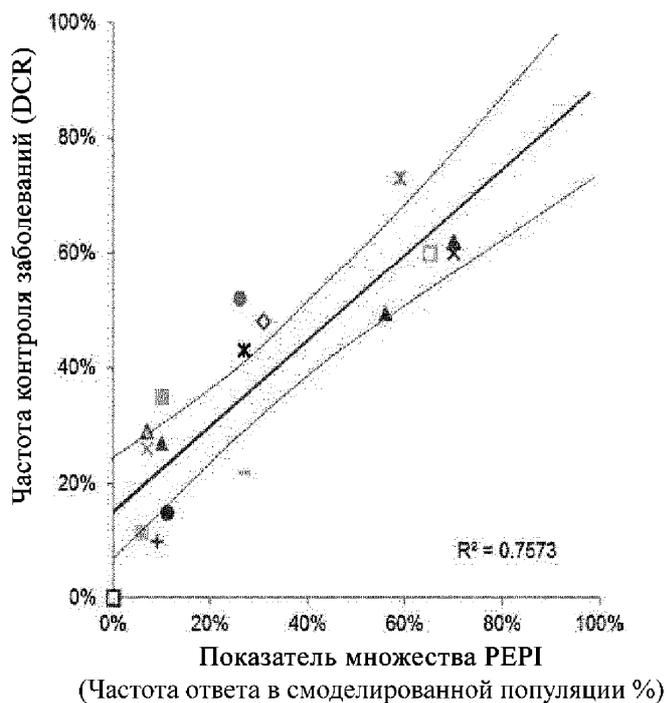
- ◆ MMNLMGPKTQQTYTYD (JUP)
- GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD (ADA17)
- ◇ LKKGAADGGKLDGNAKLNRSK (BAP31)
- × FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP (TOP2A)
- QRPPFSQLHRFLADALNT (DDR1)
- × RYRKP'DYTLDDGHGLLRFKST (Abl-2)
- ALDQCKTSCALMQQHVDQTSQFSSP (ITGB8)
- STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP (Muc-1)
- ▲ YLEPGPVTA (gp-100)
- MTPGTQSPFFLLLLTLTVV (Muc-1)
- SSKALQRPV (Bcr-abl)
- ▲ RMFPNAPYL (WT1)
- RMFPNAPYL (WT1, HLA-A*0201)

Фиг. 7



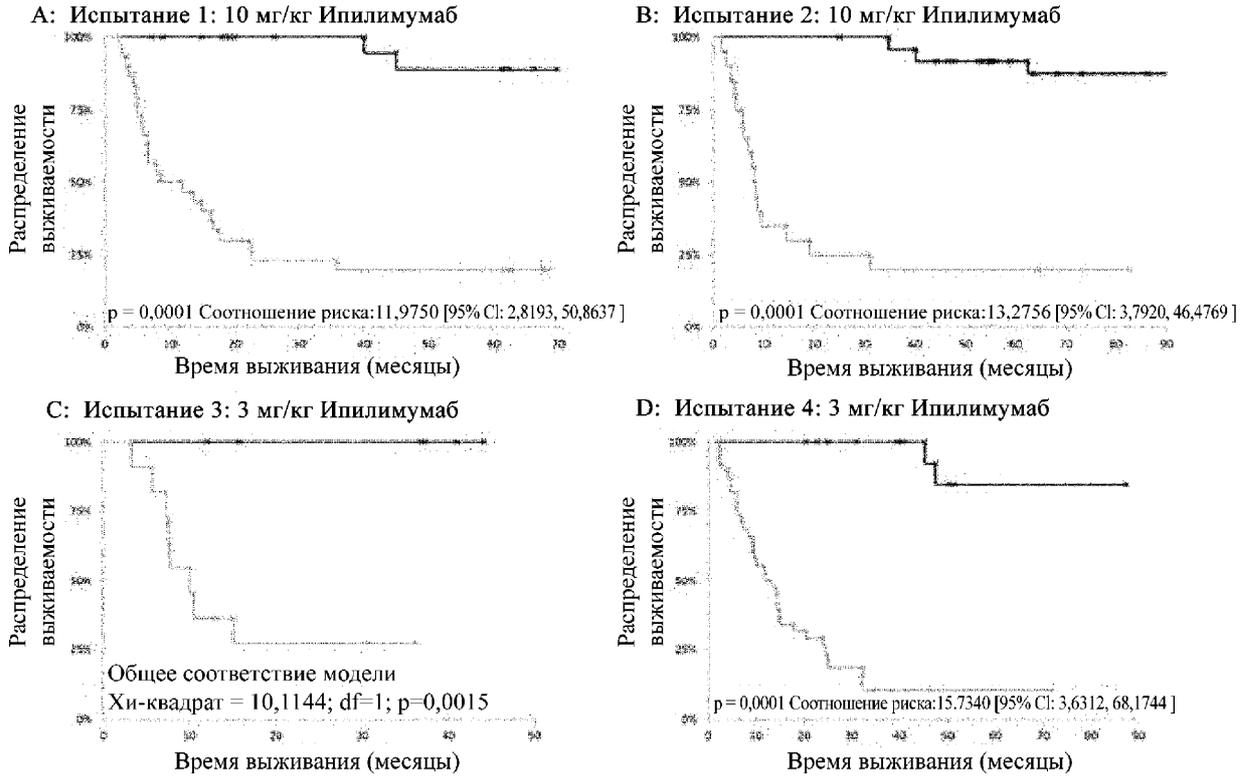
- StimuVax (адъювант Merck)
- ▲ Вакцина gp100 (Институт им. Слоуна-Кеттеринга)
- × IMA901 (фаза I, Immatics)
- ★ IMA901 (фаза II, Immatics)
- ICT107 (Медицинский центр Cedars-Sinai)
- Вакцина ProstVac (Bavarian Nordic)
- ◆ Synchronope TA2M (Mannkind Co.)
- MELITAC 12.1 (Центр Исследований рака Фреда Хатчинсона)
- ♦ Вакцина WT1 (Национальный онкологический центр, Токио)
- Ипилимумаб (NY-ESO-1, MSKCC)
- ▲ VGX-3100 (Inovio)
- ★ HIVIS-1 (Karolinska)
- ★ ImMucin (VaxilBio)
- ◆ NY-ESO-1 OLP (Университет Осаки)
- ◆ GVX301 (Университет Генуи)
- ▲ Вакцина WT1 (MSKCC)
- ◆ Вакцина WT1 (CBF)
- DPX-0907 (ImmunoVaccine Inc.)
- ◆ Пептидная вакцина против меланомы (Вирджинский университет)

Фиг. 8

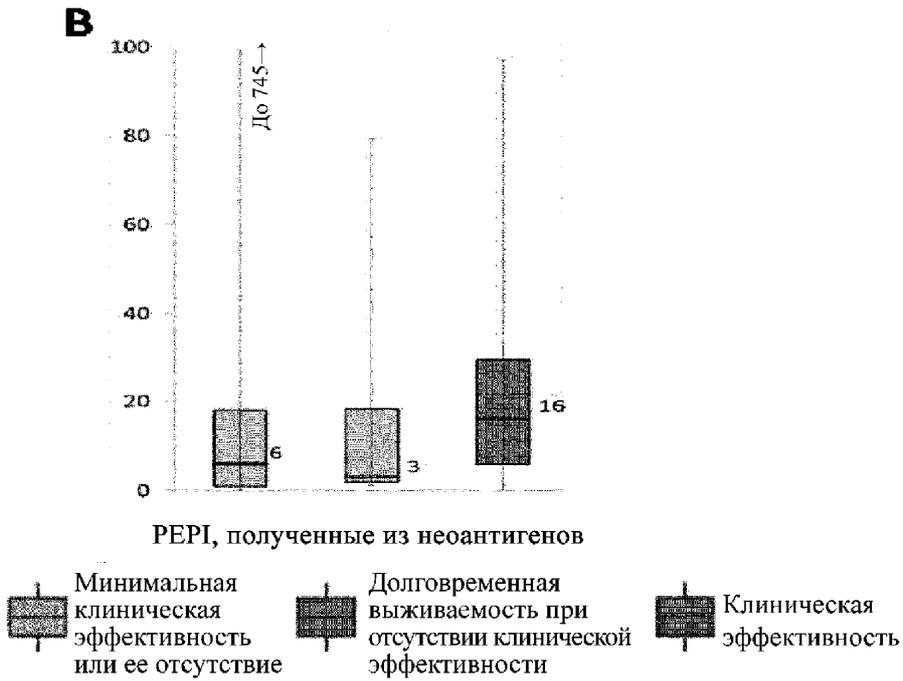
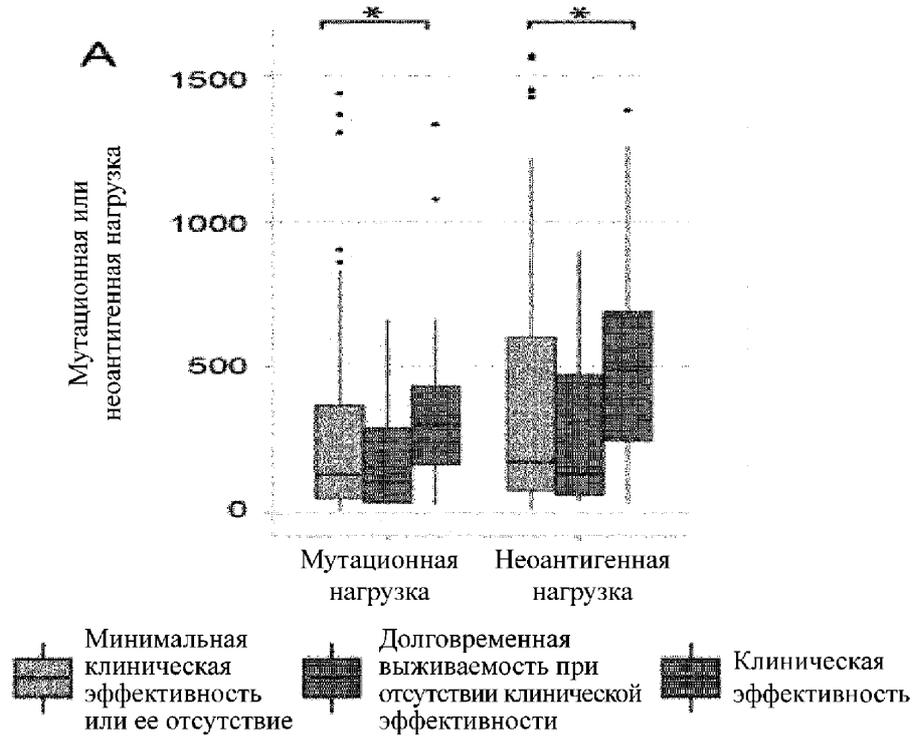


- ✱ IMA901 (фаза I, Immatics)
- ◐ IMA901 (фаза II, Immatics)
- ◑ Ипилимумаб (NY-ESO-1, MSKCC)
- ✱ HPV-SLP (Лейденский университет)
- ▲ HPV-SLP (Лейденский университет)
- gp100 - 2 пептида (BMS)
- ✱ ImMucin (VaxilBio)
- ◑ StimuVax (адъювант Merck)
- ▲ VGX-3100 (Inovio)[7]
- ◊ TSPP (Сиенский университет)
- ✱ KIF20A-66 пептид (Госпиталь Тибу Токушкай)
- ▲ Пептидная вакцина (Университет Кумамото)
- ✱ Вакцина на основе сыворотки из 7-пептидов (Университет Кинки)
- ▲ GVX301 (Университет Генуи)
- MAGE-A3 Trojan (Раковый центр Абрамсона)
- PepCan (Арканзасский университет)
- ▣ Пептидная вакцина против меланомы (Вирджинский университет)

Фиг. 9

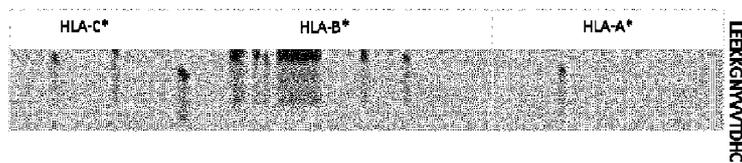


Фиг. 10

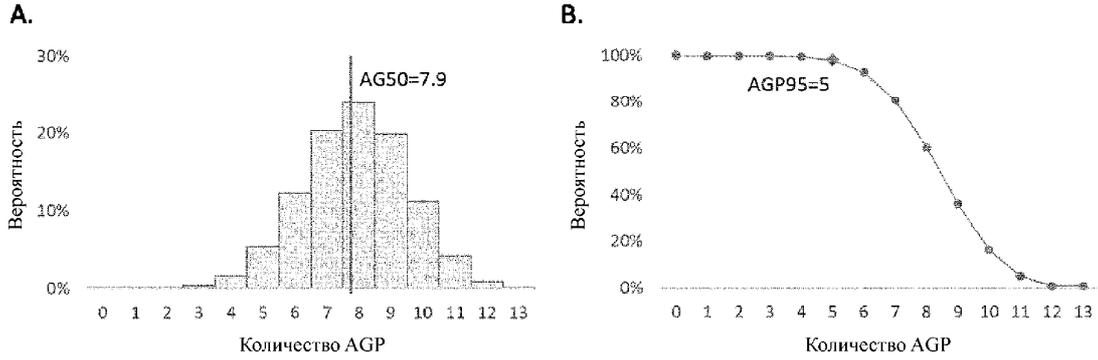


Фиг. 11

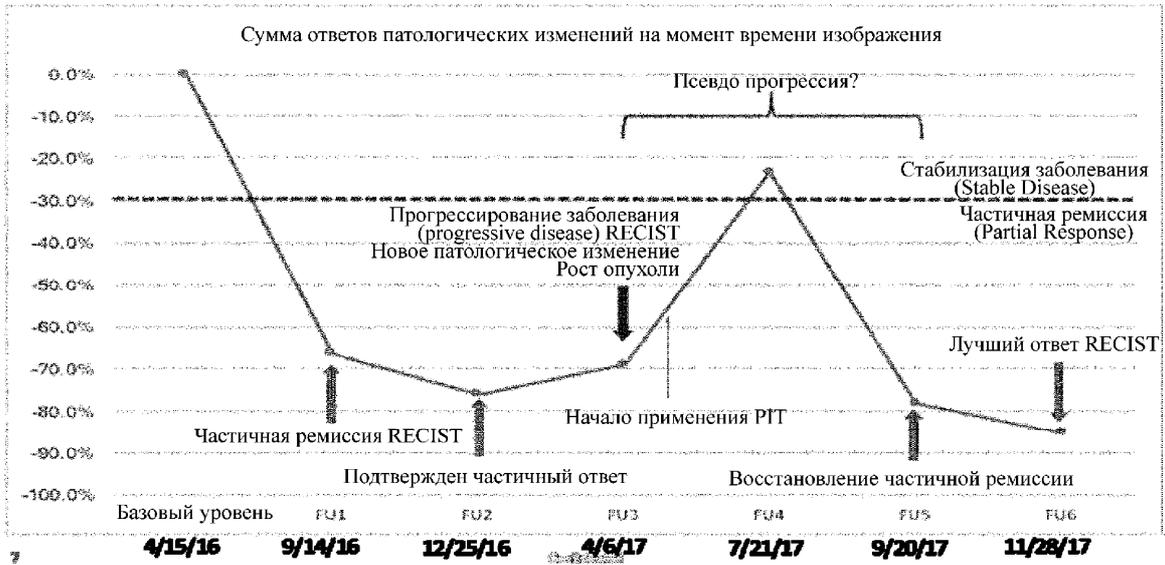
152 аллеля (смоделированная популяция 433 пациентов)



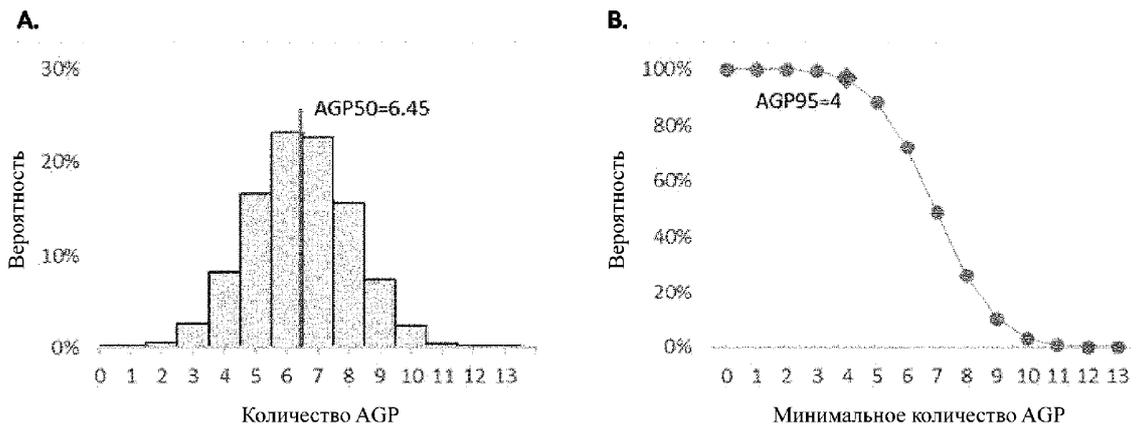
Фиг. 12



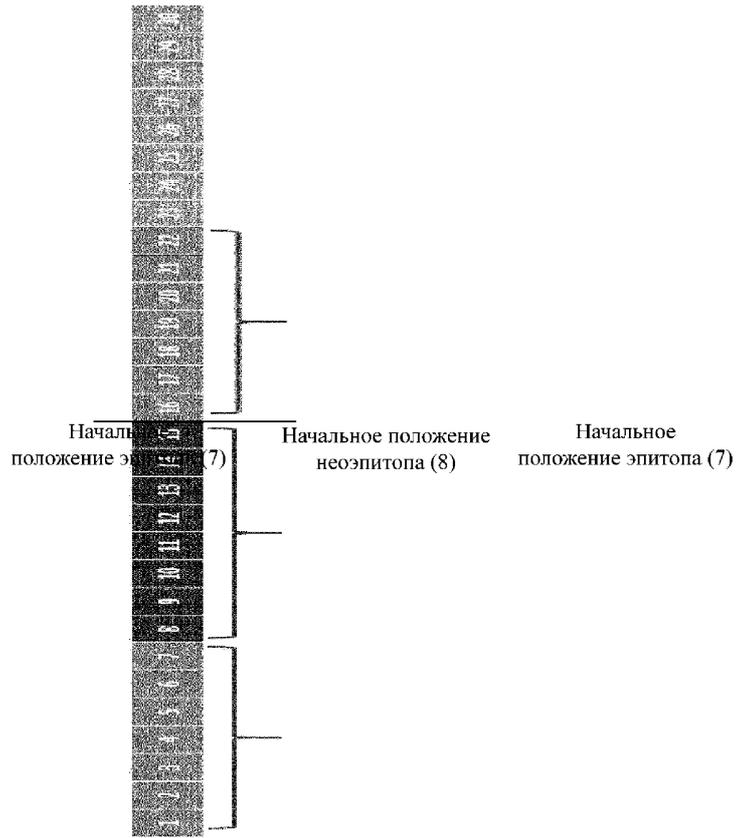
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

