I33008WO

Nuevos péptidos y nuevas combinaciones de péptidos para el uso en la inmunoterapia contra el cáncer de ovario y otros tipos de cáncer

La presente invención se refiere a péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células destinados a la utilización en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia contra el cáncer. La presente invención se refiere asimismo a epítopos peptídicos para linfocitos T asociados a tumores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores que, por ejemplo, pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales, o a estimular *ex vivo* linfocitos T que después serán transferidos a los pacientes. Los péptidos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), o los péptidos como tales, también pueden ser dianas de anticuerpos, de receptores de linfocitos T solubles, y de otras moléculas de unión.

La presente invención se refiere a varias secuencias peptídicas novedosas y a sus variantes derivadas de moléculas HLA de clase I y clase II de células tumorales humanas que pueden ser utilizadas en composiciones vacunales para desencadenar respuestas inmunitarias antitumorales o como dianas para el desarrollo de compuestos y células farmacéutica o inmunológicamente activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Cáncer de ovario

Con cálculos que cifran en 239.000 los nuevos casos en 2012, el cáncer de ovario constituye el séptimo tipo más común de tumor en las mujeres, lo cual supone el 4% de todos los casos de cáncer que afectan a la población femenina. El índice de mortalidad del cáncer de ovario tiende a ser relativamente alto con respecto a otros tipos de tumores que afectan al aparato reproductor femenino, siendo la mortalidad más alta en contextos de escasos recursos. Por consiguiente, el cáncer de ovario es la octava

causa de muerte por cáncer en la población femenina, con 152.000 decesos. En 2012, casi el 55% de los nuevos casos se produjeron en países con un nivel de desarrollo alto o muy alto; el 37% de los nuevos casos y el 39% de las muertes se concentran en Europa y Norteamérica. La incidencia alcanza su máximo en Europa septentrional y oriental, Norteamérica y Oceanía, y tiende a ser relativamente baja en África y gran parte de Asia. Los porcentajes de incidencia han descendido en algunos países con muy alto grado de desarrollo, especialmente en Europa y Norteamérica.

El cáncer de ovario más frecuente es el carcinoma ovárico, que es también una de las neoplasias malignas ginecológicas más mortíferas. A tenor de su histopatología y de la genética molecular, el carcinoma de ovario se divide en cinco grandes tipos: seroso de alto grado (70%), endometrioide (10%), de células claras (10%), mucinoso (3%), y seroso de bajo grado (< 5%), que juntos suman más del 95% de los casos. Mucho menos frecuentes son los tumores malignos de células germinales (disgerminomas, tumores del saco vitelino y teratomas inmaduros) con el 3% de todos los casos de cáncer de ovario, y los tumores estromales del cordón sexual potencialmente malignos, con un 1 o 2%, el más frecuente de los cuales es el tumor de células de la granulosa.

Los carcinomas de ovario afectan con más frecuencia a las mujeres nulíparas y con menos frecuencia a las mujeres cuya ovulación está inhibida, ya sea por el embarazo o por la toma de anticonceptivos orales. En general, se considera que tales tumores se originan en las células que tapizan la superficie del ovario o el peritoneo pélvico. La transformación maligna de este mesotelio ha sido explicada por la teoría de la «ovulación incesante» (La, 2001).

Los antecedentes familiares de cáncer de ovario explican el 10% de los casos; el riesgo se triplica cuando dos o más familiares de primer grado han sido afectadas. Las portadoras de mutaciones germinales en BRCA1 o BRCA2 presentan un riesgo del 30% al 70% de sufrir cáncer de ovario, principalmente de carcinomas serosos de alto grado a los 70 años de edad (Risch et al., 2006).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección tanto en el carcinoma de ovario inicial como avanzado. El objetivo último es la extirpación completa de la masa tumoral con tejido circundante sano. A la extirpación le sigue la quimioterapia sistémica con análogos del platino, excepto en los tumores ováricos de grado muy bajo (estadio IA, grado 1), para los que no está indicada la quimioterapia posquirúrgica. En el cáncer de ovario avanzado, la quimioterapia de primera línea comprende una combinación de carboplatino con paclitaxel, que se puede complementar con bevacizumab. El tratamiento habitual contra los tumores ováricos resistentes al platino consiste en la monoterapia con los siguientes quimioterápicos: doxorrubicina pegilada liposómica, topotecán, gemcitabina o paclitaxel (S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013).

La inmunoterapia parece ser una estrategia prometedora para mejorar el tratamiento de las pacientes con cáncer de ovario, como la presencia de linfocitos infiltrantes en el tumor proinflamatorios, sobre todo los linfocitos T CD8-positivos, se correlaciona con un buen pronóstico y es posible aislar del tejido canceroso linfocitos T específicos para antígenos asociados a tumor.

Por consiguiente, se están invirtiendo mucho esfuerzo en la investigación de inmunoterapias contra el cáncer de ovario. Ya se ha llevado a cabo un considerable número de estudios preclínicos y clínicos y hay más estudios en curso en estos momentos. Hay disponibles datos clínicos de la terapia con citocinas, vacunación, anticuerpos monoclonales, trasplante de células e inmunomodulación.

La terapia con citocinas con interleucina-2, interferón-alfa, interferón-gamma o el factor estimulador de las colonias de granulocitos (GMC-SF) persiguen potenciar la respuesta inmunitaria antitumoral del paciente y han mostrado resultados prometedores en pequeñas cohortes de estudios.

Los estudios de vacunación de fase I y II, con uno o varios péptidos, derivados de varias proteínas asociadas a tumores (Her2/neu, NY-ESO-1, p53, tumor de Wilms-1) o

antígenos tumorales enteros, derivados de células tumorales autólogas han revelado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, pero con escaso o moderado efecto clínico.

Se cree que los anticuerpos monoclonales que reconocen específicamente proteínas asociadas a tumores potencian la destrucción de las células tumorales a manos de las células inmunitarias. Los anticuerpos anti-CA-125 oregovomab y abagovomab así como el anticuerpo anti-EpCAM catumaxomab han conseguido resultados prometedores en estudios de fase II y III. En cambio, el anticuerpo anti-MUC1 HMFG1 no logró mejorar claramente la supervivencia en un estudio de fase III.
Otra estrategia alternativa recurre a anticuerpos monoclonales para reconocer y bloquear factores de crecimiento de receptores de supervivencia de las células tumorales. Si bien la administración de trastuzumab (anticuerpo anti-HER2/neu) con MOv18 y MORAb-003 (anticuerpos anti-receptor de folato alfa) solo confirió un escaso beneficio clínico a los pacientes con cáncer de ovario, la adición de bevacizumab (anticuerpo anti-VEGF) a la quimioterapia estándar en el cáncer de ovario avanzado parece ser beneficiosa.

La administración de células inmunitarias de donante se ha saldado con resultados variopintos en ensayos clínicos. La transferencia de linfocitos T infiltrantes del tumor autólogos cultivados *in vitro* ha demostrado ser un enfoque prometedor en un ensayo piloto. En cambio, la transferencia de linfocitos T portadores de un receptor antigénico quimérico específico del receptor del folato alfa no indujo una respuesta clínica significativa en un ensayo de fase I. La estimulación de las células dendríticas con un lisado de células tumorales o con proteínas asociadas a tumor *in vitro* potenció la respuesta de los linfocitos T antitumorales tras su transferencia, pero la magnitud de la activación de dichos linfocitos no se correlacionó con efectos clínicos. La transferencia de células NK causó toxicidades significativas en un estudio de fase II.

Tanto la inmunidad antitumoral intrínseca como la inmunoterapia se ven obstaculizadas por el microentorno inmunosupresor del tumor. Para vencer ese obstáculo se han probado fármacos inmunomoduladores como la ciclofosfamida, así como anticuerpos

anti-CD25 y doxorrubicina pegilada liposómica en combinación con la inmunoterapia. Los datos más fiables disponibles a día de hoy corresponden al ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA4, que potencia la actividad de los linfocitos T. El ipilimumab ha ejercido efectos antitumorales significativos en pacientes con cáncer de ovario (Mantia-Smaldone et al., 2012).

A la vista de los graves efectos secundarios y del coste que comporta el tratamiento del cáncer, existe la necesidad de descubrir factores que puedan ser usados para el tratamiento del cáncer en general y, en particular, del cáncer de ovario. Existe asimismo la necesidad de descubrir factores que puedan servir como biomarcadores del cáncer en general y del cáncer de ovario en particular, con vistas a mejorar el diagnóstico, la valoración del pronóstico y la predicción del éxito terapéutico.

La inmunoterapia antitumoral representa una opción de tratamiento dirigido contra las células cancerosas que reduce los efectos secundarios. La inmunoterapia antitumoral aprovecha la existencia de los antígenos asociados a tumores. La clasificación actual de los antígenos asociados a tumores (TAA) comprende los siguientes grupos principales:

a) Antígenos cáncer-testículo: Los primeros TAA descubiertos que pueden ser reconocidos por linfocitos T pertenecen a esta clase, que inicialmente se denominó antígenos cáncer-testículo (CT) porque sus miembros se expresan en tumores humanos histológicamente diferentes y en los tejidos normales solo se encuentran en los espermatocitos/espermatogonias del testículo y ocasionalmente en la placenta. Como las células del testículo no expresan moléculas HLA de clase I y II, estos antígenos no pueden ser reconocidos por los linfocitos T de los tejidos normales y, por tanto, se consideran como específicos de tumor desde el punto de vista inmunológico. Ejemplos conocidos de antígenos CT son los miembros de la familia MAGE y el NY-ESO-1.

b) Antígenos de diferenciación: Estos TAA son compartidos por los tumores y por el tejido normal del que deriva el tumor. La mayoría de los antígenos de diferenciación conocidos se halla en los melanomas y en los melanocitos normales. Muchas de esas

proteínas relacionadas con el linaje melanocítico participan en la biosíntesis de la melanina y no son específicas de tumor, lo que no impide que sean muy utilizadas en la inmunoterapia contra el cáncer. Algunos ejemplos son la tirosinasa y Melan-A/MART-1 en el melanoma y el PSA en el cáncer de próstata.

c) TAA sobreexpresados: Se han detectado genes que codifican TAA de amplia expresión en tumores histológicamente distintos y en numerosos tejidos normales, en general con niveles de expresión más bajos. Es posible que muchos de los epítopos procesados y posiblemente presentados por los tejidos normales lo sean por debajo del límite necesario para ser reconocidos por los linfocitos T, pero que la sobreexpresión por parte de las células tumorales rompa la tolerancia vigente hasta ese momento y desencadene la respuesta antitumoral. Ejemplos destacados de esta clase de TAA son Her-2/neu, survivina, telomerasa o WT1.

d) Antígenos específicos de tumor: Estos TAA únicos son fruto de mutaciones de genes normales (como β-catenina, CDK4, etc.) Algunos de esos cambios moleculares están relacionados con la transformación neoplásica y/o su progresión. Los antígenos específicos de tumor generalmente son capaces de inducir potentes respuestas inmunitarias sin riesgo de reacciones autoinmunitarias contra los tejidos normales. Por otro lado, casi siempre estos TAA solo son relevantes para el mismo tumor exacto en el que fueron identificados y normalmente no se encuentran en muchos otros tumores de su tipo. La especificidad (o asociación) tumoral de un péptido también puede surgir si el péptido procede de un exón del (asociado con) tumor en el caso de proteínas con isoformas específicas de tumor (asociadas con el mismo).

e) TAA resultantes de modificaciones postraduccionales anormales: Estos TAA pueden surgir a partir de proteínas que no son específicas ni se sobreexpresan en los tumores, pese a lo cual aparecen asociados a tumores por procesos postraduccionales que se activan principalmente en los tumores. Ejemplos de este tipo surgen a raíz de patrones de glucosilación alterados que generan epítopos nuevos en tumores, tal y como sucede con MUC1, o de fenómenos como el ayuste de proteínas durante la degradación, que en algunos casos pueden ser específicos de tumor.

f) Proteínas de oncovirus: Estos TAA son proteínas virales que podrían desempeñar un papel crítico en el proceso oncogénico y que, como extrañas a causa de su origen no

humano, pueden desencadenar una respuesta de los linfocitos T. Ejemplos de tales proteínas son las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano de tipo 16, que se expresan en el carcinoma de cuello uterino.

La inmunoterapia basada en los linfocitos T tiene como diana los epítopos peptídicos procedentes de proteínas específicas del tumor o asociadas al mismo, que son presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T específicos del tumor, esto es, los epítopos, pueden ser moléculas derivadas de todo tipo de proteínas, tales como enzimas, receptores, factores de transcripción, etc., que son expresadas y que, en comparación con células inalteradas del mismo origen, están reguladas al alza en las células del tumor correspondiente.

Existen dos tipos de moléculas MHC: Las MHC de clase I y las MHC de clase II. Las moléculas MHC de clase I están compuestas por una cadena pesada alfa y una beta-2-microglobulina, y las moléculas de clase II por una cadena alfa y otra beta. Su conformación tridimensional da como resultado una hendidura de unión que interviene en la interacción no covalente con los péptidos.

Las moléculas MHC de clase I se encuentran en la mayoría de las células nucleadas. Presentan péptidos procedentes de la proteólisis mayoritariamente de proteínas endógenas, productos ribosómicos defectuosos (DRIP) y péptidos grandes. No obstante, los péptidos derivados de compartimentos endosómicos o de fuentes exógenas también se encuentran con frecuencia ligados a moléculas MHC de clase I. Esta vía no clásica de presentación por la clase I se denomina presentación cruzada en la bibliografía (Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990). Las moléculas MHC de clase II, que se encuentran mayoritariamente en las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, presentan principalmente péptidos de proteínas exógenas o transmembrana que son captadas por las APC mediante endocitosis y después procesadas por las mismas.

Los complejos constituidos por péptidos y moléculas MHC de clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8-positivos portadores del receptor de linfocito T (TCR) adecuado, mientras que los complejos formados por péptidos y moléculas MHC de clase II son reconocidos por los linfocitos T cooperadores CD4-positivos portadores del TCR apropiado. Es bien sabido que el TCR, el péptido y el MHC están presentes en una relación estequiométrica de 1:1:1.

Los linfocitos T cooperadores CD4-positivos desempeñan un papel importante en la inducción y en el mantenimiento de respuestas eficaces por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8-positivos. La identificación de los epítopos reconocidos por los linfocitos T CD4-positivos derivados de los antígenos asociados a tumor (TAA) reviste gran importancia para el desarrollo de productos farmacéuticos que desencadenen respuestas inmunitarias antitumorales (Gnjatic et al., 2003). Los linfocitos T cooperadores generan en el seno del tumor un entorno de citocinas que es propicio para los linfocitos T citotóxicos (CTL) (Mortara et al., 2006) que atrae a las células efectoras, como por ejemplo los propios CTL, células NK, macrófagos o granulocitos.

En ausencia de inflamación, la expresión de las moléculas MHC de clase II se circunscribe principalmente a las células del sistema inmunitario, en concreto a las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, como por ejemplo monocitos, células derivadas de monocitos, macrófagos y células dendríticas. En pacientes con cáncer se ha descubierto que las células del tumor expresan moléculas MHC de clase II (Dengjel y cols., 2006).

Los péptidos alargados de la invención pueden actuar como epítopos activos para las MHC de clase II.

Los linfocitos T cooperadores, activados por epítopos de MHC de clase II, desempeñan un papel importante en la coordinación de la función efectora de los CTL en la inmunidad antitumoral. Los epítopos reconocidos por los linfocitos T cooperadores que desencadenan una respuesta de los linfocitos T cooperadores del tipo TH1 apoyan las

funciones efectoras de los linfocitos T citotóxicos CD8-positivos, que incluyen funciones citotóxicas dirigidas contra las células tumorales que muestran en su superficie complejos de MHC/péptido asociado a tumor. De esta forma, los epítopos de los péptidos asociados a tumores que son reconocidos por los linfocitos T cooperadores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores, pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales.

En modelos de mamífero como el ratón se ha demostrado que los linfocitos T CD4-positivos pueden inhibir la manifestación de los tumores aun sin el concurso de los linfocitos T CD8-positivos a través de la inhibición de la angiogenia mediante la secreción de interferón gamma (IFN-γ). Existen indicios de que los linfocitos T CD4 actúan directamente como agentes efectores antitumorales (Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014).

Dado que la expresión constitutiva de las moléculas HLA de clase II suele ser exclusiva de las células inmunitarias, la posibilidad de aislar péptidos de clase II directamente de tumores primarios no se consideraba factible. Pero Dengjel y cols. descubrieron varios epítopos de MHC de clase II directamente en tumores (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1).

Dado que ambos tipos de respuesta, la dependiente de CD8 y la de CD4, contribuyen conjunta y sinérgicamente al efecto antitumoral, la identificación y caracterización de los antígenos asociados a tumor reconocidos por los linfocitos T CD8+ (ligando: moléculas de MHC de clase I + epítopo peptídico) o por los linfocitos T colaboradores CD4+ (ligando: moléculas de MHC de clase II + epítopo peptídico) es importante para el desarrollo de vacunas antitumorales.

Para desencadenar la respuesta inmunitaria celular el péptido de MHC de clase I ha de unirse a una molécula de MHC. Este proceso depende del alelo de la molécula MHC y de los polimorfismos específicos de la secuencia de aminoácidos del péptido. Los

péptidos que se unen a las MHC de clase I suelen tener una longitud de 8 a 12 residuos de aminoácidos y suelen contener dos residuos conservados (“anclaje”) en su secuencia que interactúan con la hendidura de unión correspondiente de la molécula de MHC. De este modo cada alelo MHC posee un “motivo de unión” que determina qué péptidos se pueden unir específicamente a la hendidura de unión.

En la reacción inmunitaria dependiente de las MHC de clase I, los péptidos no solo tienen que ser capaces de unirse a ciertas moléculas MHC de clase I expresadas por las células tumorales, también tienen que ser reconocidos por linfocitos T portadores de receptores TCR específicos.

Para que las proteínas sean reconocidas por los linfocitos T como antígenos específicos o asociados a tumor y puedan ser empleadas como tratamiento, deben cumplir ciertos prerrequisitos. El antígeno debe ser expresado principalmente por células tumorales y no por tejidos sanos normales o, de hacerlo, debe serlo en cantidades comparativamente pequeñas. En una forma de realización preferida, el péptido debe ser presentado en exceso por las células tumorales con respecto a los tejidos sanos normales. Y no sólo es conveniente que el antígeno de interés esté presente únicamente en un tipo de tumor, sino que lo esté también en altas concentraciones (número de copias del péptido por célula). Los antígenos específicos de tumor y asociados a tumor proceden a menudo de proteínas que intervienen directamente en la transformación de una célula normal en una tumoral a causa de su función, por ejemplo, porque intervienen en el control del ciclo celular o en la supresión de la apoptosis. Además, también las dianas ulteriores de las proteínas que son las causantes directas de la transformación pueden estar reguladas al alza y, por tanto, estar asociadas indirectamente al tumor. Tales antígenos asociados indirectamente a los tumores también pueden ser las dianas para una estrategia de vacunación (Singh-Jasuja et al., 2004). En ambos casos es esencial que la secuencia de aminoácidos del antígeno contenga epítopos, puesto que el péptido («péptido inmunogénico») derivado de un antígeno asociado a tumor debe desencadenar una respuesta de los linfocitos T en condiciones *in vitro* o *in vivo*.

Básicamente, cualquier péptido capaz de unirse a una molécula de MHC puede actuar como un epítopo de linfocito T. Un prerrequisito para la inducción de una respuesta de linfocitos T *in vitro* o *in vivo* es la presencia de un linfocito T dotado del correspondiente TCR y la ausencia de tolerancia inmunitaria hacia ese epítopo en particular.

Por consiguiente, los TAA son un punto de partida para el desarrollo de una terapia basada en linfocitos T incluidas, entre otras, las vacunas antitumorales. Los métodos para identificar y caracterizar los TAA están basados en el uso de linfocitos T que pueden aislarse de pacientes o de individuos sanos, o están basados en la generación de perfiles de transcripción diferenciales o patrones de expresión peptídica diferenciales entre los tumores y los tejidos normales. No obstante, la identificación de genes sobreexpresados o expresados selectivamente en tejidos tumorales o en estirpes de células tumorales humanas no aporta información precisa acerca del uso de los antígenos transcritos de esos genes en la inmunoterapia. Ello se explica porque solo una subpoblación individual de epítopos de esos antígenos resulta adecuada para aplicaciones de ese tipo, puesto que ha de haber un linfocito T con el TCR correspondiente y la inmunotolerancia hacia ese epítopo concreto ha de ser mínima o nula. Por tanto, en una forma de realización muy preferida de la invención es importante seleccionar únicamente aquellos péptidos que sean presentados en exceso o de forma selectiva contra los cuales se encuentre un linfocito T funcional y/o proliferativo. Un linfocito T funcional se define como un linfocito T que tras la estimulación con un antígeno específico puede sufrir una expansión clonal y ser capaz de ejecutar funciones efectoras («linfocito T efector»).

En el caso de dirigir la acción contra complejos péptido-MHC a través de TCR específicos (p. ej., TCR solubles) y de los anticuerpos u otras moléculas de unión (soportes) conformes a la invención, la inmunogenicidad de los péptidos subyacentes es secundaria. En tales casos, la presentación es el factor determinante.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto de la presente invención, ésta se refiere a un péptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 772 o a una secuencia variante de la misma que es homóloga al menos en un 77%, preferiblemente al menos un 88% (preferiblemente idéntica al menos en un 77% o al menos en un 88%) a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772, en que dicha variante se une a MHC y/o estimula linfocitos T que presentan reactividad cruzada con dicho péptido, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no siendo dicho péptido el polipéptido entero del que derivaría.

La presente invención se refiere, además, a un péptido de la presente invención que comprende una secuencia seleccionada del grupo consistente en la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 772 o una variante de las mismas, que es homóloga al menos en un 77%, preferiblemente al menos en un 88% (preferiblemente idéntica al menos en un 77% o al menos en un 88%) a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772, en que dicho péptido o una variante del mismo tiene una longitud total de entre 8 y 100, preferiblemente de entre 8 y 30, y más preferiblemente de entre 8 y 14 aminoácidos.

Las tablas siguientes muestran los péptidos conformes con la presente invención, sus respectivas SEQ ID N.º, y los probables genes originarios (subyacentes) de tales péptidos. En la Tabla 1, los péptidos con las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 9 se unen a HLA-A*02, los péptidos con las SEQ ID N.º 10 a SEQ ID N.º 19 se unen a HLA-A*24, los péptidos con las SEQ ID N.º 20 a SEQ ID N.º 30 se unen a HLA-A*03, el péptido con la SEQ ID N.º 31 se une a HLA-A*01, los péptidos con las SEQ ID N.º 32 a SEQ ID N.º 41 se unen a HLA-B*07, los péptidos con las SEQ ID N.º 42 a SEQ ID N.º 51 se unen a HLA-B*08, y los péptidos con las SEQ ID N.º 52 a SEQ ID N.º 59 se unen a HLA-B*44. En la Tabla 2, los péptidos con las SEQ ID N.º 60 a SEQ ID N.º 75 se unen a HLA-A*02, los péptidos con las SEQ ID N.º 76 a SEQ ID N.º 82 se unen a HLA-A*24, los péptidos con las SEQ ID N.º 83 a SEQ ID N.º 111 se unen a HLA-A*03, los péptidos con las SEQ ID N.º 112 a SEQ ID N.º 116 se unen a HLA-A*01, los péptidos con las SEQ ID N.º 117 a SEQ ID N.º 149 se unen a HLA-B*07, los péptidos con las SEQ ID N.º 150 a SEQ ID N.º 172 se unen a HLA-B*08, y los péptidos con las SEQ ID N.º 173

a SEQ ID N.º 215 se unen a HLA-B*44. En la Tabla 3, los péptidos con las SEQ ID N.º 216 a SEQ ID N.º 245 se unen a HLA-A*02, los péptidos con las SEQ ID N.º 246 a SEQ ID N.º 255 se unen a HLA-A*24, los péptidos con las SEQ ID N.º 256 a SEQ ID N.º 287 se unen a HLA-A*03, los péptidos con las SEQ ID N.º 288 a SEQ ID N.º 292 se unen a HLA-A*01, los péptidos con las SEQ ID N.º 293 a SEQ ID N.º 392 se unen a HLA-B*07, los péptidos con las SEQ ID N.º 393 a SEQ ID N.º 395 se unen a HLA-B*08, y los péptidos con las SEQ ID N.º 396 a SEQ ID N.º 438 se unen a HLA-B*44. En la Tabla 4, los péptidos con las SEQ ID N.º 439 a SEQ ID N.º 551 se unen a diversos alelos HLA de clase I, el péptido con la SEQ ID N.º 773 se une a HLA-A*02, el péptido con la SEQ ID N.º 774 se une a HLA-A*24. En la Tabla 5, los péptidos con las SEQ ID N.º 552 a SEQ ID N.º 772 se unen a diversos alelos HLA de clase II.

Tabla 1: Péptidos conformes a la presente invención.

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
1	MIPTFTALL	LILRB4	Q8NHJ6	A*02
2	TLLKALLEI	IDO1	P14902	A*02
3	ALIYNLVGI	ATP7A, ATP7B, CTAGE1	P35670	A*02
4	ALFKAWAL	IRF4	Q15306	A*02
5	RLLDFINVL	OVGP1	Q12889	A*02
6	SLGKHTVAL	OVGP1	Q12889	A*02
7	ALQAFEFRV	PCDHB5, PCDHB15, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB7, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16	Q9Y5E7	A*02
8	YLVTKVVAV	PCDHGA12, PCDHB5, PCDHB1, PCDHB18, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA1, PCDHGB8P,	O60330, Q96TA0, Q9NRJ7, Q9UN66, Q9UN67, Q9UN71, Q9Y5E1, Q9Y5E2, Q9Y5E3, Q9Y5E4, Q9Y5E5, Q9Y5E6, Q9Y5E7, Q9Y5E8, Q9Y5E9, Q9Y5F0, Q9Y5F1, Q9Y5F2, Q9Y5F3, Q9Y5F8, Q9Y5F9, Q9Y5G0,	A*02

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
		PCDHB15, PCDHB14, PCDHB13, PCDHB12, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB7, PCDHB6, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16, PCDHGB4, PCDHGA8	Q9Y5G1, Q9Y5G2, Q9Y5G3, Q9Y5G4, Q9Y5G5, Q9Y5G6, Q9Y5G7, Q9Y5G8, Q9Y5G9, Q9Y5H0, Q9Y5H1, Q9Y5H2, Q9Y5H3, Q9Y5H4	
9	VLLAGFKPPL	RNF17	Q9BXT8	A*02
10	RYSDSVGRVSF	CAPN13	Q6MZZ7	A*24
11	SYSDLHYGF	CAPN13	Q6MZZ7	A*24
12	KYEKIFEML	CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2	Q5DJT8	A*24
13	VYTFLSSTL	ESR1	P03372	A*24
14	FYFPTPTVL	FOLR1	P15328	A*24
15	VYHDDKQPTF	GXYLT2	A0PJZ3	A*24
16	IYSPQFSRL	MYO3B	Q8WXR4	A*24
17	RFTTMLSTF	OVGP1	Q12889	A*24
18	KYPVHIYRL	RAD54B	Q9Y620	A*24
19	KYVKVFHQF	ZNF90, ZNF93, ZNF486	Q96H40	A*24
20	RMASPVNVK	C2orf88	Q9BSF0	A*03
21	AVRKPIVLK	CDCA5	Q96FF9	A*03
22	SLKERNPLK	CDH3	P22223	A*03
23	GMMKGGIRK	ESR1	P03372	A*03
24	SMYYPLQLK	GXYLT2	A0PJZ3	A*03
25	GTSPPSVEK	MUC16	Q8WXI7	A*03
26	RISEYLLEK	MYO3B	Q8WXR4	A*03
27	VLYGPAGLGK	NLRP2	Q9NX02	A*03
28	KTYETNLEIKK	NLRP7	Q8WX94	A*03
29	QQFLTALFY	NLRP7, NLRP2	Q8WX94	A*03
30	ALEVAHRLK	ZBTB12	Q9Y330	A*03

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
31	LLDEGAMLLY	NLRP7	Q8WX94	A*01
32	SPNKGTLSV	BCAM	P50895	B*07
33	SPTFHLTL	BCAM	P50895	B*07
34	LPRGPLASLL	CDH3	P22223	B*07
35	FPDNQRPAL	ETV4	P43268	B*07
36	APAAWLRSA	MMP11	P24347	B*07/B*55
37	RPLFQKSSM	MUC16	Q8WXI7	B*07
38	SPHPVTALLTL	MUC16	Q8WXI7	B*07
39	RPAPFEVVF	NXNL2	Q5VZ03	B*07
40	KPGTSYRVTL	SPON1	Q9HCB6	B*07
41	RVRSRISNL	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2, TCEA3	Q15560	B*07
42	TLKVTSAL	BCAM	P50895	B*08
43	ALKARTVTF	CCR2, CCR5	P51681	B*08
44	LNKQKVTF	CTAGE4, CTAGE5	O15320	B*08
45	VGREKKLAL	CTAGE4, CTAGE5	O15320	B*08
46	DMKKAKEQL	FUNDC2P2, FUNDC2P3, FUNDC2	Q9BWH2	B*08
47	MPNLRSVDL	LRRTM1	Q86UE6	B*08
48	DVKKKIKEV	MFN1	Q8IWA4	B*08
49	LPRLKAFMI	ST6GALNAC5	Q9BVH7	B*08
50	DMKYKNRV	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	Q15560	B*08
51	SLRLKNVQL	VTCN1	Q7Z7D3	B*08
52	AEFLLRIFL	CAPN13	Q6MZZ7	B*44
53	MEHPGKLLF	ESR1	P03372	B*44
54	AEITITTQTGY	MUC16	Q8WXI7	B*44
55	HETETRTTW	MUC16	Q8WXI7	B*44
56	SEPDTTAS	MUC16	Q8WXI7	B*44

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
	W			
57	QESDLRLFL	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*44
58	GEMEQKQL	PNOC	Q13519	B*44
59	SENVTMKVV	VTCN1	Q7Z7D3	B*44

Tabla 2: Péptidos adicionales conformes a la presente invención.

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
60	GLLSLTSTLYL	BCAM	P50895	A*02
61	YMVHIQVTL	CD70	P32970	A*02
62	KVLGVNVML	CRABP2	P29373	A*02
63	MMEEMIFNL	EYA2	O00167	A*02
64	FLDPDRHFL	FAM83H	Q6ZRV2	A*02
65	TMFLRETSL	GUCY1A2	P33402	A*02
66	GLLQELSSI	HTR3A	P46098	A*02
67	SLLLPSIFL	HTR3A	P46098	A*02
68	KLFDTQQFL	IRF4	Q15306	A*02
69	TTYEGSITV	MUC16	Q8WXI7	A*02
70	VLQGLLRSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
71	YLEDTDRNL	NFE2L3	Q9Y4A8	A*02
72	YLTDLQVSL	NFE2L3	Q9Y4A8	A*02
73	FLIEELLFA	OVGP1	Q12889	A*02
74	SQSPSVSQL	PRAME	P78395	A*02
75	KVVSVLYNV	VTCN1	Q7Z7D3	A*02
76	KYVAELSLL	CCNA1	P78396	A*24
77	RYGPVFTV	CYP2W1	Q8TAV3	A*24
78	SFAPRSAVF	HOXD9	P28356	A*24
79	SYNEHWNYL	LTBR	P36941	A*24
80	TAYMVSVAAF	SDK2	Q58EX2	A*24
81	VYNHTTRPL	SPINT1	O43278	A*24

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
82	SYFRGFTLI	SPON1	Q9HCB6	A*24
83	GTYAHTVNR	ALPI, ALPP, ALPPL2	P05187, P09923	A*03/A*31
84	KLQPAQTAAK	ALPP, ALPPL2	P05187	A*03
85	VLLGSLFSRK	BCL2L1	Q07817	A*03
86	VVLLGSLFSRK	BCL2L1	Q07817	A*03/A*31/A*66
87	AVAPPTPASK	CBX2	Q14781	A*03/A*11
88	VVHAVFALK	CCR5	P51681	A*03
89	RVAELLLLH	CDKN2A, CDKN2B	P42771, P42772	A*03
90	KVAGERYVYK	ETV1, ETV4, ETV5	P41161, P43268, P50549	A*03
91	RSLRYYYEK	ETV1, ETV4, ETV5	P43268	A*03
92	SVFPIENIY	EYA2	O00167	A*03
93	KILEEHTNK	FSBP, RAD54B	O95073	A*03
94	ATFERVLLR	GUCY1A2	P33402	A*03/A*11
95	QSMYYPLQLK	GXYLT2	A0PJZ3	A*03
96	TAFGGFLKY	LAMA1	P25391	A*03
97	TMLDVEGLFY	LAMA1	P25391	A*03
98	LLQPPPLLAR	MMP11	P24347	A*03
99	KVVDRWNEK	MRPL51	Q4U2R6	A*03
100	RLFTSPIMTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
101	RVFTSSIKTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
102	SVLTSSLVK	MUC16	Q8WXI7	A*03
103	TSRSVDEAY	MUC16	Q8WXI7	A*03
104	VLADSVTTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
105	RLFSWLVNR	MYO1B	Q8WXR4	A*03
106	AAFVPLLLK	NCAPD2	Q15021	A*03/A*11
107	RLQEWKALK	PDCL2	Q8N4E4	A*03

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
108	VLYPVPLESY	PRAME	P78395	A*03
109	KTFTIKRFLAK	RPL39L	Q96EH5	A*03
110	SAAPPSYFR	SPON1	Q9HCB6	A*03/A*11/A*66
111	TLPQFRELGY	WNT7A	O00755	A*03
112	TVTGAEQIQY	CAPN13	Q6MZZ7	A*01
113	QLDSNRLTY	LRRTM1	Q86UE6	A*01
114	VMEQSAGIMY	LYPD1	Q8N2G4	A*01
115	FVDNQYWRY	MMP12	P39900	A*01
116	VLLDEGAMLLY	NLRP7	Q8WX94	A*01
117	APRLLLLAVL	BCAM	P50895	B*07
118	SPASRSISL	CD70	P32970	B*07
119	APLPRPGAVL	CTAG2	O75638	B*07
120	RPAMNYDKL	ETV1, ETV4, ETV5, SPDEF	P43268	B*07
121	VPNQSSESL	EYA2	O00167	B*07/B*35
122	YPGFPQSQY	EYA2	O00167	B*07/B*35
123	KPSESIYSAL	FAM111B	Q6SJ93	B*07
124	LPSDSHFKITF	FAM111B	Q6SJ93	B*07
125	VPVYILLDEM	FAM83H	Q6ZRV2	B*07/B*35
126	KPGPEDKL	FOLR1, FOLR2	P15328	B*07
127	APRAGSQVV	FUNDC2	Q9BWH2	B*07
128	YPRTITPGM	KLK14	Q9P0G3	B*07
129	APRPASSL	MMP11	P24347	B*07
130	FPRLVGPDF	MMP11	P24347	B*07
131	APTEDLKAL	MSLN	Q13421	B*07

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
132	IPGPAQSTI	MUC16	Q8WXI7	B*07
133	MPNLPSTTSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
134	RPIVPGPLL	MUC16	Q8WXI7	B*07
135	RVRSTISSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
136	SPFSAEEANSL	MUC16	Q8WXI7	B*07
137	SPGATSRGTL	MUC16	Q8WXI7	B*07
138	SPMATTSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07
139	SPQSMSNTL	MUC16	Q8WXI7	B*07
140	SPRTEASSAVL	MUC16	Q8WXI7	B*07
141	SPMTSLLTSGL	MUC16	Q8WXI7	B*07
142	TPGLRETSI	MUC16	Q8WXI7	B*07
143	SPAMTSTSF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
144	SPSPVSSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
145	SPSSPMSTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
146	IPRPEVQAL	PLEKHG4	Q58EX7	B*07
147	APRWFPQPTVV	VTCN1	Q7Z7D3	B*07
148	KPYGGSGPL	ZNF217	O75362	B*07
149	GPREALSRL	ZSCAN30, ZNF263, ZNF500, ZKSCAN4, ZNF323, ZKSCAN1, ZNF165, ZNF187, ZKSCAN3, ZNF397, ZSCAN12	O14978, O43309, O60304, P17029, P49910, Q16670, Q86W11, Q8NF99, Q969J2, Q96LW9, Q9BRR0	B*07
150	MAAVKQAL	BCL2L1	Q07817	B*08
151	HLLLKVLAF	CCNA1	P78396	B*08
152	MGSARVAEL	CDKN2A, CDKN2B	P42771	B*08
153	NAMLRKVAV	CRABP1	P29762	B*08
154	MLRKIAVAA	CRABP2	P29373	B*08
155	NKKMMKRLM	DPPA2	Q7Z7J5	B*08
156	HVKEKFLL	FAM83H	Q6ZRV2	B*08

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
157	EAMKRLSYI	LAMC2	Q13753	B*08
158	LPKLAGLL	LINC00176	Q6ZNR8	B*08/B*07
159	VLKHKLDEL	MSLN	Q13421	B*08
160	YPKARLAF	MSLN	Q13421	B*08
161	ALKTTTTAL	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	B*08
162	QAKTHSTL	MUC16	Q8WXI7	B*08
163	QGLLRPVF	MUC16	Q8WXI7	B*08
164	SIKTKSAEM	MUC16	Q8WXI7	B*08
165	SPRFKTGL	MUC16	Q8WXI7	B*08
166	TPKLRETSI	MUC16	Q8WXI7	B*08
167	TSHERLTTL	MUC16	Q8WXI7	B*08
168	TSHERLTTY	MUC16	Q8WXI7	B*08
169	TSMPRSSAM	MUC16	Q8WXI7	B*08
170	YLLEKSRVI	MYO3B, MYH15, MYH6, MYH7, MYO1D, MYO3A, MYH7B	A7E2Y1, B0I1T2, O94832, P12883, P13533, Q8NEV4, Q8WXR4, Q9Y2K3	B*08
171	FAFRKEAL	OVGP1	Q12889	B*08
172	KLKERNREL	OVGP1	Q12889	B*08
173	AEAQVGDERDY	BCAM	P50895	B*44
174	AEATARLNVF	BCAM	P50895	B*44
175	AEIEPKADG	BCAM	P50895	B*44
176	AEIEPKADGSW	BCAM	P50895	B*44
177	TEVGTMNLF	BCAT1	P54687	B*44
178	NELFRDGVNW	BCL2L1	Q07817	B*44
179	REAGDEFEL	BCL2L1	Q07817	B*44
180	REAGDEFELRY	BCL2L1	Q07817	B*44
181	GEGPKTSW	CRABP2	P29373	B*44
182	KEATEAQSL	CTAGE4, CTAGE10P, CTAGE16P, CTAGE5, CTAGE1	Q96RT6	B*44/B*40
183	YEKGIMQKV	ETV1, ETV4, ETV5	P43268	B*44/B*49

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
184	AELEALTDLW	EYA2	O00167	B*44
185	AERQPGAASL	FAM83H	Q6ZRV2	B*44
186	REGPEEPGL	FAM83H	Q6ZRV2	B*44
187	GEAQTRIAW	FOLR1	P15328	B*44
188	AEFAKKQPWW	FUNDC2	Q9BWH2	B*44
189	KEFLFNMY	HOXA9, HOXA10, HOXB9, HOXC9, HOXC10, HOXD9, HOXD10	P28356	B*44
190	YEVARILNL	HOXD9	P28356	B*44
191	EEDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44
192	YEFKFPNRL	LGALS1	P09382	B*44/B*18/B*40
193	LEAQQEAL	MAGEA1, MRPL40	P43355	B*44
194	KEVDPTSHSY	MAGEA11	P43364	B*44
195	AEDKRHYSV	MFN1	Q8IWA4	B*44
196	REMPGGPVW	MMP12	P39900	B*44
197	AEVLLPRLV	MSLN	Q13421	B*44
198	QEAARAAL	MSLN	Q13421	B*44
199	REIDESLIFY	MSLN	Q13421	B*44
200	AESIPTVSF	MUC16	Q8WXI7	B*44
201	AETILTFHAF	MUC16	Q8WXI7	B*44
202	HESEATASW	MUC16	Q8WXI7	B*44
203	IEHSTQAQDTL	MUC16	Q8WXI7	B*44
204	RETSTSEETSL	MUC16	Q8WXI7	B*44
205	SEITRIEM	MUC16	Q8WXI7	B*44
206	SESVTSRTSY	MUC16	Q8WXI7	B*44
207	TEARATSDSW	MUC16	Q8WXI7	B*44

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
208	TEVSRTEAI	MUC16	Q8WXI7	B*44
209	TEVSRTEL	MUC16	Q8WXI7	B*44
210	VEAADIFQNF	NXNL2	Q5VZ03	B*44
211	EEKVFPSPLW	PNOC	Q13519	B*44
212	MEQKQLQKRF	PNOC	Q13519	B*44
213	KESIPRWYY	SPINT1	O43278	B*44
214	VEQTRAGSLL	TDRD5	Q8NAT2	B*44
215	SEDGLPEGIHL	ZNF217	O75362	B*44

Tabla 3: Péptidos adicionales conformes a la presente invención.

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
216	IMFDDAIERA	ALPP, ALPPL2	P05187	A*02
217	VSSSLTLKV	BCAM	P50895	A*02
218	TIASQRLTPL	CD70	P32970	A*02
219	PLPRPGAVL	CTAG2	O75638	A*02
220	RMTTQLLLL	FOLR1	P15328	A*02/B*13
221	SLLDLYQL	FTHL17	Q9BXU8	A*02/B*35
222	ALMRLIGCPL	GPC2	Q8N158	A*02
223	FAHHGRSL	IRF4	Q15306	A*02
224	SLPRFQVTL	IRF4	Q15306	A*02
225	SVFAHPRKL	MAGEA2B, MAGEA2, MAGEA6, MAGEA12	P43365	A*02
226	QVDPKKRISM	MELK	Q14680	A*02
227	YTFRYPLSL	MMP11	P24347	A*02
228	RLWDWVPLA	MRPL51	Q4U2R6	A*02
229	ISVPAKTSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
230	SAFREGTSL	MUC16	Q8WXI7	A*02
231	SVTESTHHL	MUC16	Q8WXI7	A*02

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
232	TISSLTHEL	MUC16	Q8WXI7	A*02
233	GSDTSSKSL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*14
234	GVATRVDAI	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*14
235	SAIETSAVL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
236	SAIPFSMTL	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
237	SAMGTISIM	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*35
238	PLLVLFTI	MUC16	Q8WXI7	A*02/B*51
239	FAVPTGISM	MUC16	Q8WXI7	A*02/C*03
240	FSTDTSIVL	MUC16	Q8WXI7	A*02/C*03
241	RQPNILVHL	MUC16	Q8WXI7	A*02:05
242	STIPALHEI	MUC16	Q8WXI7	A*02:05
243	YASEGVKQV	SPON1	Q9HCB6	A*02/B*51
244	DTDSSVHVQV	TENM4	Q6N022	A*02
245	LAVEGGQSL	UBXN8	O00124	A*02
246	RYLAVVHAVF	CCR5	P51681	A*24/A*23
247	ARPPWMWVL	KLK5	Q9Y337	A*24/B*27
248	SVIQHLGY	MSLN	Q13421	A*24
249	VYTPTLGTL	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	A*24
250	HFPEKTTHSF	MUC16	Q8WXI7	A*24/C*14
251	KQRQVLIFF	PCDHB2	Q9Y5E7	A*24/B*15
252	LYQPRASEM	PNOC	Q13519	A*24/A*25
253	AYPEIEKF	PTTG2, PTTG1	O95997	A*24/C*04
254	IIQHLTEQF	STAG3	Q9UJ98	A*24/C*03
255	VFVSFSSLF	ZNF560	Q96MR9	A*24/B*27
256	RTEEVLLTFK	GPR64	Q8IZP9	A*03
257	VTADHSHVF	ALPI, ALPL, ALPP, ALPPL2	P05187	A*03
258	GAYAHTVNR	ALPPL2	P10696	A*03
259	KTLELRVAY	BCAM	P50895	A*03/A*32
260	GTNTVILEY	C2orf88	Q9BSF0	A*03
261	HTFGLFYQR	FAM111B	Q6SJ93	A*03

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
262	RSRLNPLVQR	FAM83H	Q6ZRV2	A*03
263	SSSSATISK	HOXD3	P31249	A*03/A*11
264	AIKVIPTVFK	IDO1	P14902	A*03
265	QIHDHVNPK	IDO1	P14902	A*03/A*11
266	ISYSGQFLVK	IGF2BP1	Q9NZI8	A*03
267	VTDLISPRK	LAMA1	P25391	A*03
268	GLLGLSLRY	LRRTM1	Q86UE6	A*03/A*11/A*29
269	RLKGDAWVYK	MELK	Q14680	A*03
270	AVFNPRFYRTY	MMP12	P39900	A*03/A*11
271	RMFADDLHNLNK	MRPL51	Q4U2R6	A*03
272	RQPERTILRPR	MSLN	Q13421	A*03
273	RVNAIPFTY	MSLN	Q13421	A*03/A*26
274	KTFPASTVF	MUC16	Q8WXI7	A*03
275	STTFPTLTK	MUC16	Q8WXI7	A*03
276	VSKTTGMEF	MUC16	Q8WXI7	A*03
277	TTALKTTSR	DNAJC22, MUC16	Q8WXI7	A*03/A*66
278	NLSSITHER	MUC16	Q8WXI7	A*03/A*68
279	SVSSETTKIKR	MUC16	Q8WXI7	A*03/A*68
280	SVSGVKTTF	MUC16	Q8WXI7	A*03/B*15
281	RAKELEATF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	A*03
282	CLTRTGLFLRF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	A*03
283	IVQEPTEEK	PAGE2, PAGE2B	Q7Z2X7	A*03/A*11
284	KSLIKSWKK	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	P23193, Q15560	A*03/A*11
285	GTVNPTVGK	TENM4	Q6N022	A*03/A*11
286	TVAPPQGVVK	ZBTB12	Q9Y330	A*03/A*68
287	RRIHTGEKPYK	ZNF271, KLF8, ZNF816, ZFP28, ZSCAN29, ZNF597, ZNF480,	Q8IW36	A*03/A*11

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
		ZNF714, ZNF836, ZNF600, ZNF320, ZNF100, ZNF721, ZNF841, ZNF678, ZNF860, ZNF429, ZNF888, ZNF761, ZNF701, ZNF83, ZNF695, ZNF471, ZNF22, ZNF28, ZNF137P, ZNF665, ZNF606, ZNF430, ZNF34, ZNF616, ZNF468, ZNF160, ZNF765, ZNF845		
288	SPVTSVHGGTY	LILRB4	Q8NHJ6	A*01/B*35
289	RWEKTDLTY	MMP11	P24347	A*01
290	DMDEEIEAEY	MYO3B	Q8WXR4	A*01/A*25
291	ETIRSVGYY	TENM4	Q6N022	A*01/A*25
292	NVTMKVVSVLY	VTCN1	Q7Z7D3	A*01
293	VPDSGATATAY	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
294	YPLRGSSIF	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
295	YPLRGSSIFGL	ALPP, ALPPL2	P05187	B*07/B*35
296	YPLRGSSI	ALPP, ALPPL2	P05187	B*51/B*07
297	TVREASGLL	BCAM	P50895	B*07
298	YPTEHVQF	BCAM	P50895	B*07/B*35
299	HPGSSALHY	BCAT1	P54687	B*07/B*35
300	IPMAAVKQAL	BCL2L1	Q07817	B*07
301	SPRRSPRISF	CDCA5	Q96FF9	B*07
302	RVEEVRALL	CDKN2A	P42771	B*07
303	LPMWKVTAF	CLDN6	P56747	B*07
304	LPRPGAVL	CTAG2	O75638	B*07
305	TPWAESSTKF	DPEP3	Q9H4B8	B*07/B*35

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
306	APVIFSHSA	DPEP2, DPEP3	Q9H4B8	B*55/B*56/ B*07
307	LPYGPGSE AAAF	ESR1	P03372	B*07/B*35
308	YPEGAAYE F	ESR1	P03372	B*07/B*35
309	FPQSQYPQ Y	EYA2	O00167	B*07/B*35
310	RPNPITIIL	FBN2	P35556	B*07
311	RPLFYVVSL	HTR3A	P46098	B*07
312	LPYFREFS M	HTR3A	P46098	B*07/B*35
313	KVKSDRSV F	HTR3A	P46098	B*15/B*07
314	VPDQPHPEI	IRF4	Q15306	B*07/B*35
315	SPRENFPD TL	KLK8	O60259	B*07
316	EPKTATVL	LAMA1	P25391	B*42/B*07
317	FPFQPGSV	LGALS1	P09382	B*51/B*07
318	FPNRLNLEA	LGALS1	P09382	B*54/B*55/ B*07
319	SPAEPSVY ATL	LILRB4	Q8NHJ6	B*07
320	FPMSPVTS V	LILRB4	Q8NHJ6	B*07/B*51
321	SPMDTFLLI	LILRB4	Q8NHJ6	B*51/B*07
322	SPDPSKHLL	LRRK1	Q38SD2	B*07/B*35
323	RPMPNLRS V	LRRTM1	Q86UE6	B*55/B*07
324	VPYRVVGL	MEX3D, MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020	B*51/B*07
325	GPRNAQRV L	MFN1	Q8IWA4	B*07
326	VPSEIDAAF	MMP11	P24347	B*07/B*35
327	SPLPVTSLI	MUC16	Q8WXI7	B*07
328	EPVTSSLPN F	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
329	FPAMTESG GMIL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
330	FPFVTGSTE M	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
331	FPHPEMTT SM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
332	FPHSEMTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
333	FPHSEMTTVM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
334	FPYSEVTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
335	HPDPVGPGL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
336	HPKTESATPAAY	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
337	HPVETSSAL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
338	HVTKTQATF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
339	LPAGTTGSLVF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
340	LPEISTRTM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
341	LPLDTSTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
342	LPLGTSMTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
343	LPSVSGVKTTF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
344	LPTQTTSSL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
345	LPTSESLVSF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
346	LPWDTSTTLF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
347	MPLTTGSQGM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
348	MPNSAIPFSM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
349	MPSLSEAMTSF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
350	NPSSTTTEF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
351	NVLTSTPAF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
352	SPAETSTNM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
353	SPAMTTPSL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
354	SPLPVTSLL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
355	SPLVTSHIM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
356	SPNEFYFTV	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
357	SPSPVPTTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
358	SPSPVTSTL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
359	SPSTIKLTM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
360	SPSVSSNTY	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
361	SPTHVTQSL	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
362	SPVPVTSLF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
363	TAKTPDATF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
364	TPLATTQRF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
365	TPLATTQRFTY	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
366	TPLTTTGSAEM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
367	TPSVVTEGF	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
368	VPTPVFPTM	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35
369	FPHSEMTTV	MUC16	Q8WXI7	B*07/B*35/B*51
370	PGGTRQSL	MUC16	Q8WXI7	B*14:02/B*07
371	LYVDGFTHW	MUC16	Q8WXI7	B*35/B*55/B*07
372	IPRNPPPTLL	MYO3B	Q8WXR4	B*07
373	RPRALRDLRIL	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*07
374	NPIGDTGVKF	NLRP7	Q8WX94	B*07/B*35
375	AAASPLLLL	NMU	P48645	B*07
376	RPRSPAGQVA	NMU	P48645	B*07/B*55
377	RPRSPAGQVAAA	NMU	P48645	B*07/B*55
378	RPRSPAGQVAA	NMU	P48645	B*07/B*56
379	GPFPLVYVL	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
380	IPTYGRTF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
381	LPEQTPLAF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
382	SPMHDRWTF	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
383	TPTKETVSL	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
384	YPGLRGSPM	OVGP1	Q12889	B*07/B*35
385	SPALHIGSV	PCDHB5, PCDHB18,	Q96TA0, Q9NRJ7,	B*07

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
		PCDHB17, PCDHB15, PCDHB14, PCDHB11, PCDHB10, PCDHB9, PCDHB8, PCDHB6, PCDHB4, PCDHB3, PCDHB2, PCDHB16	Q9UN66, Q9UN67, Q9Y5E1, Q9Y5E3, Q9Y5E4, Q9Y5E5, Q9Y5E6, Q9Y5E7, Q9Y5E8, Q9Y5E9, Q9Y5F2	
386	FPFNPLDF	PTTG1	O95997	B*07/B*35
387	APLKLSRTPA	SPON1	Q9HCB6	B*07/B*55
388	SPAPLKLSRTPA	SPON1	Q9HCB6	B*07/B*55/B*56
389	SPGAQRTFFQL	STAG3, STAG3L3, STAG3L2, STAG3L1	P0CL83, Q9UJ98	B*07
390	NPDLRRNVL	TCEA2	Q15560	B*07
391	APSTPRITTF	TCEA2	Q15560	B*07
392	KPIESTLVA	TMEM158	Q8WZ71	B*07/B*55
393	ASKPHVEI	CRABP1	P29762	B*08
394	MYKMKKPI	MAGEB3	O15480	B*08
395	VLLPRLVSC	MSLN	Q13421	B*08/A*02
396	REASGLLSL	BCAM	P50895	B*44
397	REGDTVQLL	BCAM	P50895	B*44
398	SFEQVVNELF	BCL2L1	Q07817	B*44
399	RELLHLVTL	CAPN13	Q6MZZ7	B*44/B*37
400	GEIEIHLL	CCDC146	Q8IYE0	B*44/B*40
401	EDLKEELLL	CPXCR1	Q8N123	B*44/B*18
402	RELANDELIL	CRABP1	P29762	B*44
403	EEAQWVRKY	FAM111B	Q6SJ93	B*44
404	NEAIMHQY	FAM111B	Q6SJ93	B*44/B*18
405	NEIWTHSY	FOLR1	P15328	B*44/B*18
406	EDGRLVIEF	FRAS1	Q86XX4	B*44/B*18
407	AEHEGVSVL	GXYLT2	A0PJZ3	B*44
408	LEKALQVF	IDO1	P14902	B*44
409	REFVLSKGDAGL	IDO1	P14902	B*44
410	SEDPSKLE	IDO1	P14902	B*44

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
	A			
411	LELPPILVY	IDO1	P14902	B*44/B*18
412	QEILTQVKQ	IGF2BP3	O00425	B*44/B*40
413	IEALSGKIEL	IGF2BP3	O00425	B*44/B*45
414	EDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44
415	REEDAALFKAW	IRF4	Q15306	B*44
416	SEEETRVVF	MELK	Q14680	B*44
417	AEHFSMIRA	MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020, Q5U5Q3, Q6ZN04	B*44/B*50
418	FEDAQGHIW	MMP11	P24347	B*44
419	HEFGHVLGL	MMP11	P24347	B*44/B*40
420	FESHSTVSA	MUC16	Q8WXI7	B*44
421	GEPATTVSL	MUC16	Q8WXI7	B*44
422	SETTFSLIF	MUC16	Q8WXI7	B*44
423	SEVPTGTTA	MUC16	Q8WXI7	B*44
424	TEFPLFSAA	MUC16	Q8WXI7	B*44
425	SEVPLPMAI	MUC16	Q8WXI7	B*44/B*18
426	PEKTTHSF	MUC16	Q8WXI7	B*44/C*04:01
427	HESSSHHDL	NFE2L3	Q9Y4A8	B*44
428	LDLGLNHI	NLRP2	Q9NX02	B*44/B*47
429	REKFIASVI	OVGP1	Q12889	B*44
430	DEKILYPEF	OVGP1	Q12889	B*44/B*18
431	AEQDPDELNKA	POMZP3, ZP3	P21754, Q6PJE2	B*44/B*41
432	EEQYIAQF	PRAME	P78395	B*44/B*18
433	SDSQVRAF	STAG1, STAG3, STAG2	Q8N3U4, Q8WVM7, Q9UJ98	B*44/B*37
434	KEAIREHQM	TCEA1P2, TCEA1, TCEA2	P23193, Q15560	B*44/B*41
435	REEFVSIDHL	TMPRSS3	P57727	B*44
436	REPGDIFSEL	WISP3	O95389	B*44

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
437	TEAVVTNEL	XPR1	Q9UBH6	B*44
438	SEVDSPNVL	ZNF217	O75362	B*44

Tabla 4: Péptidos HLA de clase I conformes a la presente invención.

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
439	EALAKLMSL	ATP7B	P35670	B*51
440	ELFEGLKAF	BCAT1	P54687	A*25
441	HQITEVGTM	BCAT1	P54687	B*15
442	ILSKLTDIQY	BCAT1	P54687	B*15
443	GTFNPVSLW	BCAT1	P54687	B*58
444	KLSQKGYSW	BCL2L1	Q07817	A*32
445	LHITPGTAY	BCL2L1	Q07817	B*13
446	GRIVAFFSF	BCL2L1	Q07817	B*27
447	MQVLVSRI	BCL2L1	Q07817	B*52/B*13
448	LSQKGYSW	BCL2L1	Q07817	B*57
449	RAFSDLTSQL	BCL2L1	Q07817	C*15
450	KQTFPFPTI	C2orf88	Q9BSF0	B*13
451	DYLNEWGSRF	CDH3	P22223	A*23
452	LKVLGVNVM	CRABP2	P29373	C*07
453	DVKLEKPK	DPPA2	Q7Z7J5	A*68
454	AQTDPTTGY	LOXL2, ENTPD4	Q9Y4K0	B*15
455	AAAANAQVY	ESR1	P03372	B*35
456	IPLERPLGEVY	ESR1	P03372	B*35
457	NAAAAANAQVY	ESR1	P03372	B*35
458	TDTLIHLM	ESR1	P03372	B*37
459	KVAGERYVY	ETV1, ETV4, ETV5	P41161, P43268, P50549	A*32/A*31
460	RLSSATANALY	FAM83H	Q6ZRV2	A*26

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
461	AQRMTTQLL	FOLR1	P15328	B*15
462	QRMTTQLLL	FOLR1	P15328	B*27/C*07
463	VNQSLLDLY	FTHL17	Q9BXU8	A*26
464	MSALRPLL	GPC2	Q8N158	C*15
465	DLIESGQLR	IDO1	P14902	A*66
466	DLIESGQLRER	IDO1	P14902	A*66
467	MQMQERDTL	IDO1	P14902	B*15
468	ALAKLLPL	KLK10	O43240	B*35
469	QEQSSVVRA	KLK6	Q92876	B*45
470	QGERLLGAAV	LAG3	P18627	C*03
471	AQRLDPVYF	LAMC2	Q13753	B*15
472	MRLLVAPL	LRRN2	O75325	B*14
473	MLNNNALSAL	LRRN2	O75325	B*35
474	AADGGLRASVTL	LY6E	Q16553	C*05
475	GRDPTSYPSL	MAGEA11	P43364	B*39
476	ISYPPLHEW	MAGEA3, MAGEA12	P43357	B*57
477	RIQQQTNTY	MEX3A	A1L020	B*15
478	VVGPKGATI	MEX3D, MEX3C, MEX3B, MEX3A	A1L020, Q5U5Q3, Q6ZN04, Q86XN8	C*14
479	TEGSHFVEA	MFN1	Q8IWA4	B*45
480	GRADIMIDF	MMP11	P24347	B*27
481	GRWEKTDLTY	MMP11	P24347	B*27
482	GRWEKTDLTYR	MMP11	P24347	B*27
483	VRFPVHAALVW	MMP11	P24347	B*27
484	AWLRSAAA	MMP11	P24347	B*56
485	VRFPVHAAL	MMP11	P24347	C*07
486	DRFFWLKV	MMP12	P39900	B*14

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
487	GMADILVVF	MMP12	P39900	B*15
488	RSFSLGVPR	MRPL51	Q4U2R6	A*31
489	EVSGLSTER	MSLN	Q13421	A*68
490	AEVQKLLGP	MSLN	Q13421	B*50
491	EAYSSTSSW	MUC16	Q8WXI7	A*25
492	EVTPWISLTL	MUC16	Q8WXI7	A*25
493	DTNLEPVTR	MUC16	Q8WXI7	A*68
494	ETTASLVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
495	EVPSGATTEVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
496	EVPTGTTAEVSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
497	EVSRTEVISSR	MUC16	Q8WXI7	A*68
498	EVYPELGTQGR	MUC16	Q8WXI7	A*68
499	SSETTKIKR	MUC16	Q8WXI7	A*68
500	AHVLHSTL	MUC16	Q8WXI7	B*14
501	IQIEPTSSL	MUC16	Q8WXI7	B*14
502	SGDQGITSL	MUC16	Q8WXI7	B*14
503	TVFDKAFTAA	MUC16	Q8WXI7	B*14
504	TVSSVNQGL	MUC16	Q8WXI7	B*14
505	YVPTGAITQA	MUC16	Q8WXI7	B*14
506	HQFITSTNTF	MUC16	Q8WXI7	B*15
507	TSIFSGQSL	MUC16	Q8WXI7	B*15
508	TVAKTTTTF	MUC16	Q8WXI7	B*15
509	GRGPGGVSW	MUC16	Q8WXI7	B*27
510	RRIPTEPTF	MUC16	Q8WXI7	B*27
511	SRIPQDVSW	MUC16	Q8WXI7	B*27
512	SRSPENPSW	MUC16	Q8WXI7	B*27

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
513	SRTEISSSR	MUC16	Q8WXI7	B*27
514	SRTEVASSR	MUC16	Q8WXI7	B*27
515	TRIEMESTF	MUC16	Q8WXI7	B*27
516	TASTPISTF	MUC16	Q8WXI7	B*35
517	TAETILTFHAF	MUC16	Q8WXI7	B*35
518	TSDFPTITV	MUC16	Q8WXI7	B*35
519	VTSLLTPGMV	MUC16	Q8WXI7	B*35
520	THSAMTHGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
521	THSTASQGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
522	THSTISQGF	MUC16	Q8WXI7	B*38
523	APKGIPVKPTSA	MUC16	Q8WXI7	B*55
524	AVSPTVQGL	MUC16	Q8WXI7	C*07
525	QRFPHSEM	MUC16	Q8WXI7	C*07
526	SVPDILST	MUC16	Q8WXI7	C*07
527	QSTPYVNSV	MUC16	Q8WXI7	C*16
528	TRTGLFLRF	NLRP7, NLRP2	Q9NX02	B*27
529	PFSNPRVL	NLRP2	Q9NX02	C*04
530	MLPRAALL	NLRP7	Q8WX94	B*51
531	QGAQLRGAL	NLRP7, NLRP2	Q8WX94	B*52
532	AISFSYKAW	OVGP1	Q12889	A*25
533	GQHLHLETF	PRAME	P78395	B*15
534	CRPGALQIEL	RAD54B	Q9Y620	C*02
535	IKDVRKIK	RNF17	Q9BXT8	B*13
536	VQDQACVAKF	RNF17	Q9BXT8	B*15
537	IRRLKELKDQ	RPL37A, RPL37AP8	A6NKH3, P61513	n/a
538	QLEKALKEI	SAGE1	Q9NXZ1	C*05
539	IPIPSTGSVEM	SPINT1	O43278	B*35/B*42
540	AGIPAVALW	SPINT1	O43278	B*58

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
541	RLSPAPLKL	SPON1	Q9HCB6	B*13
542	QIIDEEETQF	SPON1	Q9HCB6	B*15
543	MRLSPAPLK	SPON1	Q9HCB6	B*27
544	LRNPSIQKL	SPON1	Q9HCB6	C*07
545	RVGPPLLI	TMEM158	Q8WZ71	B*15
546	GRAFFAAAF	TMEM158	Q8WZ71	B*27
547	EVNKPGVYTR	TMPRSS3	P57727	A*68
548	VSEASLVSSI	ZBTB12	Q9Y330	C*05
549	ARSKLQQGL	ZNF217	O75362	B*27
550	RRFKEPWFL	ZNF217, ZNF516, ZNF536	O15090, O75362, Q92618	B*27
551	RLHTGEKPYK	ZNF816, ZNF813, ZNF578, ZNF599, ZNF600, ZNF320, ZNF525, ZNF485, ZNF860, ZNF429, ZNF808, ZNF888, ZNF761, ZNF701, ZNF83, ZNF167, ZFP62, ZNF28, ZSCAN21, ZNF91, ZNF229, ZNF702P, ZNF528, ZNF468, ZNF765, ZNF845	A2RRD8, A6NHJ4, A6NK21, A6NK53, A6NK75, A6NN14, A6NNF4, A6NP11, A8MTY0, A8MUV8, B4DU55, B4DX44, B4DXR9, O14628, O14709, O15090, O43309, O43345, O43361, O75346, O75373, O75437, O75820, O95600, O95780, P0CB33, P0CJ79, P0DKX0, P10073, P17019, P17026, P17035, P17038, P17040, P17097, P35789, P51522, P51815, P52742, Q02386, Q03923, Q03924, Q03936, Q03938, Q05481, Q08AN1, Q09FC8, Q0VGE8, Q14584, Q14586, Q14590, Q14591, Q14593, Q15928,	A*30

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
			Q15929, Q15937, Q16587, Q2M3W8, Q2M3X9, Q2VY69, Q3KP31, Q3MIS6, Q3SXZ3, Q4V348, Q53GI3, Q5HY98, Q5JNZ3, Q5SXM1, Q5VIY5, Q5VV52, Q68DY1, Q6AZW8, Q6P280, Q6P9G9, Q6PDB4, Q6ZMV8, Q6ZMW2, Q6ZN06, Q6ZN08, Q6ZN19, Q6ZN57, Q6ZNA1, Q6ZNG1, Q6ZR52, Q76KX8, Q7L2R6, Q7L945, Q7Z3V5, Q7Z7L9, Q86TJ5, Q86UE3, Q86V71, Q86XN6, Q86XU0, Q86Y25, Q8IW36, Q8IWY8, Q8IYN0, Q8IZ26, Q8N4W9, Q8N782, Q8N7Q3, Q8N823, Q8N859, Q8N8C0, Q8N8J6, Q8N972, Q8N988, Q8N9F8, Q8NB50, Q8NCK3, Q8NDQ6, Q8NEM1, Q8NF99, Q8NHY6, Q8TAQ5, Q8TBZ5, Q8TD23, Q8TF20, Q8TF32, Q8TF39, Q8WV37, Q8WXB4, Q96CX3, Q96IR2, Q96JC4, Q96LX8, Q96MR9, Q96N22, Q96N38, Q96N58, Q96NI8, Q96NL3, Q96PE6, Q96RE9, Q96SE7, Q99676, Q9BX82, Q9H5H4, Q9H7R5, Q9H8G1, Q9H963,	

SEQ ID N.º	Secuencia	Gen	Número de acceso en Uniprot	Alotipo HLA
			Q9HBT7, Q9HCG1, Q9HCL3, Q9NQX6, Q9NV72, Q9P0L1, Q9P255, Q9P2F9, Q9P2J8, Q9UEG4, Q9UII5, Q9UJW7, Q9UL36, Q9Y2Q1, Q9Y473, Q9Y5A6	
773	ALYGKLLKL	VPS13B		A*02
774	VYVDDIYVI	CASC5		A*24

Tabla 5: Péptidos HLA de clase II conformes a la presente invención.

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
552	GVNAMLRKVAVAAASKPHVE		CRABP1
553		VNAMLRKVAVAAASKPHVE	CRABP1
554		GVNAMLRKVAVAAASKPH	CRABP1
555		VNAMLRKVAVAAASKPH	CRABP1
556		NAMLRKVAVAAASKPH	CRABP1
557		AMLRKVAVAAASKPH	CRABP1
558		LRKVAVAAASKPH	CRABP1
559		RKVAVAAASKPH	CRABP1
560	PNFSGNWKIIRSENFEELLK		CRABP2
561		PNFSGNWKIIRSENFEELL	CRABP2
562		GNWKIIRSENFEELLKVL	CRABP2
563		PNFSGNWKIIRSENFEEL	CRABP2
564		GNWKIIRSENFEELLKV	CRABP2
565		NWKIIRSENFEELLKV	CRABP2
566		NWKIIRSENFEELLK	CRABP2
567		NWKIIRSENFEELL	CRABP2
568		WKIIRSENFEELLK	CRABP2
569		WKIIRSENFEELL	CRABP2
570		GNWKIIRSENF	CRABP2
571		PNFSGNWKIIR	CRABP2
572	INFKVGEEFEEQTV		CRABP2
573	RLLSADTKGWVRLQ		DPPA2
574	LPDFYNDWMFIAKHLPDL		IDO1
575	VGDDHLLLLQGEQLRRT		KLK10
576		VGDDHLLLLQGEQLRR	KLK10
577		GDDHLLLLQGEQLRR	KLK10

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
578		DDHLLLLQGEQLRR	KLK10
579	SGGPLVCDETLQGILS		KLK10
580		GGPLVCDETLQGILS	KLK10
581		GGPLVCDETLQGIL	KLK10
582	GSQPWQVSLFNGLSFH		KLK10
583	LTVKLPDGYEFKFPNRLNLEAINY		LGALS1
584		TVKLPDGYEFKFPNRLNLEAINY	LGALS1
585		LTVKLPDGYEFKFPNRLNL	LGALS1
586		TVKLPDGYEFKFPNRLNL	LGALS1
587	DQANLTVKLPDGYEFKFPNRLNL		LGALS1
588	VAPDAKSFVLNLGKDSNNL		LGALS1
589		APDAKSFVLNLGKDSNNL	LGALS1
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG		LGALS1
591		VRGEVAPDAKSFVLNL	LGALS1
592		VRGEVAPDAKSFVLNLG	LGALS1
593		GEVAPDAKSFVLNLG	LGALS1
594		VRGEVAPDAKSFVLN	LGALS1
595		VRGEVAPDAKSFVL	LGALS1
596	MAADGDFKIKCVAFD		LGALS1
597	SPDAESLFREALSNKVDEL		MAGEA4
598		AESLFREALSNKVDEL	MAGEA4
599		AESLFREALSNKVDE	MAGEA4
600		FREALSNKVDE	MAGEA4
601	LSNKVDELAHFLLRK		MAGEA4
602	KDPVAWEAGMLMH		MAGEB1
603	KARDETRGLNVPQ		MAGEB2
604	KLITQDLVKLKYLEYRQ		MAGEB3
605	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRP		MSLN
606		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEER	MSLN
607		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEE	MSLN
608		LTVAEVQKLLGPHVEGLKAE	MSLN
609		LTVAEVQKLLGPHVEGLKA	MSLN
610		LTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
611		LTVAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
612		TVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
613		LTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
614		TVAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
615		VAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
616		TVAEVQKLLGPHVEG	MSLN

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
617		VAEVQKLLGPHVEGL	MSLN
618		VAEVQKLLGPHVEG	MSLN
619		VAEVQKLLGPHVE	MSLN
620		EVQKLLGPHVEG	MSLN
621		LTVAEVQKLLG	MSLN
622	MDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA		MSLN
623		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
624		LRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
625		DALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
626		RGLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
627		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
628		DALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
629		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
630		ALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
631		DALRGLLPVLGQPIIRSIP	MSLN
632		LLPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
633		LRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
634		DALRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
635		ALRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
636		DALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
637		ALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
638		LRGLLPVLGQPIIRS	MSLN
639		ALRGLLPVLGQPII	MSLN
640		ALRGLLPVLGQPI	MSLN
641		RGLLPVLGQPIIR	MSLN
642		GLLPVLGQPIIR	MSLN
643		LRGLLPVLGQPI	MSLN
644		RGLLPVLGQPI	MSLN
645	RGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQ		MSLN
646		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQ	MSLN
647		LPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQ	MSLN
648		GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
649		LLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
650		LPVLGQPIIRSIPQGIVAAW	MSLN
651		LPVLGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN
652		PVLGQPIIRSIPQGIVAAW	MSLN
653		LPVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
654		PVLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
655		LGQPIIRSIPQGIVAA	MSLN

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
656		VLGQPIIRSIPQGIVA	MSLN
657		QPIIRSIPQGIVA	MSLN
658	VSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQG		MSLN
659		VSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	MSLN
660		VSTMDALRGLLPVLGQPIIR	MSLN
661		LRGLLPVLGQPIIRSIPQG	MSLN
662	LRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEG		MSLN
663		RTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
664		AVLPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
665		VLPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
666		LPLTVAEVQKLLGPHVEG	MSLN
667		TDAVLPLTVAEVQ	MSLN
668		AVLPLTVAEVQK	MSLN
669	VLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEE		MSLN
670		VLPLTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
671		LPLTVAEVQKLLGPHVEGLK	MSLN
672	LRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA		MSLN
673	IPFTYEQLDVLKHKLDELYPQ		MSLN
674		IPFTYEQLDVLKHKLDE	MSLN
675		IPFTYEQLDVLKHKLD	MSLN
676	VPPSSIWAVRPQDLDTCDPR		MSLN
677		IWAVRPQDLDTCDPR	MSLN
678		AVRPQDLDTCDPR	MSLN
679	WGVRGSLLSEADVRALGGLA		MSLN
680		GVRGSLLSEADVRALGGLA	MSLN
681		WGVRGSLLSEADVRALGGL	MSLN
682		GVRGSLLSEADVRALGGL	MSLN
683		VRGSLLSEADVRALGGLA	MSLN
684		WGVRGSLLSEADVRALGG	MSLN
685		GVRGSLLSEADVRALGG	MSLN
686		VRGSLLSEADVRALGGL	MSLN
687		WGVRGSLLSEADVRALG	MSLN
688		GVRGSLLSEADVRALG	MSLN
689		WGVRGSLLSEADVRAL	MSLN
690		GSLLSEADVRALGGL	MSLN
691		GVRGSLLSEADVRAL	MSLN
692		RGSLLSEADVRALGG	MSLN
693		WGVRGSLLSEADVRA	MSLN
694		GSLLSEADVRALGG	MSLN

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
695		RGSLLSEADVRALG	MSLN
696		WGVRGSLLSEADVR	MSLN
697		GSLLSEADVRALG	MSLN
698		VRGSLLSEADVRA	MSLN
699		LLSEADVRALGG	MSLN
700		SLLSEADVRALG	MSLN
701		GSLLSEADVRA	MSLN
702		LLSEADVRALG	MSLN
703		LSEADVRALGG	MSLN
704		SEADVRALGG	MSLN
705		EADVRALGG	MSLN
706	LSTERVRELAVALAQKNVK		MSLN
707		LSTERVRELAVALAQKN	MSLN
708		ERVRELAVALAQKNVK	MSLN
709		LSTERVRELAVALAQK	MSLN
710		LSTERVRELAVALAQ	MSLN
711		STERVRELAVALAQK	MSLN
712		TERVRELAVALAQKN	MSLN
713		VRELAVALAQKNVK	MSLN
714	AIPFTYEQLDVLKHKLDE		MSLN
715	GLSTERVRELAVALAQKN		MSLN
716		GLSTERVRELAVALAQ	MSLN
717	IPQGIVAAWRQRSSRDPS		MSLN
718		GIVAAWRQRSSRDPS	MSLN
719		IPQGIVAAWRQRSSR	MSLN
720	ALGGLACDLPGRFVAES		MSLN
721	RELAVALAQKNVKLSTE		MSLN
722	LKALLEVNKGHEMSPQ		MSLN
723	TFMKLRTDAVLPLTVA		MSLN
724		FMKLRTDAVLPLTVA	MSLN
725		FMKLRTDAVLPLT	MSLN
726		FMKLRTDAVLPL	MSLN
727	TLGLGLQGGIPNGYLV		MSLN
728	DLPGRFVAESAEVLL		MSLN
729		DLPGRFVAESAEVL	MSLN
730		LPGRFVAESAEVL	MSLN
731		DLPGRFVAESA	MSLN
732	ERHRPVRDWILRQRQ		MSLN
733	SPRQLLGFPCAEVSG		MSLN

SEQ ID N.º	Secuencia	Secuencias variantes adicionales	Gen
734	SRTLAGETGQEAAPL		MSLN
735	VTSLETLKALLEVNK		MSLN
736	LGLQGGIPNGYLVL		MSLN
737		LQGGIPNGYLVL	MSLN
738		GGIPNGYLVL	MSLN
739	LQGGIPNGYLVLDL		MSLN
740	APERQRLLPAALA		MSLN
741	FVKIQSFLGGAPT		MSLN
742		FVKIQSFLGG	MSLN
743		FVKIQSFLG	MSLN
744	FLKMSPEDIRK		MSLN
745	WELSQLTNSVTELGPYTLDRD		MUC16
746	EITITTQTGYSLATSQVTLP		MUC16
747	ATTPSWVETHSIVIQGFPH		MUC16
748	GIKELGPYTLDRNSLYVNG		MUC16
749		GIKELGPYTLDRNSL	MUC16
750		GPYTLDRNSLYVNG	MUC16
751		GIKELGPYTLDRN	MUC16
752		LGPYTLDRNSLYV	MUC16
753		LGPYTLDRNSLY	MUC16
754		LGPYTLDRNSL	MUC16
755	IELGPYLLDRGSLYVNG		MUC16
756		LGPYLLDRGSLYVNG	MUC16
757		LGPYLLDRGSLYVN	MUC16
758		LGPYLLDRGSLYV	MUC16
759	EELGPYTLDRNSLYVNG		MUC16
760	LKPLFKSTSVGPLYSG		MUC16
761		LKPLFKSTSVGPLYS	MUC16
762		LKPLFKSTSVGPLY	MUC16
763		LKPLFKSTSVGPL	MUC16
764	FDKAFTAATTEVSRTE		MUC16
765	ELGPYTLDRDSLYVN		MUC16
766	GLLKPLFKSTSVGPL		MUC16
767		LLKPLFKSTSVGPL	MUC16
768	SDPYKATSAVVITST		MUC16
769		SDPYKATSAVVITS	MUC16
770	SRKFNTMESVLQGLL		MUC16
771		SRKFNTMESVLQG	MUC16
772	LGFYVLDRDSLFIN		MUC16

La presente invención, además, se refiere en general a los péptidos acordes con la presente invención para el uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas, como, por ejemplo, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y mesotelioma.

Se prefieren especialmente los péptidos –solos o en combinación– conformes con la presente invención seleccionados del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772. Se prefieren más los péptidos – solos o combinados – seleccionados del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 215 (véanse las Tablas 1 y 2), y sus usos en la inmunoterapia del cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y mesotelioma, pero preferentemente del cáncer de ovario.

Así pues, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los péptidos acordes con la presente invención para el tratamiento –preferentemente combinado– de una enfermedad proliferativa seleccionada entre las del grupo formado por cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de

vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y mesotelioma.

La presente invención se refiere, además, a péptidos acordes con la presente invención que tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o –en una forma más larga–, como variante de longitud, a una molécula MHC de clase II.

La presente invención se refiere, además, a péptidos acordes con la presente invención en que cada uno de dichos péptidos consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos conforme a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos conforme a la presente invención, en que dichos péptidos están modificados y/o incluyen enlaces no peptídicos.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos conformes a la presente invención, en que dicho péptido es parte de una proteína de fusión, en particular fusionado con los aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (Ii), o fusionado con (o integrado en la secuencia de) un anticuerpo, como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas.

La presente invención se refiere, además, a un ácido nucleico, que codifica los péptidos acordes con la presente invención. La presente invención se refiere, además, al ácido nucleico acorde con la presente invención que es ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los anteriores.

La presente invención se refiere, además, a un vector de expresión capaz de expresar y/o que expresa un ácido nucleico conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a un péptido acorde con la presente invención, un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión acorde con la presente invención para el uso en el tratamiento de enfermedades y en medicina, en concreto para el tratamiento del cáncer.

La presente invención concierne, además, a anticuerpos específicamente dirigidos contra los péptidos acordes con la presente invención o contra complejos formados por dichos péptidos con el MHC, así como métodos para fabricarlos.

La presente invención concierne, además, a receptores de linfocitos T (TCR), en concreto de TCR solubles (sTCR) y TCR clonados y sintetizados en linfocitos T autólogos o alogénicos, y fragmentos funcionales de los mismos, y a métodos para fabricarlos, así como con linfocitos citolíticos naturales (o células NK) u otro tipo de células que sean portadoras de dichos TCR o reaccionen de forma cruzada con dichos TCR.

Los anticuerpos y los TCR constituyen formas de realización adicionales del uso inmunoterapéutico de los péptidos acordes con la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora que contiene un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión tal y como se ha descrito antes. La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora acorde con la presente invención que es una célula presentadora de antígeno, y preferiblemente es una célula dendrítica.

La presente invención se refiere, además, a un método para producir un péptido acorde con la presente invención, el cual comprende el cultivo de la célula hospedadora acorde con la presente invención y el aislamiento del péptido de dicha célula hospedadora o de su medio de cultivo.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención en que el antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I o II expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de una célula presentadora de antígeno artificial mediante la puesta en contacto de una cantidad suficiente de antígeno con la célula presentadora de antígeno.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención, en que la célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión capaz de expresar dicho péptido que contiene la SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772, preferiblemente la SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 215 o una variante de dichas secuencias de aminoácidos.

La presente invención se refiere, además, a linfocitos T activados, producidos con el método acorde con la presente invención, que reconocen selectivamente una célula que expresa un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T producidos conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, al uso como medicamento o en la fabricación de un medicamento de cualquier péptido como los descritos, del ácido nucleico conforme a la presente invención, del vector de expresión conforme a la presente invención, de la célula conforme a la presente invención, del linfocito T activado, del receptor de linfocitos T o del anticuerpo o de otras moléculas que se unan al péptido o al complejo péptido-MHC acordes con la presente invención. Preferiblemente, dicho medicamento es activo contra el cáncer.

Preferiblemente, dicho medicamento servirá como terapia celular, como vacuna o como proteína basada en un TCR soluble o un anticuerpo.

La presente invención se refiere, además, al uso acorde con la presente invención, en que dichas células cancerosas son de cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y mesotelioma, y preferentemente células de cáncer de ovario.

La presente invención se refiere, además, a biomarcadores basados en los péptidos acordes con la presente invención, aquí denominados «dianas», que pueden ser utilizados para el diagnóstico del cáncer, preferiblemente del cáncer de ovario. El marcador puede ser una sobrepresentación del péptido o péptidos en cuestión, o la sobreexpresión del gen o genes correspondientes. Los marcadores también podrían ser utilizados para predecir la probabilidad de éxito de un tratamiento, preferiblemente una inmunoterapia, y más preferiblemente de una inmunoterapia dirigida contra la misma diana que es identificada con el biomarcador. Por ejemplo, se puede usar un anticuerpo o un TCR soluble para teñir cortes histológicos del tumor con el fin de detectar la presencia de un péptido de interés unido en complejo con un MHC.

Opcionalmente el anticuerpo puede estar dotado de otra función efectora, como es un dominio inmunoestimulante o una toxina.

La presente invención también se refiere al uso de estas nuevas dianas en el contexto del tratamiento del cáncer.

En la siguiente descripción detallada de los productos de expresión subyacentes (polipéptidos) de los péptidos acordes con la invención se dan a conocer los usos diagnósticos y terapéuticos frente a otras enfermedades cancerosas adicionales.

ALPP, también conocido como ALP, PLAP o PALP, codifica una fosfatasa alcalina, una metaloenzima que cataliza la hidrólisis de los monoésteres de ácido fosfórico (RefSeq, 2002). Se ha descrito que ALPP aparece hiperexpresada en diversos tumores humanos y en sus estirpes celulares, en particular en los cánceres de testículo y de ovario (Millan and Fishman, 1995). Se ha identificado a ALPP como un factor pronóstico independiente de la supervivencia en pacientes con osteosarcoma que también aparece correlacionado con la metástasis pulmonar. Asimismo, se ha descrito a la ALPP como un marcador inmunohistoquímico de las neoplasias de la musculatura lisa gastrointestinal, precursores de tumores de células germinales, como el carcinoma *in situ* y el gonadoblastoma, y como un biomarcador prometedor para el cáncer de ovario (Ravenni et al., 2014; Wong et al., 2014b; Faure et al., 2016; Han et al., 2012).

ALPPL2, también conocido como GCAP, codifica una enzima glucosilada ligada a membrana, localizada en el testículo, el timo y ciertos tumores de células germinales, que está estrechamente relacionado tanto con formas placentarias como intestinales de fosfatasa alcalina (RefSeq, 2002). Se ha mostrado que ALPPL2 se expresa ectópicamente en el seminoma así como en numerosas estirpes celulares de cáncer de páncreas tanto a nivel transcripcional (del ARNm) como traduccional (proteínas) y que está implicada en el crecimiento y la invasión de las células cancerosas. Además, ALPPL2 ha sido descrita como un posible marcador diagnóstico del adenocarcinoma ductal pancreático (Hofmann and Millan, 1993; Dua et al., 2013; Fishman, 1995). Se ha descrito que la RT-PCR específica para ALPPL2 sería adecuada como método de detección sensible de células residuales del tumor de células germinales en la sangre periférica y en las células progenitoras recolectadas (Hildebrandt et al., 1998).

BCAM codifica la molécula de adhesión celular basal (grupo sanguíneo Luterano), miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas y un receptor para la proteína de la

matriz extracelular laminina (RefSeq, 2002). BCAM es un receptor específico de la laminina alfa-5 (LAMA5), una subunidad de la laminina-511 (LM-511) que es uno de los principales componentes de las membranas basales en diversos tejidos; el sistema BCAM/LAMA5 desempeña un cometido funcional en la diseminación metastásica del cáncer colorrectal mutante en KRAS, así como en la migración del carcinoma hepatocelular (Kikkawa et al., 2013; Kikkawa et al., 2014; Bartolini et al., 2016). Los niveles séricos de BCAM se han hallado sustancialmente elevados en las pacientes con cáncer de mama y su sobreexpresión ha resultado estar asociada con tumores cutáneos, de ovario y de páncreas así como con el carcinoma endometrial endometrioide, el carcinoma endometrioide de ovario y el carcinoma epidermoide cutáneo (Kikkawa et al., 2008; Planaguma et al., 2011; Latini et al., 2013; Kim et al., 2015a; Li et al., 2017). Capaz de formar una proteína de fusión con AKT2, BCAM ha sido identificada como activadora de la cinasa AKT2 en el cáncer de ovario seroso de alto grado (Kannan et al., 2015).

CBX2 codifica a cromobox 2, que es un componente del complejo multiproteico polycomb, necesario para mantener reprimida la transcripción de numerosos genes a lo largo del desarrollo a través de la remodelación de la cromatina y la modificación de las histonas (RefSeq, 2002). CBX2 está implicada en la proliferación celular y la metástasis (Clermont et al., 2016). CBX2 está regulada por SMARCE1, lo que conduce a la supresión de la transcripción del EGFR. CBX2 está implicada en la regulación de tres genes oncosupresores codificados en el locus INK4A/ARF (Papadakis et al., 2015; Agherbi et al., 2009; Miyazaki et al., 2008). CBX2 aparece sobreexpresada en el cáncer, como el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón, el cáncer de próstata neuroendocrino y resistente a la castración metastásico y el carcinoma endometrioide del tipo basal-like (Parris et al., 2010; Clermont et al., 2016; Clermont et al., 2014; Clermont et al., 2015; Jiang et al., 2015; Xu et al., 2016). CBX2 está asociada con una supervivencia menor del paciente y con la progresión metastásica. CBX2 está vinculada con la infiltración inflamatoria peritumoral, la diseminación metastásica hacia los ganglios linfáticos cervicales y el tamaño tumoral (Parris et al., 2014; Clermont et

al., 2014; Xu et al., 2016). La sobreexpresión de CBX2 da como resultado la diferenciación y el agotamiento de los hemocitoblastos (Klauke et al., 2013).

CCNA1 codifica a la ciclina A1, que pertenece a la familia altamente conservada de las ciclinas implicadas en la regulación de las CDK cinasas (RefSeq, 2002). Se han detectado niveles elevados de CCNA1 en el cáncer epitelial de ovario, en estirpes celulares de la leucemia linfoblástica, así como en pacientes con leucemia linfoblástica aguda infantil. Otros han observado la sobreexpresión del ARNm y de la proteína de CCNA1 en el cáncer de próstata así como en tejidos tumorales de pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (Holm et al., 2006; Wegiel et al., 2008; Marlow et al., 2012; Arsenic et al., 2015). Estudios recientes han demostrado que el silenciamiento de CCNA1 en células leucémicas ML1 que expresan con profusión la ciclina A1 enlenteció la entrada en la fase S, disminuyó la proliferación e inhibió la formación de colonias (Ji et al., 2005).

CD70 codifica la molécula CD70, que es una citocina perteneciente a la familia de los ligandos del factor de necrosis tumoral (TNF). Estimula la proliferación de los linfocitos T coestimulados, potencia la generación de los linfocitos T citolíticos y contribuye a la activación de los linfocitos T. También se ha descrito que esta citocina interviene en la regulación de la activación de los linfocitos B, en la función citotóxica de las células citocidas naturales (o NK) y en la síntesis de las inmunoglobulinas (RefSeq, 2002). Actuar sobre el CD70 podría servir para actuar específicamente y destruir células cancerosas. Podría ser una diana potencial en el cáncer oral (Bundela et al., 2014; Jacobs et al., 2015b; Wang et al., 2016a). CD70 se expresa en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Se expresa ectópicamente en linfomas, carcinomas de células renales y glioblastomas. Los niveles de expresión de CD70 descienden durante la progresión del melanoma. CD70 se expresa con profusión en los linfocitos T CD4+ CD25+ de pacientes con linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto de tipo agudo (Jacobs et al., 2015b; Curran et al., 2015; De et al., 2016; Jacobs et al., 2015a; Masamoto et al., 2016; Pich et al., 2016b; Ruf et al., 2015a). CD70 está implicado en la respuesta inmunitaria, así como en el desarrollo del cáncer y en su progresión (Petrau

et al., 2014; Pich et al., 2016a). La regulación al alza de CD70 en el carcinoma de células renales claras está vinculada con una supervivencia peor (Ruf et al., 2015b). El cisplatino media la citotoxicidad a través de APC que expresan niveles relativamente altos de CD70 (Beyranvand et al., 2016). La expresión de CD70 prácticamente no resulta afectada por las radiaciones ionizantes. Está asociado con la radiosensibilidad en el cáncer de pulmón. La radiación de haz externo monodosis regula al alza al CD70 en las células PC3 (Bernstein et al., 2014; Kumari and Garnett-Benson, 2016; Pu et al., 2014).

CDH3 (también denominado cadherina-P) codifica la cadherina 3, que es una cadherina clásica de la superfamilia de las cadherinas. Esta proteína de adhesión intercelular dependiente del calcio está compuesta por cinco repeticiones extracelulares de cadherina, una región transmembrana y una cola citoplasmática que está altamente conservada. Este gen está localizado en un complejo génico (*cluster*) situado en una región del brazo largo del cromosoma 16 que está implicada en episodios de pérdida de la heterocigosidad en el cáncer de mama y en el de próstata. Además, en los adenocarcinomas de cuello uterino se observa la expresión aberrante de esta proteína (RefSeq, 2002). CDH3 está implicada en la señalización oncógena y activa integrinas, receptores tirosina cinasa, GTPasas pequeñas, factores de transcripción de la transición epitelio-mesenquimática (EMT) y otros miembros de la familia de las cadherinas. La señalización de CDH3 estimula la invasión y la metástasis (Albergaria et al., 2011; Paredes et al., 2012; Bryan, 2015; Vieira and Paredes, 2015). La activación oncógena de CDH3 está implicada en la carcinogenia gástrica (Resende et al., 2011). La sobreexpresión de CDH3 promueve el cáncer de mama, el cáncer vesical, el cáncer de ovario, el cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer de piel, cáncer gástrico, cáncer de páncreas y el cáncer de colon (Albergaria et al., 2011; Paredes et al., 2007; Bryan and Tselepis, 2010; Reyes et al., 2013; Vieira and Paredes, 2015). CDH3 es un marcador del epitelio basal que se expresa en el cáncer de mama de tipo basal-like. Los carcinomas BRCA1 se caracterizan por la expresión de marcadores basales como CDH3 y presentan un fenotipo HER3 negativo y ER negativo, altamente proliferativo y de alto grado (Honrado et al., 2006; Palacios et al., 2008; Rastelli et al., 2010; Dewar et al., 2011). CDH3 es un oncosupresor en el melanoma y en el carcinoma epidermoide

oral (Haass et al., 2005; Vieira and Paredes, 2015). CDH3 podría servir como marcador de la EMT. Durante la formación y la progresión del tumor se produce un desplazamiento de la cadherina E por la cadherina N y la expresión de CDH3 (Piura et al., 2005; Bonitsis et al., 2006; Bryan and Tselepis, 2010; Ribeiro and Paredes, 2014). La interacción competitiva entre CDH3 y la beta-catenina causa interacciones intercelulares anómalas y metástasis en el cáncer gástrico (Moskvina and Mal'kov, 2010). CDH3 podría ser un marcador precoz de la formación del tumor en el cáncer de colon (Alrawi et al., 2006). La desregulación de CDH3 es un marcador de pronóstico desfavorable y de malignidad elevada (Knudsen and Wheelock, 2005).

CDKN2A (también conocido como p16 y p16INK4a) codifica el inhibidor 2A de cinasas dependientes de ciclinas que genera diversas variantes de transcripción que difieren en sus primeros exones. Se han descrito al menos tres variantes de ayuste alternativo que codifican proteínas distintas, dos de ellas isoformas estructuralmente relacionadas que actúan como inhibidores de la cinasa CDK4. Los transcritos restantes incluyen un primer exón alternativo localizado 20 Kb por delante (en dirección 5´) del resto del gen; este transcrito contiene un marco de lectura abierto alternativo (ARF) que especifica una proteína sin relación estructural con los productos de las demás variantes. Este producto ARF actúa como estabilizante de la proteína oncosupresora p53 puesto que puede interaccionar y secuestrar a la ubiquitina-ligasa E3 MDM2, una proteína responsable de la degradación de p53 (RefSeq, 2002). CDKN2A aparece mutado en el adenocarcinoma ductal de páncreas, el melanoma maligno cutáneo, el carcinoma epidermoide vulvar y el colangiocarcinoma. Las mutaciones pueden ser heredadas y agravar el riesgo de sufrir cáncer de páncreas. CDKN2A aparece delecionado en el mesotelioma pleural maligno. CDKN2A está regulado a la baja en el cáncer de vejiga (Clancy et al., 2016; Fabbri et al., 2017; Gan et al., 2016; Kleeff et al., 2016; Nabeshima et al., 2016; Pacholczyk et al., 2016; Petersen, 2016; Sohal et al., 2016; Tatarian and Winter, 2016). CDKN2A aparece implicado en la proliferación de las células cancerosas, la oncogenia, la metástasis, la señalización de Wnt, la senescencia, la apoptosis y el mecanismo de reparación del ADN (Gupta et al., 2016; Ko et al., 2016; Low et al., 2016; Sedgwick and D'Souza-Schorey, 2016; Zhao et al., 2016). CDKN2A es un gen oncosupresor que aparece regulado a la baja a raíz de la sobreexpresión de la

proteína oncógena UHRF1. CDKN2A interacciona con p53 para suprimir el cáncer de mama (Alhosin et al., 2016; Fry et al., 2017). La hipermetilación del promotor de CDKN2A está asociada con el incremento del riesgo de lesión intraepitelial epidermoide de bajo grado, de lesión intraepitelial epidermoide de alto grado, así como con el cáncer de cuello uterino y con el hábito tabáquico. CDKN2A aparece desregulado por mecanismos epigenéticos durante el desarrollo del carcinoma hepatocelular y el carcinoma epidermoide de esófago (Han et al., 2017; Khan et al., 2017; Ma et al., 2016a). CDKN2A podría servir para el diagnóstico del cáncer de cuello uterino y del carcinoma epidermoide orofaríngeo (Mahajan, 2016; Savone et al., 2016; Tjalma, 2017). La expresión de CDKN2A está causada por la infección por HPV, un virus de conocido potencial oncógeno (Hoff et al., 2017; Lorincz, 2016).

CDKN2B (también denominado p15) codifica el inhibidor 2B de cinasas dependientes de ciclinas que radica junto al gen oncosupresor CDKN2A en una región que aparece mutada o delecionada con frecuencia en una amplia variedad de tumores. Este gen codifica un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, que forma un complejo con CDK4 o CDK6, e impide la activación de las cinasas CDK, por lo que la proteína codificada actúa como regulador del crecimiento celular que controla la progresión de G1 en el ciclo celular. Se ha descubierto que la expresión de este gen es drásticamente estimulada por el TGF-beta, lo cual sugiere su papel en la inhibición del crecimiento inducida por el TGF-beta (RefSeq, 2002). CDKN2B interviene en la regulación de la progresión del ciclo celular y en la inhibición de la proliferación celular (Hu and Zuckerman, 2014; Roy and Banerjee, 2015). La deleción de CDKN2B está asociada con el cáncer de vejiga vinculado con la esquistosomiasis. Hay mutaciones en CDKN2B que podrían estar implicadas en la predisposición heredada a los tumores gliales. CDKN2B aparece alterado en meningiomas y mutado en el carcinoma urotelial sin invasión muscular (Mawrin and Perry, 2010; Melin, 2011; Pollard et al., 2010; Alentorn et al., 2013; Idbaih, 2011; Koonrungsesomboon et al., 2015). CDKN2B aparece hipermetilado en la leucemia mieloide aguda y en adenomas hipofisarios. CDKN2B aparece regulado de forma aberrante en el melanoma maligno cutáneo (Bailey et al., 2010; Jiang et al., 2014; Popov and Gil, 2010; van den Hurk et al., 2012; Wolff and Bies, 2013; Zhou et al., 2014). CDKN2B interactúa con el oncosupresor RB y

es regulado por Miz-1 y TGF-beta (Zhou et al., 2014; Geyer, 2010; Moroy et al., 2011). CDKN2B es un gen oncosupresor que resulta afectado por ARN no codificantes largos. El propio CDKN2B en asociación con AS1 forma parte de una ARN no codificante largo (ANRIL) que podría estar implicado en el desarrollo del cáncer (Popov and Gil, 2010; Aguilo et al., 2016; Shi et al., 2013; Wanli and Ai, 2015).

CLDN6, también llamado claudina 6, codifica un miembro de la familia de las claudinas que es un componente de los cordones de las zonas oclusivas y una proteína de membrana integral (RefSeq, 2002). Se ha demostrado que la expresión de CLDN6 está vinculada con la metástasis ganglionar y el estadio TNM en el cáncer de pulmón amicrocítico (Wang et al., 2015b). Asimismo, se ha visto que la expresión reducida de CLDN6 está asociada con índices de supervivencia sustancialmente menores en los pacientes con cáncer de pulmón amicrocítico (Wang et al., 2015b). Por tanto, la expresión reducida de CLDN6 constituye un biomarcador pronóstico independiente que indica un pronóstico peor en los pacientes con cáncer de pulmón amicrocítico (Wang et al., 2015b). Se ha demostrado que CLDN6 aparece regulado a la baja en el carcinoma de cuello uterino y en el cáncer gástrico (Zhang et al., 2015e; Lin et al., 2013b). Se ha visto que CLDN6 aparece regulado al alza en el cáncer de mama relacionado con BRCA1 y en el carcinoma seroso papilar de ovario (Wang et al., 2013; Heerma van Voss et al., 2014). Se ha descrito a CLDN6 como un oncosupresor del cáncer de mama (Zhang et al., 2015e). El aumento de la expresión de CLDN6 en las estirpes celulares de carcinoma de cuello uterino HeLa y C33A suprime la proliferación celular, la formación de colonias *in vitro* y el crecimiento tumoral *in vivo*, lo cual sugiere que CLDN6 podría actuar como oncosupresor en las células de carcinoma de cuello uterino (Zhang et al., 2015e). CLDN6 podría desempeñar un papel positivo en la invasión y la metástasis del cáncer de ovario (Wang et al., 2013). Se ha constatado que CLDN6 se expresa sistemáticamente en tumores de células germinales, por lo que constituye un nuevo marcador diagnóstico para los tumores de células germinales primitivas (Ushiku et al., 2012). Se ha observado que la expresión de CLDN6 es positiva en la mayor parte de los tumores de un conjunto estudiado de tumores rabdoides/teratoides atípicos del sistema nervioso central, por lo que la fuerte positividad para CLDN6 podría ser un factor pronóstico independiente del desenlace de la enfermedad (Dufour et al., 2012).

CT45A1, también denominado CT45, codifica la proteína A1 del miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y está radicado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). Los genes CT45 son potenciales biomarcadores pronósticos y agentes terapéuticos del cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d). La proteína CT45A1 que normalmente solo se expresa en células germinales testiculares también aparece expresada en el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer de ovario (Chen et al., 2009). Se ha observado que CT45A1 está asociada con un pronóstico negativo y con desenlaces desfavorables en el mieloma múltiple (Andrade et al., 2009). Se ha descrito a CT45A1 como un gen que regula al alza la transición epitelio-mesenquimática (EMT) y a genes metastásicos, promoviendo así la EMT y la diseminación del tumor. Asimismo, CT45A1 ha sido descrito como involucrado en el inicio o en el mantenimiento de las células cancerosas similares a células madre (*stem-like*), que promueven la oncogenia y la progresión maligna (Yang et al., 2015b). En un modelo de cáncer de mama se ha observado que la sobreexpresión de CT45A1 acaba provocando la regulación al alza de varios genes oncógenos y metastásicos, activa de forma constitutiva las vías de señalización de ERK y CREB y potencia la oncogenia, la invasión y la metástasis. Se ha observado que el silenciamiento de CT45A1 reduce la migración y la invasión de las células cancerosas. Así pues, CT45A1 podría actuar como un nuevo protooncogén y podría ser una diana para el descubrimiento de fármacos antitumorales y el tratamiento antitumoral (Shang et al., 2014).

CT45A2 codifica uno de los integrantes de un complejo de genes similares que forman parte de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y que está localizado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). CT45A2 ha resultado ser una nueva pareja de fusión del gen MLL por empalme en un paciente pediátrico con leucemia aguda bifenotípica *de novo* y, por tanto, podría tener un papel relevante en la leucemiogenia (Cerveira et al., 2010). El miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo se expresa con frecuencia tanto en estirpes de células tumorales como en muestras de tejido de cáncer de pulmón (Chen et al., 2005). Se ha observado que los genes CT45 podrían ser biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d).

CT45A3 codifica la proteína A3 del miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y está radicado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). El miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo se expresa con frecuencia tanto en estirpes de células tumorales como en muestras de tejido de cáncer de pulmón (Chen et al., 2005). Se ha observado que los genes CT45 podrían ser biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d).

CT45A4 codifica la proteína A4 del miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y está localizado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). Se ha observado que el miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo se expresa con frecuencia tanto en estirpes de células tumorales como en muestras de tejido de cáncer de pulmón (Chen et al., 2005). Se ha observado que los genes CT45 podrían ser biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d).

CT45A5 codifica el miembro A5 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y está localizado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). El miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo se expresa con frecuencia tanto en estirpes de células tumorales como en muestras de tejido de cáncer de pulmón (Chen et al., 2005). Se ha observado que los genes CT45 podrían ser biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d).

CT45A6 codifica la proteína A6 del miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo y está radicado en el cromosoma Xq26.3 (RefSeq, 2002). El miembro 45 de la familia de los antígenos de cáncer/testículo se expresa con frecuencia tanto en estirpes de células tumorales como en muestras de tejido de cáncer de pulmón (Chen et al., 2005). Se ha observado que los genes CT45 podrían ser biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas en el cáncer epitelial de ovario (Zhang et al., 2015d).

CTAG2 codifica el antígeno de cáncer/testículo 2, que es un antígeno tumoral autoinmunogénico que pertenece a la familia ESO/LAGE de los antígenos de cáncer-testículo. Esta proteína se expresa en un amplio abanico de tumores malignos como el melanoma, cáncer de mama, cáncer vesical y cáncer de próstata. Esta proteína se

expresa asimismo en el tejido testicular normal (RefSeq, 2002). CTAG2 está implicada en la migración y la invasividad de las células cancerosas (Maine et al., 2016). La expresión de CTAG2 es regulada al alza por LSAMP, lo que da como resultado el descenso de la proliferación celular (Baroy et al., 2014). CTAG2 aparece expresada en el liposarcoma, cáncer de pulmón, cáncer urotelial y cáncer colorrectal. CTAG2 se sobreexpresa en varias entidades como el carcinoma epidermoide de esófago (Kim et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Hemminger et al., 2014; Forghanifard et al., 2011; McCormack et al., 2013; Shantha Kumara et al., 2012). Como tratamiento contra el mieloma múltiple se podrían usar linfocitos T modificados para reconocer específicamente a CTAG2. En el diagnóstico del cáncer se podrían usar autoanticuerpos dirigidos contra CTAG2. CTAG2 podría ser una diana en inmunoterapia. La expresión de CTAG2 está asociada con una supervivencia sin progresión más breve (van et al., 2011; Dyrskjot et al., 2012; Hudolin et al., 2013; Pollack et al., 2012; Rapoport et al., 2015; Wang et al., 2015a).

CYP2W1 codifica un miembro de la superfamilia de las enzimas del citocromo P450 integrada por monooxigenasas que catalizan numerosas reacciones involucradas en el metabolismo de los fármacos y en la síntesis del colesterol, los esteroides y otros lípidos (RefSeq, 2002). CYP2W1 aparece sobreexpresado en diversos tipos de cáncer humanos como el hepatocelular, el colorrectal y el gástrico. La sobreexpresión de CYP2W1 está asociada con la progresión tumoral y con una supervivencia breve (Aung et al., 2006; Gomez et al., 2010; Zhang et al., 2014a). Debido a su expresión específica de tumor, CYP2W1 constituye una interesante diana farmacológica o un activador enzimático de profármacos para el tratamiento del cáncer (Karlgren and Ingelman-Sundberg, 2007; Nishida et al., 2010).

DPPA2 codifica la proteína 2 asociada a la pluripotencia del desarrollo y está radicado en el cromosoma 3q13.13 (RefSeq, 2002). DPPA2 aparece sobreexpresado en el cáncer gástrico, el cáncer de pulmón amicrocítico, el cáncer epitelial de ovario y el cáncer colorrectal. DPPA2 es un oncogén que aparece regulado al alza en varias entidades. DPPA2 aparece reprimido recíprocamente en el teratoma (Tung et al., 2013; Ghodsi et al., 2015; John et al., 2008; Raeisossadati et al., 2014; Shabestarian et al.,

2015; Tchabo et al., 2009; Western et al., 2011). La expresión de DPPA2 aparece correlacionada con la profundidad de la invasión, el estadio, la metástasis ganglionar y la malignidad del tumor (Ghodsi et al., 2015; Raeisossadati et al., 2014; Shabestarian et al., 2015). DPPA2 interviene en la patogenia del cáncer de pulmón amicrocítico (Watabe, 2012). DPPA2 aparece metilado diferencialmente en el cáncer de tiroides (Rodriguez-Rodero et al., 2013).

ENTPD4 (UDPasa) codifica la ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 4, miembro de la familia de proteínas de las apirasas que podría desempeñar un cometido en el rescate de los nucleótidos en los lisosomas (RefSeq, 2002). La actividad de la UDPasa aparece aumentada en pacientes con cáncer de ovario o cáncer testicular y disminuye con la quimioterapia (Papadopoulou-Boutis et al., 1985).

ESR1 codifica un receptor estrogénico, un factor de transcripción activado por ligando que es importante para la unión a hormonas, la unión al ADN y la activación de la transcripción, que es esencial para el desarrollo sexual y la función reproductora (RefSeq, 2002). Existen mutaciones y polimorfismos mononucleotídicos de ESR1 que están asociados con el riesgo de contraer distintos tipos de cáncer como son los de hígado, próstata, vesícula biliar o mama. La regulación al alza de la expresión de ESR1 está vinculada con la proliferación celular y con el crecimiento tumoral, pero la supervivencia total de los pacientes con tumores positivos para ESR1 es mejor gracias al tratamiento eficaz con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (Sun et al., 2015; Hayashi et al., 2003; Bogush et al., 2009; Miyoshi et al., 2010; Xu et al., 2011; Yakimchuk et al., 2013; Fuqua et al., 2014). La señalización de ESR1 interfiere con diferentes vías responsables de la transformación, el crecimiento y la supervivencia de las células como son las vías de EGFR/IGFR, PI3K/Akt/mTOR, p53, HER2, NF-kappaB y TGF-beta (Frasor et al., 2015; Band and Laiho, 2011; Berger et al., 2013; Skandalis et al., 2014; Mehta and Tripathy, 2014; Ciruelos Gil, 2014).

ETV1 codifica a ETS variante 1, miembro de la familia de factores de transcripción ETS (E veintiséis). Las proteínas ETS regulan muchos genes diana que modulan procesos biológicos como son el crecimiento celular, la angiogenia, la migración, la proliferación

y la diferenciación (RefSeq, 2002). ETV1 está implicado en la transición epitelio-mesenquimática, la respuesta a los daños del ADN, la señalización a través de receptores androgénicos (AR) y de PTEN, la invasión de las células cancerosas y la metástasis. ETV1 interacciona con JMJD2A para promover la formación del carcinoma prostático y aumentar la expresión de YAP1 que afecta a la vía de señalización Hippo (Mesquita et al., 2015; Baty et al., 2015; Heeg et al., 2016; Higgins et al., 2015; Kim et al., 2016; Lunardi et al., 2015). La expresión de ETV1 aparece reducida en el cáncer de próstata. ETV1 se sobreexpresa en el cáncer de páncreas, los tumores estromales gastrointestinales, tumores oligodendrogliales y el carcinoma de células renales. ETV1 podría actuar como un oncogén en el cáncer de pulmón amicrocítico. El aumento de los niveles del ARNm de ETV1 en las microvesículas de estirpes celulares de cáncer de próstata aparece correlacionado con la progresión de dicho cáncer (Lazaro-Ibanez et al., 2017). ETV1 es un oncogén que interacciona con la proteína del punto de rotura del sarcoma de Ewing EWS. ETV1 interacciona con Sparc y Has2 que median en la metástasis de las células cancerosas y en la expansión del estroma desmoplásico (Heeg et al., 2016; Kedage et al., 2016). Los productos de fusión génica de ETV1 así como el estado de metilación del promotor de ETV1 son útiles desde el punto de vista diagnóstico (Angulo et al., 2016; 2015; Kumar-Sinha et al., 2015; Linn et al., 2015).

ETV4 (también denominado E1AF o PEA3) codifica un miembro de la familia de factores de transcripción del oncogén Ets y participa en la regulación de la expresión de genes implicados en la metástasis y en la inducción de genes asociados con la diferenciación en embriocitoblastos (Akagi et al., 2015; Coutte et al., 1999; Ishida et al., 2006). ETV4 aparece sobreexpresado en distintas entidades tumorales como el cáncer de mama, pulmón, colorrectal y gástrico y está asociado con la migración, invasión y metástasis y con un pronóstico desfavorable (Benz et al., 1997; Horiuchi et al., 2003; Yamamoto et al., 2004; Keld et al., 2011; Hiroumi et al., 2001). ETV4 aparece regulado al alza por distintas vías como las de ERK/MAPK, HER2, PI3K y Ras tras la inducción de varias dianas como las MMP y la IL-8 (Maruta et al., 2009; Keld et al., 2010; Chen et al., 2011b; Aytes et al., 2013).

ETV5 codifica la proteína ETS variante 5 y está localizado en el cromosoma 3q28 (RefSeq, 2002). Se ha descrito que vías que engloban a ETV5 están íntimamente relacionadas con el proceso de transición del epitelio al mesénquima en el cáncer endometrial (Colas et al., 2012). Se ha observado que ETV5 interacciona con varias vías de señalización como son la de la progresión del ciclo celular y la del TGF-beta en la estirpe celular de cáncer ovárico OV90, y que la expresión de ETV5 está asociada con la expresión del factor de transcripción oncógeno FOXM1 en el cáncer de ovario (Llaurado et al., 2012b). Asimismo, se ha constatado que ETV5 aparece regulado al alza en el cáncer de ovario. En el modelo de esferoides, la inhibición y la regulación al alza de ETV5 afectó a la proliferación, la migración y la adhesión de las células a componentes de la matriz extracelular, así como a la adhesión entre células y la supervivencia celular. Por consiguiente, ETV5 puede desempeñar un papel en la progresión tumoral, la diseminación celular y la metástasis en el cáncer ovárico (Llaurado et al., 2012a). En tumores prostáticos se ha descrito la reordenación cromosómica de ETV5 entre otros miembros de la subfamilia oncogénica de PEA3, fenómeno que se considera uno de los principales impulsores de la génesis del cáncer de próstata. Asimismo, ETV5 también ha sido descrita como una oncoproteína que está implicada en los melanomas, el cáncer de mama y otros tipos de cáncer (Oh et al., 2012). Se ha sugerido que ETV5 tendría un papel significativo en la regulación de la expresión de la metaloproteinasa de la matriz 2 y, por tanto, en la resorción en el condrosarcoma humano, por lo que podría ser un efector anterógrado susceptible de servir como diana en la cascada metastásica de ese tipo de cáncer (Power et al., 2013).

EYA2 codifica el coactivador transcripcional EYA y fosfatasa 2, un miembro de la familia de las proteínas de la anoftalmia (EYA) implicadas en el desarrollo ocular (RefSeq, 2002). Se ha observado la sobreexpresión de EYA2 en varios tipos de tumores como son el tumor epitelial de ovario, el cáncer de próstata, cáncer de mama, tumores de las vías urinarias, glioblastoma, adenocarcinoma pulmonar, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon y tumores hematopoyéticos (Bierkens et al., 2013; Zhang et al., 2005; Guo et al., 2009; Patrick et al., 2013; Kohrt et al., 2014). Los estudios han revelado que EYA2 influye en la transcripción de miembros de la vía del

TGF-beta así como en la fosforilación de TGFBR2, lo que implica su papel doble en el páncreas (Vincent et al., 2014).

FAM111B codifica el miembro B de la familia con similitud de secuencia 111, una proteína con un dominio peptidasa de cisteína/serina similar a tripsina en el extremo C-terminal que, en caso de mutación, provoca pigmentación moteada, telangiectasia, atrofia epidérmica, contracturas tendinosas y fibrosis pulmonar progresiva (RefSeq, 2002). FAM111B ha sido hallado regulado a la baja durante la inhibición del desarrollo del cáncer de páncreas propiciada por la metformina y el ácido acetilsalicílico (Yue et al., 2015).

FAM83H codifica el miembro H de la familia con similitud de secuencia 83 que desempeña un papel importante en el desarrollo estructural y en la calcificación del esmalte dental. Los defectos en este gen causan la amelogénesis imperfecta de tipo 3 (AI3) (RefSeq, 2002).El ARN no codificante largo FAM83H-AS1 interviene en la proliferación, migración e invasión celulares y regula la señalización de MET/EGFR (Zhang et al., 2017). El ARN no codificante largo FAM83H-AS1 aparece sobreexpresado en el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal. FAM83H es un oncogén que aparece sobreexpresado en varias entidades como son el cáncer de mama y el cáncer colorrectal (Zhang et al., 2017; Kuga et al., 2013; Snijders et al., 2017; Yang et al., 2016c; Yang et al., 2016b). La expresión elevada del ARN no codificante largo FAM83H-AS1 está asociada con una supervivencia total más breve. FAM83H-AS1 está vinculado con un pronóstico desfavorable (Yang et al., 2016c; Yang et al., 2016b). FAM83H podría estar implicado en el cáncer de próstata independiente de andrógenos (Nalla et al., 2016). FAM83H interactúa con la CK1-alfa para formar los filamentos de queratina y los desmosomas (Kuga et al., 2016).

FBN2, también denominado fibrilina 2, codifica una proteína que es un componente del tejido conectivo y que podría estar implicada en el ensamblaje de las fibras elásticas (RefSeq, 2002). Se ha descrito a FBN2 como una proteína reguladora de la matriz extracelular con actividad en la señalización del TGF-beta (Lilja-Maula et al., 2014). Se ha descrito la hipermetilación de FBN2 como un biomarcador epigenético del

carcinoma de células claras de riñón y de la detección precoz del cáncer colorrectal, así como su asociación con un pronóstico desfavorable en los pacientes aquejados por este segundo tipo de cáncer (Ricketts et al., 2014; Rasmussen et al., 2016; Yi et al., 2012). Se ha considerado a FBN2 como una candidata a diana situada en la superficie celular y abundante en el meduloblastoma que podría servir para el desarrollo de sondas específicas de tumor con el fin de orientar la resección quirúrgica de dicho tumor (Haeberle et al., 2012).

FOLR1 codifica el receptor de folato 1, que se une al ácido fólico y a sus derivados reducidos, y que transporta el 5-metiltetrahidrofolato al interior de las células; FOLR1 es una proteína segregada que o bien se ancla a las membranas a través de su enlace con un grupo glucosil-fosfatidilinositol o que se halla presente en forma soluble (RefSeq, 2002). Como uno de los componentes principales de la vía de FOLR1/cSrc/ERK1/2/NFκB/p53, que es necesaria para la captación del ácido fólico, FOLR1 es capaz de regular la proliferación de las células tumorales como las del cáncer de mama, pulmón o colon (Kuo and Lee, 2016; Cheung et al., 2016). Se ha descubierto que FOLR1 aparece ampliamente expresada en el cáncer epitelial de ovario, donde su expresión aumenta con el estadio tumoral y podría representar una diana terapéutica (Leung et al., 2016; Ponte et al., 2016; Moore et al., 2016; Hou et al., 2017; Notaro et al., 2016; Bergamini et al., 2016). Se ha demostrado que la reducción de la expresión de FOLR1 en el curso del tratamiento del cáncer colorrectal aumenta la eficacia del tratamiento con 5-fluorouracilo (Tsukihara et al., 2016).FOLR1 representa un marcador tumoral ideal para la inmunoterapia del cáncer de mama triple negativo, así como para el cáncer de colon (Liang et al., 2016; Song et al., 2016).

GPR64 codifica el receptor acoplado a proteína G de adhesión G2, un miembro de la familia de receptores acoplados a proteínas G que ha sido descrito como una proteína transmembrana específica del epidídimo (RefSeq, 2002). En estirpes celulares del cáncer de mama, la reducción deliberada de la expresión de GPR64 deriva en una fuerte reducción de la adhesión celular, así como de la migración celular (Peeters et al., 2015).

HOXA10 codifica la proteína homeobox A10. Este gen forma parte del complejo génico (*cluster*) A situado en el cromosoma 7 y codifica un factor de transcripción que se une al ADN que regularía la expresión génica, la morfogenia y la diferenciación. Más en concreto, podría desempeñar funciones en la fecundidad, la viabilidad del embrión y la regulación de la determinación del linaje hematopoyético. Se da la trascripción con lectura traspasada entre este gen y el gen homeobox A9 (HOXA9) situado más abajo (RefSeq, 2002). HOXA10 es un factor de célula madre cuya expresión aparece correlacionada con la expresión de CD133 en el glioma y que podría estar implicado en la progresión tumoral. HOXA10 interviene en la proliferación, migración, invasión y metástasis de las células tumorales. HOXA10 interviene asimismo en la multirresistencia farmacológica al estimular la expresión de gp-P y de MRP1. HOXA10 promueve la transición epitelio-mesenquimática. HOXA10 podría ser una diana posterior de la vía de señalización de miR-218/PTEN/AKT/PI3K. HOXA10 promueve la expresión de Prdm16, un factor de transcripción asociado con la leucemia mieloide aguda. HOXA10 podría mediar la parada del ciclo celular en G1 de una forma dependiente de p21. HOXA10 interviene en la señalización de TGF-beta2/p38 MAPK promoviendo la invasión de las células tumorales de una forma dependiente de la MMP-3 (Carrera et al., 2015; Cui et al., 2014; Emmrich et al., 2014; Han et al., 2015; Li et al., 2014a; Li et al., 2016a; Sun et al., 2016; Xiao et al., 2014; Yang et al., 2016a; Yi et al., 2016; Yu et al., 2014; Zhang et al., 2014b; Zhang et al., 2015b). HOXA10 está regulado al alza en el cáncer gástrico y en la leucemia mieloide aguda. HOXA10 se expresa diferencialmente en el carcinoma epidermoide oral. HOXA10 aparece metilado diferencialmente en el carcinoma no seroso de ovario y en el glioblastoma (Carrera et al., 2015; Han et al., 2015; Kurscheid et al., 2015; Niskakoski et al., 2014; Oue et al., 2015; Shima et al., 2014). El estado de metilación HOXA10 podría servir en el diagnóstico del cáncer de mama. La expresión conjunta de HOXA10 y de CD44 aparece correlacionada con el tamaño tumoral y con la supervivencia del paciente en el cáncer gástrico. La expresión conjunta de HOXA10 y de miR-196b aparece correlacionada con un pronóstico desfavorable en el cáncer gástrico (Han et al., 2015; Lim et al., 2013; Uehiro et al., 2016). El tratamiento con SGI-110 hipometila a HOXA10

lo que sensibiliza a las células tumorales de ovario frente a la quimioterapia (Fang et al., 2014a).

HOXA9 codifica la proteína homeobox A9. Este gen forma parte del complejo génico A del cromosoma 7 y codifica un factor de transcripción de unión al ADN que regularía la expresión génica, la morfogenia y la diferenciación. Un episodio de translocación específico que causa una fusión entre este gen y el gen NUP98 ha sido asociado con la leucemiogenia mieloide (RefSeq, 2002).HOXA9 se expresa en la leucemia mieloide aguda y su expresión profusa está asociada con un pronóstico adverso. La expresión conjunta de HOXA9 y de MEIS1 induce la leucemia mieloide aguda. HOXA9 aparece regulado a la baja en el cáncer de cuello uterino. HOXA9 aparece metilado con frecuencia en el cáncer endometrial (Alvarado-Ruiz et al., 2016; Chen et al., 2015; Li et al., 2016b; Li et al., 2016e; Sykes et al., 2016). El producto de fusión génica NUP98-HOXA9 actúa como oncogén (Abe et al., 2016; Sontakke et al., 2016). La respuesta a la quimioterapia con cisplatino está vinculada con el estado de metilación del promotor de HOXA9. La expresión conjunta de HOXA9, MEIS1 y MN1 en la leucemia sensibiliza a las células frente a la inhibición farmacológica de DOT1L (Li et al., 2016c; Riedel et al., 2016; Xylinas et al., 2016). HOXA9 es un gen oncosupresor cuya expresión podría servir para diagnosticar el cáncer (Ma et al., 2016b). HOXA9 media la autorrenovación de los citoblastos leucémicos y la deleción de HIF-2alfa acelera este proceso (Vukovic et al., 2015; Zhu et al., 2016).

HOXB9 codifica a homeobox B9, que es un miembro de la familia homeobox Abd-B y codifica una proteína provista de un dominio homeobox de unión al ADN. Figura incluido en un complejo de genes homeobox B localizado en el cromosoma 17.La proteína nuclear que codifica actúa como un factor de transcripción específico de secuencia que interviene en la proliferación y la diferenciación celulares. El aumento de la expresión de este gen está asociado con algunos casos de leucemia, cáncer de próstata y cáncer de pulmón (RefSeq, 2002).HOXB9 interviene en las vías angiogénicas que están reguladas por miR-192. HOXB9 es una diana ulterior de la vía de señalización de Wnt/beta-catenina estimulada por la N-acetilgalactosaminiltransferasa que deriva en metástasis. HOXB9 puede regular la

transición mesenquimático-epitelial en el carcinoma gástrico y el adenocarcinoma de colon y la transición epitelio-mesenquimática en el cáncer de mama y el carcinoma hepatocelular de una forma dependiente del TGF-beta1. HOXB9 interviene en la proliferación, la migración y la invasión celulares. TGF-beta1 regula a la baja a HOXB9 de una forma dependiente de Kindlina-2/PDAC (Chang et al., 2015b; Darda et al., 2015; Hoshino et al., 2014; Huang et al., 2014; Kwon et al., 2015; Seki et al., 2012; Sha et al., 2015; Wu et al., 2016; Zhan et al., 2014; Zhan et al., 2015; Zhussupova et al., 2014). HOXB9 se expresa diferencialmente en el carcinoma de células claras de riñón con mutación en PBRM1. HOXB9 se sobreexpresa en el cáncer de ovario seroso de alto grado resistente al platino, el cáncer de mama, glioma, adenocarcinoma de colon, carcinoma hepatocelular y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. La expresión de HOXB9 aparece reducida en el carcinoma gástrico. HOXB9 está mutado en la leucemia (Menezes et al., 2014; Chang et al., 2015b; Darda et al., 2015; Zhan et al., 2014; Zhussupova et al., 2014; Fang et al., 2014b; Hayashida et al., 2010; Kelly et al., 2016; Sha et al., 2013; Shrestha et al., 2012; Wang et al., 2016b; Yuan et al., 2014). La expresión de HOXB9 es regulada por E2F1 y FAT10 (Zhussupova et al., 2014; Yuan et al., 2014). La expresión de HOXB9 aparece correlacionada con el tamaño tumoral en el cáncer oral. La expresión de HOXB9 está asociada con un estadio clínico avanzado en el glioma. La regulación a la baja de HOXB9 está asociada con una reducción de la supervivencia del paciente con carcinoma gástrico (Fang et al., 2014b; Sha et al., 2013; Oliveira-Costa et al., 2015; Tomioka et al., 2010). HOXB9 regula la progresión del cáncer vesical (Zhang et al., 2016b). El ARN no codificante largo nc-HOXB9-205 está regulado a la baja en el carcinoma urotelial de la vejiga (Luo et al., 2014).El producto de fusión de los genes BCAS3 y HOXB9 aparece expresado en el cáncer de mama (Schulte et al., 2012).

HOXC10 codifica a la proteína homeobox C10 que pertenece a la familia de los genes homeobox. Los genes homeobox codifican una familia altamente conservada de factores de transcripción que cumplen importantes funciones en la morfogenia de todos los organismos pluricelulares. Este gen es uno de los diversos genes homeobox HOXC localizados en un complejo génico del cromosoma 12.El nivel de la proteína es controlado durante la diferenciación y la proliferación celulares, lo que podría indicar

que esta proteína interviene en la activación del origen (RefSeq, 2002).HOXC10 interviene en la quimiorresistencia al suprimir la apoptosis y regular al alza al NF-kappaB y la reparación de los daños del ADN. HOXC10 promueve la apoptosis e inhibe el crecimiento celular. HOXC10 puede estar involucrado en la progresión y la invasión del cáncer de cuello uterino (Pathiraja et al., 2014; Sadik et al., 2016; Zhai et al., 2007). HOXC10 aparece regulado al alza en el cáncer de tiroides, el carcinoma epidermoide de cuello uterino y el cáncer de mama (Abba et al., 2007; Zhai et al., 2007; Ansari et al., 2012; Feng et al., 2015). La expresión de HOXC10 aparece correlacionada con una supervivencia sin recidiva y una supervivencia total más breves en el cáncer de mama ER-negativo. La expresión de HOXC10 aparece vinculada en el cáncer de tiroides con el estadio avanzado, el estadio patológico desfavorable, el pronóstico negativo, la interacción entre los receptores de las citocinas y las citocinas, y las vías de señalización de las quimiocinas (Sadik et al., 2016; Feng et al., 2015). HOXC10 aparece metilado diferencialmente en el carcinoma epidermoide oral y en el linfoma de linfocitos B pequeño (Marcinkiewicz and Gudas, 2014a; Marcinkiewicz and Gudas, 2014b; Rahmatpanah et al., 2006).

HOXC9 codifica a homeobox C9, que pertenece a la familia de los genes homeobox. Los genes homeobox codifican una familia altamente conservada de factores de transcripción que desempeñan un importante papel en la morfogenia de todos los organismos pluricelulares. Este gen es uno de los diversos genes homeobox HOXC localizados en un complejo génico del cromosoma 12 (RefSeq, 2002). HOXC9 interviene en la invasión y la proliferación de las células tumorales. La reducción deliberada de la expresión de HOXC9 se traduce en la disminución de la viabilidad, la migración, la invasión y la carcinogenicidad de las células, así como en el aumento de la autofagia. HOXC9 interviene en la quimiorresistencia del cáncer de vejiga de una forma dependiente de miR-193a-3p. HOXC9 participa en la vía de señalización del ácido retinoico e interviene en el crecimiento y la diferenciación celulares (Hur et al., 2016; Kocak et al., 2013; Lv et al., 2015a; Mao et al., 2011; Simeone et al., 1991; Stornaiuolo et al., 1990; Xuan et al., 2016; Zha et al., 2012). HOXC9 se expresa diferencialmente en el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el neuroblastoma. HOXC9 aparece metilado en el cáncer de pulmón amicrocítico en estadio I. HOXC9

está regulado al alza en el astrocitoma. HOXC9 se expresa en el cáncer de esófago y el cáncer de cuello uterino (Hur et al., 2016; Xuan et al., 2016; Gu et al., 2007; Lin et al., 2009; Lopez et al., 2006; Okamoto et al., 2007). La transcripción de HOXC9 puede ser reprimida por Smad4 (Zhou et al., 2008). La expresión de HOXC9 está asociada inversamente con la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia sin metástasis a distancia en el cáncer de mama. La expresión de HOXC9 está asociada con un pronóstico desfavorable en el glioblastoma (Hur et al., 2016; Xuan et al., 2016). HOXC9 inhibe a DAPK1 lo que da como resultado la alteración de la autofagia estimulada por la beclina-1 (Xuan et al., 2016).

HOXD10 codifica la proteína homeobox D10, que actúa como un factor de transcripción específico de secuencia que se expresa en el desarrollo de los primordios de las extremidades y está implicada en la diferenciación y el desarrollo de las extremidades (RefSeq, 2002). HOXD10 fue identificado como el gen diana de miR-10b, que está regulado al alza en el cáncer gástrico y podría tener un papel clave en la patogenia y el desarrollo de dicho cáncer (Ma et al., 2015; Wang et al., 2015c). Se ha constatado que HOXD10 aparece regulado al alza en el carcinoma epidermoide de cuello y en el cáncer urotelial promoviendo la diferenciación y la invasión celulares, y podría representar un nuevo biomarcador para el carcinoma de mama ductal invasivo (Sharpe et al., 2014; Vardhini et al., 2014; Heubach et al., 2015). No obstante, HOXD10 también ha mostrado funciones oncosupresoras en el carcinoma colangiocelular al inactivar la vía de RHOC/AKT/MAPK e inducir la parada del ciclo celular en la fase G1 (Yang et al., 2015a). Como parte de la vía de señalización de miR-224/HOXD10/p-PAK4/MMP-9, HOXD10 contribuye a la regulación de la migración y la invasión celulares y proporciona una nueva diana biológica para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (Li et al., 2014b).

HOXD9 codifica la proteína homeobox D9, que pertenece a la familia de los genes homeobox. Los genes homeobox codifican una familia altamente conservada de factores de transcripción que desempeñan una importante función en la morfogenia de todos los organismos pluricelulares. Este gen es uno de los diversos genes homeobox HOXD localizados en las regiones cromosómicas 2q31-2q37. Las deleciones que

eliminan entero el complejo génico HOXD o el extremo 5´ de dicho complejo han sido asociadas con anomalías graves en las extremidades y los genitales. El papel exacto de este gen no ha sido determinado (RefSeq, 2002). HOXD9 interviene en la transición epitelio-mesenquimática, la migración, invasión y metástasis de las células tumorales de una forma dependiente de ZEB1. La sobreexpresión de HOXD9 aumenta el crecimiento independiente del anclaje y reduce la inhibición por contacto. HOXD9 está implicado en la parada del crecimiento y la diferenciación neuronal. La eliminación de HOXD9 provoca la reducción de la proliferación celular, la parada del ciclo celular e induce la apoptosis (Zha et al., 2012; Lawrenson et al., 2015b; Lv et al., 2015b; Tabuse et al., 2011). HOXD9 aparece regulado al alza en el carcinoma epidermoide de pulmón y en el carcinoma hepatocelular invasivo. HOXD9 se expresa en el carcinoma de esófago, astrocitomas y glioblastomas. HOXD9 se expresa diferencialmente en el cáncer de cuello uterino (Bao et al., 2016; Gu et al., 2007; Lv et al., 2015b; Tabuse et al., 2011; Li et al., 2002; Liu et al., 2005). La expresión de HOXD9 es estimulada por las vías de señalización del ácido retinoico y de Wnt (Ishikawa and Ito, 2009). HOXD9 puede estar involucrado en la carcinogenia del cuello uterino (Lopez-Romero et al., 2015). La hipermetilación de HOXD9 está vinculada con una supervivencia sin enfermedad y una supervivencia total más breves en el marco de la metástasis ganglionar (Marzese et al., 2014). HOXD9 aparece hipermetilado en el colangiocarcinoma y en las metástasis cerebrales del melanoma (Marzese et al., 2014; Sriraksa et al., 2013). HOXD9 podría estar implicado en la sensibilidad del carcinoma mucinoso de ovario (Kelemen et al., 2015). HOXD9 podría ser un oncogén (Wu et al., 2013).

HTR3A codifica un receptor de la 5-hidroxitriptamina (serotonina) perteneciente a la superfamilia de los receptores de canales iónicos regulados por ligando que causa una respuesta rápida y despolarizante en las neuronas tras su activación (RefSeq, 2002). HTR3A (también llamado 5-HT3) aparece desregulado en varios tipos de cáncer, por ejemplo, presenta regulación a la baja en linfomas de células del manto, expresión diferencial en diversos tumores de linfocitos B y expresión reducida en estirpes de células tumorales de mama (Pai et al., 2009; Rinaldi et al., 2010; Ek et al., 2002).

IGF2BP1, también llamado CRD-BP, codifica un miembro de la familia de las proteínas de unión al ARNm del factor de crecimiento insulinoide 2 que actúa uniéndose a los ARNm de ciertos genes y regulando su traducción (RefSeq, 2002). Se ha descrito que dos miembros de la familia de las proteínas de unión al ARNm del IGF2, incluida la IGF2BP1 son auténticas proteínas oncofetales que son sintetizadas *de novo* en varios tipos de cáncer humano y que podrían ser potentes oncogenes postranscripcionales que promoverían el crecimiento, la farmacorresistencia y la metástasis tumorales (Lederer et al., 2014). Se ha descrito que la expresión de IGF2BP1 está correlacionada con un pronóstico general desfavorable y con metástasis en diversos tipos de cáncer humanos (Lederer et al., 2014). Así pues, se ha planteado que IGF2BP1 es un potente biomarcador y candidato a diana de tratamientos antitumorales (Lederer et al., 2014). Se ha descrito que los miembros de la familia de la IGF2BP parecen estar estrechamente asociados con metástasis tumorales y con la expresión de factores oncógenos como KRAS, MYC y MDR1 (Bell et al., 2013). Se ha constatado que la IGF2BP1 interacciona con C-MYC y que se halla expresada en la vasta mayoría de los tumores de colon y de mama y de los sarcomas, así como en tumores benignos como los fibroadenomas mamarios y los meningiomas (Ioannidis et al., 2003). Se ha observado que IGF2BP1 aparece regulada al alza en el carcinoma hepatocelular y en el basalioma (Noubissi et al., 2014; Zhang et al., 2015c). Se ha observado que la regulación al alza de IGF2BP1 y de otros genes está significativamente asociada con un pronóstico desfavorable tras la extirpación quirúrgica en el carcinoma hepatocelular (Zhang et al., 2015c). Se ha constatado que IGF2BP1 es una diana de los oncosupresores miR-9 y miR-372 en el carcinoma hepatocelular y en el carcinoma de células renales, respectivamente (Huang et al., 2015; Zhang et al., 2015c). Se ha observado que la pérdida de la IGF2BP1 promueve un microentorno oncógeno en el colon, lo cual indica que IGF2BP1 desempeña una función oncosupresora en las células estromales del colon (Hamilton et al., 2015). Se ha observado que IGF2BP1 está asociada con tumores en estadio 4, menor supervivencia del paciente y amplificación génica de MYCN en el neuroblastoma y que, por tanto, podría ser un oncogén y un factor pronóstico negativo independiente en ese tipo de cáncer (Bell et al., 2015). Se ha descrito a IGF2BP1 como diana directa de la vía de señalización de

WNT/ß-catenina que regula la expresión de GLI1 y en actividades del desarrollo del basalioma (Noubissi et al., 2014).

IGF2BP3 codifica la proteína 3 de unión al ARNm del factor de crecimiento insulinoide II, una proteína oncofetal que reprime la traducción del citado factor de crecimiento (RefSeq, 2002). Varios estudios han evidenciado que IGF2BP3 actúa en varios aspectos importantes de la función celular como son la polarización, la migración, la morfología, el metabolismo, la proliferación y la diferenciación celulares. Estudios *in vitro* han observado que IGF2BP3 promueve la proliferación, la adhesión y la invasión de las células tumorales. Asimismo, se ha observado que la IGF2BP3 está asociada con tumores agresivos y avanzados (Bell et al., 2013; Gong et al., 2014). Se ha descrito la sobreexpresión de IGF2BP3 en numerosos tipos de tumores y que la misma se correlaciona con un pronóstico desfavorable, un estadio tumoral avanzado y metástasis, como por ejemplo en el neuroblastoma, carcinoma colorrectal, colangiocarcinoma intrahepático, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata y carcinoma de células renales (Bell et al., 2013; Findeis-Hosey and Xu, 2012; Hu et al., 2014; Szarvas et al., 2014; Jeng et al., 2009; Chen et al., 2011a; Chen et al., 2013; Hoffmann et al., 2008; Lin et al., 2013a; Yuan et al., 2009).

IRF4 codifica el factor regulador del interferón 4, un factor de transcripción que regula negativamente la vía de señalización de los receptores Toll-like (TLR) en los linfocitos, que es esencial para la activación del sistema inmunitario innato y adaptativo (RefSeq, 2002). IRF4 se considera un regulador clave en varias etapas de la diferenciación y la maduración de las células dendríticas, mieloides y linfoides y se caracteriza por variar dentro del sistema hematopoyético de una manera específica de linaje y de estadio (Shaffer et al., 2009; Gualco et al., 2010). IRF4 desempeña un papel esencial en la inmunidad adaptativa, el crecimiento celular, la diferenciación y la oncogenia de la leucemia mieloide crónica, el linfoma primario del sistema nervioso central, el linfoma de linfocitos T, la leucemia de linfocitos T del adulto provocada por el HTLV-I y el linfoma de linfocitos B grandes intravascular (Mamane et al., 2002; Orwat and Batalis, 2012; Bisig et al., 2012; Ponzoni et al., 2014; Manzella et al., 2016). IRF4 es un

oncogén reconocido que es regulado por la proteína potenciadora del homólogo de zeste 2 (EZH2) en el mieloma múltiple (Alzrigat et al., 2016).

KLK14 codifica la peptidasa relacionada con calicreína 14 que pertenece a la subfamilia de las calicreínas de las serina proteasas que desempeñan diversas funciones fisiológicas como la regulación de la presión arterial y la descamación. La expresión alterada de este gen está implicada en la progresión de diversos tipos de cáncer como los tumores de mama o de próstata. La proteína codificada es un precursor que es procesado mediante proteólisis para generar la enzima funcional. Este gen es uno de los quince miembros de la subfamilia de las calicreínas localizado en un complejo génico del cromosoma 19 (RefSeq, 2002).KLK14 interviene en la proliferación celular a través de la fosforilación de la ERK1/2/MAP cinasa así como en la oncogenia. KLK14 estimula la vía de señalización de PAR-2. KLK14 podría intervenir en la progresión, el crecimiento, la invasión y la angiogenia tumorales (Walker et al., 2014; Borgono et al., 2007; Chung et al., 2012a; Devetzi et al., 2013; Gratio et al., 2011; Sanchez et al., 2012; Zhang et al., 2012a). KLK14 aparece regulada a la baja por miR-378/422a y por la señalización de los receptores de andrógenos. La señalización a través de los receptores androgénicos regula al alza la expresión de KLK14 en el cáncer de mama (Paliouras and Diamandis, 2008b; Lose et al., 2012; Paliouras and Diamandis, 2007; Paliouras and Diamandis, 2008a; Samaan et al., 2014). KLK14 aparece sobreexpresada en la leucemia linfocítica crónica, el cáncer de pulmón amicrocítico, tumores de las glándulas salivales y el cáncer de ovario. KLK14 se expresa diferencialmente en el cáncer de mama (Planque et al., 2008b; Fritzsche et al., 2006; Hashem et al., 2010; Kontos et al., 2016; Papachristopoulou et al., 2013; Planque et al., 2008a). La expresión de KLK14 aparece inversamente asociada con la supervivencia total. La expresión de KLK14 podría servir como biomarcador y para predecir el riesgo de recidiva de la enfermedad. La expresión de KLK14 se correlaciona con el estadio clínico del tumor y la positividad para la afectación ganglionar (Devetzi et al., 2013; Lose et al., 2012; Fritzsche et al., 2006; Kontos et al., 2016; Borgono et al., 2003; Obiezu and Diamandis, 2005; Rabien et al., 2008; Rajapakse and Takahashi, 2007; Talieri et al., 2009).

KLK8 codifica la peptidasa relacionada con la calicreína 8, una serina proteasa que podría intervenir en la cascada proteolítica de la piel y podría servir como biomarcador del cáncer de ovario (RefSeq, 2002). Se ha observado que la expresión de KLK8 se correlaciona con la progresión del cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el carcinoma endometrial y el cáncer de ovario y podría representar un indicador pronóstico independiente para el cáncer colorrectal, de mama y de ovario (Liu et al., 2017; Jin et al., 2006; Kountourakis et al., 2009; Darling et al., 2008; Michaelidou et al., 2015; Borgono et al., 2006). KLK8 es capaz de sufrir un ayuste alternativo que genera un transcrito de ARNm carente del exón 4; a diferencia de KLK8, esta variante alternativa aparece regulada significativamente a la baja en las células cancerosas (Angelopoulou and Karagiannis, 2010). No obstante, la variante de ayuste alternativo KLK8-T4, sola o en combinación, podría ser un nuevo marcador independiente de pronóstico desfavorable en el cáncer de pulmón (Planque et al., 2010). La expresión de KLK8 confiere un resultado clínico favorable en el cáncer de pulmón amicrocítico al suprimir la invasividad de las células tumorales (Sher et al., 2006).

LAMA1 codifica una subunidad alfa 1 de la laminina, una glucoproteína de la matriz extracelular con estructura heterotrimérica que constituye un componente importante de la membrana basal (RefSeq, 2002). LAMA1 aparece desregulada en diferentes tipos de cáncer, como la regulación al alza en los glioblastomas, la hipermetilación en el cáncer colorrectal, la metilación anormal en el cáncer de mama y mutaciones por desplazamiento del marco de lectura en el cáncer gástrico (Scrideli et al., 2008; Choi et al., 2015; Simonova et al., 2015; Kim et al., 2011). El TGF-beta puede estimular la expresión de LAMA1. A su vez, LAMA1 promueve la producción de colagenasa IV, que acaba generando un fenotipo invasivo en células tumorales benignas, pero no es suficiente para conferir potencial metastásico (Chakrabarty et al., 2001; Royce et al., 1992).

LAMC2 pertenece a la familia de las lamininas, una familia de glucoproteínas de la matriz extracelular. Las lamininas constituyen el principal constituyente de las membranas basales solo superadas por el colágeno. Parecen estar implicadas en una amplia variedad de procesos biológicos, entre ellos la adhesión, la diferenciación, la

migración, la señalización, el brote de neuritas y la metástasis. LAMC2 codifica una proteína que se expresa en varios tejidos fetales y que se localiza específicamente en las células epiteliales de la piel, el pulmón y el riñón (RefSeq, 2002). LAMC2 se expresa profusamente en el carcinoma anaplásico de tiroides y está asociada con la progresión, la migración y la invasión tumorales al modular la señalización del EGFR (Garg et al., 2014). La expresión de LAMC2 predice un pronóstico desfavorable en los pacientes con cáncer colorrectal en estadio II (Kevans et al., 2011). La expresión de LAMC2 junto con la de otros tres biomarcadores se ha hallado asociada de forma significativa con la presencia de metástasis ganglionares en pacientes con carcinoma epidermoide oral (Zanaruddin et al., 2013).

LILRB4 (también denominado ILT-3) codifica el receptor leucocitario de tipo inmunoglobulina B4 que pertenece a la familia de los receptores leucocitarios de tipo inmunoglobulina (LIR), que se halla en un complejo génico ubicado en la región cromosómica 19q13.4. El receptor se expresa en células inmunitarias donde se une a las moléculas del MHC de clase I que portan las células presentadoras de antígeno y transduce una señal negativa que inhibe la estimulación de la respuesta inmunitaria. El receptor actúa asimismo en la captura y la presentación de los antígenos. Se cree que controla las respuestas inflamatorias y la citotoxicidad para ayudar a focalizar la respuesta inmunitaria y limitar la autorreactividad (RefSeq, 2002). La sobreexpresión de LILRB4 podría participar en la tolerancia de las células dendríticas durante el cáncer. LILRB4 podría intervenir en la supresión inmunitaria. LILRB4 interviene en los mecanismos de evasión del sistema inmunitario desplegados por los tumores malignos (Zhang et al., 2012b; Trojandt et al., 2016; Cortesini, 2007; de Goeje et al., 2015; Suciu-Foca et al., 2007). La expresión de LILRB4 es estimulada por el TNF-alfa. La sobreexpresión de LILRB4 inhibe la activación de NF-kappaB, la transcripción de citocinas inflamatorias, y de moléculas coestimuladoras. La ciclosporina provoca la sobreexpresión de LILRB4, lo que comporta la disminución de la citotoxicidad antitumoral de las células NK (Si et al., 2012; Thorne et al., 2015; Vlad and Suciu-Foca, 2012). LILRB4 aparece sobreexpresada en las células dendríticas en el marco del cáncer. LILRB4 se expresa en la leucemia mieloide aguda monocítica. LILRB4 aparece sobreexpresada en el cáncer de ovario (Dobrowolska et al., 2013; Khan et al., 2012;

Orsini et al., 2014). La expresión de LILRB4 está asociada con una supervivencia más breve en el cáncer de pulmón amicrocítico. La expresión de LILRB4 podría servir en el pronóstico de la leucemia linfocítica crónica (Colovai et al., 2007; de Goeje et al., 2015).

LOXL2 codifica una aminooxidasa extracelular dependiente de cobre, conocida como lisil-oxidasa like 2. La enzima es esencial para la biogénesis del tejido colectivo y cataliza el primer paso de la formación de los enlaces cruzados entre los colágenos y la elastina (RefSeq, 2002). Se ha constatado que LOXL2 interviene en la regulación de vías de señalización intra y extracelulares. A escala extracelular, LOXL2 remodela la matriz extracelular del microentorno tumoral. A escala intracelular, regula la transición epitelio-mesenquimática (Cano et al., 2012; Moon et al., 2014). En general, LOXL2 ha sido asociada con la progresión tumoral como la promoción de la invasión, la metástasis y la angiogenia de las células cancerosas, así como con la transformación maligna de tumores sólidos en diversos tumores. La expresión profusa de LOXL2 aparece vinculada con un pronóstico negativo (Wu and Zhu, 2015). Se ha observado que LOXL2 aparece sobreexpresada en los carcinomas de colon, epidermoide de colon, mama, renal de células claras, hepatocelular, colangiocarcinoma, epidermoide de pulmón y epidermoide de cabeza y cuello. En diversos tipos de cáncer, la expresión profusa de LOXL2 aparece asociada con una recidiva, progresión y metástasis más acentuadas. En varias estirpes de células cancerosas, la expresión profusa de LOXL2 apareció asociada con el aumento de la movilidad y la invasión celular y su silenciamiento se tradujo en los efectos opuestos (Xu et al., 2014a; Kim et al., 2014; Wong et al., 2014a; Hase et al., 2014; Lv et al., 2014; Torres et al., 2015). En el cáncer gástrico se ha observado que la LOXL2 derivada de los fibroblastos podría estimular la motilidad de las células tumorales gástricas. La expresión de LOXL2 en las células estromales podría servir como marcador pronóstico (Kasashima et al., 2014). Algunas familias de microARN aparecen sustancialmente reducidas en tejidos tumorales. Se ha observado que LOXL2 es un regulador directo de esos microARN oncosupresores (Fukumoto et al., 2016; Mizuno et al., 2016).

El EGF induce la translocación de LRRK1, ya que es un colaborador de la interacción específica con el receptor de EGF (Ishikawa et al., 2012; Hanafusa and Matsumoto,

2011; Reyniers et al., 2014). El LRRK1 es un componente del complejo Grb2/Gab2/Shc1 e interacciona con Arap1. Puede ser un componente de la transmisión de señales de MAPK en respuesta al estrés celular (Titz et al., 2010). El trióxido de arsénico que se utiliza para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda regula al alza el LRRK1 en células de cáncer de mama (Wang et al., 2011). El LRRK1 presenta una expresión extremadamente específica de alelos en el cáncer de páncreas familiar (Tan et al., 2008). El LRRK1 codifica la cinasa 1 con repeticiones ricas en leucina, y se localiza en el cromosoma 15q26.3. Pertenece a la familia de proteínas ROCO, que constituye un nuevo subgrupo de GTPasas similares a Ras (RefSeq, 2002; Korr et al., 2006).

El LYPD1 codifica la proteína 1 que contiene el dominio LY6/PLAUR, y se localiza en el cromosoma 2q21.2 (RefSeq, 2002). El LYPD1 está sobreexpresado en metástasis cerebrales procedentes del cáncer de mama. El LYPD1 está sobreexpresado en las metástasis. El LYPD1 se expresa de forma diferencial en el cáncer de ovario. El LYPD1 es un supresor de tumores que está regulado a la baja en células cancerosas CD133+ similares a células madre procedentes del carcinosarcoma uterino (Burnett et al., 2015; Choijamts et al., 2011; Dat et al., 2012; Ge et al., 2015b; Lawrenson et al., 2015a). El LYPD1 es un regulador negativo de la proliferación celular (Salazar et al., 2011).

El MAGEA11 codifica el miembro A11 de la familia MAGE, que es un miembro de la familia de genes MAGEA. Los miembros de esta familia codifican proteínas que tienen una identidad de secuencia de 50 a 80% entre sí. Los promotores y los primeros exones de los genes MAGEA muestran una variabilidad considerable, lo que indica que la existencia de esta familia de genes posibilita la expresión de la misma función con diferentes controles transcripcionales. Los genes MAGEA están agrupados en el locus cromosómico Xq28 (RefSeq, 2002). El MAGEA11 es un antígeno del cáncer de células germinales que está implicado en la progresión del tumor, y está relacionado con un pronóstico y una supervivencia desfavorables en los estudios por ordenador. El MAGEA11 está implicado en la transmisión de señales de PR-B y actúa como corregulador del receptor de andrógenos. El MAGEA11 interacciona directamente con el TIF2. El MAGEA11 está implicado en la transmisión de señales de hipoxia, y su

desactivación genética da lugar a una disminución de la expresión de HIF-1alfa (Aprelikova et al., 2009; Askew et al., 2009; James et al., 2013; Liu et al., 2011; Su et al., 2012; Wilson, 2010; Wilson, 2011). El MAGEA11 está regulado al alza en el carcinoma epidermoide oral, el cáncer de ovario resistente al paclitaxel, así como durante la progresión del cáncer de próstata (Duan et al., 2003; Wilson, 2010; Ge et al., 2015a; Karpf et al., 2009). La expresión del MAGEA11 está asociada a la hipometilación en el cáncer de próstata y en el cáncer epitelial de ovario (James et al., 2013).

El MAGEA12 codifica el miembro A12 de la familia MAGE y está estrechamente relacionado con algunos otros genes que se agrupan en el cromosoma X (RefSeq, 2002). El MAGEA12 se expresa en el 20,5% de los pacientes con mieloma múltiple (Andrade et al., 2008). Se ha comunicado la aparición de reactividad inmunitaria sistémica contra un epítopo oculto de MAGEA12 tras la regresión temporal de una única metástasis de melanoma, en respuesta a la vacunación específica (Lally et al., 2001). El MAGEA12 se expresaba con máxima frecuencia, en comparación con los otros antígenos de MAGE, en las lesiones de estadio temprano del melanoma maligno (Gibbs et al., 2000).

El MAGEA3 codifica el miembro A3 de la familia de antígenos asociados al melanoma. El MAGEA3 es bien conocido como antígeno de cáncer-testículo (RefSeq, 2002; Pineda et al., 2015; De et al., 1994). El MAGEA3 es conocido desde hace mucho tiempo por su uso en los ensayos de vacunas terapéuticas contra el melanoma metastásico. Se ha demostrado que la inmunización percutánea con péptidos realizada en la actualidad con MAGEA3 y con otros 4 antígenos de pacientes con melanoma maligno avanzado contribuía de forma significativa a una supervivencia global más prolongada en los pacientes que respondían de forma completa, en comparación con los que respondían de forma incompleta (Coulie et al., 2002; Fujiyama et al., 2014). En el CPNM se demostró que el MAGEA3 se expresaba con frecuencia. La expresión de MAGEA3 estaba relacionada con un mayor número de necrosis tumorales en muestras de tejido de CPNM, y se demostró que inhibía la proliferación y la invasión, y fomentaba la apoptosis en una estirpe celular de cáncer de pulmón. En los pacientes

con adenocarcinomas, la expresión de MAGEA3 estaba relacionada con una mejor supervivencia. En la actualidad se está investigando la vacuna con células enteras anti-MAGEA3 en un ensayo clínico prometedor de fase III para el tratamiento del CPNM (Perez et al., 2011; Reck, 2012; Hall et al., 2013; Grah et al., 2014; Liu et al., 2015b). Se comprobó que el MAGEA3 junto con otros 4 genes se expresaba frecuentemente en el CHC. La expresión de dichos genes estaba relacionada con el número de células tumorales circulantes, con un elevado grado del tumor y con un estadio avanzado en pacientes con CHC. Se demostró que la frecuencia de metástasis hepáticas era significativamente mayor en casos con muestras tumorales que expresaban MAGE3 en comparación con las muestras que no expresaban este gen (Bahnassy et al., 2014; Hasegawa et al., 1998). Las poblaciones laterales (*side populations*) de células cancerosas similares a células madre procedentes de una estirpe celular de cáncer de vejiga urinaria, así como de estirpes celulares cáncer de pulmón, de colon o de mama, presentaban expresión de MAGEA3, entre otros antígenos de cáncer-testículo. En general, se sabe que las células madre cancerosas son resistentes a la terapia actual contra el cáncer, y que causan recidivas y progresión del cáncer después del tratamiento terapéutico. Por tanto, el MAGEA3 puede servir como una nueva diana para el tratamiento inmunoterapéutico, en particular del cáncer de vejiga urinaria (Yamada et al., 2013; Yin et al., 2014). En el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se demostró que la expresión de MAGEA3 estaba asociada a un mejor resultado de supervivencia exenta de enfermedad (Zamuner et al., 2015). Además, el MAGEA3 puede utilizarse como marcador pronóstico para el cáncer de ovario (Szajnik et al., 2013).

El MAGEA4, también denominado MAGE4, codifica un miembro de la familia de genes de MAGEA y se localiza en el cromosoma Xq28 (RefSeq, 2002). El MAGEA4 se ha descrito como un antígeno de cáncer-testículo cuya expresión se demostró en una pequeña fracción de seminomas clásicos, pero no en tumores germinales no seminomatosos del testículo, en el carcinoma de mama, en casos de linfoma de Hodgkin negativos para el virus de Epstein-Barr, carcinoma de esófago, carcinoma de pulmón, carcinoma de vejiga urinaria, carcinoma de cabeza y cuello, y cáncer colorrectal, carcinoma epidermoide oral, y carcinoma hepatocelular (Ries et al., 2005;

Bode et al., 2014; Li et al., 2005; Ottaviani et al., 2006; Hennard et al., 2006; Chen et al., 2003). Se comprobó que el MAGEA4 se expresaba frecuentemente en melanomas mucosales primarios de cabeza y cuello, por lo que es una posible diana para la inmunoterapia basada en los antígenos de cáncer-testículo (Prasad et al., 2004). Se demostró que el MAGEA4 se expresaba preferentemente en células cancerosas similares a células madre procedentes de células LHK2 de adenocarcinoma de pulmón, células SW480 de adenocarcinoma de colon y células MCF7 de adenocarcinoma de mama (Yamada et al., 2013). Se demostró que la sobreexpresión de MAGEA4 en queratinocitos orales normales transformados de forma espontánea fomentaba el crecimiento al impedir la parada del ciclo celular y al inhibir la apoptosis mediada por las dianas transcripcionales BAX y CDKN1A de p53 (Bhan et al., 2012). Se observó que el MAGEA4 se expresaba más frecuentemente en pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular en estado avanzado infectados con el virus de la hepatitis C, en comparación con los pacientes con carcinoma hepatocelular en estadio temprano, lo que apunta a una posible utilidad de la detección de productos de transcripción de MAGEA4 para orientar el pronóstico (Hussein et al., 2012). Se ha demostrado que el MAGEA4 es uno de varios antígenos de cáncer/testículo expresados en el cáncer de pulmón, que pueden servir como posibles candidatos para la inmunoterapia polivalente en pacientes con cáncer de pulmón (Kim et al., 2012). Se ha descrito que el MAGEA4 estaba regulado al alza en el carcinoma de esófago y en el carcinoma hepatocelular (Zhao et al., 2002; Wu et al., 2011). Un análogo de un péptido natural derivado de MAGEA4, denominado p286-1Y2L9L, ha sido descrito como un nuevo epítopo que es un candidato adecuado para el desarrollo de vacunas peptídicas contra el cáncer de esófago (Wu et al., 2011).

El MAGEA6 codifica el miembro A6 de la familia de antígenos asociados al melanoma. El MAGEA3 es bien conocido como un antígeno de cáncer-testículo (RefSeq, 2002; Pineda et al., 2015; De et al., 1994). El MAGEA6 se expresaba con frecuencia en el melanoma, mieloma avanzado, rabdomiosarcoma infantil, sarcoma, cánceres de pulmón, de vejiga urinaria, de próstata, de mama, cáncer colorrectal, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, carcinoma epidermoide del esófago, y en carcinomas epidermoides orales (Ries et al., 2005; Hasegawa et al., 1998; Gibbs et al., 2000;

Dalerba et al., 2001; Otte et al., 2001; van der Bruggen et al., 2002; Lin et al., 2004; Tanaka et al., 1997). La expresión de MAGEA6 se ha asociado con una menor supervivencia exenta de progresión en pacientes con mieloma múltiple. En contraposición, en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello se comprobó que la expresión de MAGEA6 estaba asociada a una mejor supervivencia exenta de enfermedad (van et al., 2011; Zamuner et al., 2015). El MAGEA6 se encontraba entre un grupo de genes sobreexpresados en una estirpe celular de cáncer de ovario resistente al paclitaxel. Además, la transfección de MAGEA6 también confería un aumento de la resistencia farmacológica en células sensibles al paclitaxel (Duan et al., 2003). El MAGEA6 puede utilizarse como marcador pronóstico para el cáncer de ovario (Szajnik et al., 2013). Las poblaciones laterales de células cancerosas similares a células madre aisladas a partir estirpes celulares de cáncer de pulmón, de colon o de mama presentaban expresión de MAGEA6, entre otros antígenos de cáncer-testículo (Yamada et al., 2013).

El MAGEB2 está clasificado como un antígeno de cáncer-testículo, ya que se expresa en el testículo y en la placenta, así como en una fracción significativa de tumores de varios tipos histológicos, entre otros el mieloma múltiple y el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (Pattani et al., 2012; van et al., 2011).

El MELK codifica la cinasa embrionaria de origen materno con cremallera de leucinas, y está localizado en el cromosoma 9p13.2 (RefSeq, 2002). El MELK es un miembro de la familia SNF1/AMPK de cinasas de serina-treonina, y es una proteína-cinasa dependiente del ciclo celular. Desempeña un papel fundamental en múltiples procesos celulares, tales como la proliferación, la progresión del ciclo celular, la mitosis y el ensamblaje del complejo de corte y empalme (*spliceosome*), y ha sido reconocido recientemente como un oncogén y un biomarcador sobreexpresado en múltiples células madre cancerosas (Du et al., 2014). El MELK está sobreexpresado en varios cánceres, incluidos el cáncer de colon, gástrico, de mama, de ovarios, de páncreas, de próstata y de cerebro, y su sobreexpresión está relacionada con un pronóstico desfavorable (Pickard et al., 2009; Kuner et al., 2013; Gu et al., 2013; Liu et al., 2015a). Se está investigando la inhibición del MELK como una estrategia terapéutica para

diversos cánceres, incluido el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata. El MELK-T1 inhibe la actividad catalítica y la estabilidad de la proteína MELK, y puede sensibilizar los tumores frente a los agentes que alteran el ADN o frente a la radioterapia al disminuir el umbral de alteración del ADN. El inhibidor de MELK denominado OTSSP167 se está estudiando en ensayos clínicos de fase I (Chung et al., 2012b; Ganguly et al., 2014; Beke et al., 2015).

El MEX3A codifica un miembro de la familia mex-3 de proteínas de unión al ARN, que consta de proteínas de unión al ARN evolutivamente conservadas que se incorporan a los cuerpos de procesamiento (*P bodies*) y que pueden estar implicadas en mecanismos reguladores postranscripcionales (Buchet-Poyau et al., 2007). El MEX3A está sobreexpresado y el gen está amplificado en los tumores de Wilms relacionados con las recidivas tardías (Krepischi et al., 2016). El MEX3A regula el CDX2 mediante un mecanismo postranscripcional que repercute en la diferenciación, la polaridad y la condición troncal (*stemness*) intestinal, con lo que contribuye a la homeostasia y a la carcinogénesis intestinal (Pereira et al., 2013).

El MMP-11, también denominado estromelisina-3, es un miembro del subgrupo de estromelisinas pertenecientes a la superfamilia MMP, que se ha detectado en células cancerosas, en células del estroma y en el microambiente adyacente. El MMP-11 ejerce dos efectos distintos en los tumores. Por un lado, el MMP-11 fomenta el desarrollo del cáncer mediante la inhibición de la apoptosis, y promueve asimismo la migración y la invasión de las células cancerosas; por otro lado, el MMP-11 desempeña un papel negativo en el desarrollo del cáncer mediante la supresión de las metástasis en modelos con animales. Se comprobó que el MMP-11 aparecía sobreexpresado en el suero de pacientes con cáncer, en comparación con el grupo testigo normal, así como en muestras de muchos tejidos tumorales, tales como cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de páncreas (Zhang et al., 2016c). El MMP-11 estaba sobreexpresado al nivel del ARNm y de las proteínas en el tejido de CCR, en comparación con la correspondiente mucosa normal. Además, la expresión de MMP-11 estaba relacionada con las metástasis del CCR en los ganglios linfáticos, las metástasis distantes y el estadio de la clasificación TNM (Tian et al., 2015). La sobreexpresión de MMP-11 está

asociada a un fenotipo tumoral agresivo y a un desenlace clínico desfavorable en carcinomas uroteliales de las vías urinarias superiores (UTUC) y carcinomas uroteliales de la vejiga urinaria (UBUC), lo que indica que puede servir como un nuevo factor pronóstico y diana terapéutica (Li et al., 2016d).

El MMP12 (también denominado MME) codifica un miembro de la familia de metaloproteinasas de la matriz que está implicado en la degradación de la matriz extracelular en procesos fisiológicos normales, tales como el desarrollo embrionario, la reproducción y el remodelado de tejidos, así como en procesos patológicos tales como la artritis y la generación de metástasis (RefSeq, 2002). Se ha comprobado la alteración de la regulación de MMP12 en diferentes cánceres. El MMP12 está regulado al alza en el cáncer de pulmón, de piel, de páncreas, y en el cáncer gástrico, y está relacionado con la invasión tumoral y las metástasis. En contraposición, se halló sobreexpresión del ARNm de MMP12 en el cáncer gástrico y en el cáncer colorrectal, y estaba relacionada con un mejor pronóstico (Zhang et al., 2007; Yang et al., 2001; Balaz et al., 2002; Zheng et al., 2013; Wen and Cai, 2014; Zhang et al., 2015f). El MMP12 está regulado al alza por el TNF-alfa o el EGF a través de las rutas de NF-kappaB/MAPK y de JNK/AP-1 (Yu et al., 2010; Yang et al., 2012).

El MYO3B codifica la miosina IIIB, un miembro de una clase de miosinas que se caracteriza por tener un dominio de cinasa aminoterminal, y que está presente en los fotorreceptores (RefSeq, 2002). El MYO3B fue identificado como un antagonista del tratamiento con trastuzumab en estirpes celulares HER2+ (Lapin et al., 2014). Los polimorfismos de nucleótidos en el gen MYOB3 estaban asociados a cambios en la puntuación de síntomas de la escala AUA tras la radioterapia para el cáncer de próstata (Kerns et al., 2013).

El NFE2L3 codifica el factor 3 semejante al factor nuclear (eritroide 2), un miembro de la familia «*cap 'n' collar*» de factores de transcripción con región básica de cremallera de leucinas (RefSeq, 2002). Las investigaciones recientes han puesto de manifiesto que la pérdida de NFE2L3 predispone a los ratones al desarrollo de linfomas. Otros investigadores han observado elevados niveles de NFE2L3 en células de cáncer

colorrectal, mientras que en el linfoma de Hodgkin se ha encontrado expresión aberrante de NFE2L3. Además, el NFE2L3 presentaba hipermetilación en tumores positivos para el receptor de estrógenos (Kuppers et al., 2003; Chevillard et al., 2011; Palma et al., 2012; Rauscher et al., 2015).

El NLRP2 (también denominado NALP2) codifica la proteína 2 que contiene un dominio de pirina, que es un miembro de la familia NLR, que está implicado en la activación de la caspasa-1, y es posible que también forme complejos proteicos que activan las caspasas proinflamatorias. El NLRP7 es un parálogo de NLRP2 (RefSeq, 2002; Wu et al., 2010; Slim et al., 2012). El dominio de pirina del NLRP2 inhibe la proliferación celular y el crecimiento tumoral de glioblastomas (Wu et al., 2010). Una ruta dependiente de ATM/NLRP2/MDC1 puede desactivar la transcripción de genes ribosómicos en respuesta a roturas en los cromosomas (Kruhlak et al., 2007). Las mutaciones de NLRP2 pueden causar trastornos raros de la impronta genética en seres humanos, tales como la mola hidatiforme familiar, el síndrome de Beckwith-Wiedemann y la diabetes mellitus neonatal transitoria familiar (Aghajanova et al., 2015; Dias and Maher, 2013; Ulker et al., 2013). El NLRP2 inhibe la activación de NF-kappaB (Kinoshita et al., 2005; Kinoshita et al., 2006; Fontalba et al., 2007; Bruey et al., 2004).

El NLRP7 codifica la proteína 7 que contiene un dominio de pirina, que es un miembro de la familia NLR y un miembro de la familia de proteínas (NLRP) con dominio NACHT, dominio con repeticiones ricas en leucinas y dominio PYD, que puede actuar como regulador de retroalimentación de la secreción de interleucina-1 dependiente de caspasa-1 (RefSeq, 2002). La expresión de NLRP7 está relacionada significativamente con la profundidad de la invasión tumoral y con un pronóstico desfavorable en el cáncer de endometrio, y se identificó como uno de los genes que se expresaba de forma profusa en los carcinomas embrionarios (Ohno et al., 2008; Skotheim et al., 2005). El NLRP7 puede desempeñar un papel esencial en la proliferación celular durante la tumorigénesis testicular, y representa una diana terapéutica prometedora para los tumores de células germinales del testículo (Okada et al., 2004).

El OVGP1, o glucoproteína específica del oviducto, codifica una glucoproteína epitelial grande rica en carbohidratos, que se secreta a partir de células epiteliales sin cilios del oviducto, y que está relacionada con los oocitos ovulados, los blastómeros y las regiones acrosómicas de los espermatozoides (RefSeq, 2002). La amplificación de OVGP1 estaba asociada al desarrollo de hiperplasia del endometrio y al cáncer de endometrio (Woo et al., 2004). Se ha descrito que la OVGP1 es un marcador molecular de la invasión en la tumorigénesis endometrial y un marcador de la diferenciación de distintos tipos de cánceres de ovario (Maines-Bandiera et al., 2010; Wang et al., 2009).

El PAGE2 codifica un miembro de la familia de proteínas PAGE, que se expresa predominantemente en los testículos (Brinkmann et al., 1998). El gen PAGE2 de cáncer-testículo está regulado al alza por desmetilación durante la diferenciación espontánea de células de cáncer colorrectal, dando lugar a la transición mesénquima-epitelio (MET). De este modo, se ha comprobado la regulación a la baja de PAGE2 durante la EMT (Yilmaz-Ozcan et al., 2014). Mediante un cribado hologenómico se ha identificado el PAGE2 como un posible regulador de la transmisión de señales de los telómeros en células humanas (Lee et al., 2011).

El PNOC codifica la prepronociceptina, que es una preproproteína que sufre procesamiento proteolítico para generar múltiples productos proteicos. Estos productos incluyen la nociceptina, la nocistatina y la orfanina FQ2 (OFQ2). La nociceptina, también denominada orfanina FQ, es un neuropéptido de 17-aminoácidos que se une al receptor de nociceptina y provoca el aumento de la sensibilidad al dolor, y puede regular, además, la temperatura corporal, el aprendizaje, la memoria y el hambre. Otro producto de la preproproteína codificada, la nocistatina, puede inhibir los efectos de la nocicepción (RefSeq, 2002). La inhibición del dolor en el cáncer también inhibe el crecimiento tumoral y las metástasis en el pulmón. El PNOC está implicado en el desarrollo de la tolerancia a la morfina. El PNOC está involucrado en el crecimiento de las neuronas. El PNOC está implicado en las lesiones celulares, la viabilidad, la inflamación, y en la alteración de la función inmunitaria (Caputi et al., 2013; Chan et al., 2012; Kirkova et al., 2009; Kuraishi, 2014; Stamer et al., 2011). El PNOC está regulado al alza en el ganglioglioma. La expresión de PNOC está regulada a la baja en el cáncer

terminal. El PNOC se expresa profusamente en el plasma de pacientes con carcinoma hepatocelular (Chan et al., 2012; Stamer et al., 2011; Horvath et al., 2004; Spadaro et al., 2006; Szalay et al., 2004). El cebranopadol es un péptido de PNOC analgésico que puede utilizarse en el tratamiento del cáncer óseo y la buprenorfina en el tratamiento del cáncer de pulmón (Davis, 2012; Linz et al., 2014). El PNOC está involucrado en la expresión de c-Fos (Gottlieb et al., 2007; Kazi et al., 2007).

El PRAME codifica un antígeno que se expresa de forma preferente en melanomas humanos y actúa como un represor del receptor de ácido retinoico, y probablemente confiere una ventaja de crecimiento a las células cancerosas mediante esta función (RefSeq, 2002). El PRAME está regulado al alza en estirpes celulares de mieloma múltiple, carcinoma de células claras renales, cáncer de mama, leucemia mieloide aguda, melanoma, leucemia mieloide crónica, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y osteosarcoma (Dannenmann et al., 2013; Yao et al., 2014; Zou et al., 2012; Szczepanski and Whiteside, 2013; Zhang et al., 2013; Beard et al., 2013; Abdelmalak et al., 2014; Qin et al., 2014). El PRAME está asociado al liposarcoma mixoide de células redondas (Hemminger et al., 2014). El PRAME está asociado a valores menores de supervivencia exenta de progresión y de respuesta a la quimioterapia en el linfoma difuso de linfocitos B grandes tratado con R-CHOP, a marcadores de pronóstico desfavorable en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, a una escasa respuesta a la quimioterapia en el carcinoma urotelial, y a un pronóstico desfavorable en las metástasis pulmonares del osteosarcoma (Tan et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Szczepanski et al., 2013; Mitsuhashi et al., 2014). El PRAME está asociado a menos recidivas, a una mortalidad más baja y a la supervivencia global en la leucemia linfoblástica aguda (Abdelmalak et al., 2014). El PRAME puede ser un marcador pronóstico para el linfoma difuso de linfocitos B grandes tratado con R-CHOP (Mitsuhashi et al., 2014).

El RAD54 codifica una proteína que pertenece a la superfamilia de helicasas similares a *DEAD*. Presenta similitud con RAD54 y RDH54 de *Saccharomyces cerevisiae*, que participan en la recombinación homóloga y en la reparación del ADN. Esta proteína se une al ADN bicatenario, y muestra actividad ATPasa en presencia de ADN. Este gen se

expresa con profusión en el testículo y en el bazo, lo que indica que tiene una función activa en la recombinación meiótica y mitótica (RefSeq, 2002). Se han observado mutaciones homocigóticas de RAD54B en el linfoma primario y en el cáncer de colon (Hiramoto et al., 1999). El RAD54B contrarresta los efectos desestabilizadores del genoma provocados por la unión directa del RAD51 al ADN bicatenario en células tumorales humanas (Mason et al., 2015).

El RNF17 codifica la proteína 17 con dedos de *RING*, que es similar a un gen de ratones que codifica una proteína específica del testículo que contiene un dominio con dedos de *RING*. Se han encontrado variantes de transcripción con ayustes alternativos que codifican diferentes isoformas (RefSeq, 2002). El RNF17 está implicado en la producción de citocinas y en la apoptosis. El RNF17 promueve la función de c-Myc (Jnawali et al., 2014; Lee et al., 2013; Yin et al., 1999; Yin et al., 2001). El RNF17 está regulado al alza tras la desactivación genética de RHOXF1 (Seifi-Alan et al., 2014). El RNF17 se expresa en el cáncer de hígado (Yoon et al., 2011). El RNF17 es un marcador asociado al cáncer (de Matos et al., 2015).

El SDK2 codifica la molécula *sidekick* 2 de adhesión celular, un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas que contiene dos dominios de inmunoglobulina y 13 dominios de fibronectina de tipo III que representan sitios de unión al ADN, a la heparina y a la superficie celular (RefSeq, 2002). Se demostró que el SDK2 guía a los terminales de los axones hasta sinapsis específicas en las neuronas en desarrollo, y fomenta la orientación laminar específica de las dendritas retinales en la capa plexiforme interna (Kaufman et al., 2004; Yamagata and Sanes, 2012).

El SPDEF (también denominado PDEF) codifica el factor de transcripción ETS que contiene el dominio *SAM pointed*, un miembro de la familia de factores de transcripción específicos de la transformación de E26 (ETS). Se expresa con profusión en células epiteliales de la próstata, donde funciona como un transactivador, independiente de andrógenos, del promotor del antígeno prostático específico (PSA) (RefSeq, 2002). La expresión del SPDEF a menudo desaparece o está regulada a la baja en los estadios avanzados de la progresión tumoral, lo que indica que desempeña un papel en la

invasión de las células tumorales y en las metástasis. En los estadios tempranos de la progresión tumoral el SPDEF está a veces regulado al alza. La alteración de la regulación del SPDEF ha sido descrita en varios cánceres, incluidos el cáncer de mama, de próstata y el cáncer colorrectal (Moussa et al., 2009; Schaefer et al., 2010; Steffan and Koul, 2011). El SPDEF induce la transcripción de la E-cadherina y suprime de este modo la invasión y migración de las células (Pal et al., 2013). El SPDEF interacciona con la beta-catenina y bloquea la actividad transcripcional, con lo que se obtienen menores niveles de las proteínas de los oncogenes ciclina D1 y c-Myc (Noah et al., 2013).

El SPON1 codifica la espondina-1 y está localizado en el cromosoma 11p15.2 (RefSeq, 2002). El SPON1 está implicado en la proliferación, migración e invasión de las células cancerosas, y en las metástasis. El SPON1 está implicado en la transmisión de señales de Fak y Src. El SPON1 está involucrado en el mantenimiento de la IL-6 mediante la transmisión de señales de MEKK/p38 MAPK/NF-kappaB, y es posible que este hecho contribuya a la supervivencia del neuroblastoma en ratones (Chang et al., 2015a; Cheng et al., 2009; Dai et al., 2015). El SPON1 está regulado a la baja por el miR-506 (Dai et al., 2015). El SPON1 está sobreexpresado en el cáncer de ovario (Davidson et al., 2011; Jiao et al., 2013; Pyle-Chenault et al., 2005). El SPON1 puede tener posibilidades diagnósticas para el pronóstico del cáncer (Pagnotta et al., 2013).

El STAG3 codifica el antígeno 3 del estroma, que se expresa en el núcleo y que es una subunidad del complejo de la cohesina que regula la cohesión de las cromátidas hermanas durante la división celular (RefSeq, 2002). Los investigadores han comunicado la implicación de un alelo común de STAG3 en el desarrollo del cáncer epitelial de ovario. Otro grupo ha demostrado que el STAG3 es capaz de discriminar de forma eficaz entre el cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las enfermedades pulmonares intersticiales fibróticas. Otros autores han detectado la expresión del gen STAG3 en células de linfoma con p53 mutado (Notaridou et al., 2011; Wielscher et al., 2015; Kalejs et al., 2006).

El TDRD5 codifica la proteína número 5 con dominio *Tudor*, y se localiza en el cromosoma 1q25.2 (RefSeq, 2002). El TDRD5 puede estar sobreexpresado en el cáncer de mama (Jiang et al., 2016). La metilación del TDRD5 está alterada después del tratamiento con resveratrol en el cáncer de mama triple negativo (Medina-Aguilar et al., 2017). El TDRD5 es parte de una región de homocigosidad asociada al cáncer de tiroides (Thomsen et al., 2016).

El TENM4 codifica la proteína transmembranaria teneurina-4, que se expresa en el sistema nervioso y en los tejidos del mesénquima, y que es un regulador de la condrogénesis (Suzuki et al., 2014). Entre los cuatro genes mutados con mayor frecuencia figura el TENM4, que muestra mutaciones que alteran la proteína en linfomas primarios del SNC (Vater et al., 2015). La estirpe celular MDA-MB-175 contiene una translocación cromosómica que da lugar a la fusión de TENM4 y de receptores de la familia ErbB. También se han encontrado genes quiméricos en neuroblastomas (Wang et al., 1999; Boeva et al., 2013).

El TMPRSS3 codifica la proteasa transmembranaria de serina número 3, que es una proteína que pertenece a la familia de proteasas de serina. La proteína codificada contiene un dominio de proteasa de serina, un dominio transmembranario, un dominio similar al receptor de LDL y un dominio del receptor *scavenger* rico en cisteínas. Se sabe que las proteasas de serina están implicadas en diversos procesos biológicos, cuya alteración da lugar con frecuencia a enfermedades y trastornos en los seres humanos. Este gen se identificó por su asociación con la sordera autosómica recesiva tanto congénita como de inicio en la infancia. Este gen se expresa en la cóclea fetal y en muchos otros tejidos, y se cree que está involucrado en el desarrollo y el mantenimiento del oído interno o del contenido de la perilinfa y la endolinfa. Este gen también se identificó como un gen asociado a tumores que está sobreexpresado en tumores del ovario (RefSeq, 2002). El TMPRSS3 está implicado en la proliferación, la invasión y la migración celular. El TMPRSS3 induce la transmisión de señales de ERK1/2 (Zhang et al., 2016a). El TMPRSS3 afecta a la expresión de la E-cadherina, la vimentina y la proteína *Twist*. El TMPRSS3 es regulado a la baja por el fármaco hexametileno-bisacetamida (Zhang et al., 2016a; Zhang et al., 2004). El TMPRSS3 está

regulado al alza en el cáncer de mama, el cáncer de páncreas y el cáncer de ovario. El TMPRSS3 está regulado a la baja en el cáncer gástrico y en el adenocarcinoma ductal de páncreas (Rui et al., 2015; Zhang et al., 2016a; Zhang et al., 2004; Amsterdam et al., 2014; Iacobuzio-Donahue et al., 2003; Luo et al., 2017; Underwood et al., 2000; Wallrapp et al., 2000). El TMPRSS3 está asociado al estadio según la escala TNM, a las metástasis en los ganglios linfáticos, a las metástasis en órganos distantes, a una menor supervivencia, a una menor supervivencia exenta de enfermedad, y a un pronóstico desfavorable. El TMPRSS3 puede utilizarse como biomarcador en el cáncer. Las mutaciones de TMPRSS3 están asociadas al riesgo de cáncer. El TMPRSS3 puede utilizarse para la detección temprana del adenocarcinoma ductal de páncreas (Rui et al., 2015; Amsterdam et al., 2014; Luo et al., 2017; Dorn et al., 2014; Luostari et al., 2014; Pelkonen et al., 2015; Sawasaki et al., 2004). El TMPRSS3 está hipometilado en el cáncer (Guerrero et al., 2012).

El VTCN1, también conocido como B7-H4, codifica un miembro de la familia B7 de proteínas coestimuladoras que está presente en la superficie de las células presentadoras de antígeno y que interacciona con ligandos unidos a receptores de la superficie de los linfocitos T (RefSeq, 2002). El VTCN1 está regulado al alza en el cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, osteosarcoma, cáncer de mama, cáncer de cuello de útero, carcinoma de células uroteliales, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de tiroides y carcinoma de laringe (Klatka et al., 2013; Zhu et al., 2013; Vanderstraeten et al., 2014; Shi et al., 2014; Fan et al., 2014; Wang et al., 2014; Leong et al., 2015; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a; Peng et al., 2015; Xu et al., 2015a). El VTCN1 está asociado a un pronóstico desfavorable de supervivencia y a una mayor probabilidad de recidivas en el carcinoma hepatocelular, y a una menor supervivencia global en el osteosarcoma, carcinoma de células uroteliales, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de cuello de útero, melanoma y cáncer de tiroides (Zhu et al., 2013; Seliger, 2014; Liu et al., 2014b; Chen et al., 2014; Fan et al., 2014; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a). El VTCN1 está asociado al carcinoma renal de células claras (Xu et al., 2014b). Los niveles de expresión de VTCN1 están inversamente relacionados con la supervivencia de las pacientes en el cáncer de ovario (Smith et al., 2014). El VTCN1 puede ser un indicador pronóstico en el

carcinoma de células uroteliales y en el cáncer gástrico (Shi et al., 2014; Fan et al., 2014).

El WNT7A codifica el miembro 7A de la familia Wnt, que es un miembro de la familia de genes WNT. Estas proteínas han sido involucradas en la oncogénesis y en varios procesos del desarrollo, incluida la regulación del destino celular y la formación de perfiles durante la embriogénesis. Este gen está implicado en el desarrollo del eje anteroposterior en las vía reproductoras femeninas, y también desempeña un papel fundamental en la formación de perfiles del músculo liso del útero y en el mantenimiento de la función del útero adulto. Las mutaciones de este gen están asociadas a los síndromes de focomelia de Fuhrmann y de Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel (RefSeq, 2002). El WNT7A se induce por el STAT4 dando lugar a la activación de fibroblastos asociados al cáncer. El WNT7A potencia la transmisión de señales del receptor de TGF-beta. El WNT7A está implicado en la proliferación y la migración celular. El WNT7A es un inductor corriente arriba de la senescencia. El PG545 interacciona con el WNT7A provocando una inhibición de la proliferación celular. El WNT7A inhibe el crecimiento tumoral. El WNT7A está implicado en la transmisión de señales de Wnt/beta-catenina y regula el hsa-miR29b (Avasarala et al., 2013; Avgustinova et al., 2016; Bikkavilli et al., 2015; Borowicz et al., 2014; Jung et al., 2015; King et al., 2015; Ramos-Solano et al., 2015; Zhao et al., 2017). El WNT7A está regulado por miR-15b y regulado a la baja por DNMT1. El endosulfán altera el WNT7A. El WNT7A es un gen diana de miR-199a-5p y de miR-195/497. El WNT7A está regulado a la baja por la exposición crónica al etanol y es rescatado por el tratamiento con el agonista de PPAR-delta. El Dkk-1 afecta al WNT7A. El bilobalide aumenta la expresión del WNT7A (Kim et al., 2015a; Chandra et al., 2014; Ingaramo et al., 2016; Itesako et al., 2014; Liu et al., 2014a; MacLean et al., 2016; Mercer et al., 2014; Mercer et al., 2015; Xu et al., 2015b). El WNT7A está regulado a la baja e hipermetilado en el cáncer de cuello de útero. El WNT7A está ausente en el cáncer de pulmón. El WNT7A está sobreexpresado en el cáncer de endometrio (Ramos-Solano et al., 2015; Kim et al., 2015b; Liu et al., 2013). La expresión de WNT7A está relacionada con un pronóstico desfavorable y con un desenlace desfavorable para los pacientes. La metilación del promotor de WNT7A está relacionada con un estadio avanzado del

tumor, con las metástasis distantes y con la pérdida de E-cadherina. La disminución de la expresión de WNT7A está relacionada con una disminución de la supervivencia global en el mesotelioma maligno de la pleura, y puede utilizarse para predecir la sensibilidad a la quimioterapia (Avgustinova et al., 2016; King et al., 2015; Kim et al., 2015b; Hirata et al., 2015). El WNT7A puede ser un gen supresor de tumores en el cáncer nasofaríngeo (Nawaz et al., 2015).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La estimulación de una respuesta inmunitaria depende de la presencia de antígenos que sean reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del hospedador. El descubrimiento de la existencia de antígenos asociados a tumores ha suscitado la posibilidad de utilizar el sistema inmunitario del hospedador para intervenir sobre el crecimiento de los tumores. Actualmente se están explorando diversos mecanismos para aprovechar las defensas humorales y celulares del sistema inmunitario en la inmunoterapia contra el cáncer.

Ciertos elementos de la respuesta inmunitaria celular son capaces de reconocer específicamente y de destruir las células tumorales. El aislamiento de linfocitos T entre las células infiltradas en los tumores o en la sangre periférica hace pensar en que tales células desempeñan un papel importante en las defensas inmunitarias naturales contra el cáncer. Los linfocitos T CD8-positivos en particular, que reconocen las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) portadoras de péptidos que suelen tener de 8 a 10 residuos de aminoácidos derivados de proteínas o de productos ribosómicos defectuosos (DRIPS) localizados en el citosol, desempeñan un importante papel en esta respuesta. Las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA).

El término «respuesta de linfocitos T» define la proliferación y la activación específicas de las funciones efectoras inducidas por un péptido *in vitro* o *in vivo*. En el caso de los linfocitos T citotóxicos restringidos a MHC de clase I, las funciones efectoras pueden consistir en la lisis de células diana presentadoras naturales de péptido o bien sensibilizadas de manera repetida con un péptido o con un precursor del mismo; la

secreción de citocinas, preferiblemente de interferón gamma, TNF-alfa o IL-2 inducida por péptido; la secreción de moléculas efectoras, preferiblemente granzimas o perforinas inducidas por péptido; o la desgranulación.

El término «péptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Los péptidos tienen preferiblemente 9 aminoácidos de longitud, pero pueden tener solo 8 aminoácidos de longitud, pero también hasta 10, 11 o 12 o más aminoácidos, y en el caso de los péptidos de MHC de clase II (variantes alargadas de los péptidos de la invención) pueden tener hasta 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 o más aminoácidos de longitud.

Además, el término «péptido» incluye sales de una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Preferentemente las sales son sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos, como, por ejemplo, sales de cloruro o acetato (trifluoroacetato). Se ha de destacar que las sales de los péptidos conformes a la presente invención difieren sustancialmente de los péptidos en su estado o estados in vivo, puesto que los péptidos no se hallan en forma de sal en tales condiciones *in vivo*.

El término «péptido» incluye también «oligopéptido». El término «oligopéptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. La longitud del oligopéptido no es crucial en la invención, siempre que se mantenga el epítopo o epítopos adecuados. Los oligopéptidos suelen tener una longitud inferior a unos 30 aminoácidos y mayor de 15, aproximadamente.

El término «polipéptido» designa una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. La longitud del polipéptido no es crucial en la invención,

siempre que se mantengan los epítopos adecuados. En contraste con los términos «péptido» y «oligopéptido», el término «polipéptido» se refiere a las moléculas de más de unos 30 residuos de aminoácidos de longitud.

Un péptido, oligopéptido, proteína o polinucleótido que codifica dicha molécula es «inmunogénico» (y, por lo tanto, un «inmunógeno» en la presente invención), si es capaz de inducir una respuesta inmunitaria. En el caso de la presente invención, la inmunogenicidad se define más específicamente como la capacidad para desatar una respuesta por parte de los linfocitos T. Por lo tanto, un «inmunógeno» sería una molécula que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria y, en el caso de la presente invención, una molécula capaz de inducir una respuesta de los linfocitos T. En otro aspecto, el inmunógeno puede ser el péptido, el complejo del péptido con MHC, el oligopéptido y/o la proteína que es utilizado para generar anticuerpos o TCR específicos contra él.

Un «epítopo» de clase I de un linfocito T requiere un péptido corto que esté unido a un receptor MHC de clase I, formando un complejo ternario (cadena alfa de MHC de clase I, beta-2-microglobulina y péptido) que puede ser reconocido por un linfocito T que lleve un receptor de linfocito T que coincida y que se una al complejo MHC/péptido con la afinidad adecuada. Los péptidos que se unen a moléculas MHC de clase I suelen tener una longitud de entre 8 y 14 aminoácidos, y más habitualmente de 9 aminoácidos.

En el ser humano hay tres locus genéticos diferentes que codifican las moléculas MHC de clase I (las moléculas MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos [HLA]): HLA-A, HLA-B y HLA-C. HLA-A, HLA-B y HLA-C. HLA-A*01, HLA-A*02 y HLA-B*07 son ejemplos de distintos alelos MHC de clase I que se pueden expresar a partir de estos locus.

Tabla 6: Frecuencias de expresión de los serotipos HLA-A*02, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-B*08 y HLA-B*44. Las frecuencias haplotípicas (G_f) derivan de un estudio que usó los datos de tipado de HLA procedentes de un registro con más

de 6,5 millones de donantes voluntarios de EE. UU. (Gragert et al., 2013). La frecuencia haplotípica es la frecuencia de un alelo dado en un cromosoma individual. Debido a la dotación cromosómica diploide propia de las células de mamífero, la frecuencia genotípica de este alelo es superior y se calcula empleando la ley de Hardy-Weinberg ($F = 1 – (1\text{-}Gf)^2$).

Alelo	Población	Frecuencia fenotípica calculada a partir de la frecuencia alélica (F)
A*02	Africana (N=28.557)	32,3%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	49,3%
	Japonesa (N=24.582)	42,7%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	46,1%
	Sudeste asiático (N=27.978)	30,4%
A*01	Africana (N=28.557)	10,2%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	30,2%
	Japonesa (N=24.582)	1,8%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	14,0%
	Sudeste asiático (N=27.978)	21,0%
A*03	Africana (N=28.557)	14,8%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	26,4%
	Japonesa (N=24.582)	1,8%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	14,4%
	Sudeste asiático (N=27.978)	10,6%
A*24	Africana (N=28.557)	2,0%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	8,6%
	Japonesa (N=24.582)	35,5%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	13,6%
	Sudeste asiático (N=27.978)	16,9%
B*07	Africana (N=28.557)	14,7%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	25,0%
	Japonesa (N=24.582)	11,4%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	12,2%
	Sudeste asiático (N=27.978)	10,4%
B*08	Africana (N=28.557)	6,0%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	21,6%

	Japonesa (N=24.582)	1,0%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	7,6%
	Sudeste asiático (N=27.978)	6,2%
B*44	Africana (N=28.557)	10,6%
	Caucásica europea (N=1.242.890)	26,9%
	Japonesa (N=24.582)	13,0%
	Hispana, América Central y del Sur (N=146.714)	18,2%
	Sudeste asiático (N=27.978)	13,1%

Los péptidos de la invención, preferiblemente cuando figuren incluidos en una vacuna de la invención tal y como se describe en la presente memoria se unirán a A*02, A*01, A*03, A*24, B*07, B*08 o B*44. Una vacuna también podría incluir péptidos que se unan a cualquier MHC de clase II. Por consiguiente, la vacuna de la invención puede ser usada para tratar el cáncer en pacientes que sean positivos para A*02, A*01, A*03, A*24, B*07, B*08 o B*44, mientras que la no selección para los alotipos de MHC de clase II es necesaria debido a la naturaleza panunionista de esos péptidos.

Combinar péptidos A*02 de la invención con péptidos que se unen a otro alelo, por ejemplo, el A*24, tiene la ventaja de que se puede tratar a un porcentaje mayor de cualquier población de pacientes que si ésta solo se dirigiera contra un único alelo MHC de la clase I. Mientras que en la mayoría de poblaciones solo se podría tratar a menos del 50% si se optara por uno solo de los alelos, una vacuna que comprenda epítopos HLA-A*24 y HLA-A*02 de la invención permite tratar como mínimo al 60% de los pacientes de cualquier población relevante. En concreto, los porcentajes de pacientes positivos para al menos uno de tales alelos en diversas regiones son los siguientes: EE. UU. 61%, Europa occidental 62%, China 75%, Corea del Sur 77%, Japón 86% (calculados a partir de www.allelefrequencies.net).

Tabla 7: Cobertura de los alelos del HLA en la población caucásica europea (calculada a partir de (Gragert et al., 2013))

	Cobertura (al menos	combinado con	combinado con	combinado con

	un alelo A)	B*07	B*44	B*07 y B*44
A*02 / A*01	70%	78%	78%	84%
A*02 / A*03	68%	76%	76%	83%
A*02 / A*24	61%	71%	71%	80%
A*'01 / A*03	52%	64%	65%	75%
A*01 / A*24	44%	58%	59%	71%
A*03 / A*24	40%	55%	56%	69%
A*02 / A*01 / A*03	84%	88%	88%	91%
A*02 / A*01 / A*24	79%	84%	84%	89%
A*02 / A*03 / A*24	77%	82%	83%	88%
A*01 / A*03 / A*24	63%	72%	73%	81%
A*02 / A*01 / A*03 / A*24	90%	92%	93%	95%

En una forma de realización preferida, el término «secuencia nucleotídica» hace referencia a un heteropolímero de desoxirribonucleótidos.

La secuencia nucleotídica que codifica un péptido, oligopéptido o polipéptido en particular puede ser natural o estar construida de forma sintética. Generalmente, los segmentos de ADN que codifican los péptidos, polipéptidos y proteínas de la presente invención se ensamblan a partir de fragmentos de ADNc y de oligonucleótidos cortos de enlace, o a partir de una serie de oligonucleótidos, con el fin de proporcionar un gen sintético capaz de ser expresado en una unidad transcripcional recombinante que comprenda elementos reguladores derivados de un operón microbiano o vírico.

Tal y como se utiliza en la presente memoria el término «un nucleótido que codifica un péptido» se refiere a una secuencia de nucleótidos que codifica el péptido y que incluye codones artificiales (sintetizados por el hombre) de inicio y terminación compatibles con el sistema biológico en el que la secuencia va a ser expresada por, por ejemplo, una célula dendrítica u otro sistema celular útil para la producción de TCR.

En la presente memoria, la referencia a una secuencia de ácido nucleico incluye tanto el ácido nucleico monocatenario como bicatenario. Por lo tanto, en lo que concierne por ejemplo al ADN, la secuencia específica, a menos que el contexto indique otra cosa, se

refiere al ADN monocatenario de dicha secuencia, a la doble cadena formada por dicha secuencia con su complementaria (ADN bicatenario) y a la cadena complementaria de dicha secuencia.

El término «región codificante» hace referencia a la porción de un gen que, o bien de forma natural o normal, codifica el producto de expresión de dicho gen en su ambiente genómico natural, por ejemplo, la región que codifica *in vivo* el producto de expresión natural del gen.

La región codificante puede derivar de un gen no mutado («normal»), mutado o alterado, o incluso puede provenir de una secuencia de ADN, o gen, sintetizada íntegramente en el laboratorio con métodos bien conocidos para los expertos en la síntesis de ADN.

El término «producto de expresión» define al polipéptido o a la proteína que es el producto natural de la traducción del gen y cualquier secuencia de ácidos nucleicos que codifiquen los equivalentes resultantes de la degeneración del código genético y, por tanto, que codifican el mismo aminoácido o aminoácidos.

El término «fragmento», cuando se refiere a una secuencia de codificación, define una porción de ADN que no comprende la región codificante entera, cuyo producto de expresión conserva esencialmente la misma actividad o función biológica que el producto de expresión de la región codificante entera.

El término «segmento de ADN» hace referencia a un polímero de ADN, en forma de un fragmento separado o como componente de un constructo de ADN mayor, que deriva de ADN aislado por lo menos una vez en una forma sustancialmente pura, es decir, exento de materiales endógenos contaminantes y en una cantidad o concentración que permite la identificación, la manipulación y la recuperación del segmento y de sus secuencias nucleotídicas constituyentes mediante métodos bioquímicos estándar como, por ejemplo, mediante un vector de clonación. Dichos segmentos se suministran

en forma de un marco de lectura abierto sin interrupciones por secuencias internas no traducidas, o intrones, que suelen estar presentes en los genes eucariotas. Las secuencias de ADN no traducidas pueden estar presentes corriente abajo (*downstream*) desde el marco de lectura abierto, donde no interfieren con la manipulación o la expresión de las regiones codificantes.

El término «cebador» define una secuencia corta de ácidos nucleicos que puede aparearse con una cadena de ADN y que proporciona un extremo 3'-OH libre en el que una polimerasa de ADN puede comenzar la síntesis de una cadena de desoxirribonucleótidos.

El término «promotor» define una región de ADN implicada en la unión de la polimerasa de ARN para iniciar la transcripción.

El término «aislado» define el material que se extrae de su entorno original (por ejemplo, el entorno natural, si ocurre de forma natural). Por ejemplo, un polinucleótido o un polipéptido natural presente en un animal vivo no está aislado, pero ese mismo polinucleótido o polipéptido lo estará si es separado de parte o de todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Tales polinucleótidos podrán formar parte de un vector y/o tales polinucleótidos o polipéptidos podrán formar parte de una composición, y seguir estando aislados en dicho vector o composición puesto que estos no forman parte de su entorno natural.

Los polinucleótidos, y los polipéptidos recombinantes o inmunógenos, descritos de acuerdo con la presente invención también pueden presentarse en forma «purificada». El término «purificado» no implica pureza absoluta; más bien, se utiliza como definición relativa y puede incluir preparaciones altamente purificadas o preparaciones tan sólo parcialmente purificadas, tal y como los expertos en la materia entienden dichos términos. Por ejemplo, los clones individuales aislados de una genoteca de ADNc se han purificado de manera convencional hasta obtener una homogeneidad electroforética. Se contempla expresamente la purificación del material de inicio o del

material natural hasta, al menos, un orden de magnitud; preferiblemente, dos o tres órdenes de magnitud; y, con mayor preferencia, cuatro o cinco órdenes de magnitud. Además, se contempla expresamente el polipéptido reivindicado que tiene una pureza de, preferiblemente, el 99,999%, o, al menos, del 99,99% o el 99,9%; y, más convenientemente, del 99% por peso o mayor.

Los productos de expresión de los polipéptidos y los ácidos nucleicos descritos conforme a la presente invención, así como los vectores de expresión que contienen dichos ácidos nucleicos y/o dichos polipéptidos, pueden utilizarse en «forma enriquecida». Tal y como se usa aquí, el término «enriquecido» significa que la concentración del material es, al menos, unas 2, 5, 10, 100 o 1000 veces su concentración natural (por ejemplo), más ventajosamente 0,01% por peso, y, preferiblemente, aproximadamente de 0,1% al menos, por peso. También se contemplan preparaciones enriquecidas de alrededor del 0,5%, 1%, 5%, 10% y 20% por peso. Las secuencias, constructos, vectores, clones y otros materiales que comprenden la presente invención pueden utilizarse, según convenga, en su forma enriquecida o aislada. El término «fragmento activo» define un fragmento, normalmente un péptido, polipéptido o secuencia de ácidos nucleicos, que genera una respuesta inmunitaria (es decir, que posee actividad inmunógena) cuando se administra −solo u, opcionalmente, con un adyuvante adecuado o en un vector− a un animal, que puede ser un mamífero como, por ejemplo, un conejo o un ratón, sin excluir a un ser humano; dicha respuesta inmunitaria adopta la forma de estimulación de una respuesta de linfocitos T en el animal receptor como, por ejemplo, el ser humano. De forma alternativa, el “fragmento activo” también se puede usar para inducir una respuesta de linfocitos T *in vitro*.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos «porción», «segmento» y «fragmento», cuando se utilizan en relación a los polipéptidos, hacen referencia a una secuencia continua de residuos, como residuos de aminoácidos, secuencia que es un subconjunto de una secuencia mayor. Por ejemplo, si un polipéptido se somete a un tratamiento con cualquiera de las endopeptidasas habituales, como la tripsina o la

quimiotripsina, los oligopéptidos resultantes de dicho tratamiento representarán porciones, segmentos o fragmentos del polipéptido inicial. Utilizados en relación con los polinucleótidos, estos términos se refieren a los productos producidos por el tratamiento de dichos polinucleótidos con cualquiera de las endonucleasas.

Conforme a la presente invención, el término «identidad porcentual» o «porcentaje de identidad», al referirse a una secuencia, significa que una secuencia se compara con una secuencia reivindicada o descrita después de alinear la secuencia que se va a comparar (la «secuencia comparada») con la secuencia descrita o reivindicada (la «secuencia de referencia»). La identidad porcentual se determina entonces con la siguiente fórmula:
Identidad porcentual = 100 [1 -(C/R)]
donde C es el número de diferencias entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada a lo largo de la alineación entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada, donde
(I) cada base o aminoácido de la secuencia de referencia que no tiene una base o aminoácido alineados en la secuencia comparada y
(II) cada hueco (gap) de la secuencia de referencia y
(III) cada base o aminoácido alineado de la secuencia de referencia que difiere de una base o aminoácido alineado de la secuencia comparada, constituye una diferencia; y
(IV) la alineación tiene que comenzar en la posición 1 de las secuencias alineadas;
y R es el número de bases o aminoácidos de la secuencia de referencia a lo largo de la alineación con la secuencia comparada con cualquier hueco creado en la secuencia de referencia, también contabilizado como una base o un aminoácido.

Si existe una alineación entre la secuencia comparada y la secuencia de referencia para la que la identidad porcentual, calculada como se ha especificado arriba, es aproximadamente igual o mayor que una identidad porcentual mínima especificada, entonces la secuencia comparada guarda la identidad porcentual mínima especificada con la secuencia de referencia, aunque puedan existir alineaciones en las que la

identidad porcentual calculada arriba resulte menor que la identidad porcentual especificada.

Tal y como se ha dicho antes, la presente invención se refiere por tanto a un péptido que comprende una secuencia seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 o una variante de las mismas que es un 88% homóloga a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772, o una variante de las mismas que induce la reacción cruzada de linfocitos T con dicho péptido. Los péptidos de la invención tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o, en el caso de las versiones alargadas de dichos péptidos, a una molécula de la clase II.

En la presente invención el término «homólogo» se refiere al grado de identidad (véase antes Identidad porcentual) entre las secuencias de dos secuencias de aminoácidos, es decir secuencias peptídicas o polipeptídicas. La susodicha «homología» se determina comparando las dos secuencias alineadas en condiciones óptimas con las secuencias a comparar. La homología de secuencia se puede calcular creando una alineación con el algoritmo ClustalW, por ejemplo. Habitualmente las bases de datos públicas proporcionan software para el análisis de secuencias, en concreto, Vector NTI, GENETYX u otras herramientas.

Una persona versada en la materia será capaz de valorar si los linfocitos T inducidos por una variante del péptido específico serán capaces de reaccionar con el propio péptido (Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997).

Por «variante» de la secuencia de aminoácidos dada, los inventores quieren decir que las cadenas laterales de, por ejemplo, uno o dos de los residuos de aminoácidos están alteradas (por ejemplo, sustituyéndolas con la cadena lateral de otro residuo de aminoácido natural o alguna otra cadena lateral) de modo que el péptido sigue siendo capaz de unirse a una molécula HLA básicamente de la misma manera que un péptido

que consiste en la secuencia de aminoácidos indicadas en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772. Por ejemplo, un péptido se puede modificar para que mejore o al menos mantenga la capacidad para interaccionar y unirse a la hendidura de unión de una molécula MHC adecuada, como HLA-A*02 o -DR, y de un modo que mejore o al menos mantenga la capacidad para unirse al TCR de linfocitos T activados.

Estos linfocitos T pueden después reaccionar con células y matar las que expresen un polipéptido que contenga la secuencia de aminoácidos natural del péptido afín definido en los aspectos de la invención. Como se puede deducir de la bibliografía y de las bases de datos científicas, ciertas posiciones de los péptidos de unión a HLA son normalmente residuos de anclaje que forman una secuencia central que encaja en el motivo de unión del receptor HLA, que está definida por las propiedades polares, electrofísicas, hidrofóbicas y espaciales de las cadenas polipeptídicas que constituyen la hendidura de unión. Así pues, una persona versada en la técnica será capaz de modificar las secuencias de aminoácidos expuestos en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772, manteniendo los residuos de anclaje conocidos, y será capaz de determinar si tales variantes mantienen la capacidad de unión a moléculas MHC de clase I o II. Las variantes de la presente invención conservan la capacidad para unirse a los TCR de los linfocitos T activados, que después pueden reaccionar con células y matar las que expresan un polipéptido que contenga la secuencia natural de aminoácidos del péptido afín definido en los aspectos de la invención.

Los péptidos originales (sin modificar) descritos aquí se pueden modificar mediante la sustitución de uno o más residuos en sitios diferentes, posiblemente selectivos, dentro de la cadena peptídica, si no se especifica de otra manera. Preferentemente tales sustituciones estarían situadas al final de la cadena de aminoácidos. Dichas sustituciones pueden ser de naturaleza conservadora como, por ejemplo, si un aminoácido es reemplazado por un aminoácido de estructura y características similares, como en el caso de un aminoácido hidrofóbico que es sustituido por otro aminoácido hidrofóbico. Aún más conservador sería el reemplazo de aminoácidos de tamaño y naturaleza química igual o similar como, por ejemplo, si una leucina se

reemplaza por isoleucina. En diversos estudios de variaciones de secuencias en familias de proteínas homólogas naturales, determinadas sustituciones de aminoácidos se toleran con más frecuencia que otras, y éstas muestran a menudo una correlación con similitudes de tamaño, carga, polaridad e hidrofobicidad entre el aminoácido original y su reemplazo, siendo ésta la base para la definición de las “sustituciones conservadoras”.

Las sustituciones conservadoras se definen en la presente invención como intercambios dentro de uno de los cinco grupos siguientes: Grupo 1: residuos alifáticos pequeños, no polares o ligeramente polares (Ala, Ser, Thr, Pro y Gly); Grupo 2: residuos polares cargados negativamente y sus amidas (Asp, Asn, Glu y Gln); Grupo 3: residuos polares cargados positivamente (His, Arg y Lys); Grupo 4: residuos alifáticos grandes no polares (Met, Leu, Ile, Val y Cys); y Grupo 5: residuos grandes aromáticos (Phe, Tyr y Trp).

Las sustituciones menos conservadoras pueden implicar el reemplazo de un aminoácido por otro con características similares pero diferenciado de alguna manera en el tamaño, como en el reemplazo de un residuo de isoleucina por alanina. Los reemplazos muy poco o nada conservadores pueden implicar la sustitución de un aminoácido ácido por otro polar, o incluso por uno de carácter básico. Estas sustituciones “radicales” no se pueden descartar, sin embargo, como potencialmente inefectivas, ya que los efectos químicos no son totalmente predecibles y las sustituciones radicales bien pueden provocar efectos inesperados imposibles de predecir de otra forma a partir de principios químicos simples.

Naturalmente, dichas sustituciones pueden implicar otras estructuras distintas de los aminoácidos L habituales. De esta forma, aminoácidos D podrían sustituir a los aminoácidos L que habitualmente se encuentran en los péptidos antigénicos de la invención y, aun así, quedar englobados en la descripción del presente documento. Además, se pueden usar también otros aminoácidos no convencionales (distintos de los aminoácidos naturales que constituyen las proteínas) con fines de sustitución para

producir inmunógenos y polipéptidos inmunogénicos acordes con la presente invención.

Si se descubre que las sustituciones en más de una posición resultan en un péptido con actividad antigénica sustancialmente equivalente o mayor, como se define más abajo, entonces las combinaciones de dichas sustituciones se probarán para determinar si las sustituciones combinadas provocan efectos aditivos o sinérgicos en la antigenicidad del péptido. Como máximo, se sustituirán hasta cuatro posiciones simultáneamente dentro del péptido.

Un péptido consistente esencialmente en la secuencia de aminoácidos indicada puede tener intercambiados uno o dos aminoácidos que no formen parte del anclaje (véase más adelante el motivo de anclaje) sin que la capacidad de unión a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o clase II cambie sustancialmente o resulte negativamente afectada, en comparación con el péptido sin modificar. En otra forma de realización, un péptido consistente esencialmente en la secuencia de aminoácidos indicada en la presente memoria puede tener cambiados uno o dos aminoácidos que no formen parte del anclaje (véase más adelante el motivo de anclaje) por sus pares conservadores (véase más adelante) sin que la capacidad de unión a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o clase II cambie sustancialmente o resulte negativamente afectada, en comparación con el péptido sin modificar.

Aquellos residuos de aminoácidos que no contribuyen sustancialmente a las interacciones con el receptor del linfocito T pueden ser modificados sustituyéndolos por otro aminoácido cuya incorporación no afecte sustancialmente a la reactividad de los linfocitos T y no suprima la unión al MHC pertinente. Así pues, aparte de la condición indicada, el péptido de la invención puede ser cualquier péptido (en cuyo término los inventores incluyen oligopéptidos o polipéptidos), que incluya las secuencias de aminoácidos o una porción o una variante de las mismas tal y como se indican.

Tabla 8: Variantes y motivos de los péptidos acordes con las SEQ ID N.º 3, 225, 13, 17, 84, 108, 113, 114, 147, 36, 51, 172, 54 y 57.

Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 3	A	L	I	Y	N	L	V	G	I		
Variante									V		
									L		
									A		
		M							V		
		M									
		M							L		
		M							A		
		A							V		
		A									
		A							L		
		A							A		
		V							V		
		V									
		V							L		
		V							A		
		T							V		
		T									
		T							L		
		T							A		
		Q							V		
		Q									
		Q							L		
		Q							A		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 225	S	V	F	A	H	P	R	K	L		
Variante		L							V		
		L							I		
		L									
		L							A		
		M							V		
		M							I		
		M									
		M							A		
		A							V		
		A							I		
		A									

		A							A		
									V		
									I		
									A		
		T							V		
		T							I		
		T									
		T							A		
		Q							V		
		Q							I		
		Q									
		Q							A		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 13	V	Y	T	F	L	S	S	T	L		
Variante									I		
									F		
		F							I		
		F									
		F							F		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 17	R	F	T	T	M	L	S	T	F		
Variante		Y							I		
		Y							L		
		Y									
									I		
									L		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
SEQ ID N.º 84	K	L	Q	P	A	Q	T	A	A	K	
Variante										Y	
										R	
										F	
		I									
		I								Y	
		I								R	
		I								F	
		M									
		M								Y	
		M								R	
		M								F	
		V									
		V								Y	

		V								R	
		V								F	
		T									
		T								Y	
		T								R	
		T								F	
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
SEQ ID N.º 108	V	L	Y	P	V	P	L	E	S	Y	
Variante										K	
										R	
										F	
		I								K	
		I									
		I								R	
		I								F	
		M								K	
		M									
		M								R	
		M								F	
		V								K	
		V									
		V								R	
		V								F	
		T								K	
		T									
		T								R	
		T								F	
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 113	Q	L	D	S	N	R	L	T	Y		
Variante		S									
		S							A		
		S	E								
		S	E						A		
		T									
		T							A		
		T	E								
		T	E						A		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
SEQ ID N.º 114	V	M	E	Q	S	A	G	I	M	Y	
Variante		S	D								
		S	D							A	

		S									
		S								A	
		T	D								
		T	D							A	
		T									
		T								A	
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SEQ ID N.º 147	A	P	R	W	F	P	Q	P	T	V	V
Variante											L
											F
											M
											A
											I
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 36	A	P	A	A	W	L	R	S	A		
Variantes									L		
									F		
									V		
									M		
									I		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 51	S	L	R	L	K	N	V	Q	L		
Variante			K								
			K						V		
			K						I		
			K						M		
			K						F		
			K		R						
			K		R				V		
			K		R				I		
			K		R				M		
			K		R				F		
			K		H						
			K		H				V		
			K		H				I		
			K		H				M		
			K		H				F		
									V		
									I		
									M		
									F		

					R						
					R				V		
					R				I		
					R				M		
					R				F		
					H						
					H				V		
					H				I		
					H				M		
					H				F		
			L								
			L						V		
			L						I		
			L						M		
			L						F		
			L		R						
			L		R				V		
			L		R				I		
			L		R				M		
			L		R				F		
			L		H						
			L		H				V		
			L		H				I		
			L		H				M		
			L		H				F		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 172	K	L	K	E	R	N	R	E	L		
Variante					K						
					K				V		
					K				I		
					K				M		
					K				F		
									V		
									I		
									M		
									F		
					H						
					H				V		
					H				I		
					H				M		
					H				F		

			R		K						
			R		K				V		
			R		K				I		
			R		K				M		
			R		K				F		
			R								
			R						V		
			R						I		
			R						M		
			R						F		
			R		H						
			R		H				V		
			R		H				I		
			R		H				M		
			R		H				F		
			L		K						
			L		K				V		
			L		K				I		
			L		K				M		
			L		K				F		
			L								
			L						V		
			L						I		
			L						M		
			L						F		
			L		H						
			L		H				V		
			L		H				I		
			L		H				M		
			L		H				F		
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SEQ ID N.º 54	A	E	I	T	I	T	T	Q	T	G	Y
Variante											F
											W
											L
		D									F
		D									W
		D									
		D									L
Posición	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
SEQ ID N.º 57	Q	E	S	D	L	R	L	F	L		

Variante									F		
									W		
									Y		
		D							F		
		D							W		
		D							Y		
		D									

También pueden ser adecuados péptidos más largos (alargados). También es posible que los epítopos de MHC de clase I, aunque suelen tener entre 8 y 11 aminoácidos de longitud, sean generados por el procesamiento de péptidos más largos o proteínas que incluyan el epítopo real. Se prefiere que los residuos que flanquean el epítopo de interés sean residuos que no afecten sustancialmente a la digestión proteolítica necesaria para exponer el epítopo durante el procesamiento.

Los péptidos de la invención se pueden alargar hasta cuatro aminoácidos, es decir, se pueden añadir 1, 2, 3 o 4 aminoácidos en cualquier combinación entre 4:0 y 0:4. A continuación en la Tabla 9 se exponen combinaciones de las elongaciones conformes a la invención:

Tabla 9: Combinaciones de las elongaciones de los péptidos de la invención

C-terminal	N-terminal
4	0
3	0 o 1
2	0 o 1 o 2
1	0 o 1 o 2 o 3
0	0 o 1 o 2 o 3 o 4
N-terminal	C-terminal
4	0
3	0 o 1
2	0 o 1 o 2
1	0 o 1 o 2 o 3
0	0 o 1 o 2 o 3 o 4

Los aminoácidos para la elongación/extensión pueden ser los péptidos de la secuencia original de la proteína o cualquier otro aminoácido. La elongación tiene por finalidad mejorar la estabilidad o la solubilidad de los péptidos.

Así pues, los epítopos de la presente invención pueden ser idénticos a los epítopos específicos de tumor o asociados a tumor naturales o pueden incluir epítopos que difieran como máximo en cuatro residuos del péptido de referencia, siempre que conserven básicamente la misma actividad antigénica.

En una forma de realización alternativa, el péptido se alarga por uno o ambos lados más de 4 aminoácidos, preferiblemente hasta una longitud total de hasta 30 aminoácidos. Esto puede dar como resultado péptidos que se unen a MHC de clase II. La unión a MHC de clase II se puede analizar con métodos conocidos en la materia.

En consecuencia, la presente invención también proporciona péptidos y variantes de epítopos de MHC de clase I en los que el péptido o variante tienen una longitud total de entre 8 y 100, preferiblemente entre 8 y 30, y más preferiblemente entre 8 y 14, esto es 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 aminoácidos, que en el caso de los péptidos de unión de clase II también puede ser de 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 aminoácidos.

Por supuesto, el péptido o variante conforme a la presente invención tendrá la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II. La unión de un péptido o una variante a un complejo MHC se puede analizar con métodos conocidos en la técnica.

Preferiblemente, cuando los linfocitos T específicos para un péptido acorde con la presente invención se prueben contra los péptidos sustituidos, la concentración de péptido a la cual los péptidos sustituidos consiguen la mitad del aumento máximo de la lisis respecto al valor de fondo es como máximo de alrededor de 1 mM, preferiblemente como máximo de alrededor de 1 μM, más preferiblemente como máximo de alrededor de 1 nM, y aún más preferentemente como máximo de alrededor de 100 pM, y más preferentemente como máximo de alrededor de 10 pM. También se prefiere que el péptido sustituido sea reconocido por los linfocitos T de más de un individuo, de al menos dos, y más preferiblemente de tres individuos.

En una forma de realización preferida de la invención el péptido consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos conforme a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772.

«Consiste esencialmente en» significa que un péptido conforme a la presente invención, además de la secuencia conforme a cualquiera de las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 o una variante de las mismas contiene segmentos adicionales de aminoácidos localizados en los extremos N- y/o C-terminal que no forman parte necesariamente del péptido que funciona como un epítopo para el epítopo de moléculas MHC.

No obstante, dichos segmentos pueden ser importantes para facilitar la introducción eficaz del péptido conforme a la presente invención en las células. En una forma de realización de la presente invención, el péptido es una parte de una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, los 80 aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (p33, en lo sucesivo “Ii”) tal y como aparece en el NCBI, número de acceso de GenBank X00497. En otras fusiones, los péptidos de la presente invención se pueden fusionar con un anticuerpo tal y como se describe en la presente memoria, o con una parte funcional del mismo, en particular integrándolo en la secuencia del anticuerpo, para que vayan dirigidos específicamente por dicho anticuerpo, o, por ejemplo, con un anticuerpo que es específico para las células dendríticas tal y como se describe en la presente memoria.

Además, el péptido o variante pueden ser modificados aún más para mejorar la estabilidad y/o la unión a las moléculas de MHC con el fin de desencadenar una respuesta inmunitaria más potente. Los métodos para conseguir esa optimización de una secuencia peptídica son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, la introducción de enlaces peptídicos inversos o enlaces no peptídicos.

En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica, como por ejemplo los descritos por Meziere y cols. (1997) (Meziere et al., 1997), y que se incorporan en la presente memoria como referencia. Esta estrategia implica la síntesis de seudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Meziere y cols. (Meziere et al., 1997) demuestran que estos seudopéptidos resultan útiles para la unión al MHC y las respuestas de los linfocitos T cooperadores. Los péptidos retro-inversos, que contienen enlaces NH-CO en lugar de enlaces peptídicos CO-NH, son mucho más resistentes a la proteólisis.

Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH2-NH, -CH2S-, -CH2CH2-, -CH=CH-, -COCH2-, -CH(OH)CH2- y -CH2SO-. La patente de EE. UU. 4.897.445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH_2-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de $NaCNBH_3$.

Péptidos que comprenden las secuencias descritas arriba pueden ser sintetizados con otros grupos químicos añadidos en los extremos amino y/o carboxi, con el fin de mejorar la estabilidad, la biodisponibilidad y/o la afinidad de los péptidos. Por ejemplo, grupos hidrofóbicos como los grupos carbobenzoxilo, dansilo, o t-butiloxicarbonilo pueden añadirse a los extremos amino de los péptidos. De manera similar, se puede colocar un grupo acetilo o un grupo 9-fluorenilmetoxi-carbonilo en los extremos amino de los péptidos. Asimismo, p. ej., el grupo hidrofóbico t-butiloxicarbonilo, o un grupo amido pueden ser añadidos en los extremos carboxi de los péptidos.

Adicionalmente, los péptidos de la invención pueden ser sintetizados para alterar su configuración estérica. Por ejemplo, puede utilizarse el D-isómero de uno o más de los residuos de aminoácidos del péptido en lugar del L-isómero habitual. Y aún más, al

menos uno de los residuos de aminoácidos de los péptidos de la invención puede ser sustituido por uno de los consabidos residuos de aminoácidos no naturales. Alteraciones como éstas pueden servir para aumentar la estabilidad, la biodisponibilidad y/o la capacidad de unión de los péptidos de la invención.

De manera similar, un péptido o variante de la invención puede ser modificado químicamente mediante la reacción con aminoácidos específicos antes o después de la síntesis del péptido. Ejemplos de tales modificaciones son bien conocidos en la técnica y aparecen resumidos por ejemplo en R. Lundblad, Chemical Reagents for Protein Modification, 3rd ed. carcinoma colorrectal Press, 2004 (Lundblad, 2004), que se incorpora en la presente memoria como referencia. La modificación química de aminoácidos incluye, sin ánimo limitativo, la modificación por acilación, amidinación, piridoxilación de lisina, alquilación reductora, trinitrobencilación de grupos amino con ácido 2,4,6-trinitrobencenosulfónico (TNBS), transformación de grupos carboxilo en grupos amida y oxidación del grupo sulfhidrilo con ácido perfórmico para convertir la cisteína en ácido cisteico, formación de derivados mercuriales, formación de disulfuros mixtos con otros compuestos tiol, reacción con maleimida, carboximetilación con ácido yodoacético o yodoacetamida y carbamoilación con cianato a pH alcalino, aunque sin limitación a ello. A este respecto, se remite a las personas versadas en la técnica al Capítulo 15 de Current Protocols In Protein Science, Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000) (Coligan et al., 1995), donde hallarán una metodología más extensa relacionada con la modificación química de proteínas.

En resumen, la modificación de p. ej., los residuos arginilo de las proteínas se basa a menudo en la reacción de compuestos dicarbonilo adyacentes como fenilglioxal, 2,3-butanodiona y 1,2-ciclohexanodiona para formar un aducto. Otro ejemplo es la reacción del metilglioxal con residuos de arginina. La cisteína se puede modificar sin la modificación simultánea de otros sitios nucleofílicos como sucede con la lisina y la histidina. Así pues, para la modificación de la cisteína hay disponible un gran número de reactivos. Las páginas web de empresas como Sigma-Aldrich (http://www.sigma-aldrich.com) ofrecen información sobre reactivos concretos.

La reducción selectiva de los puentes disulfuro de las proteínas también es habitual. El tratamiento térmico al cual se someten los productos biofarmacéuticos a veces genera y oxida puentes disulfuro. El reactivo K de Woodward se puede utilizar para modificar residuos de ácido glutámico concretos. Se puede emplear N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida para formar enlaces cruzados intramoleculares entre un residuo de lisina y un residuo de ácido glutámico. Por ejemplo, el dietilpirocarbonato es un reactivo empleado para la modificación de residuos histidilo en proteínas. La histidina también puede ser modificada con 4-hidroxi-2-nonenal. La reacción de los residuos de lisina y otros grupos alfa-amino es útil, por ejemplo, para la unión de péptidos a superficies o para la formación de enlaces cruzados entre proteínas/péptidos. La lisina es el sitio de fijación del poli(etilen)glicol y el principal sitio de modificación en la glucosilación de proteínas. Los residuos de metionina de las proteínas se pueden modificar, por ejemplo, con yodoacetamida, bromoetilamina y cloramina T.

Los residuos tirosilo se pueden modificar con tetranitrometano y N-acetilimidazol. La formación de enlaces cruzados por medio de la formación de ditirosina se puede consumar con peróxido de hidrógeno/iones de cobre.

Estudios recientes sobre la modificación del triptófano han usado N-bromosuccinimida, 2-hidroxi-5-nitrobencilbromuro o 3-bromo-3-metil-2-(2-nitrofenilmercapto)-3H-indol (BPNS-escatol).

La modificación de proteínas y péptidos terapéuticos con PEG se asocia a menudo con una prolongación de la semivida en circulación, mientras que la unión por entrecruzamiento de proteínas con glutaraldehído, diacrilato de polietilenglicol y formaldehído se emplea en la preparación de hidrogeles. La modificación química de alérgenos con fines de inmunoterapia se consigue a menudo mediante la carbamilación con cianato potásico.

Un péptido o variante que está modificado o que incluye enlaces no peptídicos es una forma de realización preferida de la invención.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere, además, a un péptido no presente en la naturaleza en que dicho péptido consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos conforme a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 y ha sido producida sintéticamente (p. ej. sintetizada) en forma de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los métodos para la síntesis de péptidos son bien conocidos en la materia. Las sales de los péptidos conformes a la presente invención difieren sustancialmente de los péptidos en su estado o estados *in vivo*, puesto que los péptidos no se hallan en forma de sal en las condiciones *in vivo*. De la forma artificial de sal del péptido depende su solubilidad, en particular en el contexto de composiciones farmacéuticas que comprenden péptidos, como, por ejemplo, las vacunas peptídicas que se dan a conocer en la presente memoria. Para que los péptidos se puedan suministrar de modo eficaz al sujeto a tratar, es preciso que el péptido o péptidos tengan la suficiente solubilidad, por lo menos sustancial. Preferiblemente, las sales de los péptidos deben ser sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales conformes a la invención incluyen sales alcalinas y alcalinotérreas como las sales de la serie de Hofmeister que comprenden aniones como PO_4^{3-}, SO_4^{2-}, CH_3COO^-, Cl^-, Br^-, NO_3^-, ClO_4^-, I^-, SCN^- y cationes como NH_4^+, Rb^+, K^+, Na^+, Cs^+, Li^+, Zn^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Mn^{2+}, Cu^{2+} y Ba^{2+}. En concreto, las sales se seleccionan entre las siguientes: $(NH_4)_3PO_4$, $(NH_4)_2HPO_4$, $(NH_4)H_2PO_4$, $(NH_4)_2SO_4$, NH_4CH_3COO, NH_4Cl, NH_4Br, NH_4NO_3, NH_4ClO_4, NH_4I, NH_4SCN, Rb_3PO_4, Rb_2HPO_4, RbH_2PO_4, Rb_2SO_4, Rb_4CH_3COO, Rb_4Cl, Rb_4Br, Rb_4NO_3, Rb_4ClO_4, Rb_4I, Rb_4SCN, K_3PO_4, K_2HPO_4, KH_2PO_4, K_2SO_4, KCH_3COO, KCl, KBr, KNO_3, $KClO_4$, KI, KSCN, Na_3PO_4, Na_2HPO_4, NaH_2PO_4, Na_2SO_4, $NaCH_3COO$, NaCl, NaBr, $NaNO_3$, $NaClO_4$, NaI, NaSCN, $ZnCl_2$ Cs_3PO_4, Cs_2HPO_4, CsH_2PO_4, Cs_2SO_4, $CsCH_3COO$, CsCl, CsBr, $CsNO_3$, $CsClO_4$, CsI, CsSCN, Li_3PO_4, Li_2HPO_4, LiH_2PO_4, Li_2SO_4, $LiCH_3COO$, LiCl, LiBr, $LiNO_3$, $LiClO_4$, LiI, LiSCN, Cu_2SO_4, $Mg_3(PO_4)_2$, Mg_2HPO_4, $Mg(H_2PO_4)_2$, Mg_2SO_4, $Mg(CH_3COO)_2$, $MgCl_2$, $MgBr_2$, $Mg(NO_3)_2$, $Mg(ClO_4)_2$, MgI_2, $Mg(SCN)_2$, $MnCl_2$, $Ca_3(PO_4)$,, Ca_2HPO_4, $Ca(H_2PO_4)_2$, $CaSO_4$, $Ca(CH_3COO)_2$, $CaCl_2$, $CaBr_2$, $Ca(NO_3)_2$,

$Ca(ClO_4)_2$, CaI_2, $Ca(SCN)_2$, $Ba_3(PO_4)_2$, Ba_2HPO_4, $Ba(H_2PO_4)_2$, $BaSO_4$, $Ba(CH_3COO)_2$, $BaCl_2$, $BaBr_2$, $Ba(NO_3)_2$, $Ba(ClO_4)_2$, BaI_2 y $Ba(SCN)_2$. En particular se prefieren el NH acetato, , como, por ejemplo, las sales de cloruro o acetato (trifluoroacetato).

En general, péptidos y variantes (al menos aquellas que contiene enlaces peptídicos entre los residuos de aminoácidos) pueden ser sintetizados p. ej., utilizando la síntesis de péptidos en fase sólida por el método de Fmoc-poliamida, como muestra Lukas y cols. (Lukas et al., 1981) y las referencias que aparecen en el mismo. La protección provisional del grupo N-amino se consigue con el grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc). La escisión repetida de este grupo protector muy sensible al pH básico se lleva a cabo con piperidina al 20% en N,N-dimetilformamida. Los grupos funcionales de las cadenas laterales se podrían proteger si se transformaran en éteres de butilo (en el caso de la serina, treonina y tirosina), ésteres de butilo (en el caso del ácido glutámico y aspártico), derivados butiloxicarbonílicos (en el caso de la lisina y la histidina), derivados tritilados (en el de la cisteína) y derivados 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonílicos (en el de la arginina). Cuando los residuos C-terminales son glutamina o asparragina se utiliza el grupo 4,4'-dimetoxibenzhidrilo para proteger los grupos funcionales amido de la cadena lateral. El soporte en fase sólida se basa en un polímero de polidimetil-acrilamida constituido por los tres monómeros dimetilacrilamida (monómero estructural), bisacriloiletilendiamina (entrelazante) y acriloilsarcosina metiléster (funcionalizador). El agente escindible que mantiene unido el péptido a la resina es un derivado del ácido 4-hidroximetilfenoxiacético, sensible a pH ácido. Todos los derivados de aminoácidos se añaden en forma de derivados anhídridos simétricos preformados salvo la asparragina y la glutamina, que se añaden utilizando un procedimiento de acoplamiento inverso con N,N-diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxibenzotriazol. Todas las reacciones de acoplamiento y desprotección se controlan con procedimientos de ensayo con ninhidrina, ácido trinitrobencenosulfónico o isotina. Una vez completada la síntesis, los péptidos se separan del soporte de resina y al mismo tiempo se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético al 95% con una mezcla de capturadores (*scavengers*) al 50%. Los capturadores utilizados normalmente son etanditiol, fenol,

anisol y agua, dependiendo de la elección exacta de los aminoácidos constituyentes del péptido que se está sintetizando. La síntesis de péptidos también es posible combinando metodologías de fase sólida y de fase en solución (véase por ejemplo (Bruckdorfer et al., 2004) y las referencias citadas en la misma).

El ácido trifluoroacético se elimina por evaporación en vacío y se procede a la trituración con dietiléter para obtener el péptido bruto. Todos los capturadores (scavengers) se eliminan con un procedimiento de extracción simple que con la liofilización de la fase acuosa proporciona el péptido bruto exento de ellos. Los reactivos para la síntesis de péptidos se pueden conseguir en general por ejemplo de Calbiochem-Novabiochem (Nottingham, Reino Unido).

La purificación puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica o combinación de técnicas como la recristalización, cromatografía por exclusión de tamaño, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía por interacción hidrofóbica, y (normalmente) cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fase inversa utilizando p. ej., la separación con gradiente de acetonitrilo/agua.

El análisis de los péptidos puede efectuarse utilizando cromatografía de capa fina, electroforesis, en particular electroforesis capilar, extracción en fase sólida (CSPE), cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fase inversa, análisis de aminoácidos tras hidrólisis ácida y análisis con espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos (FAB), así como análisis con espectrometría de masas MALDI y ESI-Q-TOF.

Para la identificación de los ligandos HLA mediante espectrometría de masas se purificaron moléculas HLA de muestras de tejido criogenizadas y se aislaron los péptidos asociados a HLA. Los péptidos aislados se separaron y se identificaron sus secuencias mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas con ionización por nano-electronebulización (nanoESI) en línea. Las secuencias peptídicas resultantes se verificaron comparando el patrón de fragmentación de los péptidos asociados a tumor natural (TUMAP) registrados a partir de muestras de cáncer de

ovario (N= ≥ 80 muestras) con los patrones de fragmentación de péptidos sintéticos de referencia de secuencia idéntica. Dado que los péptidos se identificaron directamente como ligandos de moléculas HLA de células primarias, estos resultados proporcionan pruebas directas del procesamiento y de la presentación de los péptidos identificados en tejido de cáncer primario obtenido de ≥ 80 pacientes con cáncer de ovario (véase el Ejemplo 1).

Las muestras cuya clasificación en subtipos dieron como resultado un subtipo extraño (como A*02:05 o A*02:06) quedaron excluidas de la selección de los péptidos de la presente invención.

La plataforma para el descubrimiento de fármacos patentada XPRESIDENT® v2.1 (véase por ejemplo US 2013-0096016, que se incorpora íntegramente a la presente memoria) permite la identificación y la selección de candidatos a vacuna peptídica que están sobrepresentados en función de la cuantificación relativa de los niveles de péptidos restringidos a HLA en tejidos cancerosos respecto a diversos tejidos y órganos normales. Ello se consiguió mediante el desarrollo de la cuantificación diferencial sin marcador con los datos adquiridos de CL-EM procesados con una plataforma de análisis de datos patentada que combina algoritmos para la identificación de secuencias, agrupamiento de espectros, recuento iónico, alineamiento del tiempo de retención, deconvolución del estado de carga y normalización.

Además, la plataforma para el descubrimiento de fármacos XPRESIDENT® v2.x permite la cuantificación absoluta directa de niveles de péptidos restringidos a MHC, y preferiblemente restringidos a HLA, en los tejidos cancerosos o en otros tejidos infectados. En resumen, el número total de células se calculó a partir del contenido de ADN total de la muestra de tejido analizada. La cantidad total de péptido de un TUMAP en una muestra de tejido se midió con nanoCL-EM/EM como el cociente entre el TUMAP natural y una cantidad conocida de una versión del TUMAP marcada con isótopos, que constituye el llamado patrón interno. La eficacia del aislamiento de TUMAP se determinó mediante adiciones (*spiking*), a los complejos de péptido:MHC,

de todos los TUMAP al lisado del tejido lo antes posible durante el procedimiento de aislamiento de TUMAP y su detección por nanoCL-EM/EM después de finalizar el procedimiento de aislamiento del péptido. El número total de células y la cantidad total de péptido se calcularon a partir de mediciones por triplicado de cada muestra de tejido. Se calcularon las eficacias del aislamiento específicas de péptido como promedio de 10 experimentos de adición, medido cada uno de ellos por triplicado (véanse los ejemplos y la Tabla 22).

Los complejos HLA-péptido de muestras de tejido de cáncer de ovario se purificaron y los péptidos asociados al HLA se aislaron y se analizaron con cromatografía de líquidos y espectrometría de masas en tándem (CL-EM) (véase el ejemplo 1). Todos los TUMAP contenidos en la presente solicitud se identificaron con esta estrategia en muestras de cáncer de ovario primario, que confirman su presentación en el cáncer de ovario primario.

Además de la presentación del péptido, también se analizó la expresión del ARNm del gen originario. Los datos del ARNm se obtuvieron mediante análisis RNASeq de tejidos normales y tejidos cancerosos (véase el ejemplo 2, Figura 1). Los péptidos derivados de proteínas cuyo ARNm codificante se expresa con profusión en el tejido canceroso, pero en cambio su expresión es ínfima o nula en tejidos normales vitales, quedaron preferentemente incluidos en la presente invención.

La presente invención proporciona péptidos que son útiles para el tratamiento de cánceres/tumores, preferentemente del cáncer de ovario, que sobrepresentan o presentan exclusivamente los péptidos de la invención. La espectrometría de masas ha revelado que esos péptidos son presentados de forma natural por moléculas HLA en muestras humanas de cáncer de ovario primario.

Se ha demostrado que el gen o genes/proteína o proteínas originarios (también denominadas «proteínas enteras» o «proteínas subyacentes») del cual derivan los péptidos aparecen notablemente sobreexpresados en los tejidos cancerosos con

respecto a los tejidos normales –en la presente invención «tejidos normales» significa que son células ováricas sanas o células de otros tejidos normales– lo cual demuestra el alto grado de relación con el tumor de los genes originarios (véase el Ejemplo 2). Asimismo, los propios péptidos aparecen presentados en el tejido tumoral - «tejido tumoral» significa en relación con la presente invención una muestra procedente de una paciente aquejada de cáncer de ovario.

Los péptidos de unión a HLA pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario, específicamente por los linfocitos T. Los linfocitos T pueden destruir las células que presentan el complejo HLA/péptido reconocido, por ejemplo, células de cáncer de ovario que presenten los péptidos derivados.

Los péptidos de la presente invención han demostrado su capacidad para estimular las respuestas de los linfocitos T y/o están sobrepresentados y, por tanto, pueden ser utilizados para la producción de anticuerpos y/o TCR, en concreto TCR solubles, conforme a la presente invención (véanse el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4). Asimismo, cuando los péptidos están formando un complejo con el MHC correspondiente pueden ser utilizados también para la producción de anticuerpos y/o TCR, en concreto TCR solubles, conforme a la presente invención. Los métodos pertinentes son conocidos por los expertos y también se pueden hallar en la bibliografía pertinente (véase también más adelante). Así pues, los péptidos de la presente invención son útiles para generar en un paciente una respuesta inmunitaria con la que destruir células tumorales. La respuesta inmunitaria se puede inducir en el paciente con la administración directa de los péptidos descritos o de sustancias precursoras adecuadas (p. ej., péptidos alargados, proteínas o ácidos nucleicos que codifiquen dichos péptidos), idealmente en combinación con un agente que potencie la inmunogenicidad (un adyuvante). Cabe esperar que la respuesta inmunitaria generada por esa vacunación terapéutica sea muy específica contra las células tumorales porque los tejidos normales no contienen los péptidos diana de la presente invención en un número comparable de copias, lo cual evita el riesgo de reacciones autoinmunitarias perjudiciales contra las células normales del paciente.

La presente descripción también se refiere a los receptores de los linfocitos T (TCR) que comprenden una cadena alfa y una cadena beta (“TCR alfa/beta”). También se proporcionan péptidos acordes con la invención capaces de unirse a los TCR y anticuerpos cuando están presentados por una molécula de MHC.

La presente descripción se refiere, además, a fragmentos de los TCR acordes con la invención que son capaces de unirse a un antígeno peptídico acorde con la presente invención cuando son presentados por una molécula del HLA. El término se refiere en particular a fragmentos de TCR solubles, por ejemplo, TCR desprovistos de partes del dominio transmembrana y/o de regiones constantes, TCR monocatenarios, y fusiones de los anteriores, por ejemplo, con Ig.

La presente descripción también se refiere a ácidos nucleicos, vectores y células huésped para la expresión de TCR y péptidos de la presente descripción; y métodos para la utilización de los mismos.

El término “receptor de los linfocitos T” (abreviado TCR) se refiere a una molécula heterodimérica que comprende una cadena polipeptídica alfa (cadena alfa) y una cadena polipeptídica beta (cadena beta), en la que el receptor heterodimérico es capaz de unirse a un antígeno polipeptídico presentado por una molécula de HLA. El término también incluye los llamados TCR gamma/delta.

En una realización, la descripción proporciona un método para producir un TCR como se ha descrito en la presente memoria, en el que dicho método comprende cultivar una célula huésped capaz de expresar el TCR en condiciones adecuadas para estimular la expresión del TCR.

En otro aspecto, la descripción se refiere a métodos según la descripción en los que el antígeno se carga en moléculas MHC de clase I o II expresadas en la superficie de una célula adecuada presentadora de antígeno o una célula presentadora de antígeno

artificial poniendo en contacto una cantidad suficiente del antígeno con una célula presentadora de antígeno, o cargando el antígeno en tetrámeros de MHC de clase I o II mediante la conversión en tetrámeros de los monómeros del complejo formado por antígeno/MHC de clase I o II.

Las cadenas alfa y beta de los TCR alfa/beta, y las cadenas gamma y delta de los TCR gamma/delta, se considera generalmente que tienen dos "dominios", a saber: los dominios variable y constante. El dominio variable consiste en una concatenación de región variable (V) y de región de unión (J). El dominio variable puede incluir también una región líder (L). Las cadenas beta y delta pueden incluir también una región de diversidad (D). Los dominios constantes alfa y beta pueden incluir también dominios transmembranarios (TM) en el extremo C-terminal, que anclan las cadenas alfa y beta a la membrana celular.

En lo que se refiere a los TCR gamma/delta, el término "dominio variable gamma del TCR", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la concatenación de la región gamma V del TCR (TRGV) sin la región líder (L), y la región gamma J del TCR (TRGJ), y el término dominio constante gamma del TCR se refiere a la región TRGC extracelular, o a una secuencia TRGC truncada en el extremo C-terminal. Asimismo, el término "dominio variable delta del TCR" se refiere a una concatenación de la región delta V del TCR (TRDV) sin la región líder (L) y la región delta D/J del TCR (TRDD/TRDJ), y el término “dominio constante delta del TCR” se refiere a la región TRDC extracelular, o a una secuencia TRDC truncada en el extremo C-terminal.

Los TCR de la presente descripción se unen preferiblemente a un complejo de péptido-molécula de HLA con una afinidad de unión (KD) de aproximadamente 100 µM o menos, aproximadamente 50 µM o menos, aproximadamente 25 µM o menos, o aproximadamente 10 µM o menos. Son más preferidos los TCR de elevada afinidad, que presentan afinidades de unión de aproximadamente 1 µM o menos, aproximadamente 100 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos. Los ejemplos no limitantes de los intervalos

preferidos de afinidades de unión de los TCR de la presente invención incluyen desde aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 10 nM; desde aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 20 nM; desde aproximadamente 20 nM hasta aproximadamente 30 nM; desde aproximadamente 30 nM hasta aproximadamente 40 nM; desde aproximadamente 40 nM hasta aproximadamente 50 nM; desde aproximadamente 50 nM hasta aproximadamente 60 nM; desde aproximadamente 60 nM hasta aproximadamente 70 nM; aproximadamente 70 nM hasta aproximadamente 80 nM; desde aproximadamente 80 nM hasta aproximadamente 90 nM; y desde aproximadamente 90 nM hasta aproximadamente 100 nM.

Tal como se utiliza en la presente memoria en relación con los TCR de la presente descripción, «unión específica» y las variantes gramaticales de su expresión, se utilizan para referirse a TCR que tienen una afinidad de unión (KD) para un complejo de péptido-molécula de HLA de 100 µM o menos.

Los TCR heterodiméricos alfa/beta de la presente descripción pueden incorporar un enlace disulfuro entre los dominios constantes. Los TCR preferidos de este tipo incluyen aquellos que tienen una secuencia de dominio constante TRAC y una secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2, con la salvedad de que la Thr 48 de TRAC y la Ser 57 de TRBC1 o TRBC2 están sustituidas por residuos de cisteína, y dichas cisteínas forman un enlace disulfuro entre la secuencia de dominio constante TRAC y la secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2 del TCR.

Independientemente de la inserción del enlace entre cadenas mencionado anteriormente, los TCR alfa/beta heterodiméricos de la presente descripción pueden tener una secuencia de dominio constante TRAC y una secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2, y la secuencia de dominio constante TRAC y la secuencia de dominio constante TRBC1 o TRBC2 del TCR pueden estar unidas por el enlace disulfuro natural entre la Cys4 del exón 2 de TRAC y la Cys2 del exón 2 de TRBC1 o TRBC2.

Los TCR de la presente descripción pueden comprender un marcador detectable seleccionado a partir del grupo formado por un radionúclido, un fluoróforo y biotina. Los TCR de la presente descripción pueden estar conjugados con un agente terapéuticamente activo, tal como un radionúclido, un agente de quimioterapia, o una toxina.

En una realización, un TCR de la presente descripción que porta al menos una mutación en la cadena alfa y/o que porta al menos una mutación en la cadena beta tiene un patrón de glucosilación modificado en comparación con el TCR no mutado.

En una realización, un TCR que comprende al menos una mutación en la cadena alfa del TCR y/o la cadena beta del TCR tiene una afinidad de unión a, y/o una semivida de unión a, un complejo de péptido-molécula de HLA, que es por lo menos el doble de la de un TCR que comprende una cadena alfa no mutada del TCR y/o una cadena beta no mutada del TCR. El aumento de la afinidad de los TCR específicos de tumores, y su aprovechamiento, se basa en la existencia de un intervalo de afinidades óptimas del TCR. La existencia de dicho intervalo se basa en observaciones que indican que los TCR específicos para los patógenos restringidos por HLA-A2 tienen valores de KD que son aproximadamente 10 veces menores que los de los TCR específicos para autoantígenos asociados a tumores restringidos por HLA-A2. En la actualidad se sabe que, aunque los antígenos tumorales pueden ser inmunogénicos, debido a que los tumores se desarrollan a partir de las propias células del individuo, sólo las proteínas mutadas o que porten alteraciones debidas a procesamiento traduccional serán reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario. Los antígenos que están regulados al alza o sobreexpresados (los llamados autoantígenos) no inducirán necesariamente una respuesta inmunitaria funcional contra el tumor: los linfocitos T que expresan TCR que son muy reactivos contra estos antígenos habrán sido seleccionados negativamente en el interior del timo en un proceso conocido como tolerancia central, lo que significa que solo permanecen los linfocitos T con TCR de baja afinidad para los autoantígenos. Por consiguiente, la afinidad de los TCR o de las

variantes de la presente descripción por unos péptidos puede aumentarse por métodos bien conocidos en la técnica.

La presente descripción se refiere también a un método para la identificación y el aislamiento de un TCR según la presente descripción, en el que dicho método comprende la incubación de PBMC procedentes de donantes sanos negativos para HLA-A*02, por ejemplo, con monómeros de A2/péptido, la incubación de las PBMC con los tetrámeros conjugados con ficoeritrina (PE), y el aislamiento de los linfocitos T de elevada afinidad mediante análisis y selección de células activada por fluorescencia (FACS)–Calibur.

La presente descripción también se refiere a un método para la identificación y el aislamiento de un TCR según la presente descripción, en que dicho método comprende la obtención de un ratón transgénico que porta todo el locus genético TCRαβ humano (1,1 y 0,7 Mb), cuyos linfocitos T expresan un repertorio diverso de TCR humanos que compensan la deficiencia de TCR de los ratones, la inmunización del ratón con un péptido, la incubación de las PBMC obtenidas a partir de ratones transgénicos con tetrámeros conjugados con ficoeritrina (PE), y el aislamiento de los linfocitos T de elevada afinidad mediante análisis y selección de células activada por fluorescencia (FACS)–Calibur.

En un aspecto, para obtener linfocitos T que expresan TCR de la presente descripción, se clonan ácidos nucleicos que codifican las cadenas TCR-alfa y/o TCR-beta de la presente descripción en vectores de expresión, tales como retrovirus gamma o lentivirus. Se generan virus recombinantes y después se analizan para comprobar sus características funcionales, tales como la especificidad antigénica y la afinidad funcional. Después se utiliza una parte alícuota del producto final para la transducción de la población diana de linfocitos T (purificada generalmente a partir de las del paciente), que se expande antes de su infusión en el paciente.

En otro aspecto, para obtener linfocitos T que expresen los TCR de la presente descripción, se sintetizan ARN de los TCR con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo: sistemas de transcripción in vitro. Los ARN de los TCR sintetizados in vitro se introducen después en los linfocitos CD8+ primarios obtenidos a partir de donantes sanos mediante electroporación para volver a expresar las cadenas, específicas del tumor, TCR-alfa y/o TCR-beta.

Para aumentar la expresión, los ácidos nucleicos que codifican los TCR de la presente descripción pueden conectarse de forma funcional con promotores potentes, tales como las repeticiones terminales largas (LTR) de retrovirus, citomegalovirus (CMV), virus U3 de las células madre de ratón (MSCV), fosfoglicerato-cinasa (PGK), β-actina, ubiquitina, y un promotor compuesto del virus de los simios 40 (SV40)/CD43, factor de elongación (EF)-1a y el promotor del virus productor de focos esplénicos (SFFV). En una realización preferida, el promotor es heterólogo respecto al ácido nucleico que se va a expresar.

Además de promotores potentes, las casetes de expresión de TCR de la presente descripción pueden contener otros elementos que pueden potenciar la expresión transgénica, incluida una región central de polipurinas (cPPT), que facilita la traslocación al núcleo de los constructos lentivíricos (Follenzi et al., 2000), y el elemento regulador postranscripcional del virus de la hepatitis de la marmota americana (wPRE), que incrementa el nivel de la expresión transgénica al aumentar la estabilidad del ARN (Zufferey et al., 1999).

Las cadenas alfa y beta de un TCR de la presente invención pueden estar codificadas por ácidos nucleicos localizados en vectores separados, o pueden estar codificadas por polinucleótidos situados en el mismo vector.

Para obtener un elevado nivel de expresión superficial de TCR es necesario que ambas cadenas TCR-alfa y TCR-beta del TCR introducidos se transcriban a niveles elevados. Con este fin, las cadenas TCR-alfa y TCR-beta de la presente descripción pueden

clonarse en constructos bicistrónicos en un solo vector, una estrategia que ha demostrado ser capaz de superar este obstáculo. La utilización de un sitio de entrada intrarribosómico vírico (IRES) entre las cadenas TCR-alfa y TCR-beta permite la expresión coordinada de ambas cadenas, ya que las cadenas TCR-alfa y TCR-beta se generan a partir de un solo transcrito que se escinde en dos proteínas durante la traducción, con lo que se garantiza la producción de cadenas TCR-alfa y TCR-beta con la misma relación molar (Schmitt et al. 2009).

Los ácidos nucleicos que codifican los TCR de la presente descripción pueden tener los codones optimizados para aumentar la expresión en una célula huésped. La redundancia del código genético permite que algunos aminoácidos estén codificados por más de un codón, pero algunos codones son menos “óptimos” que otros debido a la disponibilidad relativa de los correspondientes ARNt, así como a otros factores (Gustafsson et al., 2004). La modificación de las secuencias de los genes de TCR-alfa y TCR-beta de modo que cada aminoácido esté codificado por el codón óptimo para la expresión genética en mamíferos, así como la eliminación de los motivos de inestabilidad del ARNm o de sitios de ayuste crípticos, ha demostrado aumentar significativamente la expresión de los genes TCR-alfa y TCR-beta (Scholten et al., 2006).

Además, la falta de emparejamiento (*mispairing*) entre las cadenas de TCR introducidas y las endógenas puede dar lugar a la adquisición de características específicas que puedan constituir un riesgo significativo de respuestas autoinmunitarias. Por ejemplo, la formación de dímeros mixtos de TCR puede reducir el número de moléculas de CD3 disponibles para formar complejos de TCR con el emparejamiento adecuado, por lo que puede disminuir significativamente la afinidad funcional de las células que expresan el TCR introducido (Kuball et al., 2007).

Para reducir la falta de emparejamiento, el dominio C-terminal de las cadenas de TCR introducidas según la presente descripción pueden modificarse con el objeto de estimular la afinidad entre las cadenas, mientras se disminuye la capacidad de las

cadenas introducidas de emparejarse con las cadenas endógenas de TCR. Estas estrategias pueden incluir la sustitución de los dominios C-terminales de TCR-alfa y TCR-beta humanos con sus dominios equivalentes en ratones (dominio C-terminal "murinizado"); la generación de un segundo enlace disulfuro entre las cadenas en el dominio C-terminal mediante la introducción de un segundo residuo de cisteína en ambas cadenas TCR-alfa y TCR-beta del TCR introducido (modificación de cisteínas); el intercambio de los residuos que interaccionan en los dominios C-terminales de las cadenas TCR-alfa y TCR-beta ("saliente en hueco", knob-in-hole); y la fusión de los dominios variables de las cadenas TCR-alfa y TCR-beta directamente con CD3ζ (fusión con CD3ζ) (Schmitt et al. 2009).

En una realización, una célula huésped se modifica para que exprese un TCR de la presente descripción. En realizaciones preferidas, la célula huésped es un linfocito T o un progenitor de linfocitos T humano. En algunas realizaciones el linfocito T o progenitor de linfocitos T se obtiene a partir de un paciente aquejado de cáncer. En otras realizaciones el linfocito T o progenitor de linfocitos T se obtienen a partir de un donante sano. Las células huésped de la presente descripción pueden ser alogénicas o autólogas respecto al paciente que se va a tratar. En una realización, la célula huésped es un linfocito T gamma/delta transformado para que exprese un TCR alfa/beta.

Una «composición farmacéutica» es una composición apta para la administración a un ser humano en un contexto médico. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es estéril y se fabrica conforme a las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los péptidos en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable (véase también más arriba). Tal y como se utiliza en la presente memoria, «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a un derivado de los péptidos descritos en el que el péptido es modificado para obtener sales ácidas o básicas del agente. Por ejemplo, las sales ácidas se preparan a partir de la base libre (normalmente la forma neutra del fármaco posee un grupo –NH2 neutro)

haciéndola reaccionar con un ácido adecuado. Ácidos adecuados para la preparación de sales ácidas incluyen tanto ácidos orgánicos, p. ej., ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. A la inversa, la preparación de sales básicas a partir de grupos ácidos que pueden estar presentes en un péptido se lleva a cabo empleando una base farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilamina o similares.

En una forma de realización especialmente preferida, las composiciones farmacéuticas comprenden los péptidos en forma de sales de ácido acético (acetatos), trifluoroacetatos o ácido clorhídrico (cloruros).

Preferiblemente, el medicamento de la presente invención es un agente inmunoterapéutico como una vacuna. La vacuna puede administrarse directamente al paciente, en el órgano afectado o por vía sistémica de forma i.d., i.m, s.c., i.p. e i.v., o aplicarse *ex vivo* a células derivadas del paciente o a una línea celular humana que después se administra al paciente, o utilizarse *in vitro* para seleccionar una subpoblación de células inmunitarias derivadas del paciente que después se le vuelven a administrar. Si el ácido nucleico se administra a células *in vitro*, puede ser útil que estas células sean transfectadas para que expresen simultáneamente citocinas inmunoestimuladoras, como la interleucina-2. El péptido puede ser sustancialmente puro, o combinarse con un adyuvante inmunoestimulador (véase abajo) o utilizarse en combinación con citocinas inmunoestimuladoras, o bien administrarse mediante otro sistema de liberación adecuado, como por ejemplo liposomas. El péptido también se puede conjugar con un transportador adecuado como la hemocianina de lapa californiana (KLH) o el manano (véase WO 95/18145 y (Longenecker et al., 1993)).El péptido también puede estar marcado, o ser una proteína de fusión, o ser una molécula

híbrida. Se espera que los péptidos cuya secuencia se ofrece en la presente invención estimulen a los linfocitos T CD4 o CD8. No obstante, la estimulación de los linfocitos T CD8 es más eficiente si cuentan con la ayuda de los linfocitos T cooperadores CD4. Así pues, en el caso de los epítopos de MHC de clase I que estimulan a los linfocitos T CD8 la pareja de fusión o las secciones de una molécula híbrida adecuada proporcionan epítopos que estimulan a los linfocitos T CD4-positivos. Los epítopos estimuladores de los CD4 y los CD8 son bien conocidos en la técnica e incluyen los identificados en la presente invención.

En un aspecto, la vacuna comprende al menos un péptido dotado de la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 y al menos otro péptido adicional, preferiblemente dos a 50, más preferiblemente dos a 25, incluso más preferiblemente dos a 20 y más preferiblemente aún dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete o dieciocho péptidos. Los péptidos pueden derivar de uno o más TAA específicos y se pueden unir a moléculas MHC de clase I.

Otro aspecto de la invención proporciona un ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido) que codifica un péptido o variante peptídica de la invención. El polinucleótido puede ser, por ejemplo, ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los mismos, monocatenarios y/o bicatenarios, o formas nativas o estabilizadas de polinucleótidos, como, por ejemplo, polinucleótidos con un esqueleto de fosforotioato y que pueden contener intrones siempre que codifique el péptido. Por supuesto, sólo los péptidos que contengan residuos de aminoácidos naturales unidos por enlaces peptídicos naturales pueden ser codificados por un polinucleótido. Otro aspecto más de la invención proporciona un vector de expresión capaz de expresar un polipéptido conforme a la invención.

Se han desarrollado diversos métodos para unir polinucleótidos, especialmente ADN, a vectores, por ejemplo, a través de extremos cohesivos complementarios. Por ejemplo, al segmento de ADN se le pueden añadir prolongaciones de homopolímeros

complementarios para insertarlo en el vector de ADN. El vector y el segmento de ADN se unen a continuación por medio de puentes de hidrógeno entre las colas homopoliméricas complementarias para formar moléculas de ADN recombinante.

Otro método alternativo para unir el segmento de ADN a los vectores consiste en ligadores sintéticos que contienen uno o más sitios de restricción. Existen ligadores sintéticos comerciales que contienen diversas dianas para las endonucleasas de restricción que facilitan varios proveedores como International Biotechnologies Inc. New Haven, CN, EE.UU.

Un método deseable para modificar el ADN que codifica el polipéptido de la invención emplea la reacción en cadena de la polimerasa tal y como exponen Saiki RK y cols. (Saiki et al., 1988). Este método puede ser utilizado para introducir el ADN en un vector adecuado, por ejemplo, diseñando las dianas de restricción adecuadas, o puede ser empleado para modificar el ADN de otros modos útiles conocidos en la técnica. Si se opta por vectores virales, son preferibles los vectores poxvíricos o adenovíricos.

El ADN (o ARN en el caso de los vectores retrovíricos) se puede expresar en un hospedador adecuado para producir un polipéptido que comprenda el péptido o variante de la invención. Así pues, el ADN que codifica el péptido o variante de la invención puede ser utilizado conforme a técnicas conocidas, modificado adecuadamente siguiendo las enseñanzas contenidas en la presente memoria para construir un vector de expresión que se emplee para transformar una célula hospedadora a fin de que exprese y produzca el polipéptido de la invención. Tales técnicas incluyen las dadas a conocer en las patentes de EE.UU. N.º 4.440.859, 4.530.901, 4.582.800, 4.677.063, 4.678.751, 4.704.362, 4.710.463, 4.757.006, 4.766.075 y 4.810.648.

El ADN (o ARN en el caso de los vectores retrovíricos) que codifica el polipéptido que constituye el compuesto de la invención se puede unir con una amplia variedad de secuencias de ADN distintas para introducirlo en un hospedador adecuado. El ADN

acompañante dependerá de la naturaleza del hospedador, el modo de introducir el ADN en su interior y de si se pretende que se integre o que se mantenga como un episoma.

En general, el ADN se inserta en un vector de expresión, como un plásmido, con la orientación apropiada y el marco de lectura correcto para asegurar la expresión. Si es necesario, el ADN se puede enlazar con secuencias nucleotídicas de control que regulan la transcripción o la traducción y que son reconocidas por el hospedador deseado, aunque en general tales controles ya suelen estar incluidos en el propio vector de expresión. A continuación, el vector se introduce en el hospedador mediante técnicas estándar. En general, el vector no consigue transformar todos los hospedadores, lo que hará necesario seleccionar las células hospedadoras que hayan quedado transformadas. Una técnica de selección consiste en incorporar en el vector de expresión una secuencia de ADN con los elementos de control necesarios que codifique un rasgo seleccionable en la célula transformada, como por ejemplo de resistencia a antibióticos.

Otra alternativa consiste en incorporar el gen de ese rasgo seleccionable en otro vector con el que se cotransforma la célula hospedadora.

Las células hospedadoras que hayan sido transformadas con el ADN recombinante de la invención se cultivarán durante el tiempo suficiente y en las condiciones apropiadas que las personas versadas en la técnica conocen a la vista de las enseñanzas descritas en la presente memoria para que el polipéptido pueda expresarse y, finalmente, ser recuperado.

Son muchos los sistemas de expresión conocidos, como bacterias (*E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, etc.), hongos filamentosos (género *Aspergillus*, etc.), células vegetales, animales o de insectos. Preferiblemente el sistema consistirá en células de mamífero, como las células CHO disponibles de la ATCC Cell Biology Collection.

Un típico vector plasmídico de expresión constitutiva para células de mamífero comprende el promotor del CMV o el del SV40 con una cola poli-A adecuada y un marcador de resistencia como la neomicina. Un ejemplo es el pSVL que ofrece Pharmacia, Piscataway, NJ, EE.UU. Un ejemplo de vector de expresión inducible para mamífero es el pMSG, también suministrado por Pharmacia. Otros vectores plasmídicos de levadura son pRS403-406 y pRS413-416, en general proveídos por Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, EE.UU. Los plásmidos pRS403, pRS404, pRS405 y pRS406 son plásmidos integrativos de levadura (YIp) que incorporan los marcadores seleccionables de levadura HIS3, TRP1, LEU2 y URA3. Los plásmidos pRS413-416 son plásmidos centroméricos de levadura (Ycp). Los vectores dotados del promotor del CMV (por ejemplo, de Sigma-Aldrich) proporcionan una expresión transitoria o estable, expresión en el citoplasma o secreción, y marcador de los extremos N-terminal o C-terminal en varias combinaciones de FLAG, 3xFLAG, c-myc o MAT. Estas proteínas de fusión permiten la detección, la purificación y el análisis de la proteína recombinante. Las fusiones con doble etiqueta aportan flexibilidad a la detección.

La potente región reguladora promotora del citomegalovirus (CMV) humano ofrece niveles de expresión constitutiva de la proteína muy elevados, de hasta 1 mg/l en células COS. En estirpes celulares menos potentes los niveles de proteínas suelen rondar ~0,1 mg/l. La presencia del origen de replicación del SV40 genera niveles elevados de replicación del ADN en células COS que toleran la replicación del SV40. Los vectores de CMV, por ejemplo, pueden contener el origen pMB1 (derivado del pBR322) para la replicación en células bacterianas, el gen de la b-lactamasa para la selección por resistencia a la ampicilina, hGH poliA, y el origen f1. Los vectores que contienen la secuencia líder de la preprotripsina (PPT) pueden canalizar la secreción de las proteínas de fusión FLAG hacia el medio de cultivo, donde se pueden purificar por medio de anticuerpos anti-FLAG, resinas y placas. En la técnica se conocen otros vectores y sistemas de expresión aptos para el uso con una variedad de células hospedadoras.

En otra forma de realización dos o más péptidos o variantes peptídicas de la invención se codifican y se expresan en orden sucesivo (similar a constructos de «collar de cuentas»). Al hacerlo, los péptidos o las variantes peptídicas se pueden enlazar o fusionar juntas mediante segmentos de aminoácidos enlazantes, como por ejemplo LLLLLL, o se pueden unir sin ningún otro péptido adicional entre ellos. Estos constructos también pueden ser utilizados para la terapia contra el cáncer, y podrían inducir respuestas inmunitarias en las que intervengan tanto el MHC I como el MHC II.

La presente invención también se refiere a una célula hospedadora transformada con un vector polinucleotídico de la presente invención. La célula hospedadora puede ser procariota o eucariota. Las células bacterianas pueden ser las células hospedadoras procariotas más adecuadas en determinadas circunstancias; normalmente son cepas de *E. coli*, como por ejemplo las cepas DH5 disponibles de Bethesda Research Laboratories Inc., Bethesda, MD, EE.UU., y RR1 disponibles de la American Type Culture Collection (ATCC) de Rockville, MD, EE.UU. (N.º ATCC 31343).Las células hospedadoras eucariotas preferidas son células de levadura, de insecto y de mamífero, preferiblemente células de vertebrado como estirpes celulares de colon y de fibroblastos de ratón, rata, mono o ser humano. Las células hospedadoras de levadura incluyen YPH499, YPH500 y YPH501, que en general pueden obtenerse de Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA 92037, EE.UU. Las células hospedadoras de mamífero preferidas incluyen las células de ovario de hámster chino (CHO) disponibles de la ATCC como CCL61, las células embrionarias de ratón suizo NIH/3T3 disponibles de la ATCC como CRL 1658, las células COS-1 de riñón de mono disponibles de la ATCC como CRL 1650 y las células 293 que son células renales embrionarias humanas. Las células de insecto preferidas son las células Sf9 que se pueden transfectar con vectores de expresión baculovíricos. Se puede encontrar una revisión general referente a la elección de las células hospedadoras más adecuadas por ejemplo en el manual de Paulina Balbás y Argelia Lorence “Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols,” Part One, Second Edition, ISBN 978-1-58829-262-9, y otra bibliografía conocida por las personas versadas.

La transformación de las células hospedadoras adecuadas con el constructo de ADN de la presente invención se consuma con métodos consabidos que normalmente dependen del tipo de vector utilizado. En lo referente a la transformación de células hospedadoras procariotas, véanse por ejemplo Cohen y cols. (Cohen et al., 1972) y (Green and Sambrook, 2012). La transformación de células de levadura se describe en Sherman y cols. (Sherman et al., 1986). El método de Beggs (Beggs, 1978) también resulta útil. En lo que concierne a los reactivos adecuados para transfectar las células de vertebrados, por ejemplo el fosfato de calcio y el DEAE-dextrano o las formulaciones con liposomas, se pueden adquirir de Stratagene Cloning Systems, o Life Technologies Inc., Gaithersburg, MD 20877, EE.UU. La electroporación también es útil para la transformación y/o transfección de las células y es perfectamente conocida su aplicación en la transformación de células de levadura, bacteria, insecto y vertebrado.

Las células transformadas con éxito, es decir, las que contengan un constructo de ADN de la presente invención, se pueden identificar con técnicas bien conocidas como la PCR. Otra alternativa consiste en detectar la presencia de la proteína en el sobrenadante por medio de anticuerpos.

Se apreciará que ciertas células hospedadoras de la invención son útiles para la preparación de péptidos de la invención, por ejemplo, las células bacterianas, de levadura e insecto. Con todo, para ciertos métodos terapéuticos pueden ser útiles otras células hospedadoras. Por ejemplo, se pueden utilizar células presentadoras de antígeno como las células dendríticas para expresar los péptidos de la invención de tal forma que puedan ser cargados en las moléculas MHC oportunas. Así pues, la presente invención proporciona una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico o un vector de expresión conforme a la invención.

En una forma de realización preferida la célula hospedadora es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica o célula presentadora de antígeno. Las APC cargadas con una proteína de fusión recombinante que contiene

fosfatasa ácida prostática (PAP) fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. (FDA) el 29 de abril de 2010 para tratar el cáncer de próstata hormonorrefractario metastásico asintomático o mínimamente sintomático (Sipuleucel–T) (Rini et al., 2006; Small et al., 2006).

Otro aspecto de la invención proporciona un método para la producción de un péptido o de su variante, comprendiendo dicho método el cultivo de una célula hospedadora y el aislamiento del péptido a partir de dicha célula o de su medio de cultivo.

En otra forma de realización el péptido, el ácido nucleico o el vector de expresión de la invención se emplean en medicina. Por ejemplo, el péptido o su variante pueden ser preparados para la inyección por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intradérmica (i.d.), intraperitoneal (i.p.) o intramuscular (i.m.). Los métodos preferidos para la inyección del péptido incluyen s.c., i.d., i.p., i.m. e i.v. Los métodos preferidos para la inyección del ADN incluyen i.d., i.m., s.c., i.p. e i.v. Según el péptido o ADN de que se trate se pueden administrar dosis de, por ejemplo, entre 50 µg y 1,5 mg, preferiblemente de 125 µg a 500 µg de péptido o ADN. Dosis en esos intervalos se han empleado con éxito en varios ensayos (Walter et al., 2012).

El polinucleótido usado para la vacunación activa puede ser sustancialmente puro, o estar contenido en un vector o en un sistema de liberación adecuado. El ácido nucleico puede ser ADN, ADNc, APN, ARN o una combinación de los mismos. Los métodos para diseñar e introducir ese ácido nucleico son bien conocidos por los expertos en la materia. Una perspectiva general se puede consultar por ejemplo en Teufel y cols. (Teufel et al., 2005). Las vacunas polinucleotídicas son fáciles de preparar, pero el mecanismo por el cual tales vectores inducen la respuesta inmunitaria no se conoce con exactitud. Los vectores y sistemas de liberación adecuados incluyen los de ADN y/o ARN viral, como los sistemas basados en adenovirus, virus vacunal, retrovirus, herpesvirus, virus adeno-asociados o híbridos que contienen elementos de varios virus. Los sistemas de liberación no virales incluyen lípidos catiónicos y polímeros catiónicos que son bien conocidos como técnicas para la introducción de ADN. Los métodos de

introducción físicos, como la “pistola génica”, también pueden utilizarse. El péptido o péptidos codificados por el ácido nucleico pueden ser una proteína de fusión, por ejemplo, con un epítopo que estimule los linfocitos T para el respectivo CDR opuesto tal y como se ha indicado antes.

El medicamento de la invención también puede incluir uno o varios adyuvantes. Los adyuvantes son sustancias que potencian o estimulan de forma inespecífica la respuesta inmunitaria (p. ej., respuestas inmunitarias mediadas por linfocitos T CD8-positivos y linfocitos T cooperadores (TH) contra un antígeno, por lo que podrían ser considerados útiles en el medicamento de la presente invención. Entre los adyuvantes adecuados se incluyen, entre otros: 1018 ISS, sales de aluminio, AMPLIVAX®, AS15, BCG, CP-870.893, CpG7909, CyaA, dSLIM, ligandos de flagelina o TLR5 derivados de flagelina, ligando de FLT3, GM-CSF, IC30, IC31, imiquimod (ALDARA®), resiquimod, ImuFact IMP321, interleucinas como IL-2, IL-13, IL-21, interferón alfa o beta o derivados pegilados de los mismos, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, ISCOMs, JuvImmune®, LipoVac, MALP2, MF59, lípido monofosforilo A, Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, sistema de vectores PepTel®, micropartículas de dextrano y poli(láctido co-glicólido) [PLG], talactoferrina SRL172, virosomas y otras partículas similares a virus, YF-17D, VEGF trap, R848, beta-glucano, Pam3Cys, estimulón QS21 de Aquila, que deriva de la saponina, extractos de micobacterias y miméticos sintéticos de la pared bacteriana, y otros adyuvantes patentados como Detox de Ribi, Quil o Superfos. Se prefieren los adyuvantes como el adyuvante de Freund o el GM-CSF. Con anterioridad se han descrito varios adyuvantes inmunológicos (p. ej., MF59) específicos para las células dendríticas, así como la preparación de los mismos (Allison and Krummel, 1995). También pueden utilizarse citocinas. A varias citocinas se les ha atribuido una influencia directa en la migración de las células dendríticas hacia los tejidos linfoides (p. ej., el TNF-), como parte de un proceso que acelera su maduración hasta convertirlas en células presentadoras antígeno de los linfocitos T (p. ej., GM-CSF, IL-1 e IL-4) (Patente de EE.UU. N.º 5.849.589, incorporada íntegramente en la presente memoria

como referencia) y en el que actúan como inmunoadyuvantes (p. ej., la IL-12, IL-15, IL-23, IL-7, IFN-alfa, IFN-beta) (Gabrilovich et al., 1996).

También se ha descrito que los oligonucleótidos de CpG inmunoestimuladores potencian los efectos de los adyuvantes en las vacunas. Sin limitarse a la teoría, los oligonucleótidos de CpG actúan activando el sistema inmunitario innato (no adaptativo) a través de los receptores de tipo Toll (TLR), principalmente el TLR9. La activación del TLR9 desencadenada por los CpG potencia las respuestas humorales y celulares específicas de antígeno contra una amplia gama de antígenos, incluidos antígenos peptídicos o proteicos, virus vivos o muertos, vacunas de células dendríticas, vacunas de células autólogas y conjugados de polisacáridos, tanto en vacunas profilácticas como terapéuticas. Más importante aún, potencian la maduración y la diferenciación de las células dendríticas, lo cual resulta en una mayor activación de los linfocitos TH1 y una generación más potente de linfocitos T citotóxicos (CTL), incluso sin la ayuda de los linfocitos T CD4. La tendencia hacia la respuesta TH1 provocada por la estimulación del TLR9 se mantiene incluso en presencia de adyuvantes vacunales como el aluminio o el adyuvante de Freund incompleto (IFA) que normalmente promueven un sesgo hacia la respuesta TH2. Los oligonucleótidos de CpG muestran incluso una mayor actividad adyuvante cuando se formulan o administran conjuntamente con otros adyuvantes o en formulaciones como micropartículas, nanopartículas, emulsiones de lípidos o formulaciones similares, que son especialmente necesarias para inducir una respuesta potente cuando el antígeno es relativamente débil. También aceleran la respuesta inmunitaria y permiten reducir las dosis de antígeno aproximadamente en dos órdenes de magnitud, y se han obtenido en algunos experimentos respuestas de anticuerpos comparables a las conseguidas con la dosis completa de vacuna sin CpG (Krieg, 2006). La patente de EE. UU. N.º 6.406.705 B1 describe el uso combinado de oligonucleótidos de CpG, adyuvantes sin ácidos nucleicos y un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria específica de antígeno. Un componente preferido de la composición farmacéutica de la presente invención es un antagonista CpG del TLR9 conocido como dSLIM (inmunomodulador en horquilla doble), fabricado por Mologen (Berlín, Alemania). También se pueden

utilizar otras moléculas que se unen a los TLR como ARN que se unen a TLR 7, TLR 8 y/o TLR 9.

Entre los ejemplos de adyuvantes útiles también se incluyen CpG modificados químicamente (p. ej., CpR, Idera), análogos de ARNdc como poli(I:C) y derivados de los mismos (p. ej., AmpliGen®, Hiltonol®, poli-(ICLC), poli(IC-R), poli(I:C12U), ARN o ADN bacteriano sin CpG, así como anticuerpos y moléculas pequeñas inmunoactivas como ciclofosfamida, sunitinib, Bevacizumab®, celebrex, NCX-4016, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, sorafenib, temozolomida, temsirolimús, XL-999, CP-547632, pazopanib, VEGF Trap, ZD2171, AZD2171, anti-CTLA4, otros anticuerpos que reconocen estructuras clave del sistema inmunitario (p. ej., anti-CD40, anti-TGF-beta, anti-receptor TNF-alfa) y SC58175, que pueden actuar de forma terapéutica y/o como adyuvantes. Las cantidades y concentraciones de adyuvantes y de aditivos útiles en el contexto de la presente invención pueden ser determinadas fácilmente por las personas versadas en la técnica sin demasiada experimentación.

Los adyuvantes preferidos son anti-CD40, imiquimod, resiquimod, GM-CSF, ciclofosfamida, sunitinib, bevacizumab, interferón-alfa, oligonucleótidos CpG y derivados, poli-(I:C) y derivados, ARN, sildenafilo, y formulaciones de partículas con PLG o virosomas.

En una forma de realización preferida de la composición farmacéutica conforme a la invención el adyuvante es seleccionado del grupo consistente en factores estimuladores de colonias, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamida, imiquimod, resimiquimod e interferón-alfa.

En una forma de realización preferida la composición farmacéutica conforme a la invención el adyuvante es seleccionado del grupo consistente en factores estimuladores de colonias, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamida, imiquimod y resiquimod. En otra

forma de realización preferida de la composición farmacéutica conforme a la invención, el adyuvante es ciclofosfamida, imiquimod o resiquimod. Los adyuvantes más preferidos son: Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, poli-ICLC (Hiltonol®) y AcM anti-CD40 o combinaciones de los anteriores.

Esta composición está destinada a la administración parenteral, como por vía subcutánea, intradérmica o intramuscular, o bien para la administración oral. Para ello, los péptidos y opcionalmente otras moléculas se disuelven o se suspenden en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente acuoso. Además, la composición puede contener excipientes, tales como tampones, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, sabores, lubricantes, etc. Los péptidos también se pueden administrar junto con sustancias inmunoestimuladoras, como citocinas. En una composición tal se puede usar una amplia lista de excipientes, como, por ejemplo, los tomados de A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (Kibbe, 2000). La composición se puede utilizar para la prevención, profilaxis y/o tratamiento de enfermedades adenomatosas o cancerosas. Las formulaciones preferidas se pueden encontrar en EP2112253, por ejemplo.

Es importante tener presente que la respuesta inmunitaria desencadenada por la vacuna conforme a la invención ataca el cáncer en diferentes estadios celulares y en diferentes estadios de desarrollo. Además, se atacan diferentes vías de señalización relacionadas con el cáncer. Esto supone una ventaja con respecto a las vacunas que solo van dirigidas contra una o pocas dianas, que pueden permitir que el tumor se adapte con facilidad al ataque (evasión tumoral). Además, no todos los tumores expresan el mismo patrón de antígenos, por lo que la combinación de varios péptidos asociados a tumor asegura que el tumor en cuestión contenga al menos alguna de las dianas. La composición ha sido diseñada de modo tal que se espera que exprese varios de los antígenos y abarque varias vías independientes necesarias para el crecimiento y el mantenimiento del tumor. Así pues, la vacuna puede ser utilizada con facilidad en la forma ya preparada (*off-the-shelf*) para una población de pacientes más

amplia. Esto significa que no será preciso ninguna otra evaluación de biomarcadores de la expresión de los antígenos aparte del tipado del HLA para seleccionar a los pacientes que acabarán siendo tratados con la vacuna, pero que, aun así, está asegurado que la respuesta inmunitaria estimulada atacará simultáneamente a varias dianas, lo que es importante para la eficacia (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012).

Tal y como se emplea en la presente memoria, el término «soporte» se refiere a una molécula que se une específicamente a un determinante (p. ej., antigénico). En una forma de realización, un soporte es capaz de dirigir la entidad a la que se ha unido (p. ej., una (segunda) porción unida a antígeno) a un sitio diana, por ejemplo, a un tipo específico de célula tumoral o de estroma tumoral portador del determinante antigénico (p. ej., el complejo de un péptido conforme a la presente solicitud). En otra forma de realización un soporte es capaz de activar la señalización mediante su antígeno diana, por ejemplo, un antígeno del complejo del receptor del linfocito T. Los soportes incluyen, entre otros, anticuerpos y fragmentos de los mismos, los dominios de unión a antígeno de un anticuerpo, que comprenden una región variable de la cadena pesada del anticuerpo y otra región variable de la cadena ligera del anticuerpo, proteínas de unión que comprenden al menos un motivo repetido de anquirina y moléculas con un solo dominio de unión a antígeno (SDAB), aptámeros, TCR (solubles) y células (modificadas) como linfocitos T alógenos o autólogos. Para evaluar si una molécula es un soporte que se une a una diana, se pueden efectuar ensayos de unión.

Unión «específica» significa que el soporte se une al complejo péptido-MHC de interés mejor que a otros complejos de péptido-MHC naturales, hasta el punto de que un soporte dotado de una molécula activa que es capaz de matar una célula portadora de la diana específica no puede matar otra célula que carezca de esa diana específica, aunque presente otro u otros complejos péptido-MHC. La unión a otros complejos péptido-MHC es irrelevante si el péptido del complejo péptido-MHC que reacciona de forma cruzada no es natural, es decir, no deriva del peptidoma-HLA humano. Las pruebas para evaluar la destrucción de las células diana son perfectamente conocidas

en la materia. Deben realizarse con células diana (células primarias o estirpes celulares) con una presentación intacta de péptido-MHC, o células cargadas con péptidos de tal modo que se alcancen los niveles de péptido-MHC naturales.

Cada soporte puede comprender un marcador que permita detectarlo una vez unido mediante la determinación de la presencia o la ausencia de una señal generada por dicho marcador. Por ejemplo, el soporte puede ser marcado con un colorante fluorescente o cualquier otra molécula marcadora celular adecuada. Tales moléculas marcadoras son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, en el caso del marcador por fluorescencia, como el facilitado por un colorante fluorescente, la visualización del aptámero unido se puede lograr mediante microscopía de fluorescencia o de barrido láser o por citometría de flujo.

Cada soporte se puede conjugar con una segunda molécula activa, como por ejemplo IL-21, anti-CD3 y anti-CD28.

Para más información sobre los soportes polipeptídicos véase por ejemplo el apartado de información general de WO2014/071978A1 y las referencias citadas en la misma.

La presente invención se refiere, además, a aptámeros. Los aptámeros (véase por ejemplo WO 2014/191359 y la bibliografía citada en ella) son moléculas de ácidos nucleicos monocatenarios cortas, que se pueden plegar hasta adoptar estructuras tridimensionales definidas y que reconocen estructuras diana específicas. Parecen ser alternativas adecuadas para el desarrollo de terapias dirigidas. Los aptámeros han demostrado su unión selectiva a una gama de dianas complejas con elevada afinidad y especificidad.

En la pasada década han sido descubiertos aptámeros que reconocen moléculas situadas en la superficie celular que constituyen un medio para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas. La toxicidad y la inmunogenicidad de los aptámeros es, hasta donde se sabe, prácticamente nula, por lo que son candidatos

prometedores a aplicaciones biomédicas. Y son aptámeros, por ejemplo, aptámeros que reconocen el antígeno de membrana específico de la próstata, los que han sido empleados con éxito en terapias dirigidas y han demostrado su funcionalidad en modelos de xenoinjerto *in vivo*. Además, se han descubierto aptámeros que reconocen estirpes de células tumorales específicas.

Es posible seleccionar aptámeros de ADN para desvelar propiedades de reconocimiento de amplio espectro contra varias células cancerosas, y particularmente las derivadas de tumores sólidos, en tanto que las células sanas primarias y no oncogénicas no son reconocidas. Si los aptámeros descubiertos reconocieran no solo un subtipo de tumor concreto, sino que interaccionaran con una serie de tumores, se convertirían en una herramienta aplicable para el diagnóstico y la terapéutica de amplio espectro.

Además, la investigación de su unión a células mediante la citometría de flujo ha demostrado que los aptámeros presentan una excelente afinidad aparente en la escala nanomolar.

Los aptámeros resultan útiles para fines diagnósticos y terapéuticos. Además, ha sido posible demostrar que algunos aptámeros son captados por las células tumorales y pueden actuar, así como vehículos moleculares para la administración dirigida de agentes antineoplásicos como ARNsi en las células tumorales.

Se pueden seleccionar aptámeros que vayan dirigidos contra dianas complejas tales como células y tejidos y complejos de péptidos que comprendan, y que preferiblemente consistan en, una secuencia acorde con cualquiera de las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º772, conforme con la presente invención con la molécula MHC, mediante la técnica cell-SELEX (acrónimo de *Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment*, Evolución sistemática de los ligandos mediante enriquecimiento exponencial).

Los péptidos de la presente invención pueden usarse para generar y desarrollar anticuerpos específicos contra complejos MHC/péptido. Estos pueden ser utilizados como terapia, dirigiendo toxinas o sustancias radiactivas contra el tejido enfermo. Otra aplicación de estos anticuerpos consistiría en dirigir radionúclidos contra el tejido enfermo en aplicaciones de diagnóstico por la imagen como la TEP. Este uso puede ayudar a detectar metástasis pequeñas o determinar el tamaño y la ubicación precisa de los tejidos enfermos.

Por tanto, existe otro aspecto de la invención que proporciona un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA (preferentemente un péptido acorde con la presente invención), comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I o II unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II unido con dicho antígeno restringido a HLA.

Existe, pues, otro aspecto más de la invención que proporciona un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que forma un complejo con un antígeno restringido a HLA, en el que el anticuerpo es preferentemente un anticuerpo policlonal, anticuerpo monoclonal, anticuerpo biespecífico y/o un anticuerpo quimérico.

En WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752, y en publicaciones (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003) se dan

a conocer métodos para producir tales anticuerpos y complejos mayores de histocompatibilidad de clase I monocatenarios, así como otras herramientas para la producción de tales anticuerpos, que a efectos de la presente invención se incorporan todos de forma explícita en su integridad.

Preferiblemente el anticuerpo se une al complejo con una afinidad de unión inferior a 20 nanomolar, preferentemente inferior a 10 nanomolar, lo cual se considera «específico» en el contexto de la presente invención.

La presente invención se refiere a un péptido que comprende una secuencia seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 o a una variante de las mismas que es al menos un 88% homóloga (preferiblemente idéntica) a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 o a una variante de las mismas que induce la reacción cruzada de los linfocitos T con dicho péptido en que dicho péptido no es un polipéptido entero subyacente.

La presente invención se refiere además a un péptido que comprende una secuencia seleccionada del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 o a una variante de las mismas que es al menos un 88% homóloga (preferiblemente idéntica) a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º772, en que dicho péptido o variante tiene una longitud total de 8 a 100, preferiblemente de 8 a 30, y más preferiblemente de 8 a 14 aminoácidos.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos acordes con la presente invención que tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I o II.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos acordes con la presente invención en que el péptido consiste o consiste esencialmente en una secuencia de aminoácidos conforme a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º772.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos conforme a la presente invención, en que dichos péptidos están modificados (químicamente) y/o incluyen enlaces no peptídicos.

La presente invención se refiere, además, a los péptidos conformes a la presente invención, en que dichos péptidos son parte de una proteína de fusión, en particular comprenden aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (Ii), o en que el péptido está fusionado con (o en la secuencia de) un anticuerpo, como, por ejemplo, un anticuerpo que es específico de células dendríticas.

La presente invención se refiere, además, a un ácido nucleico, que codifica los péptidos acordes con la presente invención, siempre que el péptido no sea la proteína humana completa (entera).

La presente invención se refiere, además, al ácido nucleico acorde con la presente invención que es ADN, ADNc, APN, ARN o combinaciones de los anteriores.

La presente invención se refiere, además, a un vector de expresión capaz de expresar un ácido nucleico conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a un péptido acorde con la presente invención, un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión acorde con la presente invención para el uso en medicina, en concreto para el tratamiento del cáncer de ovario.

La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión acorde con la invención.

La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora acorde con la presente invención que es una célula presentadora de antígeno, y preferiblemente una célula dendrítica.

La presente invención se refiere, además, a un método para producir un péptido acorde con la presente invención, que comprende el cultivo de la célula hospedadora acorde con la presente invención y el aislamiento del péptido de la célula hospedadora o de su medio de cultivo.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención en que el antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I o II expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno mediante la puesta en contacto de una cantidad de antígeno suficiente con una célula presentadora de antígeno.

La presente invención se refiere, además, al método acorde con la invención, en que la célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión capaz de expresar dicho péptido que contiene la SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º772, o una variante de dicha secuencia de aminoácidos.

La presente invención se refiere, además, a linfocitos T activados, producidos con el método acorde con la presente invención, que reconocen selectivamente una célula que expresa un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, a un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos conformes a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, al uso como medicamento o en el proceso de fabricación de un medicamento de cualquiera de los péptidos descritos, de un ácido nucleico conforme a la presente invención, de un vector de expresión conforme a la presente invención, de una célula conforme a la presente invención, o de un linfocito T citotóxico activado conforme a la presente invención. La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que el medicamento es activo contra el cáncer.

La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la presente invención en el que dicho medicamento es una vacuna. La presente invención se refiere, además, a un uso conforme a la invención en el que el medicamento es activo contra el cáncer.

La presente invención se refiere, además, a un uso acorde con la invención, en que dichas células tumorales son células de cáncer de ovario o células de otros tumores sólidos o hematológicos, tales como carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, y mesotelioma.

La presente invención se refiere, además, a biomarcadores basados en los péptidos acordes con la presente invención, aquí denominados «dianas», que pueden ser utilizados para el diagnóstico del cáncer, preferiblemente del cáncer de ovario. Además, la presente invención se refiere al uso de estas nuevas dianas para el tratamiento del cáncer.

El término «anticuerpo» o «anticuerpos» se utiliza en la presente memoria en sentido amplio e incluye tanto anticuerpos policlonales como monoclonales. Además de las

moléculas de inmunoglobulina intactas o «enteras», el término «anticuerpos» también incluye los fragmentos (p. ej., fragmentos CDRs, Fv, Fab y Fc) o polímeros de esas moléculas de inmunoglobulina y versiones humanizadas de las mismas, siempre que exhiban alguna de las propiedades deseadas (p. ej., unión específica de un polipéptido marcador del cáncer de ovario que exprese un gen marcador del cáncer con un nivel elevado, y/o que inhiba la actividad de un polipéptido marcador del cáncer de ovario conforme a la invención.

Si es posible los anticuerpos de la invención se podrán adquirir de fuentes comerciales. Los anticuerpos de la invención también se pueden fabricar con métodos consabidos. La persona versada en la técnica entiende que para fabricar los anticuerpos de la invención se pueden emplear tanto polipéptidos marcadores enteros de cáncer de ovario, como fragmentos de los mismos. El polipéptido necesario para generar un anticuerpo de la invención se puede purificar parcial o completamente de una fuente natural o se puede producir con técnicas de ADN recombinante.

Por ejemplo, un ADNc que codifique un péptido acorde con la presente invención, como un péptido acorde con las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 772 del polipéptido, o una variante o fragmento de los mismos, se puede expresar en células procariotas (p. ej., bacterias) o eucariotas (p. ej., células de levadura, insecto o mamífero), a partir de las cuales se purificará la proteína recombinante con la que se generará una preparación de anticuerpo monoclonal o policlonal que se una específicamente al polipéptido marcador del cáncer de ovario utilizado para generar el anticuerpo conforme a la invención.

Una persona versada en la técnica sabrá que la generación de dos o más conjuntos diferentes de anticuerpos monoclonales o policlonales maximiza la probabilidad de obtener un anticuerpo dotado de la especificidad y la afinidad necesarias para el uso previsto (p. ej., ELISA, inmunohistoquímica, técnicas de imagen *in vivo*, tratamiento con inmunotoxinas). Los anticuerpos son analizados para buscar la actividad deseada con métodos conocidos, de acuerdo con el fin previsto para los anticuerpos (p. ej., ELISA,

inmunohistoquímica, inmunoterapia, etc.; para más detalles sobre la generación y el análisis de anticuerpos, véase, por ejemplo, Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014). Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser analizados con pruebas ELISA, inmunotransferencia (*Western blot*), tinción inmunohistoquímica de cortes de tejido de cáncer de pulmón congelados o fijados en formol. Después de la caracterización inicial *in vitro*, los anticuerpos destinados a uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* se analizan con métodos de ensayo clínicos conocidos.

El término «anticuerpo monoclonal» tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población notablemente homogénea de anticuerpos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por mutaciones posiblemente naturales que pueden estar presentes en pequeño número. Los anticuerpos monoclonales de la presente memoria incluyen específicamente anticuerpos «quiméricos» en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie concreta o pertenecientes a una clase o subclase concreta de anticuerpos, mientras que el resto de la cadena o cadenas es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpos, así como a fragmentos de tales anticuerpos, en tanto que exhiban la actividad antagonista deseada (N.º pat. de EE.UU. 4.816.567, que se incorpora a la presente memoria íntegramente).

Los anticuerpos monoclonales de la invención se pueden preparar con métodos basados en hibridomas. En el método del hibridoma, un ratón u otro animal hospedador adecuado es vacunado con un agente inmunizante que estimula a los linfocitos para que produzcan o sean capaces de producir anticuerpos que se unan específicamente al agente inmunizante. Otra alternativa consiste en inmunizar los linfocitos *in vitro*.

Los anticuerpos monoclonales también se pueden fabricar con métodos de ADN recombinante, como los descritos en la Pat. de EE.UU. N.º 4.816.567. El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales de la invención puede ser fácilmente aislado y

secuenciado con procedimientos convencionales (p. ej., con sondas oligonucleotídicas capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos de ratón).

Los métodos *in vitro* también son adecuados para la preparación de anticuerpos monovalentes. La digestión de anticuerpos para producir fragmentos de los mismos, en particular fragmentos Fab, se puede llevar a cabo con técnicas ordinarias conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la digestión se puede realizar con papaína. Ejemplos de la digestión con papaína aparecen descritos en WO 94/29348 y en la Pat. de EE. UU. N.º 4.342.566. La digestión de anticuerpos con papaína normalmente produce dos fragmentos de unión a antígeno idénticos llamados fragmentos Fab, cada uno dotado de un sitio de unión al antígeno, así como un fragmento residual Fc. El tratamiento con pepsina da como resultado un fragmento F(ab')2 y un fragmento pFc'.

Los fragmentos de anticuerpo, estén unidos a otras secuencias o no, también pueden incluir inserciones, deleciones, sustituciones y otras modificaciones seleccionadas de regiones particulares o de residuos de aminoácidos específicos, siempre que la actividad de los fragmentos no se vea significativamente alterada o afectada respecto al anticuerpo o el fragmento de anticuerpo intactos. Estas modificaciones pueden ofrecer alguna propiedad adicional, como eliminar o añadir aminoácidos capaces de establecer puentes de sulfuro para aumentar la biolongevidad, alterar las características de secreción, etc. En cualquier caso, el fragmento de anticuerpo debe poseer una propiedad bioactiva, como actividad de unión, regulación de unión al dominio de unión, etc. Las regiones activas o funcionales del anticuerpo pueden ser identificadas por mutagenia de una región específica de la proteína, seguida por la expresión y el análisis del polipéptido expresado. Tales métodos son obvios para toda persona versada en la técnica y pueden incluir la mutagenia dirigida del ácido nucleico que codifica el fragmento de anticuerpo.

Los anticuerpos de la invención también pueden comprender anticuerpos humanizados o anticuerpos humanos. Las formas humanizadas de anticuerpos no humanos (p. ej.,

de ratón) son formas quiméricas de inmunoglobulinas, de cadenas de inmunoglobulina o de fragmentos de las mismas (como Fv, Fab, Fab' u otras secuencias de unión a antígeno de los anticuerpos) que contienen una pequeña secuencia derivada de inmunoglobulinas no humanas. Los anticuerpos humanizados incluyen inmunoglobulinas humanas (anticuerpo receptor) en las que los residuos de una región determinante de complementariedad (CDR) del receptor son sustituidos por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante) como ratón, rata o conejo que está dotada de la especificidad, la afinidad y la capacidad deseadas. En algunos casos, los residuos estructurales (FR) del fragmento Fv de la inmunoglobulina humana son sustituidos por residuos no humanos correspondientes. Los anticuerpos humanizados también pueden comprender residuos que no están presentes ni en el anticuerpo receptor ni en el CDR importado o en las secuencias estructurales. En general, el anticuerpo humanizado comprenderá prácticamente la totalidad de al menos uno, y normalmente de dos dominios variables, en los que todas o casi todas las regiones CDR corresponderán a las de la inmunoglobulina no humana y todas o casi todas las regiones FR serán las de una secuencia consenso de la inmunoglobulina humana. El anticuerpo humanizado idealmente también comprenderá al menos una porción de una región constante de la inmunoglobulina (Fc), normalmente de una inmunoglobulina humana.

Los métodos para humanizar anticuerpos no humanos son bien conocidos en la técnica. En general, un anticuerpo humanizado tiene uno o varios residuos de aminoácidos de origen no humano. Estos residuos de aminoácidos no humanos con frecuencia son denominados residuos «importados», que normalmente se extraen del dominio variable «importado». La humanización se puede llevar a cabo básicamente sustituyendo las CDR o las secuencias de CDR de roedor por las secuencias correspondientes de un anticuerpo humano. Por tanto, tales anticuerpos «humanizados» son anticuerpos quiméricos (Pat. de EE.UU. N.º 4.816.567), en los que una parte notablemente más pequeña que un dominio variable humano intacto ha sido sustituida por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados normalmente son anticuerpos humanos en los que se han

sustituido algunos residuos de CDR y posiblemente algunos residuos de FR por residuos de sitios análogos de anticuerpos de roedor.

Se pueden emplear animales transgénicos (p. ej., ratones) que tras la inmunización sean capaces de producir un repertorio completo de anticuerpos humanos sin producir inmunoglobulinas endógenas. Por ejemplo, se ha descrito que la deleción homocigota del gen de la región de unión de la cadena pesada del anticuerpo en ratones quiméricos y mutantes germinales provoca la inhibición completa de la producción endógena de anticuerpos. La transferencia de la matriz génica de la inmunoglobulina de la línea germinal humana a dichos ratones mutantes de la línea germinal dará como resultado la producción de anticuerpos humanos tras la exposición al antígeno. También se pueden producir anticuerpos humanos en fagotecas.

Los anticuerpos de la invención se administran preferiblemente a un sujeto incorporándolos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Normalmente a la formulación se le añade una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable para que sea isotónica. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son solución salina, solución de Ringer y solución de dextrosa. Es preferible que el pH de la solución está situado aproximadamente entre 5 y 8, y más preferiblemente entre 7 y 7,5 aproximadamente. Otros vehículos incluyen preparaciones de liberación prolongada como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contengan el anticuerpo, en matrices con forma modelada, p. ej., películas, liposomas o micropartículas. Para las personas versadas en la técnica será evidente que son preferibles ciertos vehículos dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y de la concentración del anticuerpo que se va a administrar.

Los anticuerpos se pueden administrar al sujeto, al paciente o a las células mediante inyección (intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, etc.), o con otros métodos como la infusión que aseguren su liberación efectiva en el torrente sanguíneo. Los anticuerpos también se pueden administrar por vía intratumoral o peritumoral para

ejercer un efecto terapéutico a la par sistémico y local. Se prefiere la inyección local o intravenosa.

Las dosis y pautas de administración más adecuadas se pueden determinar empíricamente; la toma de decisiones a este respecto forma parte de los conocimientos de la materia. Las personas versadas en la materia saben que la dosis de anticuerpos a administrar depende, por ejemplo, del sujeto que va a recibir al anticuerpo, la vía de administración, el tipo concreto de anticuerpo y de otros medicamentos que se le estén administrando. La dosis diaria típica de anticuerpo cuando se utiliza solo puede oscilar entre 1 µg/kg y 100 mg/kg de peso corporal o más por día, dependiendo de los susodichos factores. Tras la administración del anticuerpo, preferiblemente para tratar el cáncer de ovario, la eficacia del anticuerpo terapéutico se puede evaluar de varios modos bien conocidos por el médico especialista. Por ejemplo, se puede controlar el tamaño, el número y/o la distribución del cáncer de pulmón en el sujeto receptor del tratamiento utilizando técnicas de imagen oncológicas estándar. Todo anticuerpo administrado con fines terapéuticos que detenga el crecimiento del tumor, reduzca su extensión y/o impida la aparición de nuevos tumores en contraste con la evolución de la enfermedad si no se produjera la administración del anticuerpo, es un anticuerpo eficaz para el tratamiento del cáncer de pulmón.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para producir un receptor de linfocito T soluble (sTCR) que reconoce un complejo de péptido-MHC específico. Dichos receptores de linfocitos T solubles se pueden generar a partir de clones de linfocitos T específicos, cuya afinidad se puede incrementar por mutagenia dirigida a las regiones determinantes de complementariedad. Para la selección del receptor de linfocito T se puede utilizar una fagoteca (US 2010/0113300, (Liddy et al., 2012)). A fin de estabilizar los receptores de linfocito T en la fagoteca y en caso de uso práctico como fármaco, las cadenas alfa y beta se pueden enlazar por ejemplo mediante enlaces disulfuro no nativos, otros enlaces covalentes (receptor de linfocito T monocatenario), o mediante dominios de dimerización (Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999). El receptor de linfocito T se puede enlazar con toxinas,

fármacos, citocinas (véase, por ejemplo, US 2013/0115191), y con dominios que recluten células efectoras como un dominio anti-CD3, etc., con el fin de ejecutar funciones particulares en células diana. Asimismo, se puede expresar en linfocitos T destinados a la transferencia a un receptor. Se puede encontrar más información en WO 2004/033685A1 y WO 2004/074322A1.En WO 2012/056407A1 se describe una combinación de sTCR. Otros métodos de producción se revelan en WO 2013/057586A1.

Además, los péptidos y/o los TCR o anticuerpos u otras moléculas de unión de la presente invención se pueden utilizar para verificar el diagnóstico histopatológico de cáncer basado en una muestra de biopsia.

Los anticuerpos o TCR también se pueden utilizar para ensayos diagnósticos *in vivo*. En general, el anticuerpo se marca con un radionúclido (como ^{111}In, ^{99}Tc, ^{14}C, ^{131}I, ^{3}H, ^{32}P o ^{35}S) de modo que el tumor puede ser localizado con inmunogammagrafía. En una forma de realización, anticuerpos o fragmentos de los mismos se unen a los dominios extracelulares de dos o más dianas de una proteína seleccionada del grupo consistente en las susodichas proteínas, y el valor de afinidad (Kd) es inferior a 1 x 10 µM.

Los anticuerpos para uso diagnóstico pueden ser marcados con sondas adecuadas para posibilitar la detección con diferentes métodos ópticos. Los métodos para la detección de sondas incluyen, entre otros, microscopía de fluorescencia, óptica, confocal y electrónica; resonancia magnética y espectroscopía; radioscopia, tomografía computadorizada y tomografía por emisión de positrones. Las sondas adecuadas incluyen, entre otras, fluoresceína, rodamina, eosina y otros fluoróforos, radioisótopos, oro, gadolinio y otros lantánidos, hierro paramagnético, flúor-18 y otros radionúclidos emisores de positrones. Además, las sondas pueden ser bi o multifuncionales y ser detectables por más de uno de los métodos enumerados. Los anticuerpos pueden marcarse directa o indirectamente con dichas sondas. La fijación de sondas a los anticuerpos incluye la unión covalente de la sonda, la incorporación de la sonda en el anticuerpo, y la unión covalente de un compuesto quelante para unir la sonda, entre

otros métodos consabidos en la técnica. Para las técnicas de inmunohistoquímica, la muestra de tejido patológico puede ser fresca o congelada o puede estar incluida en parafina y fijada con un conservante como formol. El corte fijado o incluido que contiene la muestra se pone en contacto con un anticuerpo primario marcado y un anticuerpo secundario, de modo que el anticuerpo se emplea para detectar la expresión *in situ* de las proteínas.

Otro aspecto de la presente invención incluye un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, comprendiendo dicho método la puesta en contacto en condiciones in vitro de linfocitos T con moléculas MHC humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada por tiempo suficiente para activar los linfocitos T de una manera específica de antígeno, siendo el antígeno un péptido conforme a la invención. Preferentemente se emplea una cantidad suficiente del antígeno con una célula presentadora de antígeno.

Preferiblemente, la célula de mamífero carece del transportador de péptidos TAP o bien este se presenta en un nivel reducido o funciona defectuosamente. Las células adecuadas que carecen del transportador de péptidos TAP incluyen las células T2, RMA-S y de *Drosophila*. TAP es el transportador relacionado con el procesamiento de los antígenos.

La estirpe celular humana deficiente en carga de péptidos T2 está disponible en la American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, EE.UU. con el N.º de catálogo CRL 1992; la estirpe de células de Drosophila Schneider line 2 está disponible en la ATCC con el N.º de catálogo CRL 19863; la estirpe de células de ratón RMA-S está descrita en Ljunggren y cols. (Ljunggren and Karre, 1985). Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección. También es preferible que la célula estimuladora exprese una molécula importante que proporcione una señal coestimuladora para los linfocitos T, como B7.1, B7.2, ICAM-1 y LFA 3. Las secuencias de ácidos nucleicos de

numerosas moléculas MHC de clase I y de las moléculas co-estimuladoras están disponibles públicamente en las bases de datos GenBank y EMBL.

Si se utiliza como antígeno un epítopo de MHC de clase I, los linfocitos T serán linfocitos T CD8-positivos.

Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítopo de ese tipo, la célula comprenderá preferentemente un vector de expresión capaz de expresar un péptido que contenga las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º772, o una secuencia de aminoácidos variante de las mismas.

Existen otros métodos para generar linfocitos T *in vitro*. Por ejemplo, emplear linfocitos autólogos infiltrados en el tumor para generar los CTL. Plebanski et al. (Plebanski et al., 1995) utilizan linfocitos de sangre periférica autóloga (PLB) para la preparación de los linfocitos T.

Asimismo, es posible la producción de linfocitos T autólogos estimulando células dendríticas con el péptido o el polipéptido, o a través de la infección con virus recombinantes. También se pueden usar linfocitos B para la producción de linfocitos T autólogos. Asimismo, para la preparación de linfocitos T autólogos se pueden usar macrófagos estimulados con péptido o polipéptido o infectados con virus recombinantes. S. Walter y cols. (Walter et al., 2003) describen la estimulación *in vitro* de linfocitos T con células presentadoras de antígeno (aAPC), que también es una forma adecuada de generar linfocitos T contra el péptido de elección. En la presente invención, las aAPC se generaron adhiriendo complejos MHC:péptido preformados a la superficie de partículas de poliestireno (microperlas) con biotina:estreptavidina. Este sistema permite controlar con exactitud la densidad de MHC en las aAPC, lo que permite desencadenar respuestas de linfocitos T específicas de antígeno con una avidez alta o baja a partir de muestras de sangre, de una forma selectiva y altamente eficaz. Además de los complejos MHC:péptido, las aAPC deben incorporar acopladas en su superficie otras proteínas con actividad co-estimuladora como anticuerpos anti-

CD28. Tales sistemas de aAPC también precisan a menudo el concurso de factores solubles adecuados, por ejemplo, citocinas, como la interleucina-12.

Para la preparación de linfocitos T también se pueden utilizar células alogénicas; en WO 97/26328 se describe detalladamente un método que se incorpora a la presente memoria como referencia. Por ejemplo, además de células de *Drosophila* y de células T2, para presentar antígenos se pueden usar otras células tales como células CHO, células de insecto infectadas con baculovirus, bacterias, levaduras y células diana infectadas con virus vacunal. Asimismo, se pueden usar virus vegetales (véase, por ejemplo, Porta y cols. (Porta et al., 1994) que describen el desarrollo del virus del mosaico del chícharo como un sistema de alto rendimiento para la presentación de péptidos foráneos.

Los linfocitos T activados que están dirigidos contra los péptidos de la invención son útiles como tratamiento. Así pues, otro aspecto de la invención proporciona linfocitos T activados obtenibles por los susodichos métodos de la invención.

Los linfocitos T activados producidos con el susodicho método reconocerán selectivamente una célula que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º772.

Preferiblemente el linfocito T reconoce la célula interaccionando a través de su TCR con el complejo HLA/péptido, por ejemplo, uniéndosele. Los linfocitos T son útiles en un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresen de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la invención y al cual se le administre un número eficaz de linfocitos T activados. Los linfocitos T que se le administren pueden proceder del mismo paciente y ser activados del modo antes descrito, es decir, ser linfocitos T autólogos. Otra alternativa consiste en que los linfocitos T no sean del paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano. Por «individuo sano» los inventores entienden un individuo que goce de buen estado de salud general, preferentemente

con un sistema inmunitario competente y, más preferentemente, no sufra ninguna enfermedad que pueda detectarse mediante análisis.

En condiciones *in vivo*, las células diana de los linfocitos T CD8-positivos conformes a la presente invención pueden ser células del tumor (que a veces expresan MHC de clase II) y/o células estromales circundantes al tumor (células tumorales) (que en ocasiones también expresan MHC de clase II; (Dengjel et al., 2006)).

Los linfocitos T de la presente invención se pueden usar como principios activos de una composición terapéutica. Por tanto, la invención también proporciona un método para destruir células diana de un paciente que expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la invención, comprendiendo dicho método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T como los definidos arriba.

Por «expresado de forma aberrante» los inventores también quieren decir que el polipéptido está sobreexpresado en comparación con los niveles de expresión en los tejidos normales o que el gen permanece reprimido en el tejido del cual deriva el tumor pero en cambio sí se expresa en este último. Por «sobreexpresado» los inventores quieren decir que el nivel del polipéptido es como mínimo 1,2 veces mayor que el nivel en el tejido normal; preferiblemente como mínimo 2 veces mayor, y más preferiblemente como mínimo 5 o 10 veces mayor que el del tejido normal.

Los linfocitos T se pueden obtener por métodos conocidos en la materia, como, por ejemplo, los antes descritos.

Los protocolos para la llamada transferencia de linfocitos T a un receptor son perfectamente conocidos. Se pueden encontrar revisiones en: Gattioni y cols. y Morgan y cols. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006).

Otro aspecto de la presente invención incluye el uso de los péptidos formando un complejo con MHC para generar un receptor de linfocito T cuyo ácido nucleico se clona y se introduce en una célula hospedadora, preferiblemente un linfocito T. Ese linfocito T modificado se puede entonces transferir a un paciente como tratamiento contra el cáncer.

Cualquier molécula de la invención, ya sea péptido, ácido nucleico, anticuerpo, vector de expresión, célula, linfocito T activado, receptor de linfocito T o el ácido nucleico que lo codifique es útil para el tratamiento de trastornos caracterizados por células que eluden la respuesta inmunitaria. Por consiguiente, cualquier molécula de la presente invención puede ser utilizada como medicamento o en la fabricación de un medicamento. La molécula puede ser utilizada sola o combinada con otra molécula o moléculas de la invención o con cualquier o cualesquier moléculas conocidas.

La presente invención también contempla un equipo que comprende:
(a) un envase con una composición farmacéutica como la descrita más arriba, en forma de solución o liofilizada;
(b) opcionalmente, un segundo envase que contiene un diluyente o solución de reconstitución para la formulación liofilizada; y
(c) opcionalmente, (I) instrucciones de uso de la solución o (II) de la reconstitución y/o uso de la formulación liofilizada.

El equipo puede comprender, además, uno o más de los siguientes componentes: (III) un tampón, (IV) un diluyente, (V) un filtro, (VI) una aguja, o (V) una jeringa. El envase es preferiblemente un frasco, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; puede ser un envase multiusos. Se prefiere que la composición farmacéutica esté liofilizada.

Los equipos de la presente invención comprenden, preferiblemente, una formulación liofilizada de la presente invención en un envase adecuado e instrucciones para su reconstitución y/o uso. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales (p. ej., viales con doble cámara), jeringas (como jeringas con doble cámara) y tubos de

ensayo. El envase puede estar formado por materiales diversos como vidrio o plástico. Preferiblemente el kit y/o envase contienen o van acompañados de instrucciones de reconstitución y/o uso. Por ejemplo, el prospecto puede indicar que la formulación liofilizada debe reconstituirse para obtener ciertas concentraciones de péptidos como las descritas en páginas precedentes. La etiqueta puede indicar, además, que la formulación puede administrarse o está destinada a la administración subcutánea.

El envase que contiene la formulación puede ser un vial multiuso que permita varias administraciones (p. ej., de 2 a 6 administraciones) de la formulación reconstituida. El equipo puede comprender, además, un segundo envase que contenga un diluyente adecuado (p. ej., una solución de bicarbonato sódico).

Después de mezclar el diluyente y la formulación liofilizada, la concentración final del péptido en la formulación reconstituida es preferiblemente como mínimo de 0,15 mg/ml/péptido (=75 µg) y preferiblemente como máximo de 3 mg/ml/péptido (=1500 µg). El equipo puede incluir además otros materiales deseables desde el punto de vista comercial y del usuario, tales como otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos con instrucciones de uso.

Los equipos de la presente invención pueden tener un solo envase que contenga la formulación de las composiciones farmacéuticas acordes con la presente invención, acompañado o no de otros componentes (p. ej., otros compuestos o composiciones farmacéuticas de estos otros compuestos) o pueden contar con un envase distinto para cada componente.

Preferiblemente, los equipos de la invención incluyen una formulación de la invención acondicionada para ser utilizada y administrada conjuntamente con un segundo compuesto (como adyuvantes (p. ej., GM-CSF), un agente de quimioterapia, un producto natural, una hormona o un antagonista, un inhibidor o agente anti-angiogenia, un inductor de la apoptosis o un quelante) o una composición farmacéutica de los mismos. Los componentes del equipo pueden estar preagrupados o cada componente

puede estar en un envase separado antes de la administración al paciente. Los componentes del equipo pueden proporcionarse en una o varias soluciones líquidas, preferiblemente en una solución acuosa y, con mayor preferencia, en una solución acuosa estéril. Los componentes del equipo también pueden facilitarse en forma de sólidos, y pueden convertirse en líquidos añadiendo los disolventes adecuados, que preferiblemente se proporcionan en otro envase distinto.

El envase de un equipo terapéutico puede ser un vial, tubo de ensayo, matraz, frasco, jeringa, o cualquier otro medio para contener un sólido o líquido. Si hay más de un componente, normalmente el equipo contendrá un segundo vial u otro envase para permitir la dosificación por separado. El equipo también puede contener otro envase para un líquido farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el equipo terapéutico contendrá un aparato (p. ej., una o varias agujas, jeringas, cuentagotas, pipeta, etc.) para permitir la administración de los agentes de la invención que son componentes del presente equipo.

La presente formulación puede ser toda aquella que sea adecuada para la administración de los péptidos a través de cualquier vía aceptable como la oral (enteral), nasal, oftálmica, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa o transdérmica. Se prefiere la administración subcutánea y, con mayor preferencia, la intradérmica tal vez a través de una bomba de infusión.

Puesto que los péptidos de la invención se aislaron del cáncer de ovario, el medicamento de la invención se usa preferentemente para tratar ese tipo de cáncer.

La presente invención se refiere, además, a un método para producir un producto farmacéutico personalizado para un paciente concreto, que comprende la fabricación de una composición farmacéutica que consta como mínimo de un péptido escogido de un archivo (base de datos) de TUMAP preseleccionados, en la que por lo menos un péptido de la composición farmacéutica es seleccionado por su idoneidad para ese paciente. En una forma de realización, la composición farmacéutica es una vacuna. El

método también se puede adaptar para producir clones de linfocitos T para aplicaciones destinadas a la obtención del producto acabado, como son el aislamiento de TCR, o de anticuerpos solubles y otras opciones de tratamiento.

Un «producto farmacéutico personalizado» significa concretamente terapias personalizadas para un paciente que solo serán utilizadas para tratarlo a él, tales como vacunas contra el cáncer personalizadas y terapias celulares adoptivas con tejido autólogo del paciente.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término «archivo» (*warehouse*) designa un grupo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrepresentación en un tipo concreto de tumor. El término «archivo» no implica que los péptidos concretos incluidos en la vacuna hayan sido prefabricados y almacenados en un lugar físico, aunque contempla esa posibilidad. Se contempla expresamente que los péptidos puedan ser fabricados *de novo* para cada vacuna individualizada producida, o que puedan ser prefabricados y guardados. El archivo (p. ej., en forma de una base de datos) está compuesto por péptidos asociados a tumor que se sobreexpresan fuertemente en el tejido tumoral de pacientes con cáncer de ovario que presentan varios alelos HLA-A, HLA-B y HLA-C. Puede contener péptidos de MHC de clase I y de clase II o péptidos alargados de MHC de clase I. Además de los péptidos asociados a tumor obtenidos de varias muestras de tejido de cáncer de ovario, el archivo puede contener péptidos marcadores HLA-A*02, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-A*24, HLA-B*07, HLA-B*08 y HLA-B*44. Estos péptidos permiten comparar cuantitativamente la magnitud de la inmunidad dependiente de los linfocitos T inducida por los TUMAP y, por consiguiente, extraer importantes conclusiones sobre la capacidad de la vacuna para desencadenar respuestas antitumorales. En segundo lugar, actúan como importantes péptidos de control positivo procedentes de un antígeno exógeno en el supuesto de que no se observe ninguna respuesta de linfocitos T inducida por la vacuna contra los TUMAP derivados de autoantígenos del paciente. Y tercero, a veces permite extraer conclusiones en cuanto al estado de inmunocompetencia del paciente.

Los TUMAP del archivo se identifican por medio de una estrategia que combina la genómica funcional integrada con el análisis de la expresión génica, la espectrometría de masas y la inmunología de linfocitos T (XPresident®). La estrategia asegura que solo los TUMAP realmente presentes en un alto porcentaje de tumores sean escogidos para proseguir el análisis, descartando los que no se expresan o lo hacen muy poco en el tejido normal. Para la selección inicial de los péptidos, se analizaron de forma escalonada muestras procedentes de pacientes con cáncer de ovario, así como sangre de donantes sanos.

1. Se identificaron ligandos HLA del material maligno con espectrometría de masas
2. Con un análisis hologenómico de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) se identificaron genes sobreexpresados en el tejido maligno (cáncer de ovario) con respecto a una gama de órganos y tejidos normales.
3. Los ligandos HLA identificados se compararon con los datos de expresión génica. Los péptidos expresados por el tejido tumoral, preferiblemente los codificados por genes sobreexpresados o expresados selectivamente como los detectados en el segundo paso se consideraron TUMAP candidatos para la vacuna multipeptídica.
4. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para hallar datos adicionales que avalaran la relevancia de los péptidos identificados como TUMAP.
5. La relevancia de la sobreexpresión al nivel del ARNm se confirmó volviendo a detectar en el tejido tumoral los TUMAP seleccionados en el paso 3 y comprobando que no se detectaban (o lo eran muy poco) en los tejidos sanos
6. Para evaluar si era factible que los péptidos seleccionados indujeran respuestas de linfocitos T *in vivo*, se llevaron a cabo pruebas de inmunogenicidad *in vitro* con linfocitos T humanos procedentes de donantes sanos y de pacientes con cáncer de ovario.

En otro aspecto, los péptidos son preseleccionados por su inmunogenicidad antes de ser incluidos en el archivo. A modo de ejemplo y sin ánimo de limitación, la inmunogenicidad de los péptidos incluidos en el archivo se determina con un método que comprende la estimulación reiterada *in vitro* de linfocitos T CD8+ de donantes

sanos con células presentadoras de antígeno artificiales cargadas con los complejos de péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28.

Este método es preferido para cánceres raros y pacientes con un perfil de expresión inusual. En contraste con los cócteles multipeptídicos de composición fija que se están desarrollando el archivo permite una concordancia significativamente mayor de la expresión real de antígenos en el tumor con la vacuna. Se puede usar un péptido o combinaciones de varios péptidos «off-the-shelf» para cada paciente como parte de una estrategia multidiana. En teoría, una estrategia basada en la selección de, pongamos, cinco péptidos antigénicos distintos de una librería de 50 generaría unos 17 millones de composiciones farmacéuticas posibles.

En un aspecto, los péptidos son seleccionados para la inclusión en la vacuna en función de su idoneidad para cada paciente según un método acorde con la presente invención, tal y como se expone en la presente memoria y a continuación.

Se recopilan los datos del fenotipo del HLA, transcriptómicos y peptidómicos del material tumoral y de muestras de sangre del paciente para identificar los péptidos más adecuados que contengan TUMAP contenidos en el «archivo» y exclusivos del paciente (es decir, mutados). Se escogerán los péptidos que se expresen de forma selectiva o que se sobreexpresen en el tumor del paciente y, si es posible, que presenten una potente inmunogenicidad *in vitro* si se prueban con los PBMC del paciente.

Preferentemente, los péptidos incluidos en la vacuna se identificarán con el método consistente en: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente en cuestión; (b) comparación de los péptidos identificados con (a) un archivo (base de datos) de péptidos como el descrito antes; y (c) selección de al menos un péptido de la base de datos que presente correlación con un péptido asociado a tumor identificado en el paciente. Por ejemplo, los TUMAP presentados por la muestra del tumor se identifican mediante: (a1) comparación de los

datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal del mismo tipo de tejido de la muestra tumoral para identificar proteínas que se sobreexpresen o se expresen de modo aberrante en la muestra tumoral; y (a2) correlación de los datos de expresión con secuencias de ligandos MHC unidos a moléculas MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos MHC derivados de proteínas que son sobreexpresadas o expresadas de modo aberrante por el tumor. Preferentemente, las secuencias de los ligandos MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas MHC aisladas de la muestra tumoral y secuenciando los ligandos eluidos. Preferentemente, la muestra tumoral y el tejido normal se obtienen del mismo paciente.

Además de, o como alternativa a, la selección de péptidos con el modelo del archivo (base de datos), los TUMAP también se pueden identificar en el paciente *de novo* e incluirse después en la vacuna. A modo de ejemplo, los TUMAP candidatos se pueden identificar en el paciente mediante (a) comparación de los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal que corresponde al tipo de tejido de la muestra del tumor para identificar proteínas que se sobreexpresan o se expresan de modo aberrante en la muestra tumoral; y (a2) correlación de los datos de expresión con secuencias de ligandos MHC unidos a moléculas MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos MHC derivados de proteínas que son sobreexpresadas o expresadas de modo aberrante por el tumor. Como otro ejemplo, se pueden identificar proteínas portadoras de mutaciones que sean exclusivas de la muestra tumoral en comparación con el correspondiente tejido normal del paciente, así como encontrar TUMAP que permitan reconocer específicamente la mutación. Por ejemplo, el genoma del tumor y el del tejido normal correspondiente se pueden secuenciar mediante secuenciación hologenómica: Para descubrir mutaciones que no sean sinónimas en las regiones codificadoras de las proteínas de los genes, se extraen el ADN y el ARN genómicos de tejidos tumorales y el ADN genómico germinal normal y no mutado de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). La estrategia de secuenciación de nueva generación (NGS) aplicada queda limitada a la re-secuenciación de las regiones

codificantes de proteínas (re-secuenciación del exoma). Con este objeto, se captura el ADN exónico de muestras humanas con equipos de enriquecimiento dirigido suministrados por el proveedor y se procede a la secuenciación con p. ej., un secuenciador HiSeq2000 (Illumina). Además, se secuencia el ARNm del tumor para determinar la cuantificación directa de la expresión génica y la validación de que los genes mutados se expresan en los tumores del paciente. Los millones de lecturas de secuencia resultantes se procesan con algoritmos informáticos. La lista de resultados contiene mutaciones y la expresión génica. Las mutaciones somáticas específicas del tumor se determinan comparándolas con las variaciones germinales derivadas de las PBMC y se priorizan. Los péptidos identificados *de novo* pueden ser analizados para determinar su inmunogenicidad según lo descrito antes con el archivo, y los TUMAP candidatos que posean la inmunogenicidad adecuada se escogen para la inclusión en la vacuna.

En una forma de realización indicada a título de ejemplo, los péptidos incluidos en la vacuna se identifican mediante: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente en cuestión mediante el método antes descrito; (b) comparación de los péptidos identificados en a) el archivo (base de datos) de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y su sobrepresentación en tumores respecto al correspondiente tejido normal; (c) selección de al menos un péptido de la base de datos que presente correlación con un péptido asociado a tumor identificado en el paciente; y (d) opcionalmente, selección de al menos un péptido identificado de novo en el paso (a) para confirmar su inmunogenicidad.

En una forma de realización indicada a título de ejemplo, los péptidos incluidos en la vacuna se identifican mediante: (a) identificación de los péptidos asociados a tumor (TUMAP) presentes en una muestra tumoral del paciente en cuestión; y (b) opcionalmente, selección de al menos un péptido identificado de novo en el paso (a) para confirmar su inmunogenicidad.

Una vez escogidos los péptidos para la vacuna basada en péptidos personalizados, se fabrica la vacuna. La vacuna preferiblemente es una formulación líquida consistente en los péptidos individuales disueltos en DMSO entre el 20% y el 40%, preferiblemente DMSO entre el 30% y el 35%, como aproximadamente DMSO al 33%.

Cada péptido se disuelve en DMSO antes de formar parte del producto. La concentración de cada solución de péptido se escoge dependiendo del número de péptidos que formarán parte del producto. Cada solución de péptido y DMSO se mezcla en partes iguales para obtener una solución que contenga todos los péptidos del producto con una concentración de ~2,5 mg/ml por péptido. La solución mezclada se diluye a 1:3 con agua para inyectables hasta alcanzar una concentración de 0,826 mg/ml por péptido en DMSO al 33%. La solución diluida se filtra con un filtro estéril de 0,22 µm. Se obtiene la solución final a granel.

La solución final a granel se envasa en viales y se conserva a -20°C hasta su uso. Un vial contiene 700 µl de solución que contiene 0,578 mg de cada péptido. De los cuales 500 µl (aprox. 400 µg por péptido) se aplicarán con la inyección intradérmica.

Además de ser útiles para el tratamiento del cáncer, los péptidos de la presente invención también son útiles para el diagnóstico. Dado que los péptidos son generados a partir de células de cáncer de ovario y se ha determinado que tales péptidos no están presentes o lo están en niveles bajos en los tejidos normales, pueden ser utilizados para diagnosticar la presencia de un cáncer.

La presencia de los péptidos reivindicados en las biopsias de tejido puede ayudar al histopatólogo a diagnosticar un cáncer. La detección de ciertos péptidos por medio de anticuerpos, espectrometría de masas u otros métodos conocidos en la técnica puede advertir al histopatólogo de que la muestra es maligna o está inflamada o enferma en general, o puede ser utilizada como un biomarcador del cáncer de ovario. La presencia de grupos de péptidos puede permitir la clasificación o subclasificación de los tejidos enfermos.

La detección de los péptidos en una muestra de tejido enfermo puede ayudar a decidir si los tratamientos que implican al sistema inmunitario pueden ser beneficiosos, sobre todo si se sabe o se prevé que los linfocitos T estén implicados en el mecanismo de acción. La pérdida de expresión de MHC es un mecanismo conocido con el que las células infectadas o cancerosas logran eludir la vigilancia del sistema inmunitario. Así pues, la presencia de los péptidos indica que dicho mecanismo no es utilizado por las células analizadas.

Los péptidos de la presente invención pueden ser utilizados para analizar las respuestas de los linfocitos contra ellos, como son las respuestas de los linfocitos T o las respuestas de anticuerpos contra el péptido o el péptido unido a moléculas de MHC. Estas respuestas de los linfocitos pueden ser utilizadas como marcadores pronósticos para decidir los pasos posteriores del tratamiento. Dichas respuestas también pueden ser utilizadas como marcadores indirectos en las estrategias de inmunoterapia destinadas a estimular respuestas linfocitarias a través de diferentes medios, como por ejemplo la vacunación con proteínas, ácidos nucleicos, materiales autólogos, o la transferencia de linfocitos de donantes. En el ámbito de la terapia génica, las respuestas de los linfocitos contra los péptidos pueden tenerse en cuenta para la evaluación de efectos secundarios. El control regular de las respuestas de los linfocitos también puede ser una herramienta valiosa para el seguimiento en trasplantes, por ejemplo, con el fin de detectar enfermedades del injerto contra el hospedador y del hospedador contra el injerto.

A continuación, se describirá la presente invención con los ejemplos siguientes con alusión a las figuras adjuntas que describen las formas de realización preferidas de los mismos, sin que con ello se pretenda limitar la invención. A efectos de la presente invención, todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan como referencia en su integridad.

FIGURAS

Las Figuras 1A a 1S muestran, a título de ejemplo, perfiles de expresión de genes originarios de la presente invención que aparecen sobreexpresados en distintas muestras oncológicas. Las muestras tumorales (puntos negros) y normales (puntos grises) se agrupan según el órgano de origen; las gráficas de cajas y bigotes representan la mediana, los percentiles 25 y 75 (caja) así como los valores de RPKM mínimo y máximo (bigotes). Los órganos normales aparecen ordenados según las categorías de riesgo. RPKM = lecturas por kilobase por cada millón de lecturas cartografiadas. Muestras normales: células sanguíneas; vaso sanguíneo; cerebro; corazón; hígado; pulmón; tejido adiposo (adipose); glándula suprarrenal (adren. gl.); vía biliar; vejiga urinaria; médula ósea (BM); cartílago; esófago (esoph); ojo; vesícula biliar (gallb); cabeza y cuello; riñón; intestino grueso (large_int); ganglio linfático (LN); nervio; páncreas; glándula paratiroidea (parathyr); hipófisis (pituit); músculo esquelético (skel. mus); piel; intestino delgado (small_int); bazo; estómago; glándula tiroides; tráquea; vejiga urinaria; mama; ovario; placenta; próstata; testículo; timo y útero. Muestras tumorales: LMA: leucemia mieloide aguda; BRCA: cáncer de mama; CLL: leucemia linfocítica crónica; CRC: cáncer colorrectal; GBC: cáncer de vesícula biliar; GBM: glioblastoma; GC: cáncer gástrico; HCC: carcinoma hepatocelular; HNSCC: carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; MEL: melanoma; NHL: linfoma no hodgkiniano; NSCLC: cáncer de pulmón amicrocítico; OC: cáncer de ovario, OSC_GC: cáncer de esófago/gástrico; OSCAR: cáncer de esófago; PC: cáncer de páncreas; PCA: cáncer de próstata; RCC: carcinoma de células renales; SCLC: cáncer de pulmón microcítico; UBC: carcinoma de vejiga urinaria; UEC: cáncer de endometrio y uterino. Figura 1A) Símbolo del gen: CT45A2, Péptido: KYEKIFEML (SEQ ID N.º: 12), Figura 1B) Símbolo del gen: NLRP2, Péptido: VLYGPAGLGK (SEQ ID N.º 27), Figura 1C) Símbolo del gen: NLRP7, Péptido: LLDEGAMLLY (SEQ ID N.º 31), Figura 1D) Símbolo del gen: HTR3A, Péptido: GLLQELSSI (SEQ ID N.º 66), Figura 1E) Símbolo del gen: VTCN1, Péptido: KVVSVLYNV (SEQ ID N.º 75), Figura 1F) Símbolo del gen: CYP2W1, Péptido: RYGPVFTV (SEQ ID N.º 98), Figura 1G) Símbolo del gen: MMP11, Péptido: LLQPPPLLAR (SEQ ID N.º 98), Figura 1H) Símbolo del gen: MMP12, Péptido: FVDNQYWRY (SEQ ID N.º 115), Figura 1I) Símbolo del gen: CTAG2, Péptido:

APLPRPGAVL (SEQ ID N.º 119), Figura 1J) Símbolo del gen: FAM111B, Péptido: KPSESIYSAL (SEQ ID N.º 123), Figura 1K) Símbolo del gen: CCNA1, Péptido: HLLLKVLAF (SEQ ID N.º 151), Figura 1L) Símbolo del gen: FAM83H, Péptido: HVKEKFLL (SEQ ID N.º 156), Figura 1M) Símbolo del gen: MAGEA11, Péptido: KEVDPTSHSY (SEQ ID N.º 194), Figura 1N) Símbolo del gen: MMP11, Péptido: YTFRYPLSL (SEQ ID N.º 227), Figura 1O) Símbolo del gen: ZNF560, Péptido: VFVSFSSLF (SEQ ID N.º 255), Figura 1P) Símbolo del gen: IGF2BP1, Péptido: ISYSGQFLVK (SEQ ID N.º 266), Figura 1Q) Símbolo del gen: CLDN6, Péptido: LPMWKVTAF (SEQ ID N.º 303), Figura 1R) Símbolo del gen: IGF2BP3, Péptido: IEALSGKIEL (SEQ ID N.º 413), Figura 1S) Símbolo del gen: PRAME, Péptido: EEQYIAQF (SEQ ID N.º 432).

En las Figuras 1T a 1V se muestran ejemplos de perfiles de expresión de los genes originales de la presente invención, que están sobreexpresados en distintas muestras de cánceres. Las muestras de tumores (puntos negros) y de tejido normal (puntos grises) se agrupan atendiendo al órgano de origen. Los diagramas de cajas y bigotes representan la mediana del valor de FPKM, los percentiles 25 y 75 (caja) más los bigotes que se extienden hasta el punto de medida mínimo situado todavía dentro del rango intercuartílico (IQR) 1,5 del cuartil inferior y el punto de medida máximo situado todavía dentro del IQR 1,5 del cuartil superior. Los órganos normales están ordenados con arreglo a las categorías de riesgo. FPKM: fragmentos por kilobase por millón de lecturas cartografiadas. Muestras normales: *células sanguíneas*; *bloodvess* (vasos sanguíneos); *cerebro*; *corazón*; *hígado*; *pulmón*; *adiposo* (tejido adiposo); *adrenal gl* (glándula suprarrenal); *vías biliares*; *vejiga urinaria*; *médula ósea*; *cartílago*; *esoph* (esófago); *ojo*; *gall bl* (vesícula biliar); *cabeza y cuello*; *intest. la* (intestino grueso); *intest. sm* (intestino delgado); *riñón*; *ganglio linfático*; *nerve perith* (nervio periférico); *páncreas*; *parathyr* (glándula paratiroidea); *perit* (peritoneo); *pituit* (hipófisis); *pleura*; *skel. mus* (músculo esquelético); *piel*; *bazo*; *estómago*; *tiroides*; *tráquea*; *uréter*; *mama*; *ovario*; *placenta*; *próstata*; *testículo*; *timo*; *útero.* Muestras tumorales: *AML* (leucemia mieloide aguda); *BRCA* (cáncer de mama); *CCC* (carcinoma colangiocelular); *CLL* (leucemia linfocítica crónica); *CRC* (cáncer colorrectal); *GBC* (cáncer de vesícula biliar);

GBM (glioblastoma); *GC* (cáncer gástrico); *HCC* (carcinoma hepatocelular); *HNSCC* (carcinoma epidermoide de cabeza y cuello); *MEL* (melanoma); *NHL* (linfoma no hodgkiniano); *NSCLCadeno* (cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma); *NSCLCother* (muestras de cáncer de pulmón no microcítico que no pudieron asignarse de forma inequívoca a NSCLCadeno o a NSCLCsquam); *NSCLCsquam* (cáncer epidermoide de pulmón no microcítico); *OC* (cáncer de ovario); *OSCAR* (cáncer de esófago); *PACA* (cáncer de páncreas); *PRCA* (cáncer de próstata); *RCC* (carcinoma de células renales); *SCLC* (cáncer de pulmón microcítico); *UBC* (carcinoma de la vejiga urinaria); *UEC* (cáncer de útero y de endometrio). Figura 1T) Símbolo del gen: MAGEA4, Péptido: SPDAESLFREALSNKVDEL (SEC. ID n.º: 597), Figura 1U) Símbolo del gen: MAGEA4, Péptido: LSNKVDELAHFLLRK (SEC. ID n.º: 601), Figura 1V) Símbolo del gen: MAGEB3, Péptido: KLITQDLVKLKYLEYRQ (SEC. ID n.º: 604).

La Figura 2 muestra resultados a título de ejemplo de respuestas de linfocitos T CD8+ específicos de péptido procedentes de un donante sano HLA-A*02+ en condiciones *in vitro*. Los linfocitos T CD8+ fueron estimulados con APC artificiales cubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con el péptido de SEQ ID N.º 773 (ALYGKLLKL, Seq ID N.º 773) (A, recuadro izquierdo). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D con multímeros con A*02/SEQ ID N.º 773 (A). El recuadro de la derecha (A) muestra la tinción de control de células estimuladas con complejos A*02/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 3 muestra resultados a título de ejemplo de respuestas de linfocitos T CD8+ específicos de péptido procedentes de un donante sano HLA-A*24+ en condiciones *in vitro*. Los linfocitos T CD8+ fueron estimulados con APC artificiales cubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*24 formando un complejo con el péptido de SEQ ID N.º 774 (A, recuadro izquierdo). Al cabo de tres ciclos de estimulación, las células que

reaccionaron al péptido se detectaron mediante la tinción 2D de los multímeros con A*24/SEQ ID N.º 774 (VYVDDIYVI, SEQ ID N.º 774) (A). El recuadro de la derecha (A) muestra la tinción de control de células estimuladas con complejos A*24/péptido irrelevantes. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 4 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-A*02+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*02 formando un complejo con el péptido SLLLPSIFL de la Sec. ID n.º 67 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido KVVSVLYNV de la Sec. ID n.º 75 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con A*02/Sec. ID n.º 67 (A) o A*02/Sec. ID n.º 75 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes A*02/péptido. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 5 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-A*24+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*24 formando un complejo con el péptido SYSDLHYGF de la Sec. ID n.º 11 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido SYNEHWNYL de la Sec. ID n.º 79 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con A*24/Sec. ID n.º 11 (A) o A*24/Sec. ID n.º 79 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes A*24/péptido. Los

linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 6 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-B*07+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-B*07 formando un complejo con el péptido SPTFHLTL de la Sec. ID n.º 33 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido KPGTSYRVTL de la Sec. ID n.º 40 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con B*07/Sec. ID n.º 33 (A) o B*07/Sec. ID n.º 40 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes B*07/péptido. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 7 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-A*01+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*01 formando un complejo con el péptido QLDSNRLTY de la Sec. ID n.º 113 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido FVDNQYWRY de la Sec. ID n.º 115 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con A*01/Sec. ID n.º 113 (A) o A*01/Sec. ID n.º 115 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes A*01/péptido. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los

multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 8 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-A*03+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-A*03 formando un complejo con el péptido GMMKGGIRK de Sec. ID n.º 23 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido KVAGERYVYK de la Sec. ID n.º 90 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con A*03/Sec. ID n.º 23 (A) o A*03/Sec. ID n.º 90 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes A*03/péptido. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

La Figura 9 muestra ejemplos de resultados de las respuestas *in vitro* de linfocitos T CD8+ específicos de péptidos de un donante sano HLA-B*44+. Los linfocitos T CD8+ se sensibilizaron utilizando APC artificiales recubiertas con AcM anti-CD28 y HLA-B*44 formando un complejo con el péptido AESIPTVSF de la Sec. ID n.º 200 (A, recuadro izquierdo) y con el péptido EEKVFPSPLW de la Sec. ID n.º 211 (B, recuadro izquierdo), respectivamente. Después de tres ciclos de estimulación, la detección de células que reaccionaron con el péptido se realizó por tinción de multímeros 2D con B*44/Sec. ID n.º 200 (A) o B*44/Sec. ID n.º 211 (B). Los recuadros derechos (A y B) muestran la tinción de control de células estimuladas con complejos irrelevantes B*44/péptido. Los linfocitos CD8+ se seleccionaron entre las células en singlete viables. La aplicación de operadores booleanos ayudó a excluir los falsos positivos detectados con los multímeros específicos para diferentes péptidos. Se indican las frecuencias de células multímero+ específicas entre los linfocitos CD8+.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Identificación de los péptidos asociados a tumor presentados en la superficie celular

Muestras de tejido

Los tejidos tumorales y los tejidos normales de los pacientes procedían del Hospital Universitario de Tubinga, Alemania. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de la intervención quirúrgica o la autopsia. Los tejidos se criogenizaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la extirpación y permanecieron a -70 ºC hasta el aislamiento de los TUMAP.

Aislamiento de los péptidos HLA de las muestras de tejido

Las mezclas de péptidos HLA de las muestras de tejido congeladas instantáneamente se obtuvieron por inmunoprecipitación de tejidos sólidos siguiendo un protocolo ligeramente modificado (Falk et al., Nature 351 (1991): 290-296; Seeger et al., Immunogenetics 49 (1999): 571-576) con el anticuerpo específico de HLA-A*02 BB7.2, el anticuerpo específico de HLA-A, B y C W6/32, el anticuerpo específico de HLA-DR L243 y el anticuerpo específico para todos los HLA de clase II Tü39, sefarosa activada con CNBr, tratamiento con ácido y ultrafiltración.

Análisis por espectrometría de masas

Las mezclas de péptidos HLA obtenidas se separaron en función de su hidrofobicidad con cromatografía en fase invertida (sistema Ultimate 3000 RSLC Nano UHPLC, Dionex) y los péptidos eluidos se analizaron con espectrómetros de masas híbridos LTQ-Orbitrap y Fusion Lumos (ThermoElectron) equipados con una fuente de ESI. Las muestras de péptidos se cargaron con un 3% de disolvente B (H_2O al 20%, acetonitrilo al 80% y ácido fórmico al 0,04%) en una columna Nanotrap C18 PepMap 100 de 2 cm (Dionex) con un caudal de 4 µl/min durante 10 min. La separación se llevó a cabo en columnas C18 PepMap de 25 o 50 cm con un tamaño de partículas de 2 µm (Dionex) montadas en un horno de columna operando a 50 ºC. El gradiente aplicado era del 3%

al 32% del disolvente B en el plazo de 90 minutos con un caudal de 300 nl/min (en las columnas de 25 cm) o de 140 min con un caudal de 175 nl/min (en las columnas de 50 cm). (Disolvente A: H_2O al 99%, ACN al 1% y ácido fórmico al 0,1%; Disolvente B: H_2O al 20%, ACN al 80% y ácido fórmico al 0,1%).

Se efectuó un análisis por espectrometría de masas en modo de adquisición dependiente de datos empleando el llamado método de los cinco primeros (es decir, durante cada barrido de exploración se seleccionaron para la fragmentación los cinco iones precursores más abundantes). Como alternativa, se empleó el método TopSpeed para el análisis en los espectrómetros Fusion Lumos,

Los barridos de exploración se registraron en el Orbitrap con una resolución de 60.000 en el Orbitrap XL y de 120.000 en el Orbitrap Fusion Lumos. El análisis por EM/EM se llevó a cabo mediante disociación inducida por colisión (CID, energía de colisión normalizada 35%, tiempo de activación 30 ms, amplitud de aislamiento 1,3 m/z) con análisis en un cuadrupolo de confinamiento lineal (LTQ). El intervalo de masas correspondiente a los ligandos de HLA de clase I se limitó a 400-650 m/z con estados de carga posibles de 2+ y 3+ seleccionados para la fragmentación. En lo referente al intervalo de masas de los ligandos del HLA de clase II este se ajustó a 300-1500 m/z permitiendo la fragmentación con estados de carga positivos ≥ 2.

Los espectros de masas en tándem se interpretaron con MASCOT o SEQUEST con una tasa de descubrimiento falso fija ($q \leq 0,05$) y control manual adicional. En los casos en que la secuencia peptídica identificada era incierta esta se confirmó comparando el patrón de fragmentación generado por el péptido natural con el patrón de fragmentación de un péptido de referencia sintético de idéntica secuencia.

La Tabla 19 muestra la presentación de péptidos seleccionados en varios cánceres y, por tanto, la relevancia particular de los péptidos mencionados para el diagnóstico y/o el tratamiento de los cánceres indicados (p. ej., el péptido de SEC. ID n.º 1 para el cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón

no microcítico y cáncer de útero y de endometrio; el péptido de SEC. ID n.º 2 para el cáncer de mama, carcinoma colangiocelular, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, melanoma, linfoma no hodgkiniano, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer de pulmón microcítico, y cáncer de útero y de endometrio).

Tabla 19: Compendio de la presentación de péptidos seleccionados asociados a tumores de la presente invención en diversos tipos de tumores .
LMA: leucemia mieloide aguda; BRCA: cáncer de mama; CCC: carcinoma colangiocelular; LLC: leucemia linfocítica crónica; CCR: cáncer colorrectal; CVB: cáncer de vesícula biliar; GBM: glioblastoma; CG: cáncer gástrico; GEJC: cáncer de la unión gastroesofágica; CHC: carcinoma hepatocelular; CECC: carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; MEL: melanoma; LNH: linfoma no hodgkiniano; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CAOVA: cáncer de ovario; OSCAR: cáncer de esófago; PACA: cáncer de páncreas; CAP: cáncer de próstata; CCR: carcinoma de células renales; CPM: cáncer de pulmón microcítico; UBC: carcinoma de la vejiga urinaria; UEC: cáncer de útero y de endometrio

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
1	MIPTFTALL	CCR, CVB, LNH, CPNM, UEC
2	TLLKALLEI	BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UEC
3	ALIYNLVGI	CHC
4	ALFKAWAL	LMA, BRCA, LLC, CCR, CVB, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CCR, CPM, UBC, UEC
5	RLLDFINVL	UEC
7	ALQAFEFRV	CG, GEJC, CECC, CPNM, PACA, CPM, UBC
8	YLVTKVVAV	LMA, BRCA, CCC, LLC, CCR, CVB, GBM, CG, GEJC, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
10	RYSDSVGRVSF	BRCA, CCR, CVB, CG, CPNM, CPM, UBC, UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
11	SYSDLHYGF	CG, CPNM, UEC
12	KYEKIFEML	LMA, CPNM
13	VYTFLSSTL	CPNM
14	FYFPTPTVL	CVB, CPNM
15	VYHDDKQPTF	GBM, CG, CPNM, OSCAR, UEC
16	IYSPQFSRL	BRCA, LNH, CPNM, OSCAR, UBC, UEC
18	KYPVHIYRL	LMA, BRCA, CVB, CG, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CCR, UBC, UEC
19	KYVKVFHQF	LMA, BRCA, LLC, CCR, CVB, GBM, CG, CHC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
20	RMASPVNVK	LLC
21	AVRKPIVLK	LMA, BRCA, CCC, CCR, CVB, GBM, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CCR, CPM, UBC, UEC
22	SLKERNPLK	CPNM
24	SMYYPLQLK	BRCA, CCR, GBM, CHC, LNH, CCR
25	GTSPPSVEK	UEC
27	VLYGPAGLGK	CHC, CECC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
28	KTYETNLEIKK	CPNM, UBC
29	QQFLTALFY	PACA, CAP
31	LLDEGAMLLY	CVB, CECC, CPNM, CPM, UBC
32	SPNKGTLSV	CPNM
33	SPTFHLTL	CPNM, CAP, CPM, UBC, UEC
34	LPRGPLASLL	CECC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM
35	FPDNQRPAL	BRCA, CCR, CVB, MEL, CPNM, PACA, UBC, UEC
36	APAAWLRSA	BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, CHC, CECC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
38	SPHPVTALLTL	PACA, UEC
40	KPGTSYRVTL	GBM
43	ALKARTVTF	BRCA, CCC, GBM, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CAP, CPM, UBC, UEC
48	DVKKKIKEV	CPNM, CCR, CPM
53	MEHPGKLLF	UEC
56	SEPDTTASW	CPNM, UEC
57	QESDLRLFL	BRCA, LLC, CCR, CG, GEJC, CECC, LNH, CPNM, PACA, UBC, UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
59	SENVTMKVV	UEC
60	GLLSLTSTLYL	BRCA
62	KVLGVNVML	BRCA, CECC, MEL, CPNM, CPM
63	MMEEMIFNL	UBC
64	FLDPDRHFL	BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, GEJC, CHC, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
65	TMFLRETSL	MEL, LNH, CPNM, CAP, CPM
68	KLFDTQQFL	LMA, BRCA, CCR, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CCR
69	TTYEGSITV	CPNM, UEC
71	YLEDTDRNL	LMA, BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, GEJC, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
72	YLTDLQVSL	LMA, BRCA, CCC, LLC, CCR, CVB, GBM, CG, GEJC, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
74	SQSPSVSQL	UEC
75	KVVSVLYNV	BRCA, UEC
77	RYGPVFTV	CCC, CG
78	SFAPRSAVF	CPM
79	SYNEHWNYL	BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
81	VYNHTTRPL	OSCAR
85	VLLGSLFSRK	LMA, CCR, CHC, MEL, LNH, CPNM, CCR, UEC
86	VVLLGSLFSRK	LMA, CCR, CG, CHC, PACA, CCR
87	AVAPPTPASK	LMA, CCR, CVB, MEL, CPNM, OSCAR, CCR, CPM, UEC
90	KVAGERYVYK	CCC, UEC
92	SVFPIENIY	UEC
94	ATFERVLLR	BRCA, CPNM
96	TAFGGFLKY	OSCAR, CCR
97	TMLDVEGLFY	CG
99	KVVDRWNEK	CCR, LNH, CCR
101	RVFTSSIKTK	CPNM, PACA, UEC
106	AAFVPLLLK	LMA, BRCA, LNH, CPNM, CPM
108	VLYPVPLESY	LMA, MEL, LNH, CPNM, CCR, CPM, UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
109	KTFTIKRFLAK	BRCA, CCC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CPM, UEC
110	SAAPPSYFR	CCR, UEC
113	QLDSNRLTY	CHC
115	FVDNQYWRY	BRCA, CVB, CG, GEJC, CPNM,OSCAR, PACA, CPM
116	VLLDEGAMLLY	CPNM, PACA
117	APRLLLLAVL	BRCA, CCR, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
118	SPASRSISL	LNH, OSCAR, CCR
119	APLPRPGAVL	MEL, OSCAR
120	RPAMNYDKL	CCR
123	KPSESIYSAL	BRCA, CCR, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CPM, UBC
124	LPSDSHFKITF	CCR, CECC, LNH, OSCAR, CPM
125	VPVYILLDEM	CCC, CG, CECC, UEC
127	APRAGSQVV	LMA, BRCA, CCR, GBM, CHC, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
129	APRPASSL	BRCA, CCR, CPNM, OSCAR, CPM, UEC
133	MPNLPSTTSL	UEC
141	SPMTSLLTSGL	UEC
146	IPRPEVQAL	LMA, CCR, CG, CECC, MEL
147	APRWFPQPTVV	BRCA
148	KPYGGSGPL	LMA, BRCA, LNH, CCR
149	GPREALSRL	LMA, BRCA, CCC, CCR, CHC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UEC
150	MAAVKQAL	CCC, CPNM, PACA
151	HLLLKVLAF	CECC
152	MGSARVAEL	CECC
156	HVKEKFLL	CCC, CECC
157	EAMKRLSYI	CCC, CECC, PACA
174	AEATARLNVF	CPNM
176	AEIEPKADGSW	CCC, CPNM, CAP
178	NELFRDGVNW	LMA, BRCA, CCC, LLC, CCR, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CPM, UBC, UEC
179	REAGDEFEL	CCC, CPNM, CPM
180	REAGDEFELRY	CCR, CHC, MEL, CPNM, OSCAR,

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
		PACA, CCR, UEC
181	GEGPKTSW	CPNM
182	KEATEAQSL	CPNM
184	AELEALTDLW	LNH, CPNM, CPNM
186	REGPEEPGL	CG
188	AEFAKKQPWW	CCC, LLC, CCR, MEL, LNH, CPNM
191	EEDAALFKAW	LMA, BRCA, CCC, LLC, CCR, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
192	YEFKFPNRL	BRCA, CHC, CPNM, OSCAR, UEC
196	REMPGGPVW	BRCA, CCC, CCR, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
197	AEVLLPRLV	CPNM, PACA, UEC
199	REIDESLIFY	CPNM
200	AESIPTVSF	CPNM
208	TEVSRTEAI	CPNM, UEC
211	EEKVFPSPLW	LNH
215	SEDGLPEGIHL	LLC, CG, GEJC, CECC, LNH, CPNM, PACA
216	IMFDDAIERA	UEC
217	VSSSLTLKV	BRCA, CCR
224	SLPRFQVTL	BRCA, CHC, LNH, CPNM, OSCAR, UBC, UEC
225	SVFAHPRKL	BRCA, OSCAR
226	QVDPKKRISM	BRCA, LNH, CPNM, CPM
227	YTFRYPLSL	CCC, CCR, CVB, CG, CHC, CECC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
228	RLWDWVPLA	LMA, LNH
235	SAIETSAVL	CPNM, UEC
237	SAMGTISIM	UEC
240	FSTDTSIVL	PACA
241	RQPNILVHL	UEC
243	YASEGVKQV	UEC
245	LAVEGGQSL	LMA, BRCA, CCC, CCR, CVB, GBM, CG, GEJC, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
246	RYLAVVHAVF	CHC, LNH, CPNM, PACA, CPM
247	ARPPWMWVL	BRCA, CVB, CECC, OSCAR
251	KQRQVLIFF	GBM, CPNM, OSCAR, PACA, CCR

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
252	LYQPRASEM	LNH
256	RTEEVLLTFK	CCR, CPM, UEC
257	VTADHSHVF	UEC
259	KTLELRVAY	CVB, CECC
260	GTNTVILEY	MEL, PACA, UEC
262	RSRLNPLVQR	CECC, CPNM
264	AIKVIPTVFK	CECC, MEL, CPNM, CCR, UEC
268	GLLGLSLRY	CAP
269	RLKGDAWVYK	MEL, LNH, OSCAR, UEC
271	RMFADDLHNLNK	CPNM
273	RVNAIPFTY	CVB
275	STTFPTLTK	UEC
277	TTALKTTSR	CPNM
279	SVSSETTKIKR	UEC
280	SVSGVKTTF	CHC, UEC
281	RAKELEATF	LLC, CG, CPNM
283	IVQEPTEEK	CHC, LNH, CPNM
286	TVAPPQGVVK	CHC
288	SPVTSVHGGTY	LNH
289	RWEKTDLTY	CCR, UEC
291	ETIRSVGYY	GBM, CPNM, UBC
295	YPLRGSSIFGL	UEC
296	YPLRGSSI	UEC
299	HPGSSALHY	LMA, CCC, CCR, CG, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, UEC
300	IPMAAVKQAL	LMA, BRCA, LLC, CCR, CG, CHC, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CCR, UEC
302	RVEEVRALL	BRCA, CCR, GBM, UBC
306	APVIFSHSA	LMA, CCC, CHC, MEL, CPNM, UBC
307	LPYGPGSEAAAF	BRCA, UEC
308	YPEGAAYEF	CAP, UEC
314	VPDQPHPEI	PACA
315	SPRENFPDTL	CECC
317	FPFQPGSV	LMA, BRCA, LLC, CCR, CVB, GBM, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
318	FPNRLNLEA	CCC, LLC, CG, CECC, MEL, CPNM, CAP, CCR, CPM, UBC
319	SPAEPSVYATL	BRCA, CG, CPNM, OSCAR

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
320	FPMSPVTSV	LMA, BRCA, CCC, CCR, CVB, GBM, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
321	SPMDTFLLI	LMA, BRCA, LLC, CCR, CVB, GBM, CG, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, CPM, UBC, UEC
322	SPDPSKHLL	LNH, CPNM, CAP, CCR
324	VPYRVVGL	LLC, CCR, CG, MEL, LNH, CPNM, CAP, CPM
325	GPRNAQRVL	CCR, CVB, LNH, CPNM
326	VPSEIDAAF	BRCA, CCC, CCR, CVB, CG, CPNM, OSCAR, PACA, CCR, CPM, UEC
330	FPFVTGSTEM	UEC
331	FPHPEMTTSM	UEC
332	FPHSEMTTL	CPNM, PACA
333	FPHSEMTTVM	CPNM, CPM, UEC
334	FPYSEVTTL	CPNM, CPM, UEC
335	HPDPVGPGL	CPNM, UEC
337	HPVETSSAL	UEC
355	SPLVTSHIM	UEC
363	TAKTPDATF	CCC
369	FPHSEMTTV	PACA, UEC
371	LYVDGFTHW	CPNM, UEC
376	RPRSPAGQVA	PACA
378	RPRSPAGQVAA	LNH, PACA, CPM
385	SPALHIGSV	BRCA, GBM, CHC, CPNM, CAP, CPM, UBC, UEC
386	FPFNPLDF	CG, LNH
388	SPAPLKLSRTPA	MEL
389	SPGAQRTFFQL	LMA, MEL
391	APSTPRITTF	CHC, LNH
392	KPIESTLVA	GBM, MEL, CPNM, UEC
393	ASKPHVEI	CCR
395	VLLPRLVSC	CPNM
399	RELLHLVTL	CPNM, CPM, UEC
403	EEAQWVRKY	BRCA, LLC, LNH
404	NEAIMHQY	BRCA, CCC, LLC, CCR, CVB, CG, CHC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CPM, UBC, UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
405	NEIWTHSY	CPNM, UEC
407	AEHEGVSVL	CPNM, UEC
408	LEKALQVF	CCR, CG, CECC, OSCAR, UEC
409	REFVLSKGDAGL	CVB, CG, GEJC, CECC, CPNM
410	SEDPSKLEA	BRCA, CECC, CPNM, OSCAR, CPM, UEC
411	LELPPILVY	BRCA, CCR, CVB, GBM, CG, LNH, CPNM, OSCAR, CAP, CPM, UBC, UEC
414	EDAALFKAW	LLC, CCR, MEL, LNH
415	REEDAALFKAW	BRCA, LLC, CCR, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CAP, UBC, UEC
416	SEEETRVVF	LMA, CCR, CECC, CPNM, UEC
417	AEHFSMIRA	LMA, BRCA, CCR, GBM, CG, CECC, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CCR, UEC
418	FEDAQGHIW	BRCA, CCC, CCR, CHC, CPNM, OSCAR, PACA, UBC, UEC
419	HEFGHVLGL	BRCA, CCC, CCR, CG, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, UEC
420	FESHSTVSA	UEC
423	SEVPTGTTA	CVB, GBM
425	SEVPLPMAI	CPNM, UEC
429	REKFIASVI	UEC
430	DEKILYPEF	UEC
431	AEQDPDELNKA	CCR, OSCAR, CPM, UEC
432	EEQYIAQF	OSCAR, CPM
433	SDSQVRAF	GBM, CG, CHC, CECC, CPNM, OSCAR, CCR, CPM, UEC
436	REPGDIFSEL	CCR
437	TEAVVTNEL	CCR, CG, CPNM, CPM, UEC
438	SEVDSPNVL	CCC, LLC, CCR, CG, CECC, MEL, LNH, CPNM, CPM, UBC
442	ILSKLTDIQY	BRCA, GBM, LNH, CPNM
443	GTFNPVSLW	BRCA, CVB, GBM, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CPM
444	KLSQKGYSW	BRCA, CCC, CCR, GBM, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CPM, UBC
445	LHITPGTAY	CHC, CAP
446	GRIVAFFSF	LMA, BRCA, CCR, CHC, CECC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CPM, UBC, UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
447	MQVLVSRI	CG, CPNM, PACA, CAP, CCR, CPM
448	LSQKGYSW	LNH, CPNM, UBC
451	DYLNEWGSRF	CPNM, OSCAR, UEC
454	AQTDPTTGY	GBM, CG, CPNM
455	AAAANAQVY	BRCA, UEC
456	IPLERPLGEVY	BRCA, UEC
457	NAAAAANAQVY	BRCA, CPNM, UEC
458	TDTLIHLM	UEC
459	KVAGERYVY	BRCA, CCC, CCR, GBM, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CAP, CPM, UBC
460	RLSSATANALY	CVB
461	AQRMTTQLL	CCR, MEL, CPNM, CCR
462	QRMTTQLLL	CPNM, CCR, UEC
466	DLIESGQLRER	UEC
467	MQMQERDTL	GEJC, CECC, LNH, CPNM, OSCAR
471	AQRLDPVYF	CCC, CCR, CVB, GEJC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC
472	MRLLVAPL	CPM, UEC
474	AADGGLRASVTL	BRCA, CPNM, OSCAR
477	RIQQQTNTY	GBM, CPM
479	TEGSHFVEA	BRCA, CPM, UEC
480	GRADIMIDF	BRCA, CCR, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, CPM, UEC
481	GRWEKTDLTY	BRCA, CVB, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
482	GRWEKTDLTYR	CECC, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UEC
484	AWLRSAAA	CCC
485	VRFPVHAAL	MEL, CPNM, OSCAR
486	DRFFWLKV	CPNM, CPM
487	GMADILVVF	CPNM
488	RSFSLGVPR	LMA, LLC, CG, CHC, CECC, LNH, CPNM, CAP, CPM, UEC
490	AEVQKLLGP	CECC, CPNM, OSCAR, UEC
491	EAYSSTSSW	CVB, UEC
493	DTNLEPVTR	UEC
495	EVPSGATTEVSR	UEC
496	EVPTGTTAEVSR	UEC
498	EVYPELGTQGR	UEC
503	TVFDKAFTAA	CPNM
507	TSIFSGQSL	UEC

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
508	TVAKTTTTF	UEC
509	GRGPGGVSW	CPNM
518	TSDFPTITV	PACA
520	THSAMTHGF	LNH
527	QSTPYVNSV	UEC
528	TRTGLFLRF	CECC, CPNM, UEC
533	GQHLHLETF	LMA, CCC, CVB, CG, CHC, MEL, LNH, CPNM, OSCAR, CCR, CPM, UBC, UEC
537	IRRLKELKDQ	CPNM
539	IPIPSTGSVEM	CCC, CG, CECC, CPNM, OSCAR, CAP, CPM, UBC, UEC
540	AGIPAVALW	CHC, CPNM, OSCAR
541	RLSPAPLKL	GBM, CPNM
544	LRNPSIQKL	GBM
545	RVGPPLLI	BRCA, CCR, CPNM, OSCAR, UEC
546	GRAFFAAAF	CCR, GBM, CECC, MEL, CPNM, OSCAR, PACA, CPM, UBC, UEC
547	EVNKPGVYTR	CHC, UEC
549	ARSKLQQGL	MEL
550	RRFKEPWFL	BRCA, CHC, MEL, CPNM, CAP, CPM, UBC, UEC
563	PNFSGNWKIIRSENFEEL	CPNM
589	APDAKSFVLNLGKDSNNL	CPNM
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG	CPNM
591	VRGEVAPDAKSFVLNL	CPNM, CCR
592	VRGEVAPDAKSFVLNLG	CPNM, CCR
593	GEVAPDAKSFVLNLG	CPNM, CCR
594	VRGEVAPDAKSFVLN	CPNM, CCR
598	AESLFREALSNKVDEL	CPNM
599	AESLFREALSNKVDE	CPNM
607	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAEE	CPNM
608	LTVAEVQKLLGPHVEGLKAE	CPNM
609	LTVAEVQKLLGPHVEGLKA	CPNM
610	LTVAEVQKLLGPHVEGLK	CPNM
611	LTVAEVQKLLGPHVEGL	CPNM
612	TVAEVQKLLGPHVEGLK	CPNM
613	LTVAEVQKLLGPHVEG	CPNM
614	TVAEVQKLLGPHVEGL	CPNM
615	VAEVQKLLGPHVEGLK	CPNM
616	TVAEVQKLLGPHVEG	CPNM

Sec. ID n.º	Secuencia	Presentación de los péptidos en distintos tipos de tumores
617	VAEVQKLLGPHVEGL	CPNM
618	VAEVQKLLGPHVEG	CPNM
619	VAEVQKLLGPHVE	CPNM
620	EVQKLLGPHVEG	CPNM
625	DALRGLLPVLGQPIIRSIPQG	CPNM
628	DALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	CPNM
629	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVA	CPNM
630	ALRGLLPVLGQPIIRSIPQ	CPNM
633	LRGLLPVLGQPIIRSIPQ	CPNM
634	DALRGLLPVLGQPIIRS	CPNM
635	ALRGLLPVLGQPIIRS	CPNM
637	ALRGLLPVLGQPIIR	CPNM
638	LRGLLPVLGQPIIRS	CPNM
639	ALRGLLPVLGQPII	CPNM
646	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAAWRQ	CPNM
648	GLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	CPNM
651	LPVLGQPIIRSIPQGIVAA	CPNM
653	LPVLGQPIIRSIPQGIVA	CPNM
654	PVLGQPIIRSIPQGIVA	CG, CPNM
656	VLGQPIIRSIPQGIVA	CPNM
661	LRGLLPVLGQPIIRSIPQG	CPNM
666	LPLTVAEVQKLLGPHVEG	CPNM
668	AVLPLTVAEVQK	BRCA, CCR, CVB, CG, CPNM, PACA, UEC
677	IWAVRPQDLDTCDPR	CPNM
680	GVRGSLLSEADVRALGGLA	CPNM
682	GVRGSLLSEADVRALGGL	CPNM
686	VRGSLLSEADVRALGGL	CPNM
694	GSLLSEADVRALGG	CPNM
695	RGSLLSEADVRALG	CPNM
697	GSLLSEADVRALG	CPNM
717	IPQGIVAAWRQRSSRDPS	CG
730	LPGRFVAESAEVL	CPNM

EJEMPLO 2

Perfiles de expresión de genes que codifican los péptidos de la invención

La sobrepresentación o la presentación específica de un péptido en las células tumorales con respecto a las células normales es suficiente para que sea de utilidad en

la inmunoterapia, y algunos péptidos son específicos de tumor, aunque la proteína de la que proceden esté presente también en los tejidos normales. Además, la obtención de los perfiles de expresión del ARNm añade otro nivel de seguridad a la selección de las dianas peptídicas para la inmunoterapia. Concretamente para las opciones terapéuticas sujetas a un alto riesgo de seguridad, como los TCR madurados por afinidad, el péptido diana ideal será todo aquel derivado de una proteína que sea exclusiva del tumor y no se halle en los tejidos normales.

Fuentes de ARN y preparación

Las muestras de tejido extirpado fueron facilitadas por diversas instituciones (véase el Ejemplo 1); todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito. Las muestras de tejido tumoral se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido inmediatamente después de la operación y se homogeneizaron a mano en un mortero con nitrógeno líquido. El ARN total se preparó a partir de estas muestras con TRI Reagent (Ambion, Darmstadt, Alemania) y después se purificó con RNeasy (QIAGEN, Hilden, Alemania); ambos métodos se efectuaron siguiendo las instrucciones del fabricante.

El ARN total procedente de tejidos humanos sanos para los experimentos de RNASeq se obtuvo de: Asterand (Detroit, MI, EE. UU y Royston, Herts, Reino Unido); Bio-Options Inc. (Brea, CA, EE. UU.); Geneticist Inc. (Glendale, CA, EE. UU.); ProteoGenex Inc. (Culver City, CA, EE. UU.); Tissue Solutions Ltd (Glasgow, Reino Unido).

El ARN total procedente de tejidos tumorales para los experimentos de RNASeq se obtuvo de: Asterand (Detroit, MI, EE. UU y Royston, Herts, Reino Unido); BioCat GmbH (Heidelberg, Alemania); BioServe (Beltsville, MD, EE. UU.); Geneticist Inc. (Glendale, CA, EE. UU.); Istituto Nazionale Tumori "Pascale" (Nápoles, Italia); ProteoGenex Inc. (Culver City, CA, EE. UU.); Hospital Universitario de Heidelberg (Heidelberg, Alemania).

La calidad y la cantidad de las muestras de ARN se valoró con Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, Waldbronn, Alemania) y el RNA 6000 Pico LabChip Kit (Agilent).

Experimentos de RNAseq

El análisis de la expresión génica de las muestras de ARN procedentes de tejidos tumorales y normales se efectuó con secuenciación de nueva generación (RNAseq) en CeGaT (Tübingen, Alemania). En resumen, se prepararon bibliotecas de secuenciación con el kit de reactivos Illumina HiSeq v4 siguiendo el protocolo del fabricante (Illumina Inc, San Diego, CA, EE.UU.), que incluye la fragmentación del ARN, su conversión a ADNc y la adición de adaptadores de secuenciación. Las bibliotecas derivadas de múltiples muestras se mezclaron equimolarmente y se secuenciaron en un secuenciador Illumina HiSeq 2500 siguiendo las instrucciones del fabricante, dando como resultado lecturas desde un solo extremo de 50 bp. Las lecturas procesadas se cartografiaron en el genoma humano (GRCh38) con el software STAR. Los datos de expresión se proporcionan a nivel de transcrito en forma de RPKM (lecturas por kilobase por cada millón de lecturas cartografiadas, generadas con el software Cufflinks) y a nivel de exón (lecturas totales, generadas con el software Bedtools), basada en anotaciones de la base de datos de secuencias Ensembl (Ensembl77). Las lecturas de los exones se normalizaron para la longitud del exón y el tamaño de alineación para obtener los valores en RPKM.

En la Figura 1 se exponen ejemplos de perfiles de expresión de genes originarios de la presente invención que aparecen muy sobreexpresados o que se expresan exclusivamente en el cáncer de ovario. La Tabla 10 muestra las puntuaciones de expresión de otros genes mostrados a título de ejemplo.

Tabla 10: Puntuaciones de expresión. La tabla enumera los péptidos derivados de genes que aparecen sobreexpresados en diverso grado en tumores de cáncer de ovario (CO) con respecto a un grupo de tejidos normales, a saber: extremadamente sobreexpresados (+++), muy sobreexpresados (++) y sobreexpresados (+). El valor de referencia (basal) de esta puntuación se calculó con mediciones de los siguientes tejidos normales relevantes: tejido adiposo, glándula suprarrenal, vía biliar, células sanguíneas, vasos sanguíneos, médula ósea, cerebro, cartílago, esófago, ojo, vesícula

biliar, corazón, cabeza y cuello, riñón, intestino grueso, hígado, pulmón, ganglio linfático, nervio, glándula paratiroidea, páncreas, hipófisis, músculo esquelético, piel, intestino delgado, bazo, estómago, glándula tiroidea, tráquea y vejiga urinaria. En caso de disponer de datos de expresión de varias muestras del mismo tipo de tejido, para el cálculo se usó la media aritmética de todas las muestras pertinentes.

SEQ ID N.º	Secuencia	Expresión génica
1	MIPTFTALL	++
5	RLLDFINVL	+++
6	SLGKHTVAL	+++
10	RYSDSVGRVSF	+
11	SYSDLHYGF	++
12	KYEKIFEML	+++
13	VYTFLSSTL	+++
14	FYFPTPTVL	++
16	IYSPQFSRL	+++
17	RFTTMLSTF	+++
18	KYPVHIYRL	+
20	RMASPVNVK	++
21	AVRKPIVLK	+
22	SLKERNPLK	++
23	GMMKGGIRK	+++
25	GTSPPSVEK	++
26	RISEYLLEK	+++
27	VLYGPAGLGK	+++
28	KTYETNLEIKK	+++
29	QQFLTALFY	+++
30	ALEVAHRLK	+
31	LLDEGAMLLY	+++
32	SPNKGTLSV	+

33	SPTFHLTL	+
34	LPRGPLASLL	++
35	FPDNQRPAL	++
36	APAAWLRSA	+++
37	RPLFQKSSM	+++
38	SPHPVTALLTL	++
39	RPAPFEVVF	++
40	KPGTSYRVTL	+++
42	TLKVTSAL	+
43	ALKARTVTF	+
47	MPNLRSVDL	+++
51	SLRLKNVQL	+++
52	AEFLLRIFL	+
53	MEHPGKLLF	+++
54	AEITITTQTGY	++
55	HETETRTTW	++
56	SEPDTTASW	++
57	QESDLRLFL	+++
58	GEMEQKQL	+++
59	SENVTMKVV	+++
60	GLLSLTSTLYL	+
61	YMVHIQVTL	++
62	KVLGVNVML	++
63	MMEEMIFNL	++
64	FLDPDRHFL	++
66	GLLQELSSI	+++
67	SLLLPSIFL	+++
69	TTYEGSITV	++
70	VLQGLLRSL	+++
71	YLEDTDRNL	+

72	YLTDLQVSL	+
73	FLIEELLFA	+++
74	SQSPSVSQL	+++
75	KVVSVLYNV	+++
76	KYVAELSLL	+++
77	RYGPVFTV	+++
78	SFAPRSAVF	++
82	SYFRGFTLI	+++
83	GTYAHTVNR	+++
84	KLQPAQTAAK	+++
87	AVAPPTPASK	++
88	VVHAVFALK	+
89	RVAELLLLH	+++
90	KVAGERYVYK	++
91	RSLRYYYEK	++
92	SVFPIENIY	++
96	TAFGGFLKY	+++
97	TMLDVEGLFY	++
98	LLQPPPLLAR	+++
100	RLFTSPIMTK	++
101	RVFTSSIKTK	++
102	SVLTSSLVK	++
103	TSRSVDEAY	++
104	VLADSVTTK	++
107	RLQEWKALK	+++
108	VLYPVPLESY	+++
110	SAAPPSYFR	+++
111	TLPQFRELGY	++
112	TVTGAEQIQY	++
113	QLDSNRLTY	++

114	VMEQSAGIMY	+++
115	FVDNQYWRY	+++
116	VLLDEGAMLLY	+++
117	APRLLLLAVL	++
118	SPASRSISL	++
119	APLPRPGAVL	+++
120	RPAMNYDKL	++
121	VPNQSSESL	+++
122	YPGFPQSQY	+++
123	KPSESIYSAL	+++
124	LPSDSHFKITF	+++
125	VPVYILLDEM	++
126	KPGPEDKL	++
128	YPRTITPGM	+
129	APRPASSL	++
130	FPRLVGPDF	+
131	APTEDLKAL	++
132	IPGPAQSTI	++
133	MPNLPSTTSL	++
135	RVRSTISSL	++
136	SPFSAEEANSL	++
137	SPGATSRGTL	++
138	SPMATTSTL	++
139	SPQSMSNTL	++
140	SPRTEASSAVL	++
141	SPMTSLLTSGL	++
142	TPGLRETSI	++
143	SPAMTSTSF	++
144	SPSPVSSTL	++
145	SPSSPMSTF	++

147	APRWFPQPTVV	+++
151	HLLLKVLAF	+++
152	MGSARVAEL	+++
154	MLRKIAVAA	++
155	NKKMMKRLM	+++
156	HVKEKFLL	++
157	EAMKRLSYI	+
159	VLKHKLDEL	++
160	YPKARLAF	++
161	ALKTTTTAL	++
162	QAKTHSTL	++
163	QGLLRPVF	+++
164	SIKTKSAEM	++
165	SPRFKTGL	++
166	TPKLRETSI	++
167	TSHERLTTL	++
168	TSHERLTTY	++
169	TSMPRSSAM	++
170	YLLEKSRVI	+++
171	FAFRKEAL	+++
172	KLKERNREL	+++
173	AEAQVGDERDY	+
174	AEATARLNVF	+
175	AEIEPKADG	+
176	AEIEPKADGSW	+
177	TEVGTMNLF	++
181	GEGPKTSW	+
183	YEKGIMQKV	++
184	AELEALTDLW	++
185	AERQPGAASL	++

186	REGPEEPGL	++
187	GEAQTRIAW	++
189	KEFLFNMY	++
190	YEVARILNL	++
193	LEAQQEAL	++
194	KEVDPTSHSY	+++
195	AEDKRHYSV	+
196	REMPGGPVW	+++
197	AEVLLPRLV	++
198	QEAARAAL	++
199	REIDESLIFY	++
200	AESIPTVSF	++
201	AETILTFHAF	++
202	HESEATASW	++
203	IEHSTQAQDTL	++
204	RETSTSEETSL	++
205	SEITRIEM	++
206	SESVTSRTSY	+++
207	TEARATSDSW	++
208	TEVSRTEAI	++
209	TEVSRTEL	++
210	VEAADIFQNF	++
211	EEKVFPSPLW	+++
212	MEQKQLQKRF	+++
214	VEQTRAGSLL	++
216	IMFDDAIERA	+++
217	VSSSLTLKV	+
218	TIASQRLTPL	++
219	PLPRPGAVL	+++
220	RMTTQLLLL	++

225	SVFAHPRKL	++
226	QVDPKKRISM	++
227	YTFRYPLSL	++
229	ISVPAKTSL	++
230	SAFREGTSL	++
231	SVTESTHHL	++
232	TISSLTHEL	++
233	GSDTSSKSL	++
234	GVATRVDAI	+++
235	SAIETSAVL	++
236	SAIPFSMTL	++
237	SAMGTISIM	++
238	PLLVLFTI	+++
239	FAVPTGISM	++
240	FSTDTSIVL	++
241	RQPNILVHL	++
242	STIPALHEI	++
243	YASEGVKQV	++
244	DTDSSVHVQV	++
246	RYLAVVHAVF	+
247	ARPPWMWVL	+++
248	SVIQHLGY	++
249	VYTPTLGTL	++
250	HFPEKTTHSF	++
252	LYQPRASEM	+++
254	IIQHLTEQF	+++
255	VFVSFSSLF	+++
256	RTEEVLLTFK	++
257	VTADHSHVF	+++
258	GAYAHTVNR	+++

259	KTLELRVAY	+
260	GTNTVILEY	++
261	HTFGLFYQR	++
262	RSRLNPLVQR	++
263	SSSSATISK	++
266	ISYSGQFLVK	+++
267	VTDLISPRK	+++
268	GLLGLSLRY	+++
269	RLKGDAWVYK	++
270	AVFNPRFYRTY	+++
272	RQPERTILRPR	++
273	RVNAIPFTY	++
274	KTFPASTVF	++
275	STTFPTLTK	++
276	VSKTTGMEF	++
277	TTALKTTSR	++
278	NLSSITHER	++
279	SVSSETTKIKR	++
280	SVSGVKTTF	++
281	RAKELEATF	+++
282	CLTRTGLFLRF	+++
285	GTVNPTVGK	++
286	TVAPPQGVVK	+
287	RRIHTGEKPYK	++
288	SPVTSVHGGTY	+
289	RWEKTDLTY	++
290	DMDEEIEAEY	+++
291	ETIRSVGYY	++
292	NVTMKVVSVLY	+++
293	VPDSGATATAY	+++

294	YPLRGSSIF	+++
295	YPLRGSSIFGL	+++
296	YPLRGSSI	+++
297	TVREASGLL	+
298	YPTEHVQF	+
299	HPGSSALHY	++
301	SPRRSPRISF	+
302	RVEEVRALL	+++
303	LPMWKVTAF	+++
304	LPRPGAVL	+++
305	TPWAESSTKF	++
306	APVIFSHSA	++
307	LPYGPGSEAAAF	+++
308	YPEGAAYEF	+++
309	FPQSQYPQY	+++
310	RPNPITIIL	+++
311	RPLFYVVSL	+++
312	LPYFREFSM	+++
313	KVKSDRSVF	+++
315	SPRENFPDTL	+++
316	EPKTATVL	++
320	FPMSPVTSV	+
321	SPMDTFLLI	+
322	SPDPSKHLL	+
323	RPMPNLRSV	+++
324	VPYRVVGL	+++
326	VPSEIDAAF	++
327	SPLPVTSLI	++
328	EPVTSSLPNF	++
329	FPAMTESGGMIL	++

330	FPFVTGSTEM	++
331	FPHPEMTTSM	++
332	FPHSEMTTL	++
333	FPHSEMTTVM	++
334	FPYSEVTTL	++
335	HPDPVGPGL	+++
336	HPKTESATPAAY	++
337	HPVETSSAL	++
338	HVTKTQATF	++
339	LPAGTTGSLVF	++
340	LPEISTRTM	++
341	LPLDTSTTL	++
342	LPLGTSMTF	++
343	LPSVSGVKTTF	++
344	LPTQTTSSL	++
345	LPTSESLVSF	++
346	LPWDTSTTLF	++
347	MPLTTGSQGM	++
348	MPNSAIPFSM	++
349	MPSLSEAMTSF	++
350	NPSSTTTEF	++
351	NVLTSTPAF	++
352	SPAETSTNM	++
353	SPAMTTPSL	++
354	SPLPVTSLL	++
355	SPLVTSHIM	++
356	SPNEFYFTV	++
357	SPSPVPTTL	++
358	SPSPVTSTL	++
359	SPSTIKLTM	++

360	SPSVSSNTY	++
361	SPTHVTQSL	++
362	SPVPVTSLF	++
363	TAKTPDATF	++
364	TPLATTQRF	++
365	TPLATTQRFTY	++
366	TPLTTTGSAEM	++
367	TPSVVTEGF	++
368	VPTPVFPTM	++
369	FPHSEMTTV	++
370	PGGTRQSL	++
372	IPRNPPPTLL	+++
373	RPRALRDLRIL	+++
374	NPIGDTGVKF	+++
375	AAASPLLLL	+++
376	RPRSPAGQVA	+++
377	RPRSPAGQVAAA	+++
378	RPRSPAGQVAA	+++
379	GPFPLVYVL	+++
380	IPTYGRTF	+++
381	LPEQTPLAF	+++
382	SPMHDRWTF	+++
383	TPTKETVSL	+++
384	YPGLRGSPM	+++
387	APLKLSRTPA	+++
388	SPAPLKLSRTPA	+++
389	SPGAQRTFFQL	++
395	VLLPRLVSC	++
396	REASGLLSL	+
397	REGDTVQLL	+

399	RELLHLVTL	+
400	GEIEIHLL	+
403	EEAQWVRKY	++
404	NEAIMHQY	++
405	NEIWTHSY	++
411	LELPPILVY	+
412	QEILTQVKQ	+++
413	IEALSGKIEL	+++
416	SEEETRVVF	++
417	AEHFSMIRA	+++
418	FEDAQGHIW	++
419	HEFGHVLGL	++
420	FESHSTVSA	++
421	GEPATTVSL	++
422	SETTFSLIF	++
423	SEVPTGTTA	++
424	TEFPLFSAA	++
425	SEVPLPMAI	++
426	PEKTTHSF	++
427	HESSSHHDL	+
428	LDLGLNHI	++
429	REKFIASVI	+++
430	DEKILYPEF	+++
432	EEQYIAQF	+++
433	SDSQVRAF	+++
435	REEFVSIDHL	+++
436	REPGDIFSEL	+++
437	TEAVVTNEL	+

EJEMPLO 3

Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos presentados por MHC de clase I

A fin de recabar información sobre la inmunogenicidad de los TUMAP de la presente invención, los inventores llevaron a cabo estudios con un ensayo de sensibilización *in vitro* de linfocitos T basado en estimulaciones reiteradas de linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC) cargadas con complejos péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28. De este modo los inventores han podido demostrar la inmunogenicidad de TUMAP restringidos a HLA-A*0201, HLA-A*24:02, HLA-A*01:01, HLA-A*03:01, HLA-B*07:02 y HLA-B*44:02 de la invención, lo cual demuestra que estos péptidos son epítopos de linfocitos T contra los cuales existen linfocitos T precursores CD8+ en humanos (Tabla 11).

Sensibilización *in vitro* de linfocitos T CD8+

Para realizar las estimulaciones *in vitro* con células presentadoras de antígenos artificiales cargadas con el complejo péptido-MHC (pMHC) y el anticuerpo anti-CD28, los inventores aislaron primero los linfocitos T CD8+ de productos de leucoféresis frescos HLA-A*02, HLA-A*24, HLA-A*01, HLA-A*03, HLA-B*07 o HLA-B*44 mediante la selección positiva con microperlas con CD8 (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Alemania) procedentes de donantes sanos obtenidas de la Clínica Universitaria de Mannheim, Alemania, tras obtener el consentimiento informado.

Los linfocitos CD8+ o PBMC aislados se incubaron hasta su utilización en medio para linfocitos T (TCM) consistente en RPMI-Glutamax (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) complementado con suero AB humano termoinactivado al 10% (PAN-Biotech, Aidenbach, Alemania), penicilina 100 U/ml / estreptomicina 100 µg/ml (Cambrex, Colonia, Alemania), piruvato sódico 1 mM (CC Pro, Oberdorla, Alemania), gentamicina 20 µg/ml (Cambrex). En este paso al medio TCM también se le añadieron IL-7 2,5 ng/ml (PromoCell, Heidelberg, Alemania) e IL-2 10 U/ml (Novartis Pharma, Núremberg, Alemania).

La fabricación de las microperlas tapizadas con pMHC/anti-CD28, las estimulaciones de los linfocitos T y la lectura se llevaron a cabo en un sistema *in vitro* muy definido con

cuatro moléculas pMHC distintas en cada condición de estimulación y 8 moléculas pMHC distintas en cada condición de lectura.

El anticuerpo coestimulador purificado Ab 9.3, una IgG2a de ratón anti-CD28 humano (Jung et al., 1987) se biotiniló químicamente con sulfo-N-hidroxisuccinimidobiotina siguiendo las recomendaciones del fabricante (Perbio, Bonn, Alemania). Las microperlas utilizadas consistían en partículas de poliestireno de 5,6 µm de diámetro recubiertas de estreptavidina (Bangs Laboratories, Illinois, EE.UU.).

Los pMHC usados en las estimulaciones de control positivo y negativo fueron A*0201/MLA-001 (péptido ELAGIGILTV (SEQ ID N.º 775) de Melan-A modificado/MART-1) y A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI de DDX5, SEQ ID N.º 776), respectivamente.

Placas de 96 pocillos se tapizaron con 800.000 microperlas / 200 µl en presencia de 4 x 12,5 ng de diferentes pMHC biotinilados, se lavaron y después se les añadió 600 ng de anti-CD28 biotinilado en un volumen de 200 µl. Las estimulaciones se iniciaron en placas de 96 pocillos en las que se incubaron simultáneamente 1x106 linfocitos T CD8+ con $2x10^5$ microperlas recubiertas y lavadas en 200 µl de TCM suplementado con IL-12 5 ng/ml (PromoCell) durante 3 días a 37 °C. La mitad del medio se renovó con TCM fresco suplementado con IL-2 80 U/ml y la incubación continuó otros 4 días a 37 °C. Este ciclo de estimulación se efectuó en total tres veces. Para la lectura de los multímeros pMHC con 8 moléculas pMHC distintas por condición se empleó una estrategia de codificación combinatoria bidimensional según lo descrito en otro lugar (Andersen et al., 2012), con pequeñas modificaciones que comprenden el acoplamiento con 5 fluorocromos distintos. Por último, los análisis de los multímeros se llevaron a cabo tiñendo las células con el colorante vital Live/dead® del IR cercano (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania), con anticuerpo anti-CD8-FITC clon SK1 (BD, Heidelberg, Alemania) y multímeros pMHC fluorescentes. Para el análisis se equipó un citómetro BD LSRII SORP con los filtros y láseres adecuados. Las células específicas de péptido se calcularon en forma de porcentaje respecto al total de linfocitos T CD8+. La

evaluación del análisis multimérico se efectuó con el software FlowJo (Tree Star, Oregón, EE. UU.). La sensibilización *in vitro* de los linfocitos CD8+ multímero+ específicos se detectó comparando los resultados con las estimulaciones del control negativo. La inmunogenicidad para un antígeno dado quedaba confirmada si al menos un pocillo estimulado *in vitro* y evaluable de un donante sano contenía una línea de linfocitos T CD8+ específica después de la estimulación in vitro (esto es, el pocillo contenía al menos un 1% de multímero+ específico entre los linfocitos T CD8+ y el porcentaje de células multímero+ específicas era al menos 10x de la mediana de las estimulaciones del control negativo).

Inmunogenicidad *in vitro* de péptidos del cáncer de ovario

En el caso de los péptidos de HLA de clase I analizados, la inmunogenicidad *in vitro* se puede demostrar con la generación de líneas de linfocitos T específicos de ese péptido. En las Figuras 2 a 9 se muestran a título de ejemplo los resultados de la citometría de flujo de 14 péptidos de la invención tras la tinción de multímeros específicos de TUMAP junto con la de los controles negativos correspondientes. Los resultados de 118 péptidos de la invención se resumen en la Tabla 11a a la Tabla 11b.

Tabla 11a: Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos HLA de clase I de la invención. Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad *in vitro* llevados a cabo por el solicitante de los péptidos de la invención. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 %= +++; >= 70 % = ++++

Seq ID	Secuencia	Pocillos positivos [%]
773	ALYGKLLKL	+++
774	VYVDDIYVI	+++

Tabla 11a: Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos HLA de clase I de la invención. Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad *in vitro* llevados a cabo por el solicitante de los péptidos de la invención. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 %= +++; >= 70 % = ++++

Seq ID No	Secuencia	Pocillos positivos [%]	HLA
2	TLLKALLEI	++	A*02

Seq ID No	Secuencia	Pocillos positivos [%]	HLA
3	ALIYNLVGI	++	A*02
4	ALFKAWAL	++++	A*02
5	RLLDFINVL	++	A*02
7	ALQAFEFRV	++++	A*02
60	GLLSLTSTLYL	+	A*02
62	KVLGVNVML	++	A*02
64	FLDPDRHFL	+++	A*02
66	GLLQELSSI	+	A*02
67	SLLLPSIFL	+++	A*02
71	YLEDTDRNL	+	A*02
73	FLIEELLFA	+++	A*02
75	KVVSVLYNV	+++	A*02
11	SYSDLHYGF	+++	A*24
12	KYEKIFEML	+	A*24
13	VYTFLSSTL	+	A*24
16	IYSPQFSRL	+	A*24
18	KYPVHIYRL	+	A*24
79	SYNEHWNYL	+	A*24
80	TAYMVSVAAF	+	A*24
82	SYFRGFTLI	+	A*24
113	QLDSNRLTY	+	A*01
115	FVDNQYWRY	+	A*01
20	RMASPVNVK	+	A*03
21	AVRKPIVLK	+	A*03
22	SLKERNPLK	+	A*03
23	GMMKGGIRK	++	A*03
24	SMYYPLQLK	+	A*03
25	GTSPPSVEK	+++	A*03
26	RISEYLLEK	+	A*03
27	VLYGPAGLGK	+	A*03
28	KTYETNLEIKK	+	A*03
30	ALEVAHRLK	++	A*03
83	GTYAHTVNR	+	A*03
84	KLQPAQTAAK	+	A*03
85	VLLGSLFSRK	+	A*03
86	VVLLGSLFSRK	+	A*03
87	AVAPPTPASK	+	A*03
90	KVAGERYVYK	+++	A*03
91	RSLRYYYEK	++	A*03
94	ATFERVLLR	+	A*03

Seq ID No	Secuencia	Pocillos positivos [%]	HLA
95	QSMYYPLQLK	+	A*03
99	KVVDRWNEK	++	A*03
100	RLFTSPIMTK	+	A*03
102	SVLTSSLVK	+	A*03
106	AAFVPLLLK	+++	A*03
109	KTFTIKRFLAK	+	A*03
110	SAAPPSYFR	++	A*03
32	SPNKGTLSV	+	B*07
33	SPTFHLTL	++++	B*07
34	LPRGPLASLL	+	B*07
35	FPDNQRPAL	+	B*07
36	APAAWLRSA	+++	B*07
37	RPLFQKSSM	+	B*07
38	SPHPVTALLTL	+	B*07
39	RPAPFEVVF	+++	B*07
40	KPGTSYRVTL	++++	B*07
41	RVRSRISNL	+	B*07
118	SPASRSISL	+	B*07
119	APLPRPGAVL	++	B*07
120	RPAMNYDKL	+	B*07
121	VPNQSSESL	+	B*07
123	KPSESIYSAL	++	B*07
124	LPSDSHFKITF	++	B*07
128	YPRTITPGM	+	B*07
129	APRPASSL	+	B*07
130	FPRLVGPDF	+++	B*07
131	APTEDLKAL	++	B*07
133	MPNLPSTTSL	++++	B*07
134	RPIVPGPLL	++	B*07
139	SPQSMSNTL	+	B*07
140	SPRTEASSAVL	+	B*07
141	SPMTSLLTSGL	++	B*07
146	IPRPEVQAL	+++	B*07
147	APRWFPQPTVV	++	B*07
148	KPYGGSGPL	+	B*07
149	GPREALSRL	++	B*07
52	AEFLLRIFL	+	B*44
53	MEHPGKLLF	+	B*44
55	HETETRTTW	+++	B*44
57	QESDLRLFL	+	B*44

Seq ID No	Secuencia	Pocillos positivos [%]	HLA
58	GEMEQKQL	++++	B*44
59	SENVTMKVV	++	B*44
174	AEATARLNVF	+	B*44
175	AEIEPKADG	++++	B*44
177	TEVGTMNLF	++	B*44
178	NELFRDGVNW	+	B*44
179	REAGDEFEL	+	B*44
180	REAGDEFELRY	++++	B*44
181	GEGPKTSW	+	B*44
182	KEATEAQSL	+	B*44
183	YEKGIMQKV	++++	B*44
184	AELEALTDLW	+	B*44
186	REGPEEPGL	+	B*44
187	GEAQTRIAW	++	B*44
188	AEFAKKQPWW	++	B*44
189	KEFLFNMY	++++	B*44
190	YEVARILNL	++++	B*44
191	EEDAALFKAW	+++	B*44
192	YEFKFPNRL	+	B*44
195	AEDKRHYSV	+++	B*44
197	AEVLLPRLV	++	B*44
198	QEAARAAL	++	B*44
199	REIDESLIFY	+	B*44
200	AESIPTVSF	+++	B*44
201	AETILTFHAF	+++	B*44
202	HESEATASW	++	B*44
203	IEHSTQAQDTL	++++	B*44
205	SEITRIEM	++++	B*44
207	TEARATSDSW	+	B*44
208	TEVSRTEAI	+	B*44
209	TEVSRTEL	++++	B*44
210	VEAADIFQNF	+	B*44
211	EEKVFPSPLW	+++	B*44
212	MEQKQLQKRF	++	B*44
213	KESIPRWYY	+	B*44

EJEMPLO 4

Síntesis de péptidos

Todos los péptidos se sintetizaron mediante síntesis en fase sólida estándar con el contrastado método de Fmoc.

La identidad y la pureza de cada péptido se determinaron con espectrometría de masas y RP-HPLC analítica. Se obtuvieron los péptidos en forma de liofilizados blancos o blancuzcos (sal de trifluoroacetato) con una pureza superior al 50%. Todos los TUMAP se administraron preferiblemente como sales de trifluoroacetato o de acetato, aunque también es factible con otros tipos de sales.

EJEMPLO 5

Ensayos de unión a MHC

Se investigó, además, la capacidad de los péptidos candidatos para terapias a base de linfocitos T conforme a la presente invención de unirse a MHC (afinidad). Los complejos individuales péptido-MHC se produjeron por intercambio UV-ligando, un proceso en el que un péptido sensible a UV se escinde tras la irradiación UV y se intercambia con el péptido de interés del análisis. Solo los péptidos candidatos que pueden unirse de forma eficaz y estabilizar las moléculas de MHC receptoras del péptido impiden la disociación de los complejos de MHC. Para determinar el rendimiento de la reacción de intercambio se realizó una prueba de ELISA basada en la detección de la cadena ligera (β2m) de los complejos de MHC estabilizados. El ensayo se llevó a cabo como se describe de forma general en Rodenko et al. (Rodenko et al., 2006).

Se recubrieron placas MAXISorp (NUNC) de 96 pocillos durante toda la noche con 2 µg/ml de estreptavidina en PBS a temperatura ambiente, se lavaron 4 veces y se bloquearon durante 1 h a 37 °C en tampón de bloqueo con BSA al 2%. Los monómeros de HLA-A*02:01/MLA-001 replegados servían como patrones, cubriendo el intervalo de 15-500 ng/ml. Los monómeros de péptido-MHC de la reacción de intercambio con UV se diluyeron 100 veces en tampón de bloqueo. Las muestras se incubaron durante 1 h a 37 °C, se lavaron cuatro veces, se incubaron con 2 µg/ml de anticuerpo anti-β2m conjugado con HRP durante 1 h a 37 °C, se lavaron una vez más y se detectaron con solución de TMB, que se paró con NH_2SO_4. La absorción se midió a 450 nm. Los

péptidos candidatos que muestran un elevado rendimiento de intercambio (preferiblemente superior a 50%, lo más preferido: superior a 75%) son preferidos generalmente para la generación y producción de anticuerpos o fragmentos de los mismos, y/o receptores de linfocitos T o fragmentos de los mismos, ya que presentan una afinidad suficiente para las moléculas de MHC e impiden la disociación de los complejos de MHC.

Tabla 12: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-A*02:01 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
1	MIPTFTALL	+++
2	TLLKALLEI	++++
3	ALIYNLVGI	++++
4	ALFKAWAL	++++
5	RLLDFINVL	++++
6	SLGKHTVAL	+++
7	ALQAFEFRV	++++
8	YLVTKVVAV	++++
9	VLLAGFKPPL	+
60	GLLSLTSTLYL	++++
61	YMVHIQVTL	++++
62	KVLGVNVML	++++
63	MMEEMIFNL	++++
64	FLDPDRHFL	++++
66	GLLQELSSI	++++
67	SLLLPSIFL	++++
68	KLFDTQQFL	++++
69	TTYEGSITV	++++
70	VLQGLLRSL	++++
71	YLEDTDRNL	++++
72	YLTDLQVSL	++++
73	FLIEELLFA	++++
75	KVVSVLYNV	++++
216	IMFDDAIERA	++++
217	VSSSLTLKV	+
219	PLPRPGAVL	+

220	RMTTQLLLL	+++
221	SLLDLYQL	++
222	ALMRLIGCPL	++++
223	FAHHGRSL	+
224	SLPRFQVTL	++++
225	SVFAHPRKL	+++
227	YTFRYPLSL	+++
228	RLWDWVPLA	++++
229	ISVPAKTSL	+
231	SVTESTHHL	+++
232	TISSLTHEL	++++
234	GVATRVDAI	++
236	SAIPFSMTL	+++
241	RQPNILVHL	++
242	STIPALHEI	+++
243	YASEGVKQV	+++
244	DTDSSVHVQV	+

Tabla 13: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-A*24:02 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
10	RYSDSVGRVSF	++++
11	SYSDLHYGF	++++
12	KYEKIFEML	++++
13	VYTFLSSTL	++++
14	FYFPTPTVL	++++
15	VYHDDKQPTF	++++
16	IYSPQFSRL	++++
17	RFTTMLSTF	++++
18	KYPVHIYRL	++++
19	KYVKVFHQF	++++
76	KYVAELSLL	++++
77	RYGPVFTV	++++
78	SFAPRSAVF	++++
79	SYNEHWNYL	++++
80	TAYMVSVAAF	+++
81	VYNHTTRPL	++++
82	SYFRGFTLI	++++

246	RYLAVVHAVF	++++
249	VYTPTLGTL	++++
252	LYQPRASEM	+++
255	VFVSFSSLF	+++

Tabla 14: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-A*01:01 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
31	LLDEGAMLLY	++++
112	TVTGAEQIQY	++
113	QLDSNRLTY	+++
114	VMEQSAGIMY	++
115	FVDNQYWRY	+++
116	VLLDEGAMLLY	++
288	SPVTSVHGGTY	++
289	RWEKTDLTY	++
290	DMDEEIEAEY	++
291	ETIRSVGYY	+++
292	NVTMKVVSVLY	+++

Tabla 15: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-A*03:01 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
20	RMASPVNVK	++++
21	AVRKPIVLK	+++
22	SLKERNPLK	++
23	GMMKGGIRK	+++
24	SMYYPLQLK	+++
25	GTSPPSVEK	++
26	RISEYLLEK	++
27	VLYGPAGLGK	+++
28	KTYETNLEIKK	+++
30	ALEVAHRLK	++
83	GTYAHTVNR	+++
84	KLQPAQTAAK	++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
85	VLLGSLFSRK	++
86	VVLLGSLFSRK	++
87	AVAPPTPASK	++
88	VVHAVFALK	+++
89	RVAELLLLH	++
90	KVAGERYVYK	+++
91	RSLRYYYEK	++
93	KILEEHTNK	++
94	ATFERVLLR	+++
95	QSMYYPLQLK	++
98	LLQPPPLLAR	++
99	KVVDRWNEK	++
100	RLFTSPIMTK	+++
101	RVFTSSIKTK	++
102	SVLTSSLVK	++
104	VLADSVTTK	++
105	RLFSWLVNR	+++
106	AAFVPLLLK	++
107	RLQEWKALK	+++
109	KTFTIKRFLAK	++
110	SAAPPSYFR	++
256	RTEEVLLTFK	++
257	VTADHSHVF	+
258	GAYAHTVNR	+++
259	KTLELRVAY	++
260	GTNTVILEY	+++
261	HTFGLFYQR	++
262	RSRLNPLVQR	++
263	SSSSATISK	++
264	AIKVIPTVFK	++
265	QIHDHVNPK	++
266	ISYSGQFLVK	+++
267	VTDLISPRK	++
269	RLKGDAWVYK	+++
270	AVFNPRFYRTY	++
271	RMFADDLHNLNK	+++
272	RQPERTILRPR	++
273	RVNAIPFTY	+++
274	KTFPASTVF	+

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
275	STTFPTLTK	++
276	VSKTTGMEF	+
277	TTALKTTSR	+
278	NLSSITHER	++
279	SVSSETTKIKR	++
280	SVSGVKTTF	++
281	RAKELEATF	+
283	IVQEPTEEK	++
284	KSLIKSWKK	++
285	GTVNPTVGK	++
286	TVAPPQGVVK	++
287	RRIHTGEKPYK	++

Tabla 16: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-B*07:02 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
32	SPNKGTLSV	"+++"
33	SPTFHLTL	"+++"
34	LPRGPLASLL	"+++"
35	FPDNQRPAL	"+++"
36	APAAWLRSA	"++"
37	RPLFQKSSM	"+++"
38	SPHPVTALLTL	"+++"
39	RPAPFEVVF	"+++"
40	KPGTSYRVTL	"+++"
41	RVRSRISNL	"+++"
118	SPASRSISL	"+++"
119	APLPRPGAVL	"+++"
120	RPAMNYDKL	"++"
121	VPNQSSESL	"+++"
122	YPGFPQSQY	"++"
123	KPSESIYSAL	"+++"
124	LPSDSHFKITF	"+++"
125	VPVYILLDEM	"++"
126	KPGPEDKL	"++"
127	APRAGSQVV	"+++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
128	YPRTITPGM	"+++"
129	APRPASSL	"+++"
130	FPRLVGPDF	"+++"
131	APTEDLKAL	"+++"
132	IPGPAQSTI	"++"
133	MPNLPSTTSL	"+++"
134	RPIVPGPLL	"+++"
135	RVRSTISSL	"+++"
136	SPFSAEEANSL	"+++"
137	SPGATSRGTL	"+++"
138	SPMATTSTL	"+++"
139	SPQSMSNTL	"+++"
140	SPRTEASSAVL	"+++"
141	SPMTSLLTSGL	"+++"
142	TPGLRETSI	"++"
143	SPAMTSTSF	"++"
144	SPSPVSSTL	"+++"
145	SPSSPMSTF	"++"
146	IPRPEVQAL	"+++"
147	APRWFPQPTVV	"+++"
148	KPYGGSGPL	"+++"
149	GPREALSRL	"+++"
293	VPDSGATATAY	"++"
294	YPLRGSSIF	"+++"
295	YPLRGSSIFGL	"+++"
296	YPLRGSSI	"++"
297	TVREASGLL	"+++"
298	YPTEHVQF	"++"
299	HPGSSALHY	"++"
300	IPMAAVKQAL	"+++"
301	SPRRSPRISF	"++"
302	RVEEVRALL	"+++"
303	LPMWKVTAF	"+++"
304	LPRPGAVL	"+++"
305	TPWAESSTKF	"++"
306	APVIFSHSA	"++"
307	LPYGPGSEAAAF	"+++"
308	YPEGAAYEF	"++"
309	FPQSQYPQY	"++++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
311	RPLFYVVSL	"++"
312	LPYFREFSM	"+++"
313	KVKSDRSVF	"+"
314	VPDQPHPEI	"+++"
315	SPRENFPDTL	"+++"
316	EPKTATVL	"++"
317	FPFQPGSV	"+++"
318	FPNRLNLEA	"+++"
319	SPAEPSVYATL	"++++"
320	FPMSPVTSV	"+++"
321	SPMDTFLLI	"++"
322	SPDPSKHLL	"++"
323	RPMPNLRSV	"+++"
324	VPYRVVGL	"++"
325	GPRNAQRVL	"+++"
326	VPSEIDAAF	"++"
327	SPLPVTSLI	"+++"
328	EPVTSSLPNF	"++"
329	FPAMTESGGMIL	"+++"
330	FPFVTGSTEM	"++"
331	FPHPEMTTSM	"+++"
332	FPHSEMTTL	"+++"
333	FPHSEMTTVM	"+++"
334	FPYSEVTTL	"+++"
335	HPDPVGPGL	"++"
336	HPKTESATPAAY	"++"
337	HPVETSSAL	"+++"
338	HVTKTQATF	"++"
339	LPAGTTGSLVF	"+++"
340	LPEISTRTM	"++"
341	LPLDTSTTL	"+++"
342	LPLGTSMTF	"+++"
343	LPSVSGVKTTF	"++"
344	LPTQTTSSL	"+++"
345	LPTSESLVSF	"++"
346	LPWDTSTTLF	"+++"
347	MPLTTGSQGM	"++"
348	MPNSAIPFSM	"+++"
349	MPSLSEAMTSF	"+++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
350	NPSSTTTEF	"+++"
351	NVLTSTPAF	"++"
352	SPAETSTNM	"+++"
353	SPAMTTPSL	"+++"
354	SPLPVTSLL	"+++"
355	SPLVTSHIM	"+++"
356	SPNEFYFTV	"+++"
357	SPSPVPTTL	"+++"
358	SPSPVTSTL	"+++"
359	SPSTIKLTM	"+++"
360	SPSVSSNTY	"++"
361	SPTHVTQSL	"+++"
362	SPVPVTSLF	"+++"
363	TAKTPDATF	"++"
364	TPLATTQRF	"++"
365	TPLATTQRFTY	"++"
367	TPSVVTEGF	"++"
368	VPTPVFPTM	"++"
369	FPHSEMTTV	"+++"
370	PGGTRQSL	"+"
371	LYVDGFTHW	"++"
372	IPRNPPPTLL	"+++"
373	RPRALRDLRIL	"+++"
374	NPIGDTGVKF	"+++"
375	AAASPLLLL	"++"
376	RPRSPAGQVA	"+++"
377	RPRSPAGQVAAA	"+++"
378	RPRSPAGQVAA	"+++"
379	GPFPLVYVL	"+++"
380	IPTYGRTF	"+++"
381	LPEQTPLAF	"++"
382	SPMHDRWTF	"+++"
383	TPTKETVSL	"+++"
384	YPGLRGSPM	"++++"
385	SPALHIGSV	"+++"
386	FPFNPLDF	"++"
387	APLKLSRTPA	"+++"
388	SPAPLKLSRTPA	"++"
389	SPGAQRTFFQL	"+++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
390	NPDLRRNVL	"+++"
391	APSTPRITTF	"+++"
392	KPIESTLVA	"+++"

Tabla 17: Puntuaciones de unión a MHC de clase I. La unión a HLA-B*44:02 de péptidos restringidos a HLA de clase I se midió por el rendimiento del intercambio de péptidos: >10% = +; >20% = ++; >50 = +++; > 75% = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
52	AEFLLRIFL	"++"
53	MEHPGKLLF	"++++"
54	AEITITTQTGY	"+++"
55	HETETRTTW	"+++"
56	SEPDTTASW	"+++"
57	QESDLRLFL	"+++"
58	GEMEQKQL	"++"
59	SENVTMKVV	"+++"
173	AEAQVGDERDY	"+++"
174	AEATARLNVF	"++++"
175	AEIEPKADG	"++"
176	AEIEPKADGSW	"+++"
177	TEVGTMNLF	"+++"
178	NELFRDGVNW	"+++"
179	REAGDEFEL	"++"
180	REAGDEFELRY	"++"
181	GEGPKTSW	"++"
182	KEATEAQSL	"+++"
183	YEKGIMQKV	"++"
184	AELEALTDLW	"+++"
185	AERQPGAASL	"++"
186	REGPEEPGL	"++"
187	GEAQTRIAW	"+++"
188	AEFAKKQPWW	"+++"
189	KEFLFNMY	"++"
190	YEVARILNL	"++"
191	EEDAALFKAW	"+++"
192	YEFKFPNRL	"+++"
193	LEAQQEAL	"++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
194	KEVDPTSHSY	"++"
195	AEDKRHYSV	"++"
196	REMPGGPVW	"+++"
197	AEVLLPRLV	"+++"
198	QEAARAAL	"++"
199	REIDESLIFY	"+++"
200	AESIPTVSF	"+++"
201	AETILTFHAF	"+++"
202	HESEATASW	"+++"
203	IEHSTQAQDTL	"++"
204	RETSTSEETSL	"+++"
205	SEITRIEM	"++"
206	SESVTSRTSY	"+++"
207	TEARATSDSW	"+++"
208	TEVSRTEAI	"++"
209	TEVSRTEL	"++"
210	VEAADIFQNF	"+++"
211	EEKVFPSPLW	"+++"
212	MEQKQLQKRF	"+++"
213	KESIPRWYY	"++"
214	VEQTRAGSLL	"++"
215	SEDGLPEGIHL	"++"
396	REASGLLSL	"+++"
397	REGDTVQLL	"++"
398	SFEQVVNELF	"++"
399	RELLHLVTL	"+++"
400	GEIEIHLL	"+"
402	RELANDELIL	"++"
403	EEAQWVRKY	"++"
404	NEAIMHQY	"++"
405	NEIWTHSY	"+"
406	EDGRLVIEF	"+"
407	AEHEGVSVL	"++"
408	LEKALQVF	"++"
409	REFVLSKGDAGL	"+++"
410	SEDPSKLEA	"+"
411	LELPPILVY	"+"
412	QEILTQVKQ	"++"
413	IEALSGKIEL	"++"

Sec. ID n.º	Secuencia	Intercambio de péptidos
414	EDAALFKAW	"++"
415	REEDAALFKAW	"+++"
416	SEEETRVVF	"+++"
417	AEHFSMIRA	"++"
418	FEDAQGHIW	"+++"
419	HEFGHVLGL	"++"
420	FESHSTVSA	"+"
421	GEPATTVSL	"++"
422	SETTFSLIF	"+++"
423	SEVPTGTTA	"++"
424	TEFPLFSAA	"+"
425	SEVPLPMAI	"+++"
426	PEKTTHSF	"+"
427	HESSSHHDL	"++"
429	REKFIASVI	"++"
431	AEQDPDELNKA	"++"
432	EEQYIAQF	"+"
433	SDSQVRAF	"+"
434	KEAIREHQM	"++"
435	REEFVSIDHL	"++"
436	REPGDIFSEL	"++"
437	TEAVVTNEL	"++"
438	SEVDSPNVL	"+++"

EJEMPLO 6

Estabilidad de los complejos de péptido-MHC de clase I

Se realizaron ensayos de estabilidad de los complejos de péptido-MHC con péptidos HLA-B*08:01. Los datos se obtuvieron utilizando un ensayo en tiempo real, homogéneo, basado en proximidad, con el objeto de medir la disociación de los péptidos de las moléculas de HLA de clase I. En primer lugar se expresaron moléculas recombinantes humanas de HLA-B*08:01 y b2m en *E. coli* y se purificaron con una serie de etapas de cromatografía de líquidos (Ferre et al., 2003; Ostergaard et al., 2001). Después se determinó la estabilidad de un complejo de péptido-MHC (pMHC) midiendo la cantidad de b2m asociada a la cadena pesada del MHC con el tiempo a 37 °C (Harndahl et al., 2012). La estabilidad de cada pMHC, expresada como la

semivida de la b2m asociada a la correspondiente cadena pesada, se calculó ajustando los datos a una ecuación de disociación monofásica.

Las estabilidades de pMHC se midieron en tres experimentos independientes con los péptidos en cuestión, y en el caso del HLA-B*08:01 se comprobó que variaban en el intervalo de moléculas de unión débil (+) hasta moléculas de unión muy estable (++++). La media de la semivida (T1/2) se muestra en la Tabla 18.

Tabla 18: Media de la semivida (T1/2) basada en tres mediciones individuales. T1/2 > 2 h = +; T1/2 > 4 h = ++; T1/2 > 6 h = +++; T1/2 > 10 h = ++++

Sec. ID n.º	Secuencia	Media de la semivida (T1/2)
43	ALKARTVTF	+++
44	LNKQKVTF	++++
45	VGREKKLAL	++
46	DMKKAKEQL	+
47	MPNLRSVDL	++
48	DVKKKIKEV	+
49	LPRLKAFMI	++
50	DMKYKNRV	+
51	SLRLKNVQL	+
150	MAAVKQAL	++
151	HLLLKVLAF	++
152	MGSARVAEL	++
153	NAMLRKVAV	+
154	MLRKIAVAA	+
156	HVKEKFLL	++
157	EAMKRLSYI	+
158	LPKLAGLL	+
159	VLKHKLDEL	+
160	YPKARLAF	+++
161	ALKTTTTAL	+
162	QAKTHSTL	+
163	QGLLRPVF	++
164	SIKTKSAEM	+++
166	TPKLRETSI	++
167	TSHERLTTL	++
169	TSMPRSSAM	+++

170	YLLEKSRVI	++
171	FAFRKEAL	++
172	KLKERNREL	+++
394	MYKMKKPI	+
395	VLLPRLVSC	+

EJEMPLO 7

Puntuaciones de unión de péptidos seleccionados a alotipos de HLA de clase II

Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) se expresan predominantemente en la superficie de las células presentadoras de antígeno especializadas, donde presentan los péptidos a los linfocitos T colaboradores, que organizan el inicio y el desenlace de muchas respuestas inmunitarias del hospedador. Por consiguiente, es importante averiguar qué péptidos serán presentados por la molécula de MHC-II para entender la activación de los linfocitos T colaboradores y para que puedan usarse para identificar epítopos de linfocitos T. Los péptidos presentados por las moléculas de MHC de clase II se unen a una hendidura de unión formada por los residuos de las cadenas α y β del MHC. La afinidad de unión del péptido-MHC está determinada principalmente por la secuencia de aminoácidos del centro de unión del péptido. Solo se dispone de algoritmos para la predicción de la unión a HLA de clase II en el caso de los alelos de clase II más importantes, que se han analizado utilizando el algoritmo SYFPEITHI (Rammensee et al., 1999). El algoritmo ya ha sido utilizado con éxito para identificar epítopos de clase I y de clase II en una amplia gama de antígenos, p. ej., en antígenos TRP2 (de clase I) (Sun et al., 2000) y SSX2 (de clase II) (Neumann et al., 2004) asociados a tumores humanos. En la Tabla 20 se muestran lo alotipos de HLA de clase II que es probable que se unan a los péptidos seleccionados. Se consideró que el péptido se unía a una molécula de HLA si la puntuación del algoritmo SYFPEITHI era igual o superior a 18.

Tabla 20: Unión de péptidos de clase II a varios alotipos de HLA de clase II. Sobre la base de la predicción del algoritmo SYFPEITHI, es probable que los péptidos seleccionados se unan a por lo menos 4 de los alotipos de HLA de clase II con motivo de unión conocido. Se enumeran todos los alelos de HLA de clase II de los que se dispone una matriz de predicción de SYFPEITHI.

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
552	GVNAMLRKVAVAAASKPH VE	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), QA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	15
560	PNFSGNWKIIRSENFEELL K	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
574	LPDFYNDWMFIAKHLPDL	DRB1*11:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
575	VGDDHLLLLQGEQLRRT	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01,	8

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DRB1*04:04, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
579	SGGPLVCDETLQGILS	DQA1*0501/DQB1*0201 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*15:01	8
582	GSQPWQVSLFNGLSFH	DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	10
583	LTVKLPDGYEFKFPNRLNLEAINY	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
587	DQANLTVKLPDGYEFKFPNRLNL	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
588	VAPDAKSFVLNLGKDSNNL	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02	16
590	RVRGEVAPDAKSFVLNLG	DRB1*03:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2),	10

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01	
596	MAADGDFKIKCVAFD	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2); DRB1*03:01; DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
597	SPDAESLFREALSNKVDEL	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01	8
601	LSNKVDELAHFLLRK	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
604	KLITQDLVKLKYLEYRQ	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*08:02, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	9
605	LTVAEVQKLLGPHVEGLKA EERHRP	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
622	MDALRGLLPVLGQPIIRSIP QGIVA	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
645	RGLLPVLGQPIIRSIPQGIV AAWRQ	DRB1*01:01; DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
658	VSTMDALRGLLPVLGQPII RSIPQG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
662	LRTDAVLPLTVAEVQKLLG PHVEG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
669	VLPLTVAEVQKLLGPHVEG LKAEE	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01,	15

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
672	LRGLLPVLGQPIIRSIPQGIVAA	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, , DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
673	IPFTYEQLDVLKHKLDELYPQ	DRB1*08:03	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
676	VPPSSIWAVRPQDLDTCDPR	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
679	WGVRGSLLSEADVRALGGLA	DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*15:01	12
706	LSTERVRELAVALAQKNVK	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01,	15

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
714	AIPFTYEQLDVLKHKLDE	DRB1*08:03	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
715	GLSTERVRELAVALAQKN	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
717	IPQGIVAAWRQRSSRDPS	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	13
720	ALGGLACDLPGRFVAES	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:05, DRB1*11:01, DRB1*11:04	8
721	RELAVALAQKNVKLSTE	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01,	11

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	
722	LKALLEVNKGHEMSPQ	DQA1*05:01/DQB1*02:01(DQ2); DRB1*01:01; DRB1*04:05; DRB1*08:03; DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01	13
723	TFMKLRTDAVLPLTVA	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
727	TLGLGLQGGIPNGYLV	DQA1*05:01/DQB1*02:01(DQ2); DRB1*01:01; DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01	9
728	DLPGRFVAESAEVLL	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	12
732	ERHRPVRDWILRQRQ	DRB1*15:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*15:01	4
733	SPRQLLGFPCAEVSG	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01,	8

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
			DRB1*04:04, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
734	SRTLAGETGQEAAPL	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*15:01	6
735	VTSLETLKALLEVNK	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:03, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	15
745	WELSQLTNSVTELGPYTLDRD	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2); DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*13:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	13
746	EITITTQTGYSLATSQVTLP	DRB1*01:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01	10
747	ATTPSWVETHSIVIQGFPH	DRB1*07:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	9
748	GIKELGPYTLDRNSLYVNG	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2);	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01,	13

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
		DRB1*01:01	DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	
755	IELGPYLLDRGSLYVNG	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*11:04, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	14
759	EELGPYTLDRNSLYVNG	DRB1*03:01	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	12
760	LKPLFKSTSVGPLYSG	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	16
764	FDKAFTAATTEVSRTE	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*15:01	9
765	ELGPYTLDRDSLYVN	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*13:02, DRB1*15:01, DRB1*15:02	11

Sec. ID n.º	Secuencia	Mejores moléculas de unión a HLA de clase II	Moléculas de unión a HLA de clase II	N.º de moléculas de unión a HLA de clase II
766	GLLKPLFKSTSVGPL	DRB1*11:04	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:02, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*08:02, DRB1*08:03, DRB1*09:01, DRB1*11:01, DRB1*11:04, DRB1*13:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	16
768	SDPYKATSAVVITST	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7)	DQA1*05:01/DQB1*02:01 (DQ2), DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DQB1*06:02, DRB1*01:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*15:01, DRB1*15:02	10
770	SRKFNTMESVLQGLL	DRB1*09:01	DQA1*05:01/DQB1*03:01 (DQ7), DRB1*01:01, DRB1*03:01, DRB1*04:01, DRB1*04:04, DRB1*04:05, DRB1*07:01, DRB1*09:01, DRB1*13:02, DRB1*15:01	10

Referencias bibliográficas

The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. Cell 163 (2015): 1011-1025

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

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

Abe, A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **55** (2016): 242-250

Aghajanova, L. et al., Hum.Reprod. **30** (2015): 232-238

Agherbi, H. et al., PLoS.One. **4** (2009): e5622

Aguilo, F. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. **394** (2016): 29-39

Akagi, T. et al., J Biol Chem **290** (2015): 22460-22473

Al, Zeyadi M. et al., Biotechnol.Biotechnol.Equip. **29** (2015): 111-118

Albergaria, A. et al., Int.J Dev.Biol **55** (2011): 811-822

Alentorn, A. et al., Presse Med **42** (2013): 806-813

Alhosin, M. et al., J Exp.Clin Cancer Res **35** (2016): 174

Allison, J. P. et al., Science **270** (1995): 932-933

Alrawi, S. J. et al., Anticancer Res **26** (2006): 107-119

Alvarado-Ruiz, L. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **17** (2016): 1037-1047

Alzrigat, M. et al., Oncotarget. (2016)

Amsterdam, A. et al., Acta Histochem. **116** (2014): 781-787

Andersen, R. S. et al., Nat.Protoc. **7** (2012): 891-902

Andrade, V. C. et al., Cancer Immun. **8** (2008): 2

Andrade, V. C. et al., Exp.Hematol. **37** (2009): 446-449

Angelopoulou, K. et al., Mamm.Genome **21** (2010): 516-524

Angulo, J. C. et al., J Urol. **195** (2016): 619-626

Ansari, K. I. et al., J Mol.Endocrinol. **48** (2012): 61-75

Appay, V. et al., Eur.J Immunol. **36** (2006): 1805-1814

Aprelikova, O. et al., Cancer Res **69** (2009): 616-624

Arsenic, R. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 784

Askew, E. B. et al., J Biol Chem **284** (2009): 34793-34808

Aung, P. P. et al., Oncogene **25** (2006): 2546-2557

Avasarala, S. et al., Biol Open. **2** (2013): 675-685

Avgustinova, A. et al., Nat Commun. **7** (2016): 10305

Aytes, A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **110** (2013): E3506-E3515

Bahnassy, A. A. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 18240-18248

Bailey, V. J. et al., Methods **52** (2010): 237-241

Balaz, P. et al., Ann.Surg. **235** (2002): 519-527

Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274

Band, A. M. et al., J Mammary.Gland.Biol Neoplasia. **16** (2011): 109-115

Bao, L. et al., Cell Biol Toxicol. **32** (2016): 419-435

Baroy, T. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 93

Bartolini, A. et al., Clin Cancer Res **22** (2016): 4923-4933

Baty, F. et al., J Biomed.Inform. **58** (2015): 175-185

Beard, R. E. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 4941-4950

Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282

Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109

Beke, L. et al., Biosci.Rep. **35** (2015)

Bell, J. L. et al., J Clin Oncol **33** (2015): 1285-1293

Bell, J. L. et al., Cell Mol Life Sci. **70** (2013): 2657-2675

Benz, C. C. et al., Oncogene **15** (1997): 1513-1525

Bergamini, A. et al., Expert.Opin.Investig.Drugs **25** (2016): 1405-1412

Berger, C. et al., Curr.Mol.Med. **13** (2013): 1229-1240

Bernstein, M. B. et al., Cancer Biother.Radiopharm. **29** (2014): 153-161

Beyranvand, Nejad E. et al., Cancer Res **76** (2016): 6017-6029

Bhan, S. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1498-1502

Bierkens, M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 56-68

Bikkavilli, R. K. et al., Oncogene **34** (2015): 5317-5328

Bisig, B. et al., Best.Pract.Res Clin Haematol. **25** (2012): 13-28

Bode, P. K. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 899-905

Boeva, V. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72182

Bogush, T. A. et al., Antibiot.Khimioter. **54** (2009): 41-49

Bonitsis, N. et al., Exp.Oncol **28** (2006): 187-193

Borgono, C. A. et al., Cancer Res **63** (2003): 9032-9041

Borgono, C. A. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1487-1493

Borgono, C. A. et al., J Biol Chem **282** (2007): 2405-2422

Borowicz, S. et al., J Vis.Exp. (2014): e51998

Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711

Braumuller, H. et al., Nature (2013)

Brinkmann, U. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **95** (1998): 10757-10762

Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599

Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43

Bruey, J. M. et al., J Biol Chem **279** (2004): 51897-51907

Bryan, R. T., Philos.Trans.R Soc.Lond B Biol Sci. **370** (2015): 20140042

Bryan, R. T. et al., J Urol. **184** (2010): 423-431

Buchet-Poyau, K. et al., Nucleic Acids Res **35** (2007): 1289-1300

Bundela, S. et al., PLoS.One. **9** (2014): e102610

Burnett, R. M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 12682-12696

Cano, A. et al., Future.Oncol **8** (2012): 1095-1108

Caputi, F. F. et al., J Mol.Neurosci. **51** (2013): 532-538

Card, K. F. et al., Cancer Immunol Immunother. **53** (2004): 345-357

Carrera, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 3613-3623

Cerveira, N. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 518

Chakrabarty, S. et al., J Cell Physiol **186** (2001): 47-52

Chan, M. H. et al., Pediatr.Blood Cancer **59** (2012): 1173-1179

Chandra, V. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1380

Chang, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **464** (2015a): 45-50

Chang, Q. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 42838-42853

Chen, H. S. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **11** (2003): 145-148

Chen, S. T. et al., Cancer Sci. **102** (2011a): 2191-2198

Chen, Y. et al., Cancer Biol Ther. **11** (2011b): 497-511

Chen, Y. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014): 1465-1472

Chen, Y. C. et al., Taiwan.J Obstet.Gynecol. **54** (2015): 572-579

Chen, Y. L. et al., Int J Surg. **11** (2013): 85-91

Chen, Y. T. et al., Int.J Cancer **124** (2009): 2893-2898

Chen, Y. T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 7940-7945

Cheng, Y. C. et al., J Neurochem. **110** (2009): 947-955

Cheung, A. et al., Oncotarget. **7** (2016): 52553-52574

Chevillard, G. et al., Blood **117** (2011): 2005-2008

Choi, M. R. et al., APMIS **123** (2015): 65-71

Choijamts, B. et al., Stem Cells **29** (2011): 1485-1495

Chung, H. et al., Biol Chem **393** (2012a): 413-420

Chung, S. et al., Oncotarget. **3** (2012b): 1629-1640

Ciruelos Gil, E. M., Cancer Treat.Rev **40** (2014): 862-871

Clancy, A. A. et al., Ann.Oncol **27** (2016): 1696-1705

Clermont, P. L. et al., Clin Epigenetics. **8** (2016): 16

Clermont, P. L. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 40

Clermont, P. L. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 1663-1672

Cohen, C. J. et al., J Mol Recognit. **16** (2003a): 324-332

Cohen, C. J. et al., J Immunol **170** (2003b): 4349-4361

Cohen, S. N. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **69** (1972): 2110-2114

Colas, E. et al., Clin Transl.Oncol **14** (2012): 715-720

Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)

Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738

Colovai, A. I. et al., Cytometry B Clin Cytom. **72** (2007): 354-362

Cortesini, R., JOP. **8** (2007): 697-703

Coulie, P. G. et al., Immunol.Rev **188** (2002): 33-42

Coutte, L. et al., Gene **240** (1999): 201-207

Cui, X. P. et al., Dig.Dis.Sci. **59** (2014): 1442-1451

Curran, K. J. et al., Mol.Ther. **23** (2015): 769-778

Dai, W. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015): 2697-2707

Dalerba, P. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 85-90

Dannenmann, S. R. et al., Cancer Immunol.Res. **1** (2013): 288-295

Darda, L. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0122285

Darling, M. R. et al., Head Neck Pathol. **2** (2008): 169-174

Dat, le T. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 1455-1469

Davidson, B. et al., J Cell Mol.Med. **15** (2011): 535-544

Davis, M. P., Cleve.Clin J Med **79 Electronic Suppl 1** (2012): eS51-eS55

de Goeje, P. L. et al., Oncoimmunology **4** (2015): e1014242

de Matos, Simoes R. et al., BMC.Syst.Biol **9** (2015): 21

De, Meulenaere A. et al., Pathobiology **83** (2016): 327-333

De, Plaen E. et al., Immunogenetics **40** (1994): 360-369

Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4163-4170

Denkberg, G. et al., J Immunol **171** (2003): 2197-2207

Devetzi, M. et al., Thromb.Haemost. **109** (2013): 716-725

Dewar, R. et al., Arch.Pathol.Lab Med **135** (2011): 422-429

Dias, R. P. et al., Epigenomics. **5** (2013): 331-340

Dobrowolska, H. et al., Cytometry B Clin Cytom. **84** (2013): 21-29

Dong, Q. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 156432

Dorn, J. et al., Crit Rev Clin Lab Sci. **51** (2014): 63-84

Du, T. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 100

Dua, P. et al., Cancer Res **73** (2013): 1934-1945

Duan, Z. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 2778-2785

Dufour, C. et al., Cancer **118** (2012): 3812-3821

Dyrskjot, L. et al., Br.J Cancer **107** (2012): 116-122

Ek, S. et al., Cancer Res **62** (2002): 4398-4405

Emmrich, S. et al., Genes Dev. **28** (2014): 858-874

Fabbri, C. et al., Dig.Endosc. (2017)

Falk, K. et al., Nature **351** (1991): 290-296

Fan, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 6768-6775

Fang, F. et al., Clin Cancer Res **20** (2014a): 6504-6516

Fang, L. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **446** (2014b): 272-279

Faure, A. et al., Nat Rev Urol. **13** (2016): 141-150

Feng, X. et al., Mol.Biosyst. **11** (2015): 2946-2954

Ferre, H. et al., Protein Sci. **12** (2003): 551-559

Findeis-Hosey, J. J. et al., Biotech.Histochem. **87** (2012): 24-29

Fishman, W. H., Tumour.Biol **16** (1995): 394-402

Follenzi, A. et al., Nat Genet. **25** (2000): 217-222

Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814

Fontalba, A. et al., J Immunol. **179** (2007): 8519-8524

Forghanifard, M. M. et al., Cancer Biol Ther. **12** (2011): 191-197

Frasor, J. et al., Mol.Cell Endocrinol. **418 Pt 3** (2015): 235-239

Fritzsche, F. et al., Br.J Cancer **94** (2006): 540-547

Fry, E. A. et al., Int.J Cancer **140** (2017): 495-503

Fujiyama, T. et al., J Dermatol.Sci. **75** (2014): 43-48

Fukumoto, I. et al., J Hum.Genet. **61** (2016): 109-118

Fuqua, S. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **144** (2014): 11-19

Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103

Gan, X. et al., Dis.Markers **2016** (2016): 5259602

Ganguly, R. et al., Mol.Cancer Ther. **13** (2014): 1393-1398

Garg, M. et al., J Clin Endocrinol.Metab **99** (2014): E62-E72

Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393

Ge, L. et al., J Biomed.Res **29** (2015a)

Ge, L. et al., Eur.Rev Med Pharmacol.Sci. **19** (2015b): 2703-2710

Geyer, C. R., Epigenetics. **5** (2010): 696-703

Ghodsi, M. et al., Int.J Surg. **13** (2015): 193-197

Gibbs, P. et al., Melanoma Res **10** (2000): 259-264

Gleize, V. et al., Ann.Neurol. **78** (2015): 355-374

Gnjatic, S. et al., Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A **100** (2003): 8862-8867

Godkin, A. et al., Int.Immunol **9** (1997): 905-911

Gomez, A. et al., Mol.Pharmacol. **78** (2010): 1004-1011

Gong, Y. et al., Adv.Anat.Pathol. **21** (2014): 191-200

Gottlieb, H. B. et al., J Neuroendocrinol. **19** (2007): 531-542

Gragert, L. et al., Hum.Immunol. **74** (2013): 1313-1320

Grah, J. J. et al., Tumori **100** (2014): 60-68

Gratio, V. et al., Am.J Pathol. **179** (2011): 2625-2636

Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)

Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)

Gu, C. et al., Stem Cells **31** (2013): 870-881

Gu, Z. D. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **10** (2007): 365-367

Gualco, G. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **18** (2010): 301-310

Guerrero, K. et al., Gynecol.Oncol **125** (2012): 720-726

Guo, J. T. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **31** (2009): 528-531

Gupta, A. K. et al., Med J Armed.Forces.India **72** (2016): S37-S42

Gustafsson, C. et al., Trends Biotechnol. **22** (2004): 346-353

Haass, N. K. et al., Pigment Cell Res **18** (2005): 150-159

Haeberle, H. et al., Neoplasia. **14** (2012): 666-669

Hall, R. D. et al., Cancer Control **20** (2013): 22-31

Hamilton, K. E. et al., Mol.Cancer Res **13** (2015): 1478-1486

Han, J. et al., World J Surg.Oncol **10** (2012): 37

Han, Y. et al., Eur.J Cell Biol **94** (2015): 642-652

Han, Y. D. et al., Oncotarget. **8** (2017): 1871-1883

Hanafusa, H. et al., Seikagaku **83** (2011): 1127-1131

Harndahl, M. et al., Eur.J Immunol. **42** (2012): 1405-1416

Hase, H. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1807-1817

Hasegawa, H. et al., Arch.Pathol.Lab Med. **122** (1998): 551-554

Hashem, N. N. et al., Int.J Biol Markers **25** (2010): 32-37

Hashimoto, Y. et al., Oncotarget. (2017)

Hayashi, S. I. et al., Endocr.Relat Cancer **10** (2003): 193-202

Hayashida, T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **107** (2010): 1100-1105

Heeg, S. et al., Gastroenterology **151** (2016): 540-553

Heerma van Voss, M. R. et al., Histopathology **65** (2014): 814-827

Hemminger, J. A. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1238-1245

Hennard, C. et al., J Pathol. **209** (2006): 430-435

Heubach, J. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 108

Higgins, J. et al., Horm.Cancer **6** (2015): 67-86

Hildebrandt, M. O. et al., Bone Marrow Transplant. **22** (1998): 771-775

Hiramoto, T. et al., Oncogene **18** (1999): 3422-3426

Hirata, T. et al., Oncol Rep. **33** (2015): 2052-2060

Hiroumi, H. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 786-791

Hoff, P. M. et al., Surg.Oncol Clin N.Am. **26** (2017): 57-71

Hoffmann, N. E. et al., Cancer **112** (2008): 1471-1479

Hofmann, M. C. et al., Eur.Urol. **23** (1993): 38-44

Holm, C. et al., Leuk.Res **30** (2006): 254-261

Honrado, E. et al., Crit Rev Oncol Hematol. **59** (2006): 27-39

Horiuchi, S. et al., J Pathol. **200** (2003): 568-576

Horvath, A. et al., World J Gastroenterol. **10** (2004): 152-154

Hoshino, Y. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 102

Hou, Z. et al., Mol.Cancer Ther. (2017)

Hu, S. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014): 883-893

Hu, X. T. et al., Cell Prolif. **47** (2014): 200-210

Huang, K. et al., Chin J Cancer Res **26** (2014): 72-80

Huang, X. et al., Cell Prolif. **48** (2015): 593-599

Hudolin, T. et al., J Transl.Med **11** (2013): 123

Hur, H. et al., J Cancer **7** (2016): 768-773

Hussein, Y. M. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3055-3062

Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838

Iacobuzio-Donahue, C. A. et al., Cancer Res **63** (2003): 8614-8622

Idbaih, A., Rev Neurol.(Paris) **167** (2011): 691-698

Ingaramo, P. I. et al., Mol.Cell Endocrinol. **425** (2016): 37-47

Ioannidis, P. et al., Anticancer Res **23** (2003): 2179-2183

Ishida, S. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **339** (2006): 325-330

Ishikawa, K. et al., Mol.Biol Cell **23** (2012): 1294-1306

Ishikawa, S. et al., Cell Tissue Res **337** (2009): 381-391

Itesako, T. et al., PLoS.One. **9** (2014): e84311

Jacobs, J. et al., Pharmacol.Ther. **155** (2015a): 1-10

Jacobs, J. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 13462-13475

James, S. R. et al., Epigenetics. **8** (2013): 849-863

Jang, B. G. et al., Virchows Arch. **467** (2015): 393-403

Jeng, Y. M. et al., Br.J Surg. **96** (2009): 66-73

Ji, P. et al., Oncogene **24** (2005): 2739-2744

Jiang, D. et al., PLoS.One. **9** (2014): e96822

Jiang, Y. et al., Mol.Oncol **10** (2016): 292-302

Jiang, Y. et al., Oncotarget. **6** (2015): 39865-39876

Jiao, T. T. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013): 3036-3041

Jin, H. et al., Tumour.Biol **27** (2006): 274-282

Jnawali, H. N. et al., J Nat Prod. **77** (2014): 258-263

John, T. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 3291-3298

Jung, D. B. et al., Oncotarget. **6** (2015): 4992-5004

Jung, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A **84** (1987): 4611-4615

Kalejs, M. et al., BMC.Cancer **6** (2006): 6

Kannan, K. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **112** (2015): E1272-E1277

Karlgren, M. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **11** (2007): 61-67

Karpf, A. R. et al., Mol.Cancer Res **7** (2009): 523-535

Kasashima, H. et al., Cancer Lett. **354** (2014): 438-446

Kaufman, L. et al., J Am.Soc.Nephrol. **15** (2004): 1721-1730

Kazi, J. A. et al., Neuropeptides **41** (2007): 227-231

Kedage, V. et al., Cell Rep. **17** (2016): 1289-1301

Keld, R. et al., Br.J Cancer **105** (2011): 124-130

Keld, R. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 313

Kelemen, L. E. et al., Nat Genet. **47** (2015): 888-897

Kelly, Z. et al., Int.J Cancer **139** (2016): 1608-1617

Kerns, S. L. et al., J Urol. **190** (2013): 102-108

Kevans, D. et al., Int J Surg.Pathol. **19** (2011): 751-760

Khan, F. S. et al., Hepatol.Int. **11** (2017): 45-53

Khan, M. F. et al., Transl.Oncol **5** (2012): 85-91

Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients **rd** (2000)

Kikkawa, Y. et al., Exp.Cell Res **328** (2014): 197-206

Kikkawa, Y. et al., J Biol Chem **288** (2013): 30990-31001

Kikkawa, Y. et al., Exp.Cell Res **314** (2008): 2579-2590

Kim, B. K. et al., J Dermatol.Sci. **79** (2015a): 137-147

Kim, B. R. et al., Cell Signal. **26** (2014): 1765-1773

Kim, T. D. et al., J Clin Invest **126** (2016): 706-720

Kim, T. H. et al., J Korean Med Sci. **30** (2015b): 155-161

Kim, Y. D. et al., Int.J Mol.Med. **29** (2012): 656-662

Kim, Y. H. et al., Ann.Surg.Oncol **18** (2011): 2338-2347

King, M. L. et al., Oncogene **34** (2015): 3452-3462

Kinoshita, T. et al., Int.Immunol. **18** (2006): 1701-1706

Kinoshita, T. et al., J Biol Chem **280** (2005): 21720-21725

Kirkova, M. et al., Pharmacol.Rep. **61** (2009): 1163-1172

Klatka, J. et al., Eur.Arch.Otorhinolaryngol. **270** (2013): 2683-2693

Klauke, K. et al., Nat Cell Biol **15** (2013): 353-362

Kleeff, J. et al., Nat Rev Dis.Primers. **2** (2016): 16022

Knudsen, K. A. et al., J Cell Biochem. **95** (2005): 488-496

Ko, A. et al., BMB.Rep. **49** (2016): 598-606

Kocak, H. et al., Cell Death.Dis. **4** (2013): e586

Kohrt, D. et al., Cell Cycle **13** (2014): 62-71

Kontos, C. K. et al., Clin Chem Lab Med **54** (2016): 315-324

Koonrungsesomboon, N. et al., Cancer Epidemiol. **39** (2015): 487-496

Korr, D. et al., Cell Signal. **18** (2006): 910-920

Kountourakis, P. et al., Thromb.Haemost. **101** (2009): 541-546

Krepischi, A. C. et al., Mol.Cytogenet. **9** (2016): 20

Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484

Kruhlak, M. et al., Nature **447** (2007): 730-734

Kuball, J. et al., Blood **109** (2007): 2331-2338

Kuga, T. et al., J Cell Sci. **126** (2013): 4721-4731

Kuga, T. et al., Sci.Rep. **6** (2016): 26557

Kumar-Sinha, C. et al., Genome Med **7** (2015): 129

Kumari, A. et al., BMC.Res Notes **9** (2016): 92

Kuner, R. et al., J Mol.Med (Berl) **91** (2013): 237-248

Kuo, C. T. et al., Cancer Lett. **378** (2016): 104-110

Kuppers, R. et al., J Clin Invest **111** (2003): 529-537

Kuraishi, Y., Yakugaku Zasshi **134** (2014): 1125-1142

Kurscheid, S. et al., Genome Biol **16** (2015): 16

Kwon, O. S. et al., Oncotarget. **6** (2015): 41916-41928

La, Vecchia C., Eur.J Cancer Prev. **10** (2001): 125-129

Lally, K. M. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 841-847

Lapin, V. et al., Oncogenesis. **3** (2014): e133

Latini, F. R. et al., Blood Cells Mol.Dis. **50** (2013): 161-165

Lawrenson, K. et al., Int.J Cancer **136** (2015a): 1390-1401

Lawrenson, K. et al., Nat Commun. **6** (2015b): 8234

Lazaro-Ibanez, E. et al., BMC.Cancer **17** (2017): 92

Lederer, M. et al., Semin.Cancer Biol **29** (2014): 3-12

Lee, E. et al., BMB.Rep. **46** (2013): 594-599

Lee, O. H. et al., Mol.Cell Proteomics. **10** (2011): M110

Leong, S. R. et al., Mol.Pharm. **12** (2015): 1717-1729

Leung, F. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **25** (2016): 1333-1340

Li, B. et al., Cell Biochem.Biophys. **70** (2014a): 1363-1368

Li, B. et al., Oncotarget. (2016a)

Li, H. et al., Gynecol.Oncol **84** (2002): 216-221

Li, L. et al., Cytokine **89** (2017): 173-178

Li, L. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **24** (2016b): 326-331

Li, M. et al., Oncotarget. **7** (2016c): 51503-51514

Li, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 1809-1814

Li, Q. et al., J Gastroenterol.Hepatol. **29** (2014b): 835-842

Li, W. M. et al., J Surg.Oncol (2016d)

Li, Z. et al., Cancer Res **76** (2016e): 619-629

Liang, X. et al., Oncotarget. **7** (2016): 52207-52217

Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987

Lilja-Maula, L. et al., J Comp Pathol. **150** (2014): 399-407

Lim, J. Y. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013): 7078-7088

Lin, J. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 5708-5716

Lin, L. et al., Oncol Lett. **6** (2013a): 740-744

Lin, Q. et al., J Cancer Res Clin Oncol **135** (2009): 1675-1684

Lin, Z. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013b): 133

Linn, D. E. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120628

Linz, K. et al., J Pharmacol.Exp.Ther. **349** (2014): 535-548

Liu, D. B. et al., World J Gastroenterol. **11** (2005): 1562-1566

Liu, M. et al., Cell Mol.Neurobiol. **34** (2014a): 913-923

Liu, Q. et al., J Biol Chem **286** (2011): 29951-29963

Liu, R. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015a): 317-324

Liu, W. et al., Mol.Clin Oncol **2** (2014b): 219-225

Liu, X. et al., Biomed.Pharmacother. **88** (2017): 595-602

Liu, X. et al., Int.Immunopharmacol. **25** (2015b): 416-424

Liu, Y. et al., Int.J Gynecol.Cancer **23** (2013): 304-311

Ljunggren, H. G. et al., J Exp.Med. **162** (1985): 1745-1759

Llaurado, M. et al., Int.J Cancer **130** (2012a): 1532-1543

Llaurado, M. et al., Mol.Cancer Res **10** (2012b): 914-924

Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. **690** (1993): 276-291

Lopez, R. et al., Int.J Gynecol.Cancer **16** (2006): 1289-1296

Lopez-Romero, R. et al., Rev Med Inst.Mex.Seguro.Soc. **53 Suppl 2** (2015): S188-S193

Lorincz, A. T., Acta Cytol. **60** (2016): 501-512

Lose, F. et al., Biol Chem **393** (2012): 403-412

Low, G. M. et al., Oral Oncol **61** (2016): 27-30

Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **78** (1981): 2791-2795

Lunardi, A. et al., Cancer Discov **5** (2015): 550-563

Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification **3rd** (2004)

Luo, H. et al., Int.J Clin Exp.Med **7** (2014): 1244-1254

Luo, P. et al., Oncol Rep. (2017)

Luostari, K. et al., PLoS.One. **9** (2014): e102519

Lv, G. Q. et al., Biochem.Cell Biol **92** (2014): 379-389

Lv, L. et al., Cancer Lett. **357** (2015a): 105-113

Lv, X. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015b): 133

Ma, K. et al., Clin Epigenetics. **8** (2016a): 43

Ma, Y. et al., Biosens.Bioelectron. **85** (2016b): 641-648

Ma, Z. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 5071-5079

MacLean, J. A. et al., PLoS.One. **11** (2016): e0156109

Mahajan, A., Hum.Pathol. **51** (2016): 64-74

Maine, E. A. et al., Oncotarget. **7** (2016): 14708-14726

Maines-Bandiera, S. et al., Int.J Gynecol.Cancer **20** (2010): 16-22

Mamane, Y. et al., J Interferon Cytokine Res **22** (2002): 135-143

Mantia-Smaldone, G. M. et al., Hum.Vaccin.Immunother. **8** (2012): 1179-1191

Manzella, L. et al., Curr.Cancer Drug Targets. **16** (2016): 594-605

Mao, L. et al., Cancer Res **71** (2011): 4314-4324

Marcinkiewicz, K. M. et al., Exp.Cell Res **320** (2014a): 128-143

Marcinkiewicz, K. M. et al., J Cell Physiol **229** (2014b): 1405-1416

Marlow, L. A. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4253-4263

Maruta, S. et al., APMIS **117** (2009): 791-796

Marzese, D. M. et al., Hum.Mol.Genet. **23** (2014): 226-238

Masamoto, I. et al., Leuk.Lymphoma **57** (2016): 685-691

Mason, J. M. et al., Nucleic Acids Res. **43** (2015): 3180-3196

Mawrin, C. et al., J Neurooncol. **99** (2010): 379-391

McCormack, E. et al., Cancer Immunol.Immunother. **62** (2013): 773-785

Medina-Aguilar, R. et al., Data Brief. **11** (2017): 169-182

Mehta, A. et al., Breast **23** (2014): 2-9

Melin, B., Curr.Opin.Oncol **23** (2011): 643-647

Menezes, J. et al., Leukemia **28** (2014): 823-829

Mercer, K. E. et al., Adv.Exp.Med Biol **815** (2015): 185-195

Mercer, K. E. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **7** (2014): 675-685

Mesquita, D. et al., Oncotarget. **6** (2015): 5217-5236

Meziere, C. et al., J Immunol **159** (1997): 3230-3237

Michaelidou, K. et al., Breast Cancer Res Treat. **152** (2015): 323-336

Millan, J. L. et al., Crit Rev Clin Lab Sci. **32** (1995): 1-39

Mitsuhashi, K. et al., Int.J Hematol. **100** (2014): 88-95

Miyazaki, M. et al., Immunity. **28** (2008): 231-245

Miyoshi, Y. et al., Med.Mol.Morphol. **43** (2010): 193-196

Mizuno, K. et al., Int.J Oncol **48** (2016): 450-460

Moon, H. J. et al., Bioorg.Chem **57** (2014): 231-241

Moore, K. N. et al., J Clin Oncol (2016): JCO2016699538

Morgan, R. A. et al., Science **314** (2006): 126-129

Moroy, T. et al., Semin.Immunol. **23** (2011): 379-387

Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. **12** (2006): 3435-3443

Moskvina, L. V. et al., Arkh.Patol. **72** (2010): 58-61

Moussa, O. et al., J Cell Biochem. **108** (2009): 1389-1398

Mumberg, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96** (1999): 8633-8638

Nabeshima, K. et al., Diagn.Cytopathol. **44** (2016): 774-780

Nalla, A. K. et al., Mol.Carcinog **55** (2016): 1761-1771

Nawaz, I. et al., Oncotarget. **6** (2015): 31493-31507

Nishida, C. R. et al., Mol.Pharmacol. **78** (2010): 497-502

Niskakoski, A. et al., Epigenetics. **9** (2014): 1577-1587

Noah, T. K. et al., Gastroenterology **144** (2013): 1012-1023

Notaridou, M. et al., Int.J Cancer **128** (2011): 2063-2074

Notaro, S. et al., BMC.Cancer **16** (2016): 589

Noubissi, F. K. et al., J Invest Dermatol. **134** (2014): 1718-1724

Obiezu, C. V. et al., Cancer Lett. **224** (2005): 1-22

Oh, S. et al., Biochim.Biophys.Acta **1826** (2012): 1-12

Ohno, S. et al., Anticancer Res **28** (2008): 2493-2497

Okada, K. et al., Cancer Sci. **95** (2004): 949-954

Okamoto, O. K. et al., Biochim.Biophys.Acta **1769** (2007): 437-442

Oliveira-Costa, J. P. et al., Oncotarget. **6** (2015): 20902-20920

Orsini, G. et al., Pathol.Oncol Res **20** (2014): 267-276

Orwat, D. E. et al., Arch.Pathol.Lab Med **136** (2012): 333-338

Ostergaard, Pedersen L. et al., Eur.J Immunol. **31** (2001): 2986-2996

Ottaviani, S. et al., Cancer Immunol.Immunother. **55** (2006): 867-872

Otte, M. et al., Cancer Res **61** (2001): 6682-6687

Oue, N. et al., Cancer Sci. **106** (2015): 951-958

Pacholczyk, M. et al., Med Pr **67** (2016): 255-266

Pagnotta, S. M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72638

Pai, V. P. et al., Breast Cancer Res **11** (2009): R81

Pal, M. et al., J Biol Chem **288** (2013): 12222-12231

Palacios, J. et al., Pathobiology **75** (2008): 85-94

Paliouras, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **102** (2007): 7-18

Paliouras, M. et al., Mol.Oncol **1** (2008a): 413-424

Paliouras, M. et al., Tumour.Biol **29** (2008b): 63-75

Palma, M. et al., BMC.Clin Pathol. **12** (2012): 2

Papachristopoulou, G. et al., Tumour.Biol **34** (2013): 369-378

Papadakis, A. I. et al., Cell Res **25** (2015): 445-458

Papadopoulou-Boutis, A. et al., Cancer Detect.Prev. **8** (1985): 141-150

Paredes, J. et al., Breast Cancer Res **9** (2007): 214

Paredes, J. et al., Biochim.Biophys.Acta **1826** (2012): 297-311

Parris, T. Z. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 324

Parris, T. Z. et al., Clin Cancer Res **16** (2010): 3860-3874

Pathiraja, T. N. et al., Sci.Transl.Med **6** (2014): 229ra41

Patrick, A. N. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 447-453

Pattani, K. M. et al., PLoS.One. **7** (2012): e45534

Peeters, M. C. et al., Cell Signal. **27** (2015): 2579-2588

Pelkonen, M. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 431

Peng, H. X. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 326981

Pereira, B. et al., Nucleic Acids Res **41** (2013): 3986-3999

Perez, C. A. et al., Expert.Rev Anticancer Ther. **11** (2011): 1599-1605

Petersen, G. M., Semin.Oncol **43** (2016): 548-553

Petrau, C. et al., J Cancer **5** (2014): 761-764

Pich, C. et al., Br.J Cancer **114** (2016a): 63-70

Pich, C. et al., PLoS.One. **11** (2016b): e0148095

Pickard, M. R. et al., Breast Cancer Res **11** (2009): R60

Pineda, C. T. et al., Cell **160** (2015): 715-728

Piura, B. et al., Harefuah **144** (2005): 261-5, 303, 302

Planaguma, J. et al., Hum.Pathol. **42** (2011): 57-67

Planque, C. et al., Biol Chem **389** (2008a): 781-786

Planque, C. et al., Clin Chem **56** (2010): 987-997

Planque, C. et al., Clin Cancer Res **14** (2008b): 1355-1362

Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787

Pollack, S. M. et al., PLoS.One. **7** (2012): e32165

Pollard, C. et al., Expert.Rev Mol.Med **12** (2010): e10

Ponte, J. F. et al., Neoplasia. **18** (2016): 775-784

Ponzoni, M. et al., Ann.Oncol **25** (2014): 316-322

Popov, N. et al., Epigenetics. **5** (2010): 685-690

Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955

Power, P. F. et al., J Orthop.Res **31** (2013): 493-501

Prasad, M. L. et al., Head Neck **26** (2004): 1053-1057

Pu, X. et al., Clin Pharmacol.Ther. **96** (2014): 609-615

Pyle-Chenault, R. A. et al., Tumour.Biol **26** (2005): 245-257

Qin, Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **127** (2014): 1666-1671

Rabien, A. et al., Tumour.Biol **29** (2008): 1-8

Raeisossadati, R. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 5299-5305

Rahmatpanah, F. B. et al., Leukemia **20** (2006): 1855-1862

Rajapakse, S. et al., Zoolog.Sci. **24** (2007): 774-780

Rammensee, H. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219

Ramos-Solano, M. et al., Exp.Cell Res **335** (2015): 39-50

Rapoport, A. P. et al., Nat Med **21** (2015): 914-921

Rasmussen, S. L. et al., Colorectal Dis. **18** (2016): 549-561

Rastelli, F. et al., Tumori **96** (2010): 875-888

Rauscher, G. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 816

Ravenni, N. et al., MAbs. **6** (2014): 86-94

Reck, M., Ann.Oncol **23 Suppl 8** (2012): viii28-viii34

RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/

Resende, C. et al., Helicobacter. **16 Suppl 1** (2011): 38-44

Reyes, C. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **21** (2013): 283-286

Reyniers, L. et al., J Neurochem. **131** (2014): 239-250

Ribeiro, A. S. et al., Front Oncol **4** (2014): 371

Ricketts, C. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e85621

Riedel, S. S. et al., J Clin Invest **126** (2016): 1438-1450

Ries, J. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 817-824

Rinaldi, A. et al., Pathobiology **77** (2010): 129-135

Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74

Risch, H. A. et al., J Natl.Cancer Inst. **98** (2006): 1694-1706

Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921

Rodenko, B. et al., Nat Protoc. **1** (2006): 1120-1132

Rodriguez-Rodero, S. et al., J Clin Endocrinol.Metab **98** (2013): 2811-2821

Roy, A. et al., J Cell Physiol **230** (2015): 504-509

Royce, L. S. et al., Invasion Metastasis **12** (1992): 149-155

Ruf, M. et al., Clin Cancer Res **21** (2015a): 889-898

Ruf, M. et al., Oncoimmunology **4** (2015b): e1049805

Rui, X. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 5435-5442

S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, **032-035OL**, (2013)

Sadik, H. et al., Cancer Res **76** (2016): 4443-4456

Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491

Salazar, M. D. et al., Breast Cancer Res **13** (2011): R18

Samaan, S. et al., Biol Chem **395** (2014): 991-1001

Sanchez, W. Y. et al., Endocrinology **153** (2012): 3179-3189

Savone, D. et al., Tumori **102** (2016): 450-458

Sawasaki, T. et al., Tumour.Biol **25** (2004): 141-148

Schaefer, J. S. et al., J Biol Chem **285** (2010): 11258-11269

Schmitt, T. M. et al., Hum.Gene Ther. **20** (2009): 1240-1248

Scholten, K. B. et al., Clin Immunol. **119** (2006): 135-145

Schulte, I. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 719

Scrideli, C. A. et al., J Neurooncol. **88** (2008): 281-291

Sedgwick, A. E. et al., Cancers (Basel) **8** (2016)

Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576

Seifi-Alan, M. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2014): 6625-6629

Seki, H. et al., Ann.Surg.Oncol **19** (2012): 1831-1840

Seliger, B., Methods Mol.Biol **1102** (2014): 367-380

Sha, L. et al., Clin Exp.Med **15** (2015): 55-64

Sha, S. et al., Dig.Liver Dis. **45** (2013): 422-429

Shabestarian, H. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 8461-8465

Shaffer, A. L. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2954-2961

Shang, B. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1285

Shantha Kumara, H. M. et al., Cancer Immun. **12** (2012): 16

Sharpe, D. J. et al., Oncotarget. **5** (2014): 8803-8815

Sher, Y. P. et al., Cancer Res **66** (2006): 11763-11770

Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)

Shi, H. et al., World J Surg.Oncol **12** (2014): 188

Shi, X. et al., Cancer Lett. **339** (2013): 159-166

Shima, H. et al., Int.J Hematol. **99** (2014): 21-31

Shrestha, B. et al., FEBS J **279** (2012): 3715-3726

Si, Y. Q. et al., Transplant.Proc. **44** (2012): 1407-1411

Simeone, A. et al., Mech.Dev. **33** (1991): 215-227

Simonova, O. A. et al., Mol.Biol (Mosk) **49** (2015): 667-677

Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195

Skandalis, S. S. et al., Matrix Biol **35** (2014): 182-193

Skotheim, R. I. et al., Cancer Res **65** (2005): 5588-5598

Slim, R. et al., Mol.Hum.Reprod. **18** (2012): 52-56

Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094

Smith, J. B. et al., Gynecol.Oncol **134** (2014): 181-189

Snijders, A. M. et al., Mol.Oncol **11** (2017): 167-179

Sohal, D. P. et al., Crit Rev Oncol Hematol. **107** (2016): 111-118

Song, D. G. et al., J Hematol.Oncol **9** (2016): 56

Sontakke, P. et al., PLoS.One. **11** (2016): e0153226

Spadaro, A. et al., World J Gastroenterol. **12** (2006): 4716-4720

Sriraksa, R. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **6** (2013): 1348-1355

Stamer, U. M. et al., Br.J Anaesth. **106** (2011): 566-572

Steffan, J. J. et al., Cancer Lett. **310** (2011): 109-117

Stornaiuolo, A. et al., Cell Differ.Dev. **31** (1990): 119-127

Su, S. et al., J Biol Chem **287** (2012): 34809-34824

Suciu-Foca, N. et al., J Immunol. **178** (2007): 7432-7441

Sun, H. et al., J BUON. **20** (2015): 296-308

Sun, S. et al., Dig.Dis.Sci. **61** (2016): 2535-2544

Suzuki, N. et al., J Orthop.Res **32** (2014): 915-922

Sykes, D. B. et al., Cell **167** (2016): 171-186

Szajnik, M. et al., Gynecol.Obstet.(Sunnyvale.) **Suppl 4** (2013): 3

Szalay, F. et al., World J Gastroenterol. **10** (2004): 42-45

Szarvas, T. et al., Int J Cancer **135** (2014): 1596-1604

Szczepanski, M. J. et al., Oral Oncol **49** (2013): 144-151

Szczepanski, M. J. et al., Biomark.Med. **7** (2013): 575-578

Ta, L. et al., Mol.Med Rep. **14** (2016): 1371-1378

Tabuse, M. et al., Mol.Cancer **10** (2011): 60

Talieri, M. et al., Br.J Cancer **100** (2009): 1659-1665

Tan, A. C. et al., Cancer Biol Ther. **7** (2008): 135-144

Tan, P. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **419** (2012): 801-808

Tanaka, F. et al., Int.J Oncol **10** (1997): 1113-1117

Tatarian, T. et al., Surg.Clin North Am. **96** (2016): 1207-1221

Tchabo, N. E. et al., Cancer Immun. **9** (2009): 6

Teufel, R. et al., Cell Mol Life Sci. **62** (2005): 1755-1762

Thomsen, H. et al., BMC.Cancer **16** (2016): 227

Thorne, A. et al., Cytotherapy. **17** (2015): 633-646

Tian, X. et al., J Transl.Med. **13** (2015): 337

Titz, B. et al., Oncogene **29** (2010): 5895-5910

Tjalma, W. A., Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol **210** (2017): 275-280

Tomioka, N. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **201** (2010): 6-14

Torres, S. et al., Clin Cancer Res **21** (2015): 4892-4902

Tran, E. et al., Science **344** (2014): 641-645

Trojandt, S. et al., Hum.Immunol. **77** (2016): 1223-1231

Tsukihara, H. et al., PLoS.One. **11** (2016): e0163961

Tung, P. Y. et al., Stem Cells **31** (2013): 2330-2342

Uehiro, N. et al., Breast Cancer Res **18** (2016): 129

Ulker, V. et al., Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol **170** (2013): 188-192

Underwood, L. J. et al., Biochim.Biophys.Acta **1502** (2000): 337-350

Ushiku, T. et al., Histopathology **61** (2012): 1043-1056

van den Hurk, K. et al., Biochim.Biophys.Acta **1826** (2012): 89-102

van der Bruggen, P. et al., Immunol.Rev **188** (2002): 51-64

van, Duin M. et al., Haematologica **96** (2011): 1662-1669

Vanderstraeten, A. et al., Cancer Immunol.Immunother. **63** (2014): 545-557

Vardhini, N. V. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 10855-10860

Vater, I. et al., Leukemia **29** (2015): 677-685

Vieira, A. F. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 178

Vincent, A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2575-2587

Vlad, G. et al., Exp.Mol.Pathol. **93** (2012): 294-301

Vukovic, M. et al., J Exp.Med **212** (2015): 2223-2234

Walker, F. et al., Biol Chem **395** (2014): 1075-1086

Wallrapp, C. et al., Cancer Res **60** (2000): 2602-2606

Walter, S. et al., J Immunol **171** (2003): 4974-4978

Walter, S. et al., Nat Med. **18** (2012): 1254-1261

Wang, H. et al., Int.J Cancer **124** (2009): 1349-1357

Wang, J. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **24** (2015a): 1332-1340

Wang, L. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013): 190

Wang, Q. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015b): 1971-1977

Wang, Q. J. et al., Clin Cancer Res (2016a)

Wang, X. et al., Med Oncol **28** (2011): 1225-1254

Wang, X. et al., Hum.Immunol. **75** (2014): 1203-1209

Wang, X. Z. et al., Oncogene **18** (1999): 5718-5721

Wang, Y. et al., BMC.Genomics **17 Suppl 7** (2016b): 515

Wang, Y. Y. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015c): 259

Wanli, H. et al., Yi.Chuan **37** (2015): 1095-1104

Watabe, T., J Biochem. **152** (2012): 1-3

Wegiel, B. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008): 1022-1036

Wen, Y. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **17** (2014): 30-33

Western, P. S. et al., PLoS.One. **6** (2011): e20736

Wielscher, M. et al., EBioMedicine **2** (2015): 929-936

Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423

Wilson, E. M., Ther.Adv.Urol. **2** (2010): 105-117

Wilson, E. M., Methods Mol.Biol **776** (2011): 113-129

Wolff, L. et al., Blood Cells Mol.Dis. **50** (2013): 227-231

Wong, C. C. et al., Hepatology **60** (2014a): 1645-1658

Wong, N. A. et al., J Clin Pathol. **67** (2014b): 105-111

Woo, M. M. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 7958-7964

Wu, G. Q. et al., Plasmid **64** (2010): 41-50

Wu, L. et al., Int.J Mol.Med. **36** (2015): 1200-1204

Wu, P. et al., Nano.Lett. **13** (2013): 4632-4641

Wu, S. Y. et al., Nat Commun. **7** (2016): 11169

Wu, Z. Y. et al., Scand.J Immunol. **74** (2011): 561-567

Xiao, Z. D. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 4039-4044

Xu, C. et al., Biomarkers **20** (2015a): 271-274

Xu, C. Q. et al., Alcohol Clin Exp.Res **39** (2015b): 969-979

Xu, D. et al., Mol.Biosyst. **12** (2016): 3067-3087

Xu, J. et al., Dig.Liver Dis. **46** (2014a): 750-757

Xu, L. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **14** (2011): 727-732

Xu, Y. et al., Oncol Lett. **7** (2014b): 1474-1478

Xuan, F. et al., Neuro.Oncol **18** (2016): 819-829

Xylinas, E. et al., Biomolecules. **6** (2016)

Yakimchuk, K. et al., Mol.Cell Endocrinol. **375** (2013): 121-129

Yamada, R. et al., Tissue Antigens **81** (2013): 428-434

Yamagata, M. et al., J Neurosci. **32** (2012): 14402-14414

Yamamoto, H. et al., Carcinogenesis **25** (2004): 325-332

Yang, B. et al., Asian Pac.J Trop.Med **9** (2016a): 1105-1110

Yang, F. et al., Onco.Targets.Ther. **9** (2016b): 7039-7045

Yang, H. et al., Oncol Rep. **34** (2015a): 1681-1691

Yang, L. et al., Oncol Lett. **12** (2016c): 4068-4074

Yang, P. et al., Curr.Pharm.Des **21** (2015b): 1292-1300

Yang, W. et al., Cancer **91** (2001): 1277-1283

Yang, X. S. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **13** (2012): 1657-1662

Yao, J. et al., Cancer Immunol.Res. **2** (2014): 371-379

Yi, J. M. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 363-372

Yi, Y. J. et al., Int.J Mol.Med **37** (2016): 1405-1411

Yilmaz-Ozcan, S. et al., PLoS.One. **9** (2014): e107905

Yin, B. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 2934-2941

Yin, X. Y. et al., Oncogene **20** (2001): 2908-2917

Yin, X. Y. et al., Oncogene **18** (1999): 6621-6634

Yoon, H. et al., Tohoku J Exp.Med **224** (2011): 41-46

Yu, H. et al., Blood **124** (2014): 1737-1747

Yu, Y. et al., J Pharmacol.Sci. **112** (2010): 83-88

Yuan, R. et al., Cancer Res **74** (2014): 5287-5300

Yuan, R. H. et al., Ann Surg.Oncol **16** (2009): 1711-1719

Yue, W. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 13390

Zamuner, F. T. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 828-834

Zanaruddin, S. N. et al., Hum.Pathol. **44** (2013): 417-426

Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577

Zha, Y. et al., PLoS.One. **7** (2012): e40728

Zhai, Y. et al., Cancer Res **67** (2007): 10163-10172

Zhan, J. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 883-893

Zhan, J. et al., Cancer Lett. **361** (2015): 75-85

Zhang, C. et al., J Surg.Res **197** (2015a): 301-306

Zhang, D. et al., Oncol Rep. **35** (2016a): 81-88

Zhang, G. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **36** (2004): 1613-1623

Zhang, H. et al., J Exp.Clin Cancer Res **26** (2007): 361-366

Zhang, H. Y. et al., Oncol Rep. **34** (2015b): 1193-1202

Zhang, J. et al., Oncotarget. **6** (2015c): 42040-42052

Zhang, J. et al., Sci.Rep. **7** (2017): 42819

Zhang, K. et al., Tumour.Biol **35** (2014a): 7669-7673

Zhang, L. et al., Med Oncol **31** (2014b): 52

Zhang, L. et al., Cancer Res **65** (2005): 925-932

Zhang, M. et al., Onco.Targets.Ther. **9** (2016b): 2717-2723

Zhang, R. et al., Mol.Med Rep. **5** (2012a): 256-259

Zhang, W. et al., Epigenetics. **10** (2015d): 736-748

Zhang, W. et al., Acta Haematol. **130** (2013): 297-304

Zhang, X. et al., Int.J Oncol (2016c)

Zhang, X. et al., Med.Oncol **32** (2015e): 148

Zhang, Y. et al., Mol.Med.Rep. **5** (2012b): 910-916

Zhang, Z. et al., Tumour.Biol (2015f)

Zhao, H. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **10** (2002): 100-102

Zhao, L. et al., Oncogene (2017)

Zhao, R. et al., EBioMedicine **8** (2016): 30-39

Zheng, J. et al., J Surg.Oncol **107** (2013): 746-751

Zhou, B. et al., Biochim.Biophys.Acta **1784** (2008): 747-752

Zhou, Y. et al., Mol.Cell Endocrinol. **386** (2014): 16-33

Zhu, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013): 3011-3015

Zhu, N. et al., J Clin Invest **126** (2016): 997-1011

Zhussupova, A. et al., PLoS.One. **9** (2014): e105285

Zou, C. et al., Cancer **118** (2012): 1845-1855

Zufferey, R. et al., J Virol. **73** (1999): 2886-2892

Neumann, F. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 589-599

Rammensee, H. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219

Sun, Y. et al., Int.J.Cancer **87** (2000): 399-404

P-19025
Solicitud divisional de NC2019/0008008

REIVINDICACIONES

1. Un péptido sintético o recombinante derivados de MMP11, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II, y porque se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 35, 90, 91, 120, 183 y 459; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD4 y/o CD8, y/o porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.

3. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido esta fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.

4. Un ácido nucleico recombinante, caracterizado porque codifica para un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un vector de expresión recombinante que expresa dicho ácido nucleico.

5. Una línea de células hospedadoras recombinantes caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4.

6. Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque comprende cultivar la línea de células hospedadoras de acuerdo con la reivindicación 5 que presentan el péptido de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 3, o que expresan el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4, y aislar el péptido de las células de dicha la línea de células o su medio de cultivo.

7. El método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) poner en contacto *in vitro* dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno tal como se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, activando de este modo dicho linfocitos T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocitos T activado.

8. Una línea celular humana de linfocitos T activados producida con el método de acuerdo con la reivindicación 7, que reconoce selectivamente una célula que presente un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 4, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 5, y la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 8; y un vehículo

farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

10. Un kit caracterizado porque comprende:

(a) un recipiente que comprende una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 5, o la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 8, en solución o en forma liofilizada; y

(b) un segundo recipiente que contiene una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Immatics Biotechnologies GmbH

<120> Nuevos péptidos y nuevas combinaciones de péptidos para el uso en la inmunoterapia contra el cáncer de ovario y otros tipos de cáncer

<130> I33008WO

<150> DE 102017101671.6
<151> 2017-01-27

<150> US 62/451,255
<151> 2017-01-27

<160> 776

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ile Pro Thr Phe Thr Ala Leu Leu
1 5

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

<400> 2

Thr Leu Leu Lys Ala Leu Leu Glu Ile
1 5

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

<400> 3

Ala Leu Ile Tyr Asn Leu Val Gly Ile
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Ala Leu Phe Lys Ala Trp Ala Leu
1 5

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

<400> 5

Arg Leu Leu Asp Phe Ile Asn Val Leu
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Ser Leu Gly Lys His Thr Val Ala Leu
1 5

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

<400> 7

Ala Leu Gln Ala Phe Glu Phe Arg Val
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Tyr Leu Val Thr Lys Val Val Ala Val
1 5

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

<400> 9

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

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

<400> 10

Arg Tyr Ser Asp Ser Val Gly Arg Val Ser Phe
1 5 10

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

<400> 11

Ser Tyr Ser Asp Leu His Tyr Gly Phe
1 5

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

<400> 12

Lys Tyr Glu Lys Ile Phe Glu Met Leu
1 5

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

<400> 13

Val Tyr Thr Phe Leu Ser Ser Thr Leu
1 5

<210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu
1 5

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

<400> 15

Val Tyr His Asp Asp Lys Gln Pro Thr Phe
1 5 10

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

<400> 16

Ile Tyr Ser Pro Gln Phe Ser Arg Leu
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Arg Phe Thr Thr Met Leu Ser Thr Phe
1 5

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

<400> 18

Lys Tyr Pro Val His Ile Tyr Arg Leu
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Lys Tyr Val Lys Val Phe His Gln Phe
1 5

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

<400> 20

Arg Met Ala Ser Pro Val Asn Val Lys
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Ala Val Arg Lys Pro Ile Val Leu Lys
1 5

<210> 22

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

<400> 22

Ser Leu Lys Glu Arg Asn Pro Leu Lys
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Met Met Lys Gly Gly Ile Arg Lys
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Met Tyr Tyr Pro Leu Gln Leu Lys
1 5

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

<400> 25

Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys
1 5

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

<400> 26

Arg Ile Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Lys
1 5

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Val Leu Tyr Gly Pro Ala Gly Leu Gly Lys
1 5 10

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

<400> 28

Lys Thr Tyr Glu Thr Asn Leu Glu Ile Lys Lys
1 5 10

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

<400> 29

Gln Gln Phe Leu Thr Ala Leu Phe Tyr
1 5

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

<400> 30

Ala Leu Glu Val Ala His Arg Leu Lys
1 5

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

<400> 31

Leu Leu Asp Glu Gly Ala Met Leu Leu Tyr
1 5 10

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

<400> 32

Ser Pro Asn Lys Gly Thr Leu Ser Val
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Ser Pro Thr Phe His Leu Thr Leu
1 5

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

<400> 34

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

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

<400> 35

Phe Pro Asp Asn Gln Arg Pro Ala Leu
1 5

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

<400> 36

Ala Pro Ala Ala Trp Leu Arg Ser Ala
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Arg Pro Leu Phe Gln Lys Ser Ser Met
1 5

<210> 38
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

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

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

<213> Homo sapiens

<400> 39

Arg Pro Ala Pro Phe Glu Val Val Phe
1 5

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

<400> 40

Lys Pro Gly Thr Ser Tyr Arg Val Thr Leu
1 5 10

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Arg Val Arg Ser Arg Ile Ser Asn Leu
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Thr Leu Lys Val Thr Ser Ala Leu
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Ala Leu Lys Ala Arg Thr Val Thr Phe
1 5

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Leu Asn Lys Gln Lys Val Thr Phe
1 5

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

<400> 45

Val Gly Arg Glu Lys Lys Leu Ala Leu
1 5

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

<400> 46

Asp Met Lys Lys Ala Lys Glu Gln Leu
1 5

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

<400> 47

Met Pro Asn Leu Arg Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Asp Val Lys Lys Lys Ile Lys Glu Val
1 5

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

<400> 49

Leu Pro Arg Leu Lys Ala Phe Met Ile
1 5

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Asp Met Lys Tyr Lys Asn Arg Val

1 5

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

<400> 51

Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu
1 5

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

<400> 52

Ala Glu Phe Leu Leu Arg Ile Phe Leu
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Glu His Pro Gly Lys Leu Leu Phe
1 5

<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Tyr
1 5 10

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

<400> 55

His Glu Thr Glu Thr Arg Thr Thr Trp
1 5

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

<400> 56

Ser Glu Pro Asp Thr Thr Ala Ser Trp
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Gln Glu Ser Asp Leu Arg Leu Phe Leu
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Gly Glu Met Glu Gln Lys Gln Leu
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Glu Asn Val Thr Met Lys Val Val
1 5

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

<400> 60

Gly Leu Leu Ser Leu Thr Ser Thr Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
1 5

<210> 62
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Lys Val Leu Gly Val Asn Val Met Leu
1 5

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

<400> 63

Met Met Glu Glu Met Ile Phe Asn Leu
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Phe Leu Asp Pro Asp Arg His Phe Leu
1 5

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

<400> 65

Thr Met Phe Leu Arg Glu Thr Ser Leu
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Gly Leu Leu Gln Glu Leu Ser Ser Ile
1 5

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

<400> 67

Ser Leu Leu Leu Pro Ser Ile Phe Leu
1 5

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

<400> 68

Lys Leu Phe Asp Thr Gln Gln Phe Leu
1 5

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

<400> 69

Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val
1 5

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

<400> 70

Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Ser Leu
1 5

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

<400> 71

Tyr Leu Glu Asp Thr Asp Arg Asn Leu
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Tyr Leu Thr Asp Leu Gln Val Ser Leu
1 5

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

<400> 73

Phe Leu Ile Glu Glu Leu Leu Phe Ala
1 5

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

<400> 74

Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu
1 5

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

<400> 75

Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val
1 5

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

<400> 76

Lys Tyr Val Ala Glu Leu Ser Leu Leu
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Arg Tyr Gly Pro Val Phe Thr Val
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Phe Ala Pro Arg Ser Ala Val Phe
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Ser Tyr Asn Glu His Trp Asn Tyr Leu
1 5

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

<400> 80

Thr Ala Tyr Met Val Ser Val Ala Ala Phe
1 5 10

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

<400> 81

Val Tyr Asn His Thr Thr Arg Pro Leu
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Ser Tyr Phe Arg Gly Phe Thr Leu Ile
1 5

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

<400> 83

Gly Thr Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
1 5

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Lys Leu Gln Pro Ala Gln Thr Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 85

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

<400> 85

Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
1 5 10

<210> 86
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Val Val Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
1 5 10

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Ala Val Ala Pro Pro Thr Pro Ala Ser Lys
1 5 10

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

<400> 88

Val Val His Ala Val Phe Ala Leu Lys
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Arg Val Ala Glu Leu Leu Leu Leu His
1 5

<210> 90
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr Val Tyr Lys
1 5 10

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

<400> 91

Arg Ser Leu Arg Tyr Tyr Tyr Glu Lys
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Ser Val Phe Pro Ile Glu Asn Ile Tyr
1 5

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

<400> 93

Lys Ile Leu Glu Glu His Thr Asn Lys
1 5

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

<400> 94

Ala Thr Phe Glu Arg Val Leu Leu Arg
1 5

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

<400> 95

Gln Ser Met Tyr Tyr Pro Leu Gln Leu Lys
1 5 10

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Thr Ala Phe Gly Gly Phe Leu Lys Tyr
1 5

<210> 97
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Thr Met Leu Asp Val Glu Gly Leu Phe Tyr
1 5 10

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

<400> 98

Leu Leu Gln Pro Pro Pro Leu Leu Ala Arg
1 5 10

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

<400> 99

Lys Val Val Asp Arg Trp Asn Glu Lys
1 5

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

<400> 100

Arg Leu Phe Thr Ser Pro Ile Met Thr Lys
1 5 10

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile Lys Thr Lys
1 5 10

<210> 102
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val Lys
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Thr Ser Arg Ser Val Asp Glu Ala Tyr
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Val Leu Ala Asp Ser Val Thr Thr Lys
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Arg Leu Phe Ser Trp Leu Val Asn Arg
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Ala Ala Phe Val Pro Leu Leu Leu Lys
1 5

<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Arg Leu Gln Glu Trp Lys Ala Leu Lys
1 5

<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

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

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Lys Thr Phe Thr Ile Lys Arg Phe Leu Ala Lys
1 5 10

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

<400> 110

Ser Ala Ala Pro Pro Ser Tyr Phe Arg
1 5

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Thr Leu Pro Gln Phe Arg Glu Leu Gly Tyr
1 5 10

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

<400> 112

Thr Val Thr Gly Ala Glu Gln Ile Gln Tyr
1 5 10

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Gln Leu Asp Ser Asn Arg Leu Thr Tyr

1 5

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

<400> 114

Val Met Glu Gln Ser Ala Gly Ile Met Tyr
1 5 10

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Phe Val Asp Asn Gln Tyr Trp Arg Tyr
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Val Leu Leu Asp Glu Gly Ala Met Leu Leu Tyr
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ala Pro Arg Leu Leu Leu Leu Ala Val Leu
1 5 10

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

<400> 118

Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu
1 5

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

<400> 119

Ala Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu
1 5 10

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Arg Pro Ala Met Asn Tyr Asp Lys Leu
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Val Pro Asn Gln Ser Ser Glu Ser Leu
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Tyr Pro Gly Phe Pro Gln Ser Gln Tyr
1 5

<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Lys Pro Ser Glu Ser Ile Tyr Ser Ala Leu
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Leu Pro Ser Asp Ser His Phe Lys Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 125
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Val Pro Val Tyr Ile Leu Leu Asp Glu Met
1 5 10

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Lys Pro Gly Pro Glu Asp Lys Leu
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Ala Pro Arg Ala Gly Ser Gln Val Val
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Tyr Pro Arg Thr Ile Thr Pro Gly Met
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Pro Arg Pro Ala Ser Ser Leu
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Phe Pro Arg Leu Val Gly Pro Asp Phe
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Ala Pro Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu
1 5

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Ile
1 5

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

<400> 133

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

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

<400> 134

Arg Pro Ile Val Pro Gly Pro Leu Leu
1 5

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

<400> 135

Arg Val Arg Ser Thr Ile Ser Ser Leu
1 5

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

<400> 136

Ser Pro Phe Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

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

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Ser Pro Met Ala Thr Thr Ser Thr Leu
1 5

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

<400> 139

Ser Pro Gln Ser Met Ser Asn Thr Leu
1 5

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

<400> 140

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

<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

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

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

<400> 142

Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr Ser Ile
1 5

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

<400> 143

Ser Pro Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Ser Pro Ser Ser Pro Met Ser Thr Phe
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Ile Pro Arg Pro Glu Val Gln Ala Leu
1 5

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln Pro Thr Val Val
1 5 10

<210> 148

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

<400> 148

Lys Pro Tyr Gly Gly Ser Gly Pro Leu
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Gly Pro Arg Glu Ala Leu Ser Arg Leu
1 5

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu
1 5

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

<400> 151

His Leu Leu Leu Lys Val Leu Ala Phe
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Met Gly Ser Ala Arg Val Ala Glu Leu
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val
1 5

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

<400> 154

Met Leu Arg Lys Ile Ala Val Ala Ala
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Asn Lys Lys Met Met Lys Arg Leu Met
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

His Val Lys Glu Lys Phe Leu Leu
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Glu Ala Met Lys Arg Leu Ser Tyr Ile
1 5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Leu Pro Lys Leu Ala Gly Leu Leu
1 5

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

<400> 159

Val Leu Lys His Lys Leu Asp Glu Leu
1 5

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu
1 5

<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Gln Ala Lys Thr His Ser Thr Leu
1 5

<210> 163
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val Phe
1 5

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

<400> 164

Ser Ile Lys Thr Lys Ser Ala Glu Met
1 5

<210> 165
<211> 8
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Ser Pro Arg Phe Lys Thr Gly Leu
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Thr Pro Lys Leu Arg Glu Thr Ser Ile
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu
1 5

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

<400> 168

Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr
1 5

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

<400> 169

Thr Ser Met Pro Arg Ser Ser Ala Met
1 5

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

<400> 170

Tyr Leu Leu Glu Lys Ser Arg Val Ile
1 5

<210> 171
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Phe Ala Phe Arg Lys Glu Ala Leu
1 5

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

<400> 172

Lys Leu Lys Glu Arg Asn Arg Glu Leu
1 5

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

<400> 173

Ala Glu Ala Gln Val Gly Asp Glu Arg Asp Tyr
1 5 10

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala Glu Ala Thr Ala Arg Leu Asn Val Phe
1 5 10

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

<400> 175

Ala Glu Ile Glu Pro Lys Ala Asp Gly
1 5

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Ala Glu Ile Glu Pro Lys Ala Asp Gly Ser Trp

1 5 10

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

<400> 177

Thr Glu Val Gly Thr Met Asn Leu Phe
1 5

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Asn Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp
1 5 10

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Arg Glu Ala Gly Asp Glu Phe Glu Leu
1 5

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

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

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Gly Glu Gly Pro Lys Thr Ser Trp
1 5

<210> 182
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 182

Lys Glu Ala Thr Glu Ala Gln Ser Leu
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Tyr Glu Lys Gly Ile Met Gln Lys Val
1 5

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Ala Glu Leu Glu Ala Leu Thr Asp Leu Trp
1 5 10

<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Ala Glu Arg Gln Pro Gly Ala Ala Ser Leu
1 5 10

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Arg Glu Gly Pro Glu Glu Pro Gly Leu
1 5

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Gly Glu Ala Gln Thr Arg Ile Ala Trp
1 5

<210> 188
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Ala Glu Phe Ala Lys Lys Gln Pro Trp Trp
1 5 10

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Lys Glu Phe Leu Phe Asn Met Tyr
1 5

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

<400> 190

Tyr Glu Val Ala Arg Ile Leu Asn Leu
1 5

<210> 191
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

Glu Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg Leu
1 5

<210> 193
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Leu Glu Ala Gln Gln Glu Ala Leu
1 5

<210> 194
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Lys Glu Val Asp Pro Thr Ser His Ser Tyr
1 5 10

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

Ala Glu Asp Lys Arg His Tyr Ser Val
1 5

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

<400> 196

Arg Glu Met Pro Gly Gly Pro Val Trp
1 5

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

<400> 197

Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu Val
1 5

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

Gln Glu Ala Ala Arg Ala Ala Leu
1 5

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr
1 5 10

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

<400> 200

Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe
1 5

<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His Ala Phe
1 5 10

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

His Glu Ser Glu Ala Thr Ala Ser Trp
1 5

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

<400> 203

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

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 205
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu Met
1 5

<210> 206
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Ser Glu Ser Val Thr Ser Arg Thr Ser Tyr
1 5 10

<210> 207
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Thr Glu Ala Arg Ala Thr Ser Asp Ser Trp
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile
1 5

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Leu
1 5

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

<400> 210

Val Glu Ala Ala Asp Ile Phe Gln Asn Phe
1 5 10

<210> 211

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

<400> 211

Glu Glu Lys Val Phe Pro Ser Pro Leu Trp
1 5 10

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

<400> 212

Met Glu Gln Lys Gln Leu Gln Lys Arg Phe
1 5 10

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

<400> 213

Lys Glu Ser Ile Pro Arg Trp Tyr Tyr
1 5

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

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

<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Ser Glu Asp Gly Leu Pro Glu Gly Ile His Leu
1 5 10

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Ile Met Phe Asp Asp Ala Ile Glu Arg Ala
1 5 10

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Val Ser Ser Ser Leu Thr Leu Lys Val
1 5

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

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

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Pro Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu
1 5

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu Leu
1 5

<210> 221
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Ser Leu Leu Asp Leu Tyr Gln Leu
1 5

<210> 222
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Ala Leu Met Arg Leu Ile Gly Cys Pro Leu
1 5 10

<210> 223
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Phe Ala His His Gly Arg Ser Leu
1 5

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Ser Leu Pro Arg Phe Gln Val Thr Leu
1 5

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Ser Val Phe Ala His Pro Arg Lys Leu
1 5

<210> 226
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Gln Val Asp Pro Lys Lys Arg Ile Ser Met
1 5 10

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Tyr Thr Phe Arg Tyr Pro Leu Ser Leu
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Arg Leu Trp Asp Trp Val Pro Leu Ala
1 5

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

<400> 229

Ile Ser Val Pro Ala Lys Thr Ser Leu
1 5

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

<400> 230

Ser Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Ser Val Thr Glu Ser Thr His His Leu
1 5

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu Leu
1 5

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Gly Ser Asp Thr Ser Ser Lys Ser Leu
1 5

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Gly Val Ala Thr Arg Val Asp Ala Ile
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Ser Ala Ile Glu Thr Ser Ala Val Leu
1 5

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

<400> 236

Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met Thr Leu
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

Ser Ala Met Gly Thr Ile Ser Ile Met
1 5

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile
1 5

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

Phe Ala Val Pro Thr Gly Ile Ser Met

1 5

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

<400> 240

Phe Ser Thr Asp Thr Ser Ile Val Leu
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

Arg Gln Pro Asn Ile Leu Val His Leu
1 5

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

<400> 242

Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile
1 5

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

<400> 243

Tyr Ala Ser Glu Gly Val Lys Gln Val
1 5

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Asp Thr Asp Ser Ser Val His Val Gln Val
1 5 10

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Leu Ala Val Glu Gly Gly Gln Ser Leu
1 5

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Arg Tyr Leu Ala Val Val His Ala Val Phe
1 5 10

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

Ala Arg Pro Pro Trp Met Trp Val Leu
1 5

<210> 248
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Ser Val Ile Gln His Leu Gly Tyr
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

Val Tyr Thr Pro Thr Leu Gly Thr Leu
1 5

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250

His Phe Pro Glu Lys Thr Thr His Ser Phe
1 5 10

<210> 251
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

Lys Gln Arg Gln Val Leu Ile Phe Phe
1 5

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

<400> 252

Leu Tyr Gln Pro Arg Ala Ser Glu Met
1 5

<210> 253
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Ala Tyr Pro Glu Ile Glu Lys Phe
1 5

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

<400> 254

Ile Ile Gln His Leu Thr Glu Gln Phe
1 5

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

<400> 255

Val Phe Val Ser Phe Ser Ser Leu Phe
1 5

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

<400> 256

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

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

<400> 257

Val Thr Ala Asp His Ser His Val Phe
1 5

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

<400> 258

Gly Ala Tyr Ala His Thr Val Asn Arg
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Lys Thr Leu Glu Leu Arg Val Ala Tyr
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Gly Thr Asn Thr Val Ile Leu Glu Tyr
1 5

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

<400> 261

His Thr Phe Gly Leu Phe Tyr Gln Arg
1 5

<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Arg Ser Arg Leu Asn Pro Leu Val Gln Arg
1 5 10

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Ser Ser Ser Ser Ala Thr Ile Ser Lys
1 5

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Ala Ile Lys Val Ile Pro Thr Val Phe Lys
1 5 10

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Gln Ile His Asp His Val Asn Pro Lys
1 5

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Ile Ser Tyr Ser Gly Gln Phe Leu Val Lys
1 5 10

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Val Thr Asp Leu Ile Ser Pro Arg Lys
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

Gly Leu Leu Gly Leu Ser Leu Arg Tyr
1 5

<210> 269
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Arg Leu Lys Gly Asp Ala Trp Val Tyr Lys
1 5 10

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Ala Val Phe Asn Pro Arg Phe Tyr Arg Thr Tyr
1 5 10

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Arg Met Phe Ala Asp Asp Leu His Asn Leu Asn Lys
1 5 10

<210> 272
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Arg Gln Pro Glu Arg Thr Ile Leu Arg Pro Arg
1 5 10

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

<400> 273

Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr
1 5

<210> 274

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

<400> 274

Lys Thr Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe
1 5

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

<400> 275

Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Thr Lys
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Val Ser Lys Thr Thr Gly Met Glu Phe
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Ser Arg
1 5

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

<400> 278

Asn Leu Ser Ser Ile Thr His Glu Arg
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Ser Val Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Ser Val Ser Gly Val Lys Thr Thr Phe
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Arg Ala Lys Glu Leu Glu Ala Thr Phe
1 5

<210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Cys Leu Thr Arg Thr Gly Leu Phe Leu Arg Phe
1 5 10

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

Ile Val Gln Glu Pro Thr Glu Glu Lys
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Lys Ser Leu Ile Lys Ser Trp Lys Lys
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gly Thr Val Asn Pro Thr Val Gly Lys
1 5

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Thr Val Ala Pro Pro Gln Gly Val Val Lys
1 5 10

<210> 287
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Arg Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Ser Pro Val Thr Ser Val His Gly Gly Thr Tyr
1 5 10

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr
1 5

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Asp Met Asp Glu Glu Ile Glu Ala Glu Tyr
1 5 10

<210> 291
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Glu Thr Ile Arg Ser Val Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Asn Val Thr Met Lys Val Val Ser Val Leu Tyr
1 5 10

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

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

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile Phe
1 5

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile Phe Gly Leu
1 5 10

<210> 296
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ser Ile
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Thr Val Arg Glu Ala Ser Gly Leu Leu
1 5

<210> 298
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Tyr Pro Thr Glu His Val Gln Phe
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

His Pro Gly Ser Ser Ala Leu His Tyr
1 5

<210> 300
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu
1 5 10

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Ser Pro Arg Arg Ser Pro Arg Ile Ser Phe
1 5 10

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Arg Val Glu Glu Val Arg Ala Leu Leu

1 5

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Leu Pro Met Trp Lys Val Thr Ala Phe
1 5

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Leu Pro Arg Pro Gly Ala Val Leu
1 5

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Thr Pro Trp Ala Glu Ser Ser Thr Lys Phe
1 5 10

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Ala Pro Val Ile Phe Ser His Ser Ala
1 5

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Leu Pro Tyr Gly Pro Gly Ser Glu Ala Ala Ala Phe
1 5 10

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

Tyr Pro Glu Gly Ala Ala Tyr Glu Phe
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

Phe Pro Gln Ser Gln Tyr Pro Gln Tyr
1 5

<210> 310
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Arg Pro Asn Pro Ile Thr Ile Ile Leu
1 5

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Arg Pro Leu Phe Tyr Val Val Ser Leu
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Leu Pro Tyr Phe Arg Glu Phe Ser Met
1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Lys Val Lys Ser Asp Arg Ser Val Phe
1 5

<210> 314
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

Val Pro Asp Gln Pro His Pro Glu Ile
1 5

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Ser Pro Arg Glu Asn Phe Pro Asp Thr Leu
1 5 10

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

Glu Pro Lys Thr Ala Thr Val Leu
1 5

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Phe Pro Phe Gln Pro Gly Ser Val
1 5

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

Phe Pro Asn Arg Leu Asn Leu Glu Ala
1 5

<210> 319
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

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

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

Phe Pro Met Ser Pro Val Thr Ser Val
1 5

<210> 321
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Ser Pro Met Asp Thr Phe Leu Leu Ile
1 5

<210> 322
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Ser Pro Asp Pro Ser Lys His Leu Leu
1 5

<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Arg Pro Met Pro Asn Leu Arg Ser Val
1 5

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Val Pro Tyr Arg Val Val Gly Leu
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Gly Pro Arg Asn Ala Gln Arg Val Leu
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

Val Pro Ser Glu Ile Asp Ala Ala Phe
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile
1 5

<210> 328
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

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

<210> 329
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

Phe Pro Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu
1 5 10

<210> 330
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Phe Pro Phe Val Thr Gly Ser Thr Glu Met
1 5 10

<210> 331
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr Ser Met
1 5 10

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Leu
1 5

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val Met
1 5 10

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr Leu
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335

His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu
1 5

<210> 336
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

His Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr Pro Ala Ala Tyr
1 5 10

<210> 337

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

<400> 337

His Pro Val Glu Thr Ser Ser Ala Leu
1 5

<210> 338
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe
1 5

<210> 339
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

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

<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Leu Pro Glu Ile Ser Thr Arg Thr Met
1 5

<210> 341
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu
1 5

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

Leu Pro Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe
1 5

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

Leu Pro Ser Val Ser Gly Val Lys Thr Thr Phe
1 5 10

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

Leu Pro Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

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

<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

Leu Pro Trp Asp Thr Ser Thr Thr Leu Phe
1 5 10

<210> 347
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln Gly Met
1 5 10

<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

Met Pro Asn Ser Ala Ile Pro Phe Ser Met
1 5 10

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349

Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala Met Thr Ser Phe
1 5 10

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350

Asn Pro Ser Ser Thr Thr Thr Glu Phe
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351

Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe
1 5

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352

Ser Pro Ala Glu Thr Ser Thr Asn Met
1 5

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 353

Ser Pro Ala Met Thr Thr Pro Ser Leu
1 5

<210> 354
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu
1 5

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 355

Ser Pro Leu Val Thr Ser His Ile Met
1 5

<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 356

Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr Val
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 357

Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr Thr Leu
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 358

Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu
1 5

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

Ser Pro Ser Thr Ile Lys Leu Thr Met
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 360

Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn Thr Tyr
1 5

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 361

Ser Pro Thr His Val Thr Gln Ser Leu
1 5

<210> 362
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

Thr Ala Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg Phe
1 5

<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 365

Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg Phe Thr Tyr

1 5 10

<210> 366
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

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

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Thr Pro Ser Val Val Thr Glu Gly Phe
1 5

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

Val Pro Thr Pro Val Phe Pro Thr Met
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val
1 5

<210> 370
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Pro Gly Gly Thr Arg Gln Ser Leu
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Leu Tyr Val Asp Gly Phe Thr His Trp
1 5

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Ile Pro Arg Asn Pro Pro Pro Thr Leu Leu
1 5 10

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Arg Pro Arg Ala Leu Arg Asp Leu Arg Ile Leu
1 5 10

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

Asn Pro Ile Gly Asp Thr Gly Val Lys Phe
1 5 10

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

Ala Ala Ala Ser Pro Leu Leu Leu Leu
1 5

<210> 376
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

Arg Pro Arg Ser Pro Ala Gly Gln Val Ala
1 5 10

<210> 377
<211> 12

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

Arg Pro Arg Ser Pro Ala Gly Gln Val Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 378
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

Arg Pro Arg Ser Pro Ala Gly Gln Val Ala Ala
1 5 10

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

Gly Pro Phe Pro Leu Val Tyr Val Leu
1 5

<210> 380
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380

Ile Pro Thr Tyr Gly Arg Thr Phe
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381

Leu Pro Glu Gln Thr Pro Leu Ala Phe
1 5

<210> 382
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 382

Ser Pro Met His Asp Arg Trp Thr Phe
1 5

<210> 383
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 383

Thr Pro Thr Lys Glu Thr Val Ser Leu
1 5

<210> 384
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384

Tyr Pro Gly Leu Arg Gly Ser Pro Met
1 5

<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 385

Ser Pro Ala Leu His Ile Gly Ser Val
1 5

<210> 386
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

Phe Pro Phe Asn Pro Leu Asp Phe
1 5

<210> 387
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Ala Pro Leu Lys Leu Ser Arg Thr Pro Ala
1 5 10

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Ser Pro Ala Pro Leu Lys Leu Ser Arg Thr Pro Ala
1 5 10

<210> 389
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Ser Pro Gly Ala Gln Arg Thr Phe Phe Gln Leu
1 5 10

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Asn Pro Asp Leu Arg Arg Asn Val Leu
1 5

<210> 391
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

Ala Pro Ser Thr Pro Arg Ile Thr Thr Phe
1 5 10

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

Lys Pro Ile Glu Ser Thr Leu Val Ala
1 5

<210> 393
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

Ala Ser Lys Pro His Val Glu Ile
1 5

<210> 394
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

Met Tyr Lys Met Lys Lys Pro Ile
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

Val Leu Leu Pro Arg Leu Val Ser Cys
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Arg Glu Ala Ser Gly Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 397

Arg Glu Gly Asp Thr Val Gln Leu Leu
1 5

<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

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

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 399

Arg Glu Leu Leu His Leu Val Thr Leu
1 5

<210> 400

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

<400> 400

Gly Glu Ile Glu Ile His Leu Leu
1 5

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 401

Glu Asp Leu Lys Glu Glu Leu Leu Leu
1 5

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 402

Arg Glu Leu Ala Asn Asp Glu Leu Ile Leu
1 5 10

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 403

Glu Glu Ala Gln Trp Val Arg Lys Tyr
1 5

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404

Asn Glu Ala Ile Met His Gln Tyr
1 5

<210> 405
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Asn Glu Ile Trp Thr His Ser Tyr
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

Glu Asp Gly Arg Leu Val Ile Glu Phe
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

Ala Glu His Glu Gly Val Ser Val Leu
1 5

<210> 408
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

Leu Glu Lys Ala Leu Gln Val Phe
1 5

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Arg Glu Phe Val Leu Ser Lys Gly Asp Ala Gly Leu
1 5 10

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410

Ser Glu Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ala
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411

Leu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Tyr
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 412

Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val Lys Gln
1 5

<210> 413
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 413

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

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 414

Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5

<210> 415
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 415

Arg Glu Glu Asp Ala Ala Leu Phe Lys Ala Trp
1 5 10

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Ser Glu Glu Glu Thr Arg Val Val Phe
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Ala Glu His Phe Ser Met Ile Arg Ala
1 5

<210> 418
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

Phe Glu Asp Ala Gln Gly His Ile Trp
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

His Glu Phe Gly His Val Leu Gly Leu
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 420

Phe Glu Ser His Ser Thr Val Ser Ala
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Gly Glu Pro Ala Thr Thr Val Ser Leu
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422

Ser Glu Thr Thr Phe Ser Leu Ile Phe
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Ser Glu Val Pro Thr Gly Thr Thr Ala
1 5

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Thr Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Ser Glu Val Pro Leu Pro Met Ala Ile
1 5

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Pro Glu Lys Thr Thr His Ser Phe
1 5

<210> 427
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

His Glu Ser Ser Ser His His Asp Leu
1 5

<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

Leu Asp Leu Gly Leu Asn His Ile

1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

Arg Glu Lys Phe Ile Ala Ser Val Ile
1 5

<210> 430
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430

Asp Glu Lys Ile Leu Tyr Pro Glu Phe
1 5

<210> 431
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

Ala Glu Gln Asp Pro Asp Glu Leu Asn Lys Ala
1 5 10

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
1 5

<210> 433
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

Ser Asp Ser Gln Val Arg Ala Phe
1 5

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 434

Lys Glu Ala Ile Arg Glu His Gln Met
1 5

<210> 435
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 435

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

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 436

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

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 437

Thr Glu Ala Val Val Thr Asn Glu Leu
1 5

<210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 438

Ser Glu Val Asp Ser Pro Asn Val Leu
1 5

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 439

Glu Ala Leu Ala Lys Leu Met Ser Leu
1 5

<210> 440
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440

Glu Leu Phe Glu Gly Leu Lys Ala Phe
1 5

<210> 441
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441

His Gln Ile Thr Glu Val Gly Thr Met
1 5

<210> 442
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 442

Ile Leu Ser Lys Leu Thr Asp Ile Gln Tyr
1 5 10

<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443

Gly Thr Phe Asn Pro Val Ser Leu Trp
1 5

<210> 444
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 444

Lys Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 445

Leu His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr
1 5

<210> 446
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 446

Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe Ser Phe
1 5

<210> 447
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 447

Met Gln Val Leu Val Ser Arg Ile
1 5

<210> 448
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 448

Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp
1 5

<210> 449
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 449

Arg Ala Phe Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu
1 5 10

<210> 450
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 450

Lys Gln Thr Phe Pro Phe Pro Thr Ile
1 5

<210> 451
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 451

Asp Tyr Leu Asn Glu Trp Gly Ser Arg Phe
1 5 10

<210> 452
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 452

Leu Lys Val Leu Gly Val Asn Val Met
1 5

<210> 453
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 453

Asp Val Lys Leu Glu Lys Pro Lys
1 5

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Ala Gln Thr Asp Pro Thr Thr Gly Tyr
1 5

<210> 455
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

Ala Ala Ala Ala Asn Ala Gln Val Tyr
1 5

<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

Ile Pro Leu Glu Arg Pro Leu Gly Glu Val Tyr
1 5 10

<210> 457
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

Asn Ala Ala Ala Ala Ala Asn Ala Gln Val Tyr
1 5 10

<210> 458
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

Thr Asp Thr Leu Ile His Leu Met
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459

Lys Val Ala Gly Glu Arg Tyr Val Tyr
1 5

<210> 460
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460

Arg Leu Ser Ser Ala Thr Ala Asn Ala Leu Tyr
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 461

Ala Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu
1 5

<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462

Gln Arg Met Thr Thr Gln Leu Leu Leu
1 5

<210> 463

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

<400> 463

Val Asn Gln Ser Leu Leu Asp Leu Tyr
1 5

<210> 464
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

Met Ser Ala Leu Arg Pro Leu Leu
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465

Asp Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg
1 5

<210> 466
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466

Asp Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg Glu Arg
1 5 10

<210> 467
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467

Met Gln Met Gln Glu Arg Asp Thr Leu
1 5

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 468

Ala Leu Ala Lys Leu Leu Pro Leu
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 469

Gln Glu Gln Ser Ser Val Val Arg Ala
1 5

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 470

Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val
1 5 10

<210> 471
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 471

Ala Gln Arg Leu Asp Pro Val Tyr Phe
1 5

<210> 472
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 472

Met Arg Leu Leu Val Ala Pro Leu
1 5

<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 473

Met Leu Asn Asn Asn Ala Leu Ser Ala Leu
1 5 10

<210> 474
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 474

Ala Ala Asp Gly Gly Leu Arg Ala Ser Val Thr Leu
1 5 10

<210> 475
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 475

Gly Arg Asp Pro Thr Ser Tyr Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 476

Ile Ser Tyr Pro Pro Leu His Glu Trp
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 477

Arg Ile Gln Gln Gln Thr Asn Thr Tyr
1 5

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 478

Val Val Gly Pro Lys Gly Ala Thr Ile
1 5

<210> 479
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 479

Thr Glu Gly Ser His Phe Val Glu Ala
1 5

<210> 480
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Gly Arg Ala Asp Ile Met Ile Asp Phe
1 5

<210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 481

Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr
1 5 10

<210> 482
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 482

Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr Arg
1 5 10

<210> 483
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 483

Val Arg Phe Pro Val His Ala Ala Leu Val Trp
1 5 10

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 484

Ala Trp Leu Arg Ser Ala Ala Ala
1 5

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 485

Val Arg Phe Pro Val His Ala Ala Leu
1 5

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 486

Asp Arg Phe Phe Trp Leu Lys Val
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 487

Gly Met Ala Asp Ile Leu Val Val Phe
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 488

Arg Ser Phe Ser Leu Gly Val Pro Arg
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 489

Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu Arg
1 5

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 490

Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro
1 5

<210> 491
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 491

Glu Ala Tyr Ser Ser Thr Ser Ser Trp

1 5

<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492

Glu Val Thr Pro Trp Ile Ser Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493

Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val Thr Arg
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494

Glu Thr Thr Ala Ser Leu Val Ser Arg
1 5

<210> 495
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495

Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 496
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 496

Glu Val Pro Thr Gly Thr Thr Ala Glu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 497
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497

Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser Ser Arg
1 5 10

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498

Glu Val Tyr Pro Glu Leu Gly Thr Gln Gly Arg
1 5 10

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499

Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg
1 5

<210> 500
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500

Ala His Val Leu His Ser Thr Leu
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

Ile Gln Ile Glu Pro Thr Ser Ser Leu
1 5

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 502

Ser Gly Asp Gln Gly Ile Thr Ser Leu
1 5

<210> 503
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 503

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

<210> 504
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 504

Thr Val Ser Ser Val Asn Gln Gly Leu
1 5

<210> 505
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 505

Tyr Val Pro Thr Gly Ala Ile Thr Gln Ala
1 5 10

<210> 506
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506

His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe
1 5 10

<210> 507
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507

Thr Ser Ile Phe Ser Gly Gln Ser Leu
1 5

<210> 508
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 508

Thr Val Ala Lys Thr Thr Thr Thr Phe
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 509

Gly Arg Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp
1 5

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 510

Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr Phe
1 5

<210> 511
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 511

Ser Arg Ile Pro Gln Asp Val Ser Trp
1 5

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 512

Ser Arg Ser Pro Glu Asn Pro Ser Trp
1 5

<210> 513
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 513

Ser Arg Thr Glu Ile Ser Ser Ser Arg
1 5

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 514

Ser Arg Thr Glu Val Ala Ser Ser Arg
1 5

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 515

Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Phe
1 5

<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 516

Thr Ala Ser Thr Pro Ile Ser Thr Phe
1 5

<210> 517
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 517

Thr Ala Glu Thr Ile Leu Thr Phe His Ala Phe
1 5 10

<210> 518
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 518

Thr Ser Asp Phe Pro Thr Ile Thr Val
1 5

<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 519

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

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520

Thr His Ser Ala Met Thr His Gly Phe
1 5

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 521

Thr His Ser Thr Ala Ser Gln Gly Phe
1 5

<210> 522
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 522

Thr His Ser Thr Ile Ser Gln Gly Phe
1 5

<210> 523
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 523

Ala Pro Lys Gly Ile Pro Val Lys Pro Thr Ser Ala
1 5 10

<210> 524
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 524

Ala Val Ser Pro Thr Val Gln Gly Leu
1 5

<210> 525
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 525

Gln Arg Phe Pro His Ser Glu Met
1 5

<210> 526

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

<400> 526

Ser Val Pro Asp Ile Leu Ser Thr
1 5

<210> 527
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 527

Gln Ser Thr Pro Tyr Val Asn Ser Val
1 5

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 528

Thr Arg Thr Gly Leu Phe Leu Arg Phe
1 5

<210> 529
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 529

Pro Phe Ser Asn Pro Arg Val Leu
1 5

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 530

Met Leu Pro Arg Ala Ala Leu Leu
1 5

<210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

Gln Gly Ala Gln Leu Arg Gly Ala Leu
1 5

<210> 532
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Ala Ile Ser Phe Ser Tyr Lys Ala Trp
1 5

<210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr Phe
1 5

<210> 534
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 534

Cys Arg Pro Gly Ala Leu Gln Ile Glu Leu
1 5 10

<210> 535
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 535

Ile Lys Asp Val Arg Lys Ile Lys
1 5

<210> 536
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536

Val Gln Asp Gln Ala Cys Val Ala Lys Phe
1 5 10

<210> 537
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537

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

<210> 538
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 538

Gln Leu Glu Lys Ala Leu Lys Glu Ile
1 5

<210> 539
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 539

Ile Pro Ile Pro Ser Thr Gly Ser Val Glu Met
1 5 10

<210> 540
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 540

Ala Gly Ile Pro Ala Val Ala Leu Trp
1 5

<210> 541
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 541

Arg Leu Ser Pro Ala Pro Leu Lys Leu
1 5

<210> 542
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 542

Gln Ile Ile Asp Glu Glu Glu Thr Gln Phe
1 5 10

<210> 543
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Met Arg Leu Ser Pro Ala Pro Leu Lys
1 5

<210> 544
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 544

Leu Arg Asn Pro Ser Ile Gln Lys Leu
1 5

<210> 545
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 545

Arg Val Gly Pro Pro Leu Leu Ile
1 5

<210> 546
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 546

Gly Arg Ala Phe Phe Ala Ala Ala Phe
1 5

<210> 547
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 547

Glu Val Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg
1 5 10

<210> 548
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 548

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

<210> 549
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 549

Ala Arg Ser Lys Leu Gln Gln Gly Leu
1 5

<210> 550
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 550

Arg Arg Phe Lys Glu Pro Trp Phe Leu
1 5

<210> 551
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 551

Arg Leu His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 552
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 552

Gly Val Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys
1 5 10 15

Pro His Val Glu
20

<210> 553
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 553

Val Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro
1 5 10 15

His Val Glu

<210> 554
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 554

Gly Val Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys
1 5 10 15

Pro His

<210> 555
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 555

Val Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro
1 5 10 15

His

<210> 556
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 556

Asn Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro His
1 5 10 15

<210> 557
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 557

Ala Met Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro His
1 5 10 15

<210> 558
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 558

Leu Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro His
1 5 10

<210> 559
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 559

Arg Lys Val Ala Val Ala Ala Ala Ser Lys Pro His
1 5 10

<210> 560
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 560

Pro Asn Phe Ser Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu
1 5 10 15

Glu Leu Leu Lys
20

<210> 561
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 561

Pro Asn Phe Ser Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu
1 5 10 15

Glu Leu Leu

<210> 562
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 562

Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu Lys
1 5 10 15

Val Leu

<210> 563
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 563

Pro Asn Phe Ser Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu
1 5 10 15

Glu Leu

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 564

Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu Lys
1 5 10 15

Val

<210> 565
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 565

Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu Lys Val
1 5 10 15

<210> 566
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 566

Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu Lys
1 5 10 15

<210> 567
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 567

Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 568

Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 569
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 569

Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe Glu Glu Leu Leu
1 5 10

<210> 570
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 570

Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg Ser Glu Asn Phe
1 5 10

<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 571

Pro Asn Phe Ser Gly Asn Trp Lys Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 572
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 572

Ile Asn Phe Lys Val Gly Glu Glu Phe Glu Glu Gln Thr Val
1 5 10

<210> 573
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 573

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

<210> 574
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 574

Leu Pro Asp Phe Tyr Asn Asp Trp Met Phe Ile Ala Lys His Leu Pro
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 575
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 575

Val Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

Thr

<210> 576
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 576

Val Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

<210> 577
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 577

Gly Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10 15

<210> 578
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 578

Asp Asp His Leu Leu Leu Leu Gln Gly Glu Gln Leu Arg Arg
1 5 10

<210> 579
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 579

Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Glu Thr Leu Gln Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

<210> 580
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 580

Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Glu Thr Leu Gln Gly Ile Leu Ser
1 5 10 15

<210> 581
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 581

Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Glu Thr Leu Gln Gly Ile Leu
1 5 10

<210> 582
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 582

Gly Ser Gln Pro Trp Gln Val Ser Leu Phe Asn Gly Leu Ser Phe His
1 5 10 15

<210> 583
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 583

Leu Thr Val Lys Leu Pro Asp Gly Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg
1 5 10 15

Leu Asn Leu Glu Ala Ile Asn Tyr
20

<210> 584
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 584

Thr Val Lys Leu Pro Asp Gly Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg Leu

1 5 10 15

Asn Leu Glu Ala Ile Asn Tyr
20

<210> 585
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 585

Leu Thr Val Lys Leu Pro Asp Gly Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg
1 5 10 15

Leu Asn Leu

<210> 586
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 586

Thr Val Lys Leu Pro Asp Gly Tyr Glu Phe Lys Phe Pro Asn Arg Leu
1 5 10 15

Asn Leu

<210> 587
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 587

Asp Gln Ala Asn Leu Thr Val Lys Leu Pro Asp Gly Tyr Glu Phe Lys
1 5 10 15

Phe Pro Asn Arg Leu Asn Leu
20

<210> 588
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 588

Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu Gly Lys Asp Ser
1 5 10 15

Asn Asn Leu

<210> 589
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 589

Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu Gly Lys Asp Ser Asn
1 5 10 15

Asn Leu

<210> 590
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 590

Arg Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn
1 5 10 15

Leu Gly

<210> 591
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591

Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu
1 5 10 15

<210> 592
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 592

Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 593
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn Leu Gly
1 5 10 15

<210> 594
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 594

Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu Asn
1 5 10 15

<210> 595
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 595

Val Arg Gly Glu Val Ala Pro Asp Ala Lys Ser Phe Val Leu
1 5 10

<210> 596
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 596

Met Ala Ala Asp Gly Asp Phe Lys Ile Lys Cys Val Ala Phe Asp
1 5 10 15

<210> 597
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 597

Ser Pro Asp Ala Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ala Leu Ser Asn Lys Val
1 5 10 15

Asp Glu Leu

<210> 598
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 598

Ala Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ala Leu Ser Asn Lys Val Asp Glu Leu
1 5 10 15

<210> 599
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 599

Ala Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ala Leu Ser Asn Lys Val Asp Glu
1 5 10 15

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 600

Phe Arg Glu Ala Leu Ser Asn Lys Val Asp Glu
1 5 10

<210> 601
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 601

Leu Ser Asn Lys Val Asp Glu Leu Ala His Phe Leu Leu Arg Lys
1 5 10 15

<210> 602
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 602

Lys Asp Pro Val Ala Trp Glu Ala Gly Met Leu Met His
1 5 10

<210> 603
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603

Lys Ala Arg Asp Glu Thr Arg Gly Leu Asn Val Pro Gln
1 5 10

<210> 604
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604

Lys Leu Ile Thr Gln Asp Leu Val Lys Leu Lys Tyr Leu Glu Tyr Arg
1 5 10 15

Gln

<210> 605
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys Ala Glu Glu Arg His Arg Pro
20 25

<210> 606
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys Ala Glu Glu Arg
20

<210> 607
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 607

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys Ala Glu Glu
20

<210> 608
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 608

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys Ala Glu
20

<210> 609
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 609

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys Ala

<210> 610
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 610

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu Lys

<210> 611
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 611

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

Leu

<210> 612
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612

Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu
1 5 10 15

Lys

<210> 613
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 613

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

<210> 614
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614

Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu
1 5 10 15

<210> 615
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys
1 5 10 15

<210> 616
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616

Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10 15

<210> 617
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu
1 5 10 15

<210> 618
<211> 14
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10

<210> 619
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 619

Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu
1 5 10

<210> 620
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620

Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
1 5 10

<210> 621
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621

Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 622
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 622

Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile
1 5 10 15

Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
20 25

<210> 623
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 623

```
Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser
1               5                   10                  15


Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
            20


<210>  624
<211>  22
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  624

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1               5                   10                  15


Pro Gln Gly Ile Val Ala
            20


<210>  625
<211>  21
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  625

Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1               5                   10                  15


Ser Ile Pro Gln Gly
            20


<210>  626
<211>  21
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  626

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro
1               5                   10                  15


Gln Gly Ile Val Ala
            20


<210>  627
<211>  20
<212>  PRT
<213>  Homo sapiens

<400>  627

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser
1               5                   10                  15
```

Ile Pro Gln Gly
20

<210> 628
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628

Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10 15

Ser Ile Pro Gln
20

<210> 629
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala
20

<210> 630
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser
1 5 10 15

Ile Pro Gln

<210> 631
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631

Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10 15

Ser Ile Pro

<210> 632
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632

Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly
1 5 10 15

Ile Val Ala

<210> 633
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln

<210> 634
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634

Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10 15

Ser

<210> 635
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser
1 5 10 15

<210> 636
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636

Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10 15

<210> 637
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10 15

<210> 638
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser
1 5 10 15

<210> 639
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile
1 5 10

<210> 640
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 640

Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile
1 5 10

<210> 641
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 641

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 642
<211> 12

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg
1 5 10

<210> 643
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile
1 5 10

<210> 644
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 644

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile
1 5 10

<210> 645
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 645

Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro
1 5 10 15

Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln
20 25

<210> 646
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 646

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln
20

<210> 647
<211> 22

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 647

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala Trp Arg Gln
20

<210> 648
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 648

Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
1 5 10 15

Gly Ile Val Ala Ala
20

<210> 649
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 649

Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly
1 5 10 15

Ile Val Ala Ala
20

<210> 650
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 650

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala Trp
20

<210> 651
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 651

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala Ala

<210> 652
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 652

Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val
1 5 10 15

Ala Ala Trp

<210> 653
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 653

Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile
1 5 10 15

Val Ala

<210> 654
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654

Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val
1 5 10 15

Ala

<210> 655
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655

Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala

1 5 10 15

<210> 656
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656

Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
1 5 10 15

<210> 657
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657

Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala
1 5 10

<210> 658
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 658

Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly
20 25

<210> 659
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 659

Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln
20

<210> 660
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 660

Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln

1 5 10 15

Pro Ile Ile Arg
20

<210> 661
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 661

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gly

<210> 662
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 662

Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys
1 5 10 15

Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly
20

<210> 663
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 663

Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu
1 5 10 15

Leu Gly Pro His Val Glu Gly
20

<210> 664
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 664

Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro
1 5 10 15

His Val Glu Gly
            20

<210> 665
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 665

Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His
1   5   10   15

Val Glu Gly

<210> 666
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 666

Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val
1   5   10   15

Glu Gly

<210> 667
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 667

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

<210> 668
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 668

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

<210> 669
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 669

Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His
1 5 10 15

Val Glu Gly Leu Lys Ala Glu Glu
20

<210> 670
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 670

Val Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His
1 5 10 15

Val Glu Gly Leu Lys
20

<210> 671
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 671

Leu Pro Leu Thr Val Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val
1 5 10 15

Glu Gly Leu Lys
20

<210> 672
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 672

Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile
1 5 10 15

Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala
20

<210> 673
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 673

Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp
1 5 10 15

Glu Leu Tyr Pro Gln
20

<210> 674
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 674

Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp
1 5 10 15

Glu

<210> 675
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 675

Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu Asp
1 5 10 15

<210> 676
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 676

Val Pro Pro Ser Ser Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr
1 5 10 15

Cys Asp Pro Arg
20

<210> 677
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 677

Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
1 5 10 15

<210> 678
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 678

Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg
1 5 10

<210> 679
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 679

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gly Leu Ala
20

<210> 680
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 680

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gly Leu Ala

<210> 681
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 681

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gly Leu

<210> 682
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 682

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 683
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 683

Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10 15

Leu Ala

<210> 684
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 684

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gly

<210> 685
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 685

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 686
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 686

Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10 15

Leu

<210> 687

<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 687

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 688
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 688

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10 15

<210> 689
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 689

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

<210> 690
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 690

Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly Leu
1 5 10 15

<210> 691
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 691

Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu
1 5 10 15

<210> 692
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 692

Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10 15

<210> 693
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 693

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala
1 5 10 15

<210> 694
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 694

Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 695
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 695

Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 696
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 696

Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg
1 5 10

<210> 697
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 697

Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 698
<211> 13

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 698

Val Arg Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala
1 5 10

<210> 699
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 699

Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 700
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 700

Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 701
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 701

Gly Ser Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala
1 5 10

<210> 702
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 702

Leu Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly
1 5 10

<210> 703
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 703

Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 704
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 704

Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 705
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 705

Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly
1 5

<210> 706
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 706

Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

Asn Val Lys

<210> 707
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 707

Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 708
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 708

Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys
1 5 10 15

<210> 709
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 709

Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

<210> 710
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 710

Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln
1 5 10 15

<210> 711
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 711

Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys
1 5 10 15

<210> 712
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 712

Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn
1 5 10 15

<210> 713
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 713

Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys
1 5 10

<210> 714
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 714

Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu Lys His Lys Leu
1 5 10 15

Asp Glu

<210> 715
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 715

Gly Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln
1 5 10 15

Lys Asn

<210> 716
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 716

Gly Leu Ser Thr Glu Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln
1 5 10 15

<210> 717
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 717

Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln Arg Ser Ser Arg Asp
1 5 10 15

Pro Ser

<210> 718
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 718

Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln Arg Ser Ser Arg Asp Pro Ser
1 5 10 15

<210> 719
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg Gln Arg Ser Ser Arg
1 5 10 15

<210> 720
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 720

Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu
1 5 10 15

Ser

<210> 721
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 721

Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu Ser Thr
1 5 10 15

Glu

<210> 722
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 722

Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln
1 5 10 15

<210> 723
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 723

Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

<210> 724
<211> 15
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

<210> 725
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 725

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr
1 5 10

<210> 726
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 726

Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 727
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 727

Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val
1 5 10 15

<210> 728
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 728

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu
1 5 10 15

<210> 729
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 729

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu
1 5 10

<210> 730
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 730

Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu
1 5 10

<210> 731
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 731

Asp Leu Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala
1 5 10

<210> 732
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 732

Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln
1 5 10 15

<210> 733
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 733

Ser Pro Arg Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly
1 5 10 15

<210> 734
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 734

Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu
1 5 10 15

<210> 735
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 735

Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu Val Asn Lys

1 5 10 15

<210> 736
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 736

Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu
1 5 10

<210> 737
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 737

Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu
1 5 10

<210> 738
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 738

Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu
1 5 10

<210> 739
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 739

Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 740
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 740

Ala Pro Glu Arg Gln Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 741
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 741

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

<210> 742
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 742

Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 743
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 743

Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly
1 5

<210> 744
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744

Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile Arg Lys
1 5 10

<210> 745
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 745

Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr Asn Ser Val Thr Glu Leu Gly Pro Tyr
1 5 10 15

Thr Leu Asp Arg Asp
20

<210> 746
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 746

Glu Ile Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln
1 5 10 15

Val Thr Leu Pro
            20

<210> 747
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 747

Ala Thr Thr Pro Ser Trp Val Glu Thr His Ser Ile Val Ile Gln Gly
1   5   10   15

Phe Pro His

<210> 748
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 748

Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr
1   5   10   15

Val Asn Gly

<210> 749
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 749

Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu
1   5   10   15

<210> 750
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 750

Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly
1   5   10

<210> 751
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 751

Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn
1 5 10

<210> 752
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 752

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val
1 5 10

<210> 753
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 753

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr
1 5 10

<210> 754
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 754

Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu
1 5 10

<210> 755
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 755

Ile Glu Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 756
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 756

Leu Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Val Asn Gly
1 5 10 15

<210> 757
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 757

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

<210> 758
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758

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

<210> 759
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 759

Glu Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 760
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 760

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

<210> 761
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 761

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser
1 5 10 15

<210> 762
<211> 14

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 762

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr
1 5 10

<210> 763
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 763

Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu
1 5 10

<210> 764
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 764

Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu
1 5 10 15

<210> 765
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 765

Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp Ser Leu Tyr Val Asn
1 5 10 15

<210> 766
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 766

Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu
1 5 10 15

<210> 767
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 767

Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Ser Thr Ser Val Gly Pro Leu
1 5 10

<210> 768
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 768

Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val Ile Thr Ser Thr
1 5 10 15

<210> 769
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 769

Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val Ile Thr Ser
1 5 10

<210> 770
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 770

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Met Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu
1 5 10 15

<210> 771
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 771

Ser Arg Lys Phe Asn Thr Met Glu Ser Val Leu Gln Gly
1 5 10

<210> 772
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 772

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

<210> 773
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 773

Ala Leu Tyr Gly Lys Leu Leu Lys Leu
1 5

<210> 774
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 774

Val Tyr Val Asp Asp Ile Tyr Val Ile
1 5

<210> 775
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 775

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

<210> 776
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 776

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

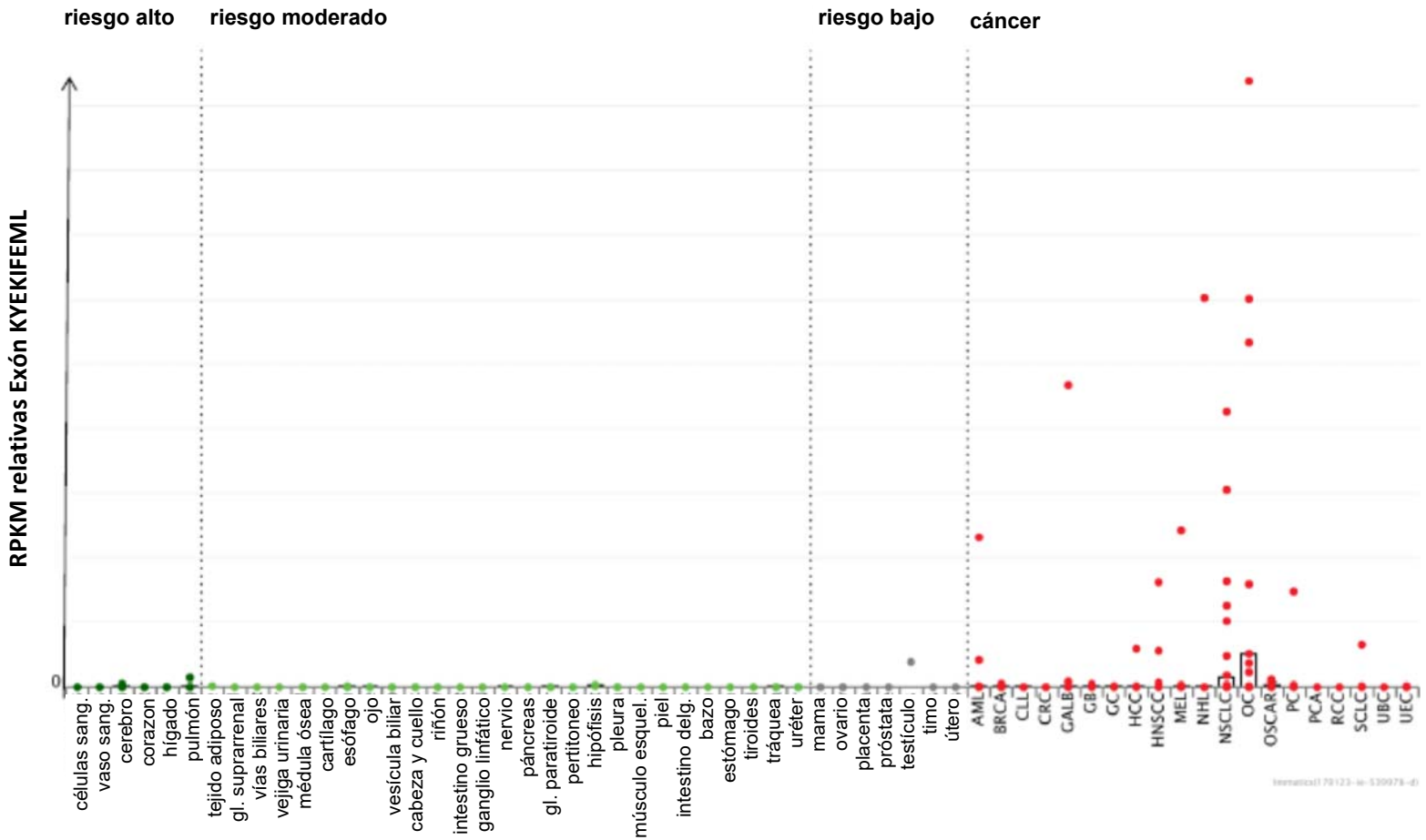
I33008WO

Resumen

La presente invención se refiere a péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y células destinados a la utilización en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia contra el cáncer. La presente invención se refiere asimismo a epítopos peptídicos para linfocitos T asociados a tumores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores que, por ejemplo, pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales, o a estimular *ex vivo* linfocitos T que después serán transferidos a los pacientes. Los péptidos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), o los péptidos como tales, también pueden ser dianas de anticuerpos, de receptores de linfocitos T solubles, y de otras moléculas de unión.

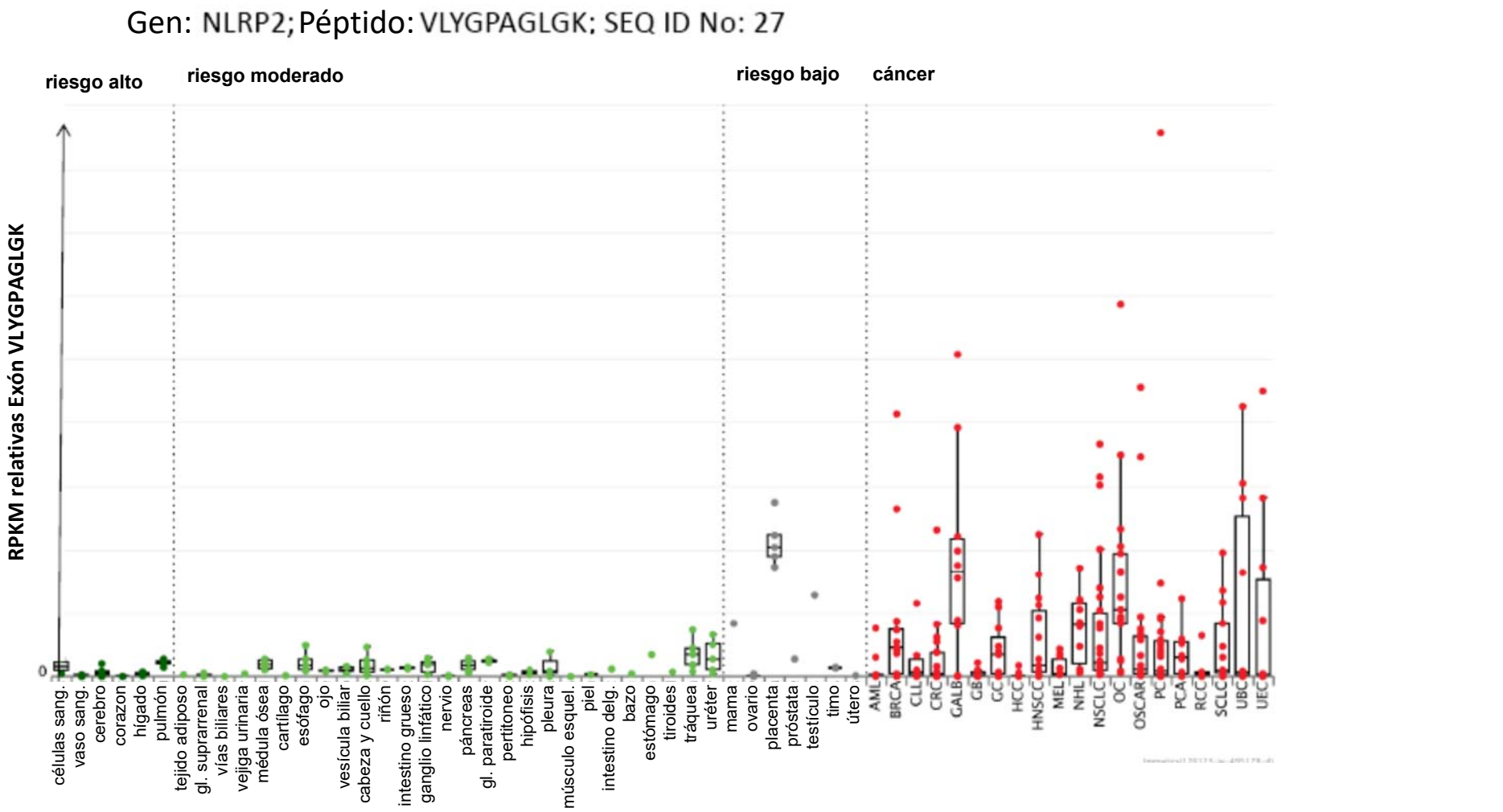
Figura 1A

Gen: CT45A2; Péptido: KYEKIFEML; SEQ ID No: 12



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

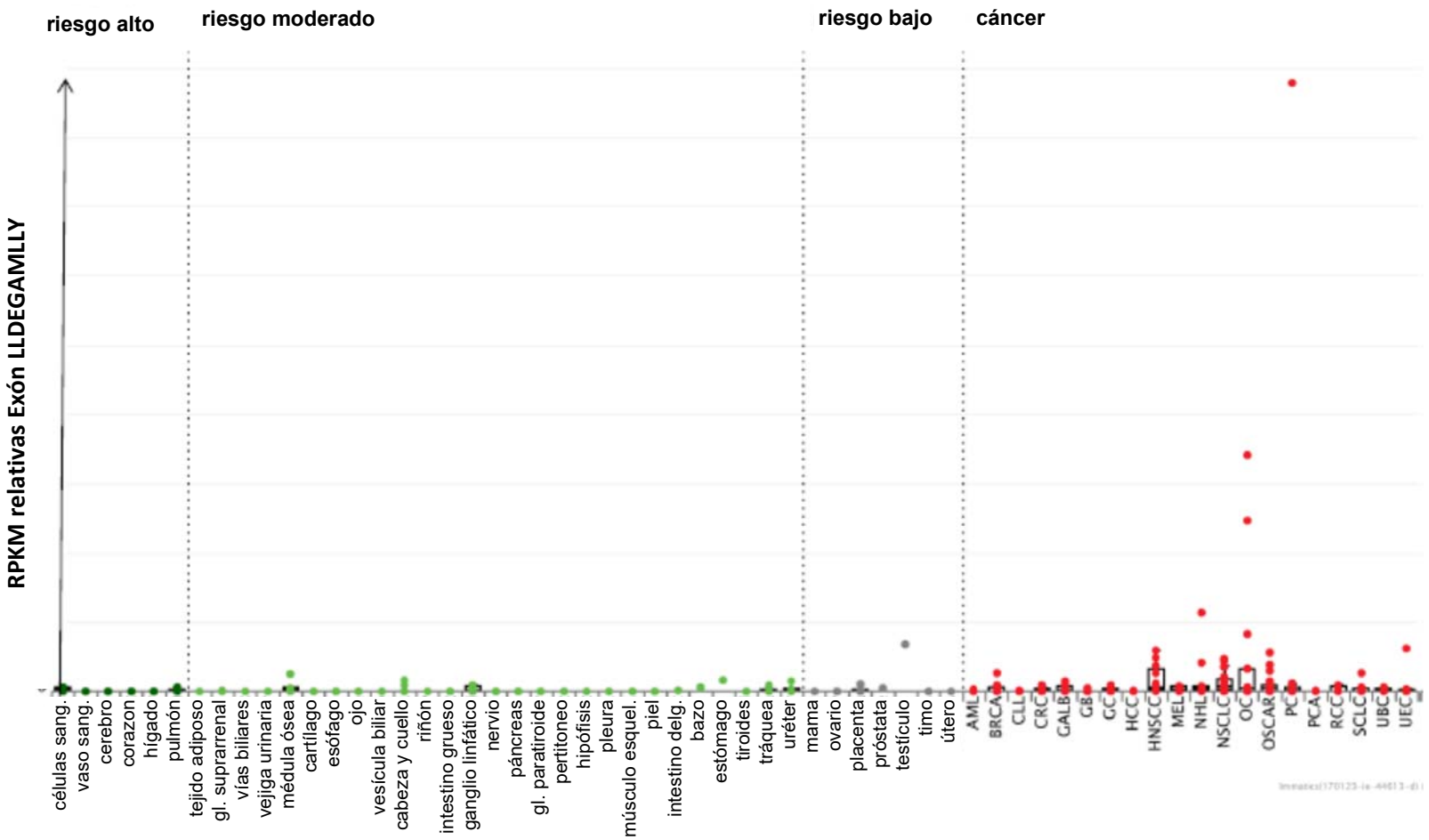
Figura 1B



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1C

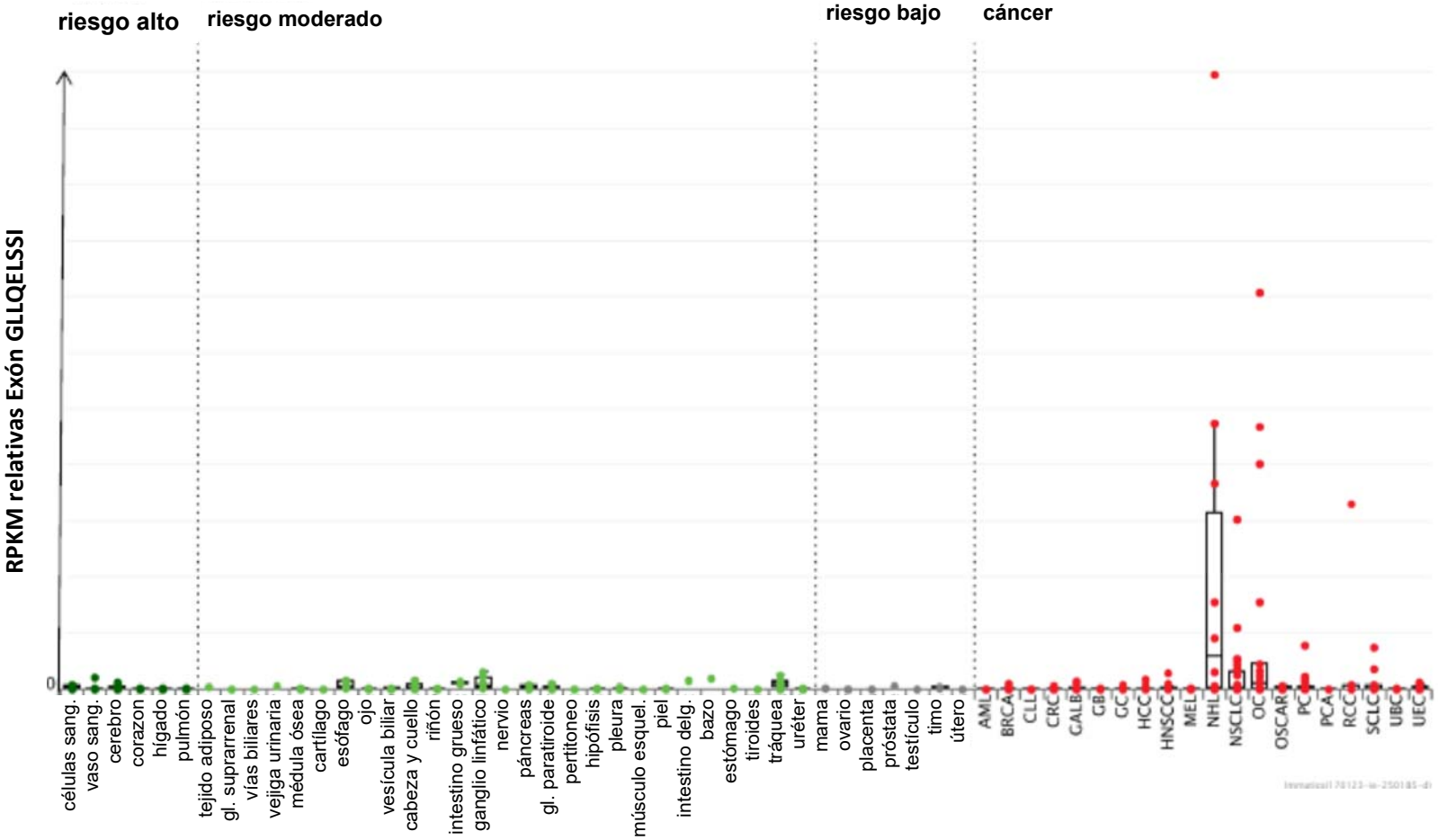
Gen: NLRP7; Péptido: LLDEGAMLLY; SEQ ID No: 31



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

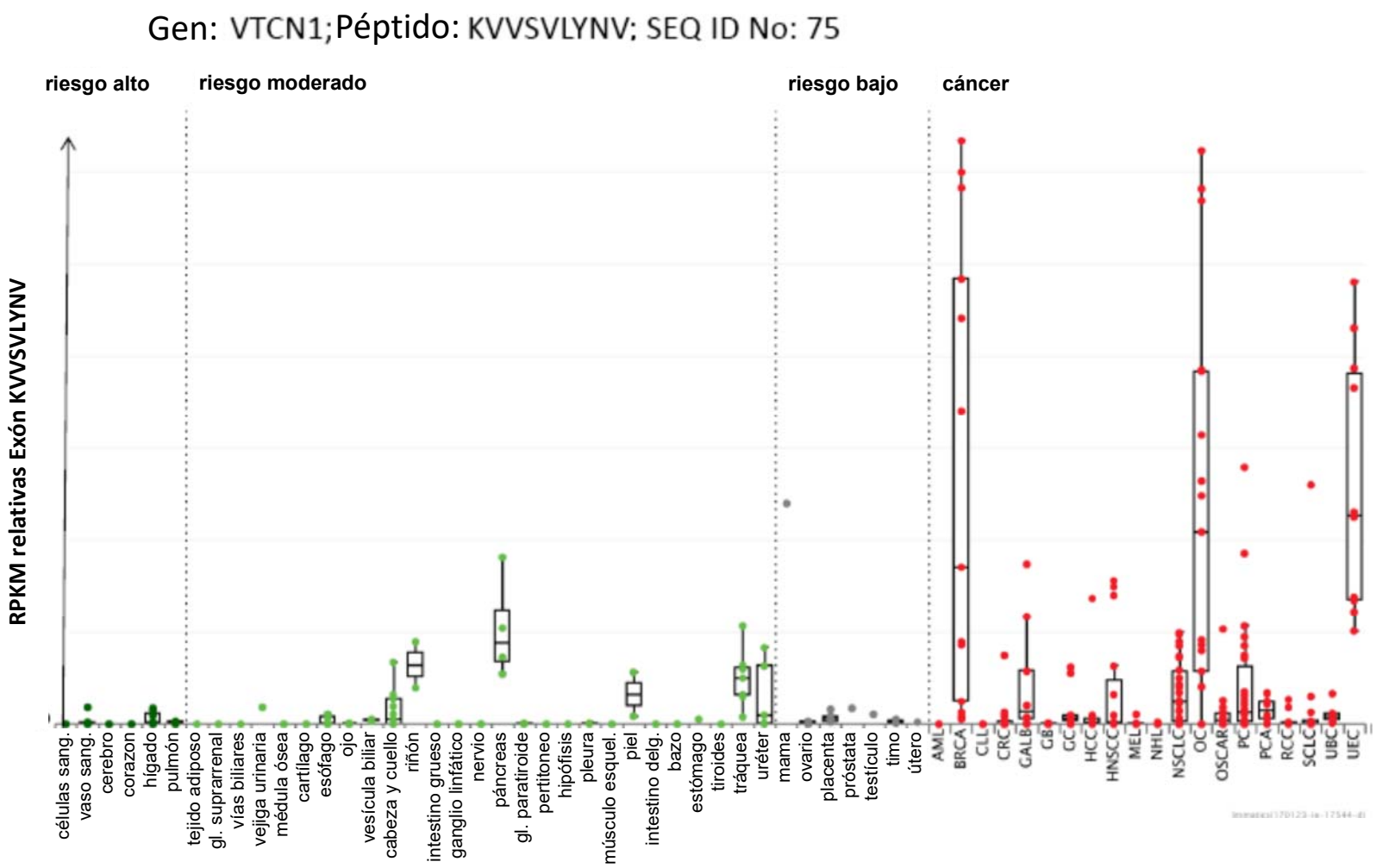
Figura 1D

Gen: HTR3A; Péptido: GLLQELSSI; SEQ ID No: 66



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

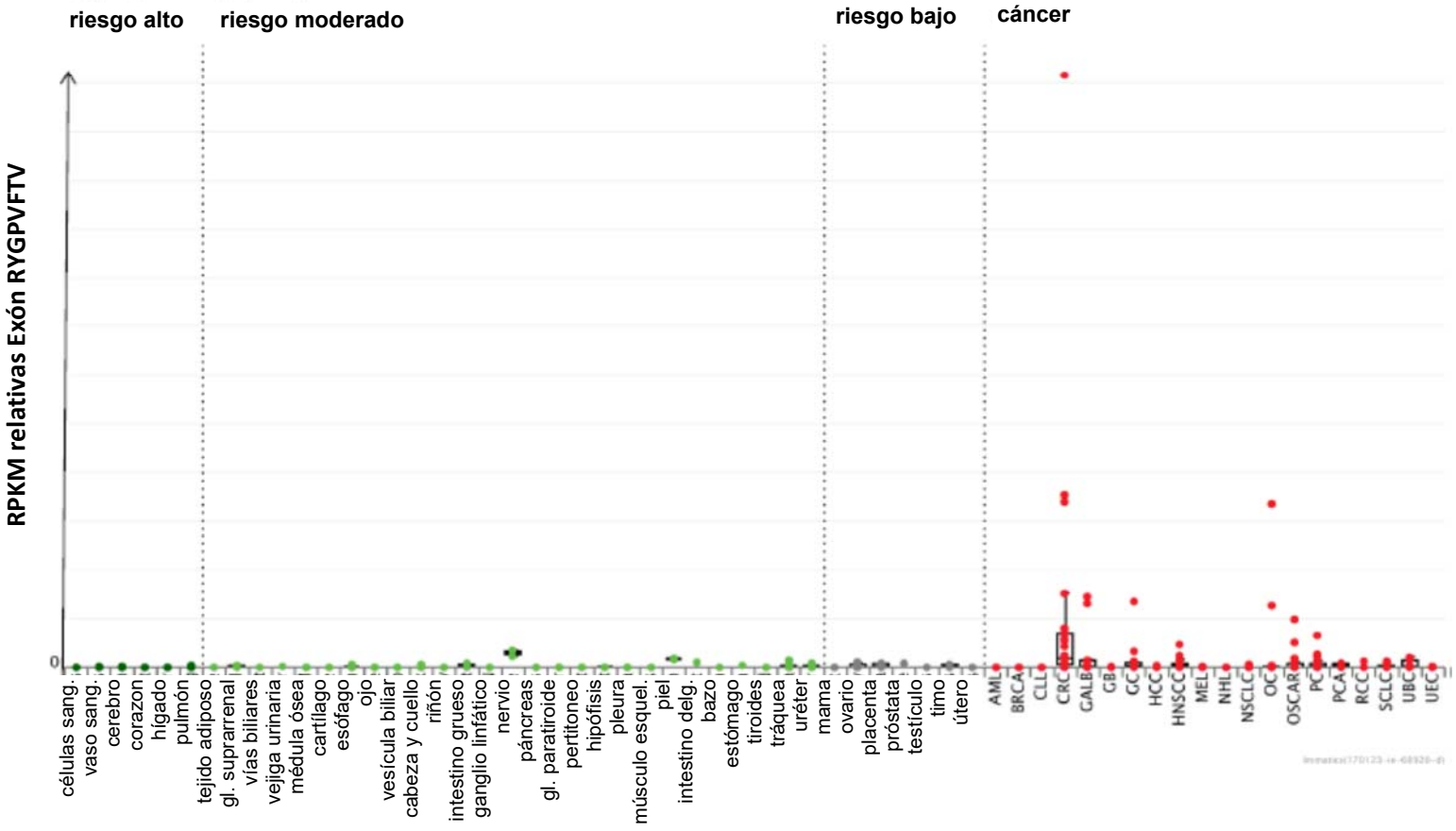
Figura 1E



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1F

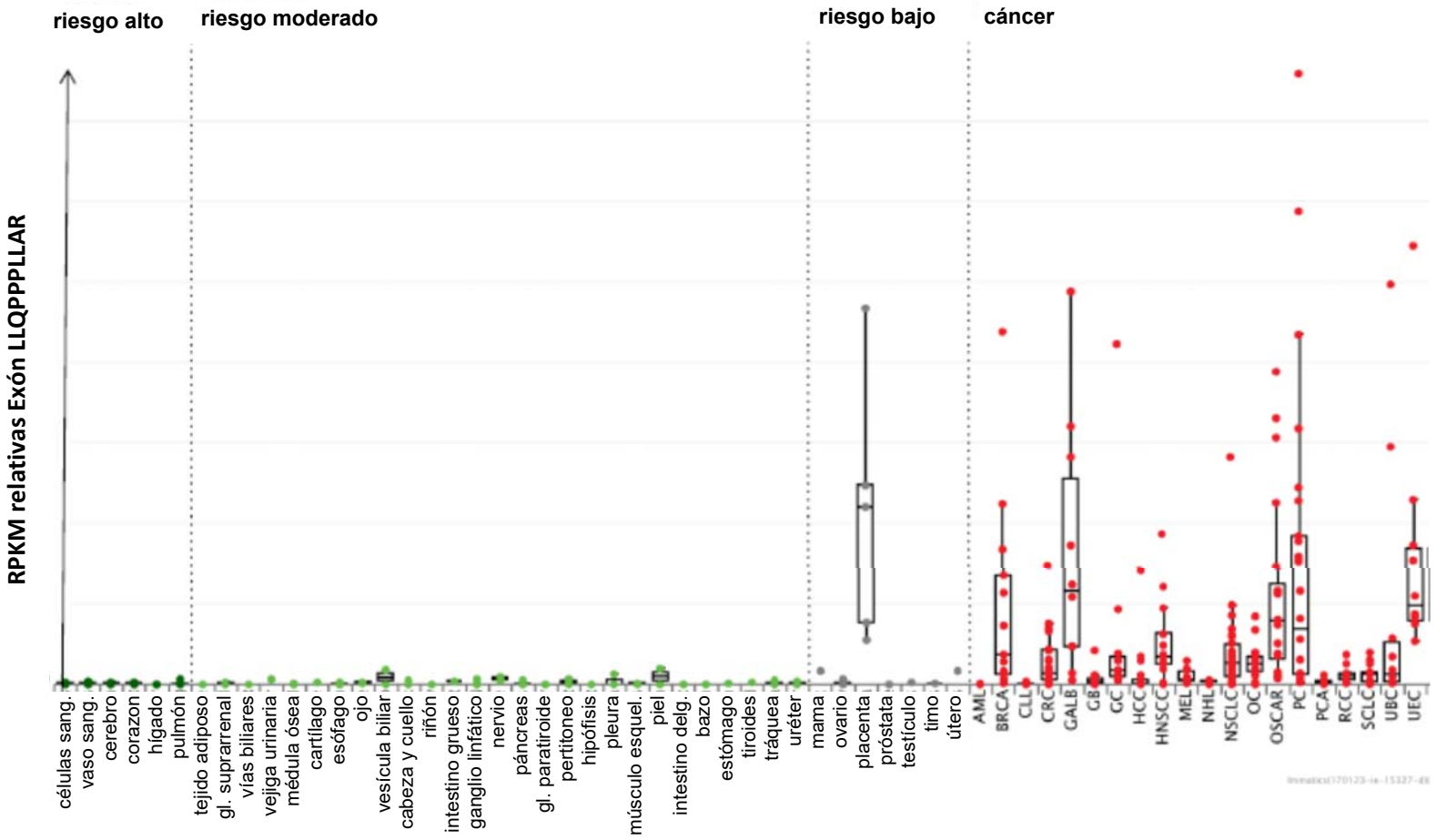
Gen: CYP2W1
Péptido: RYGPVFTV
SEQ ID No: 77



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1G

Gen: MMP11; Péptido: LLQPPPLLAR; SEQ ID No: 98



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar

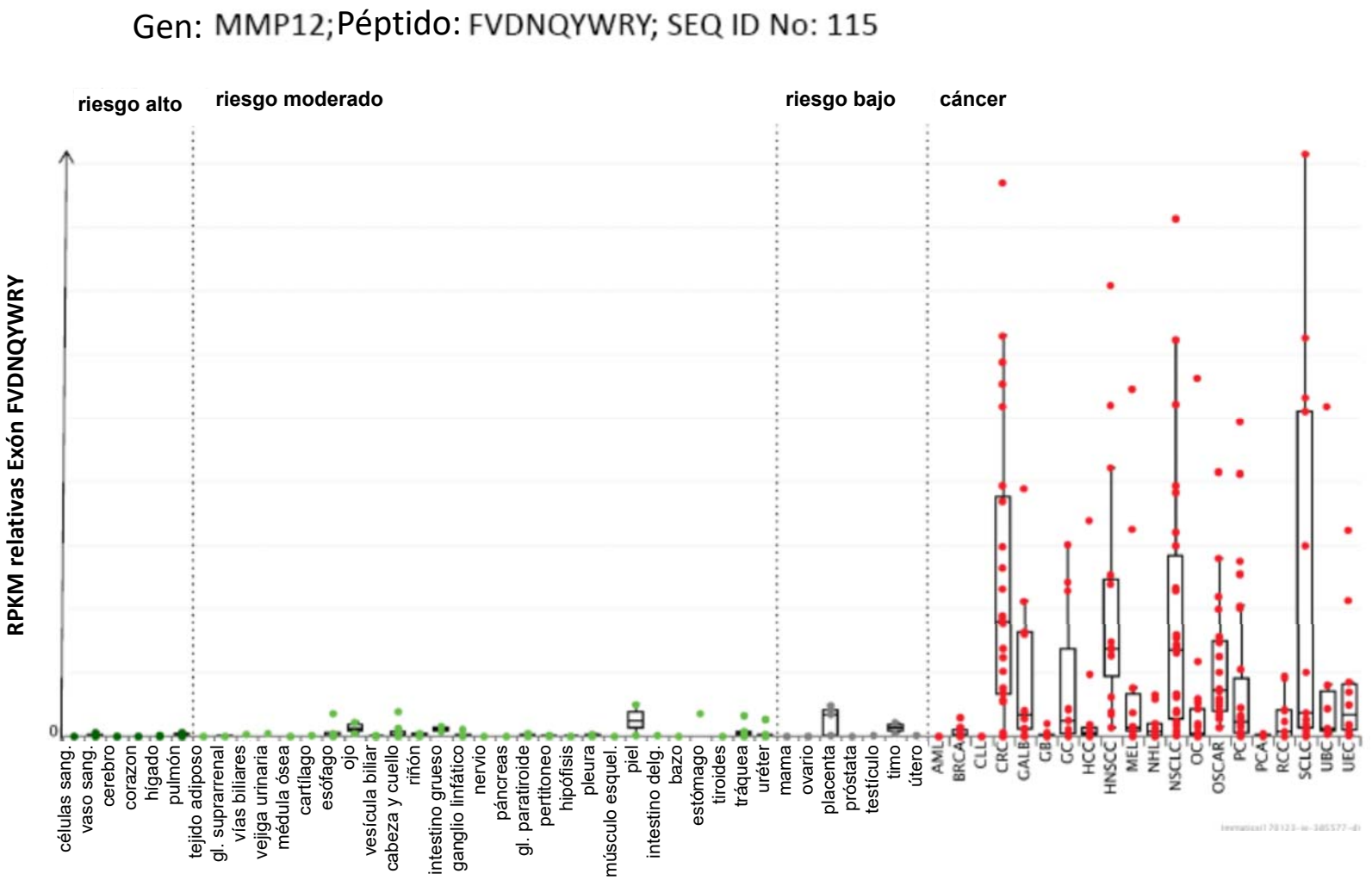
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario

OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales

SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

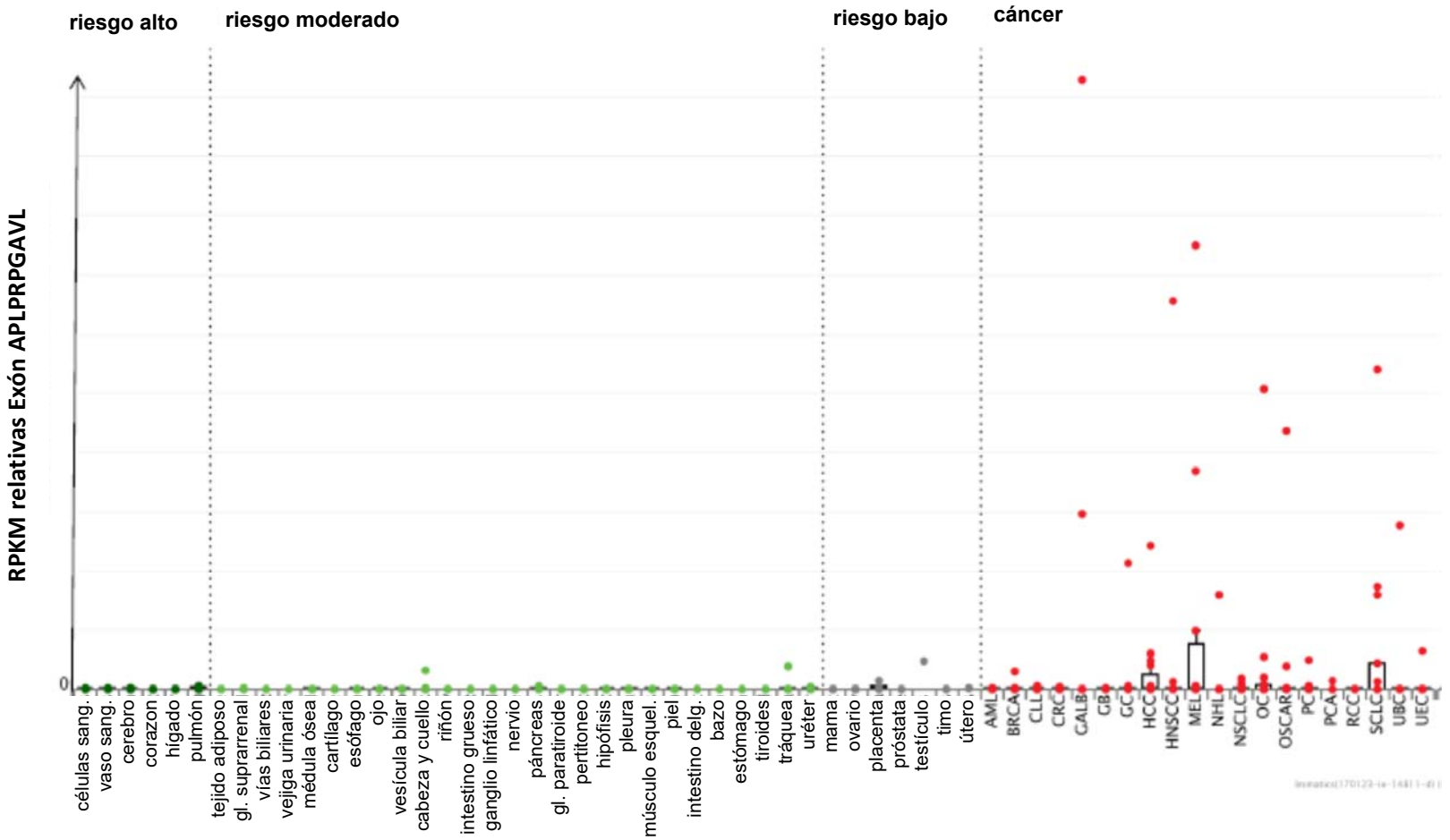
Figura 1H



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1I

Gen: CTAG2; Péptido: APLPRPGAVL; SEQ ID No: 119



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar

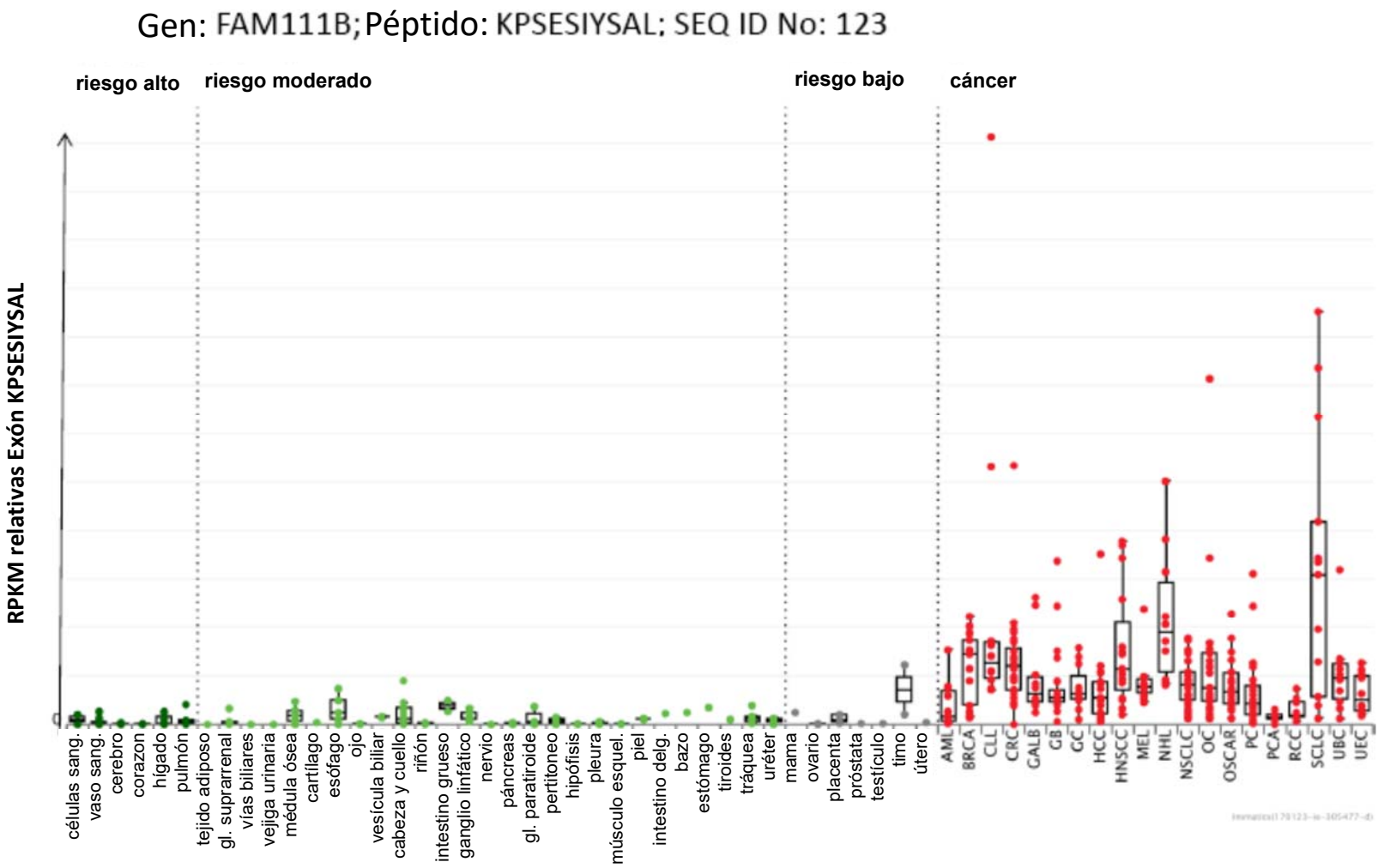
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario

OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales

SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

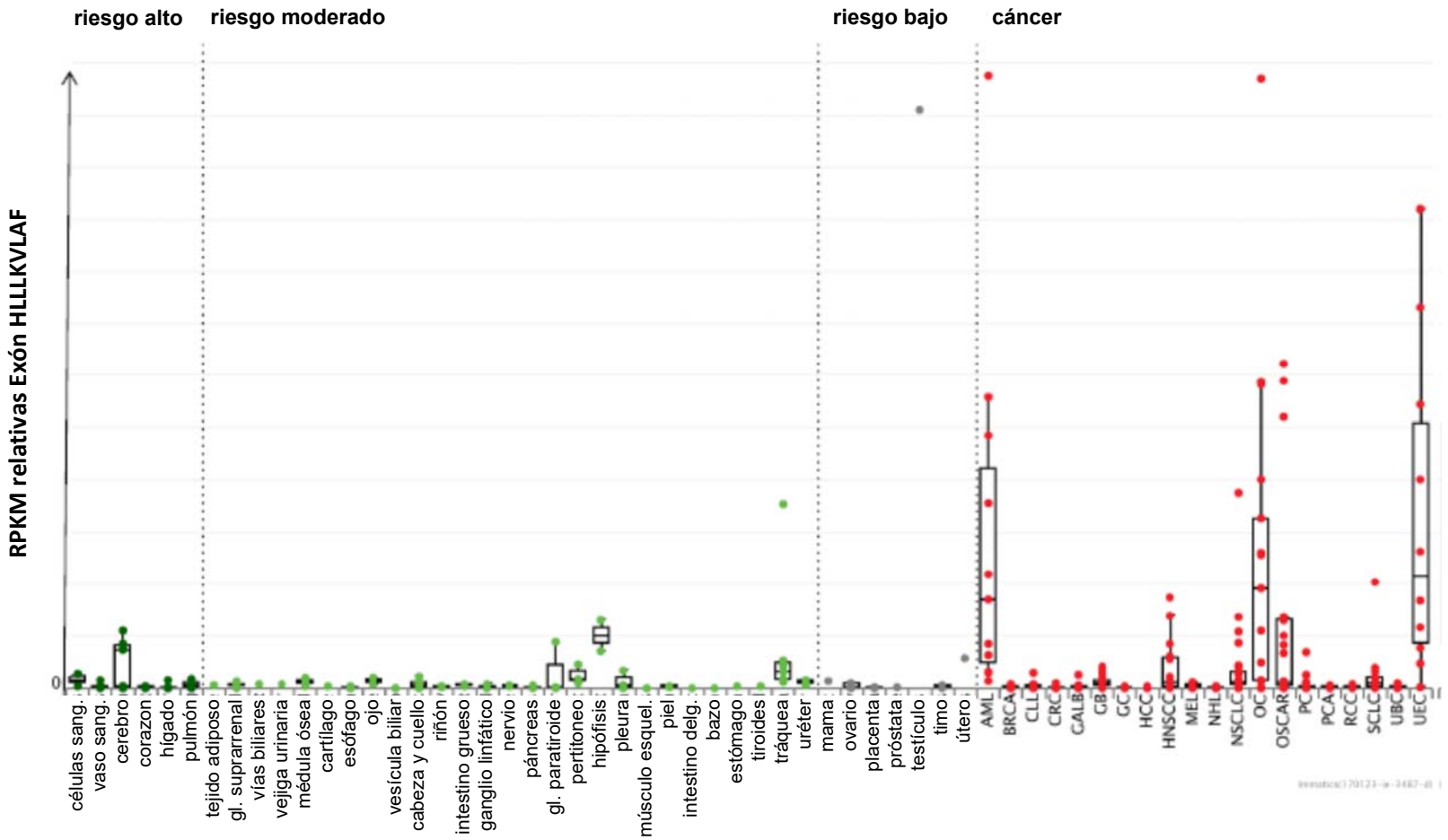
Figura 1J



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1K

Gen: CCNA1;Péptido: HLLLKVLAF; SEQ ID No: 151



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar

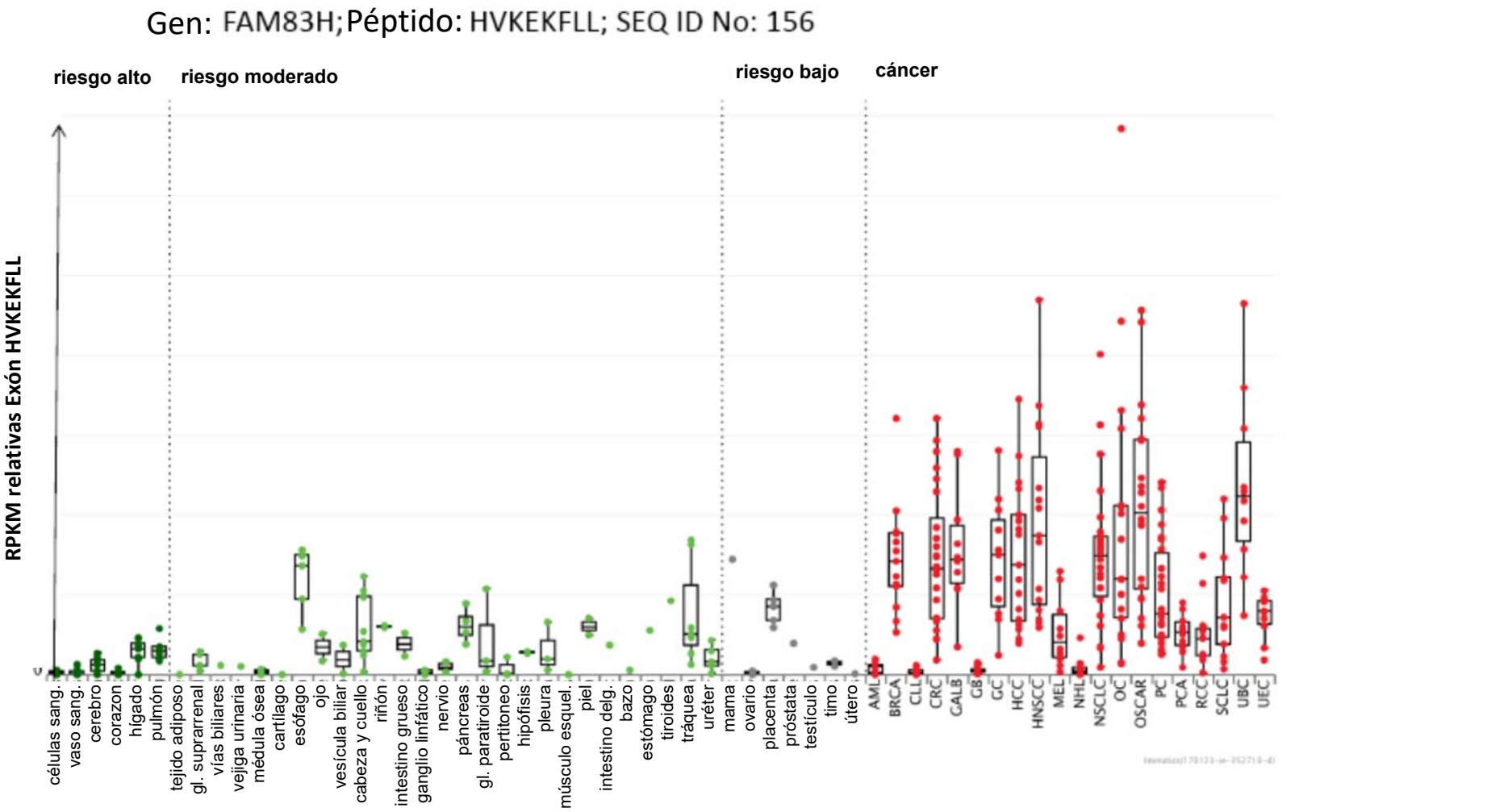
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario

OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales

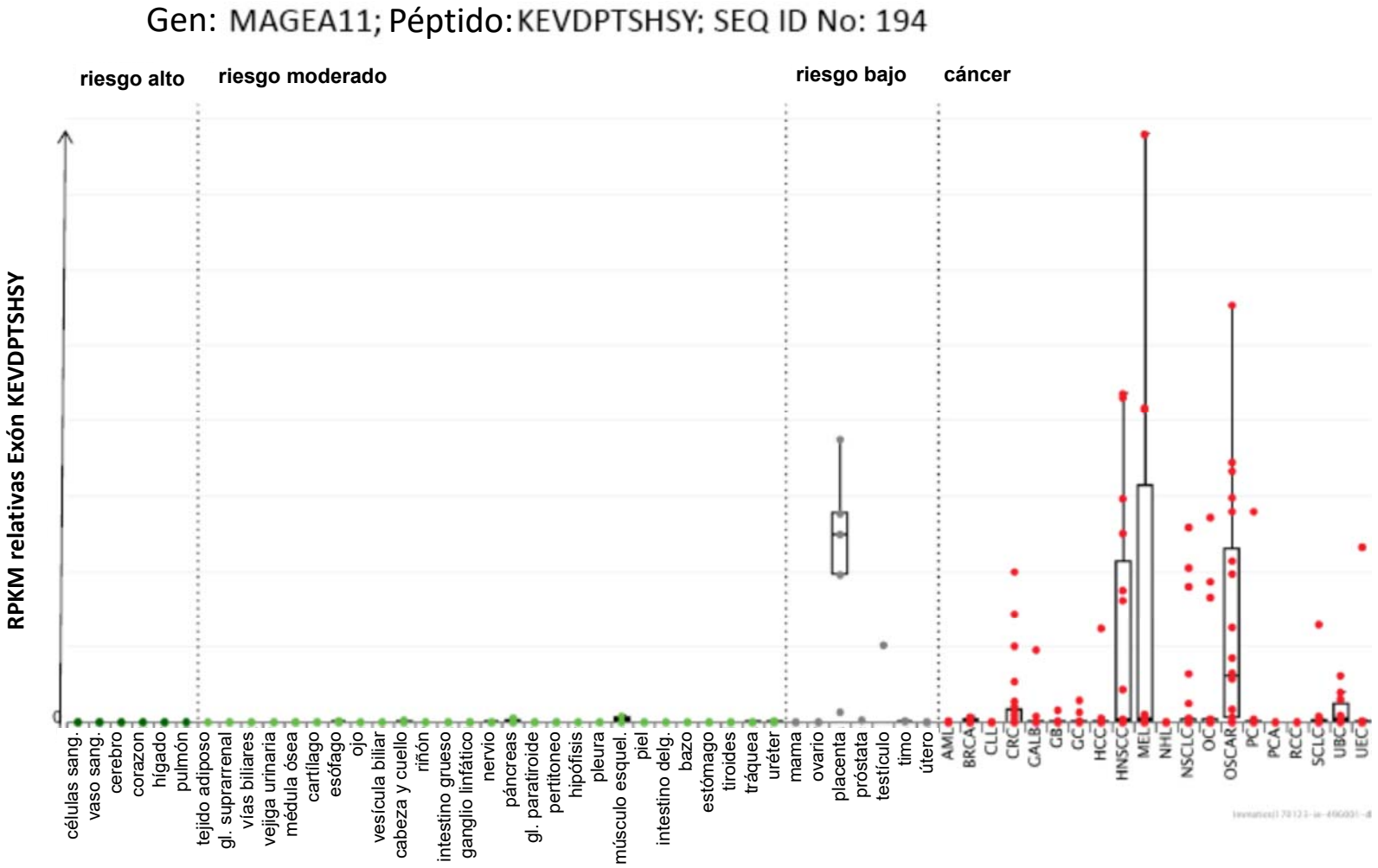
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1L



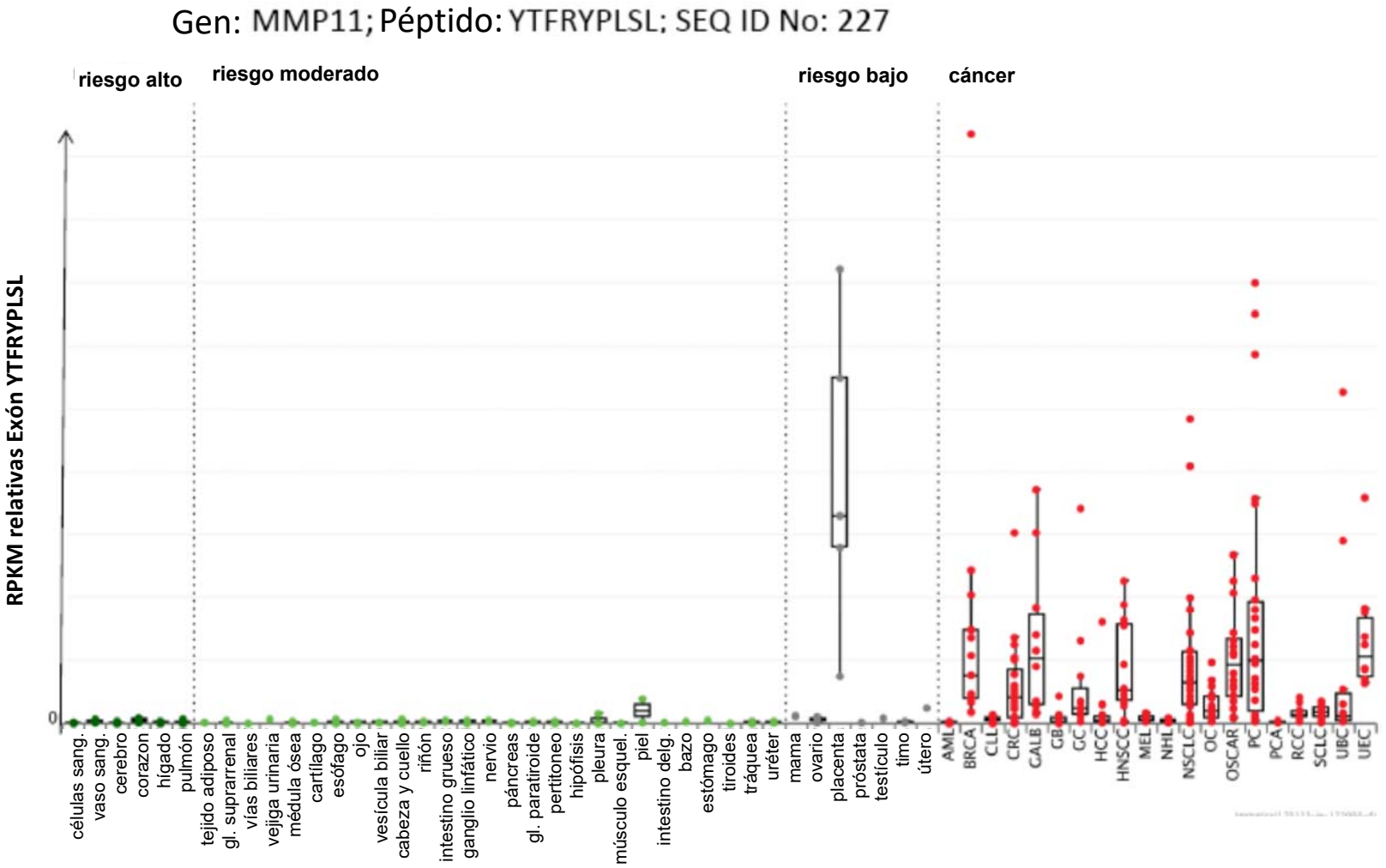
AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1M



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1N



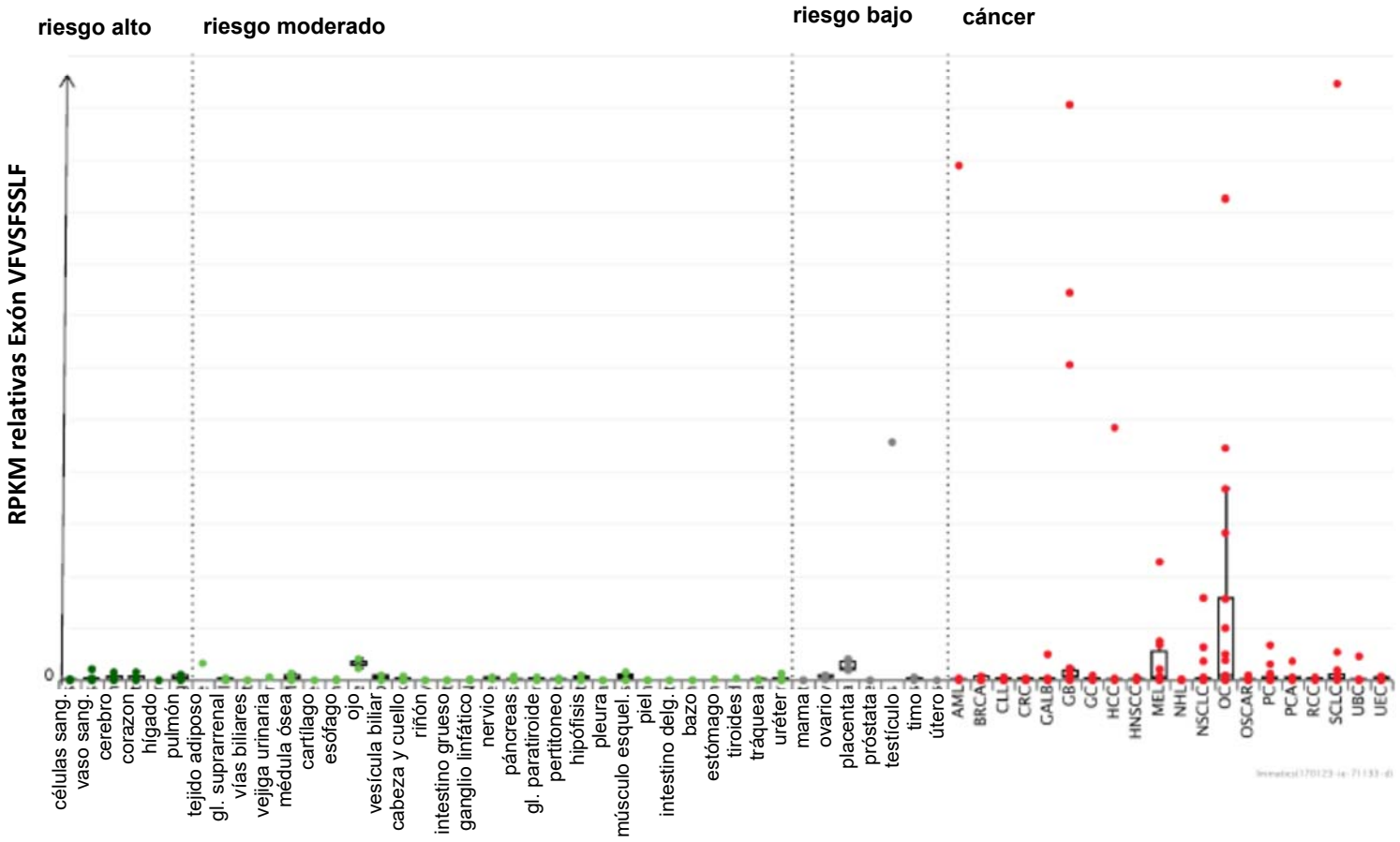
AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1O

Gen: ZNF560

Péptido: VFVSFSSLF

SEQ ID No: 255



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar

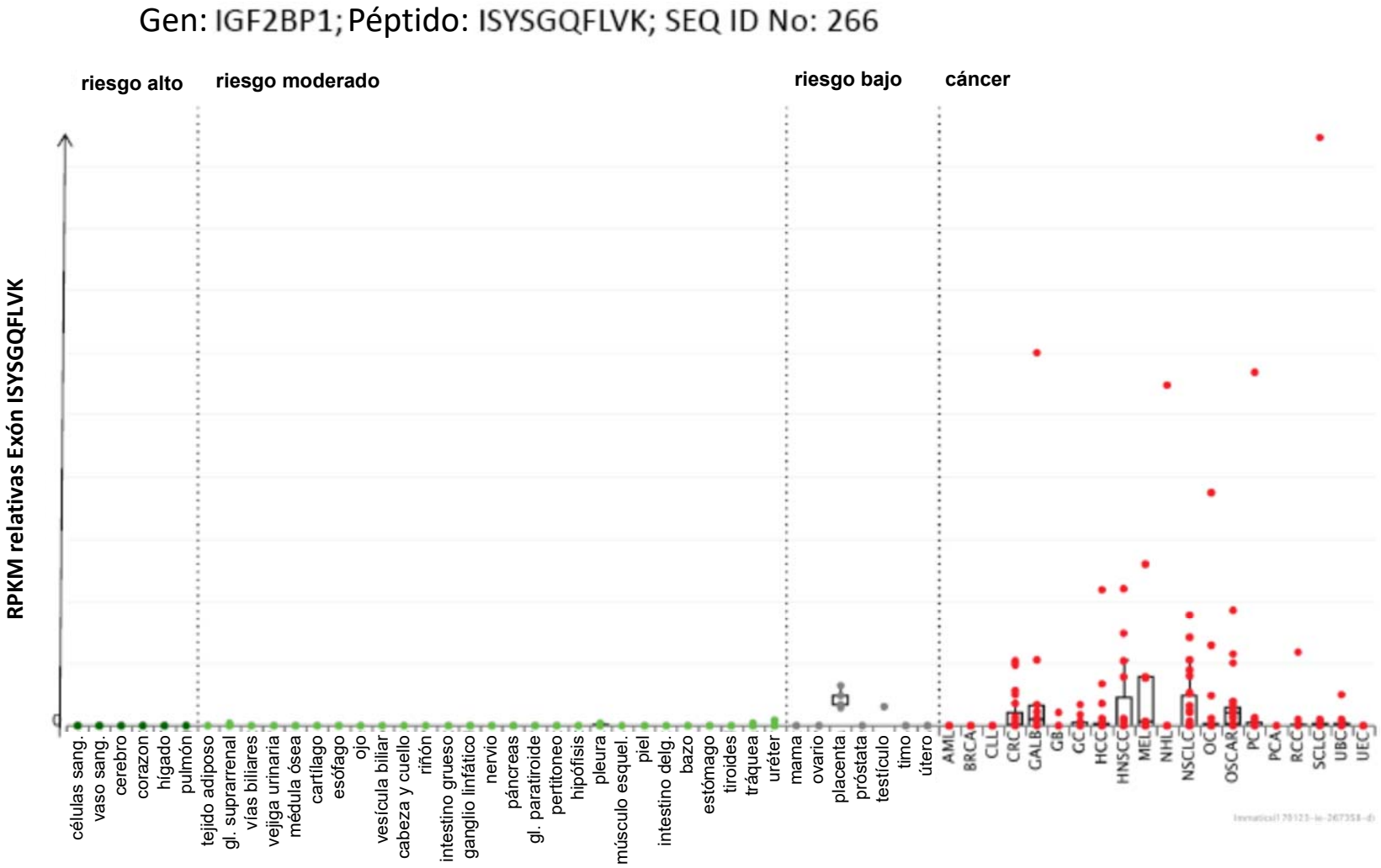
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario

OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales

SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

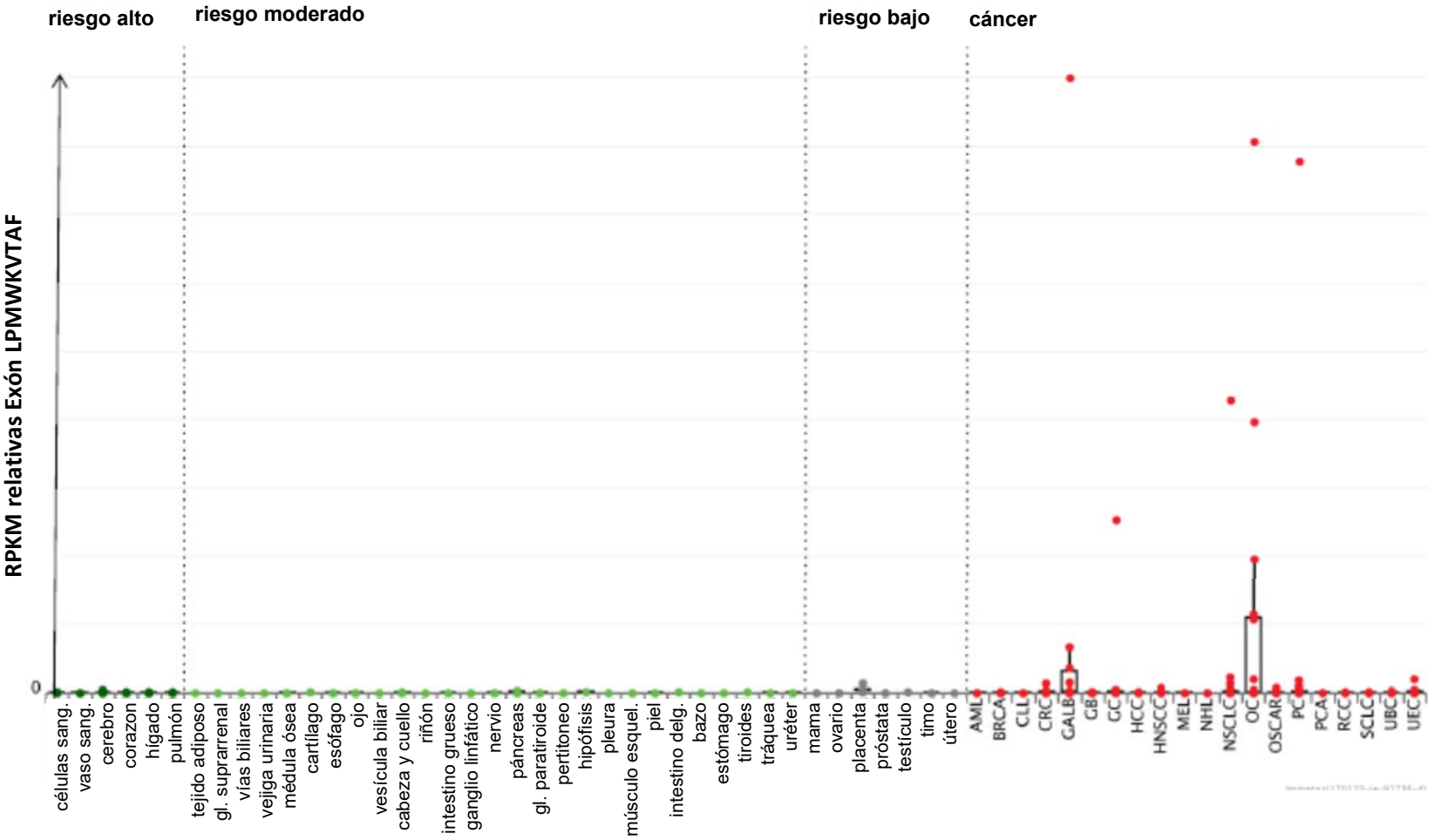
Figura 1P



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

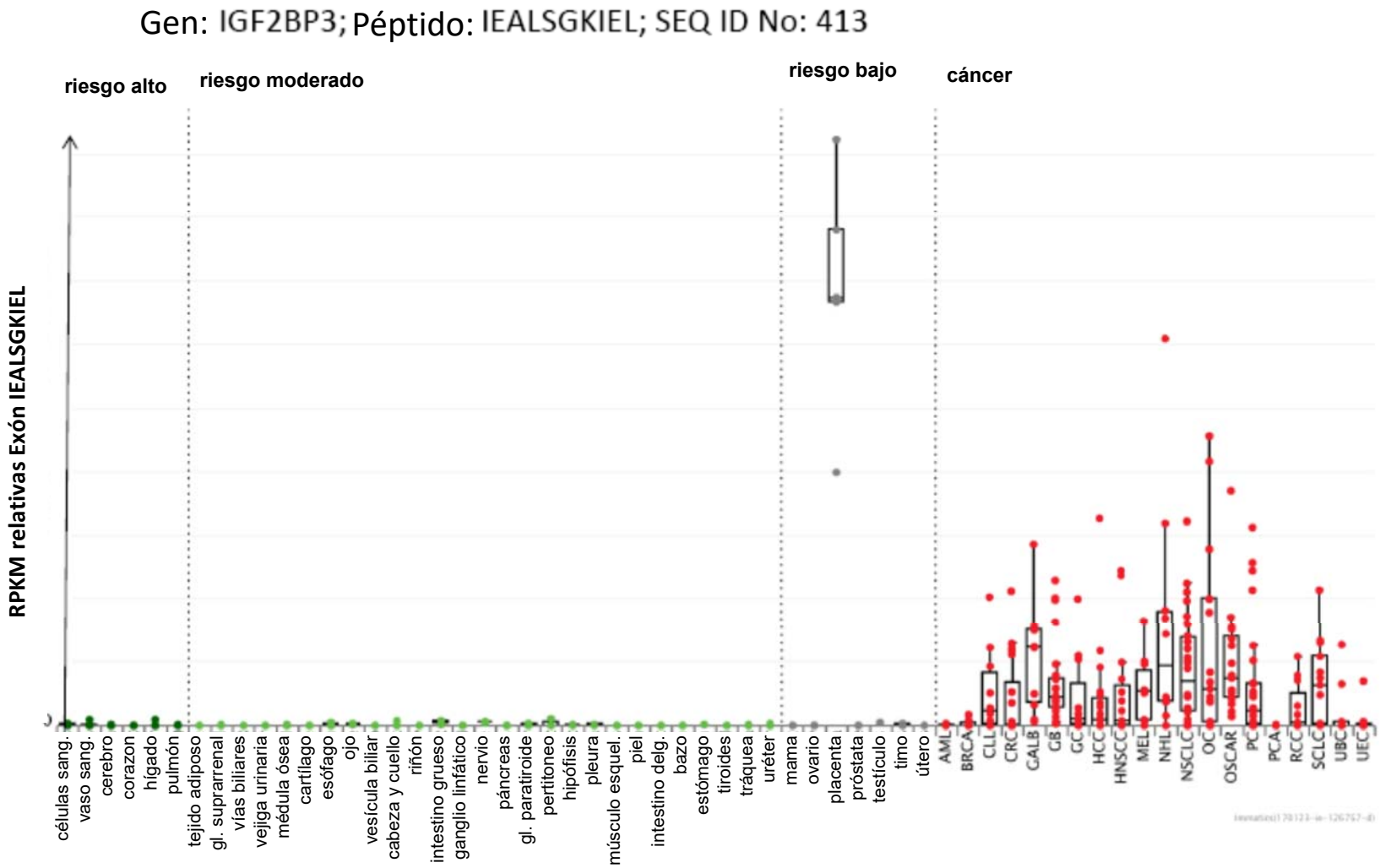
Figura 1Q

Gen: CLDN6; Péptido: LPMWKVTAF: SEQ ID No: 303



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

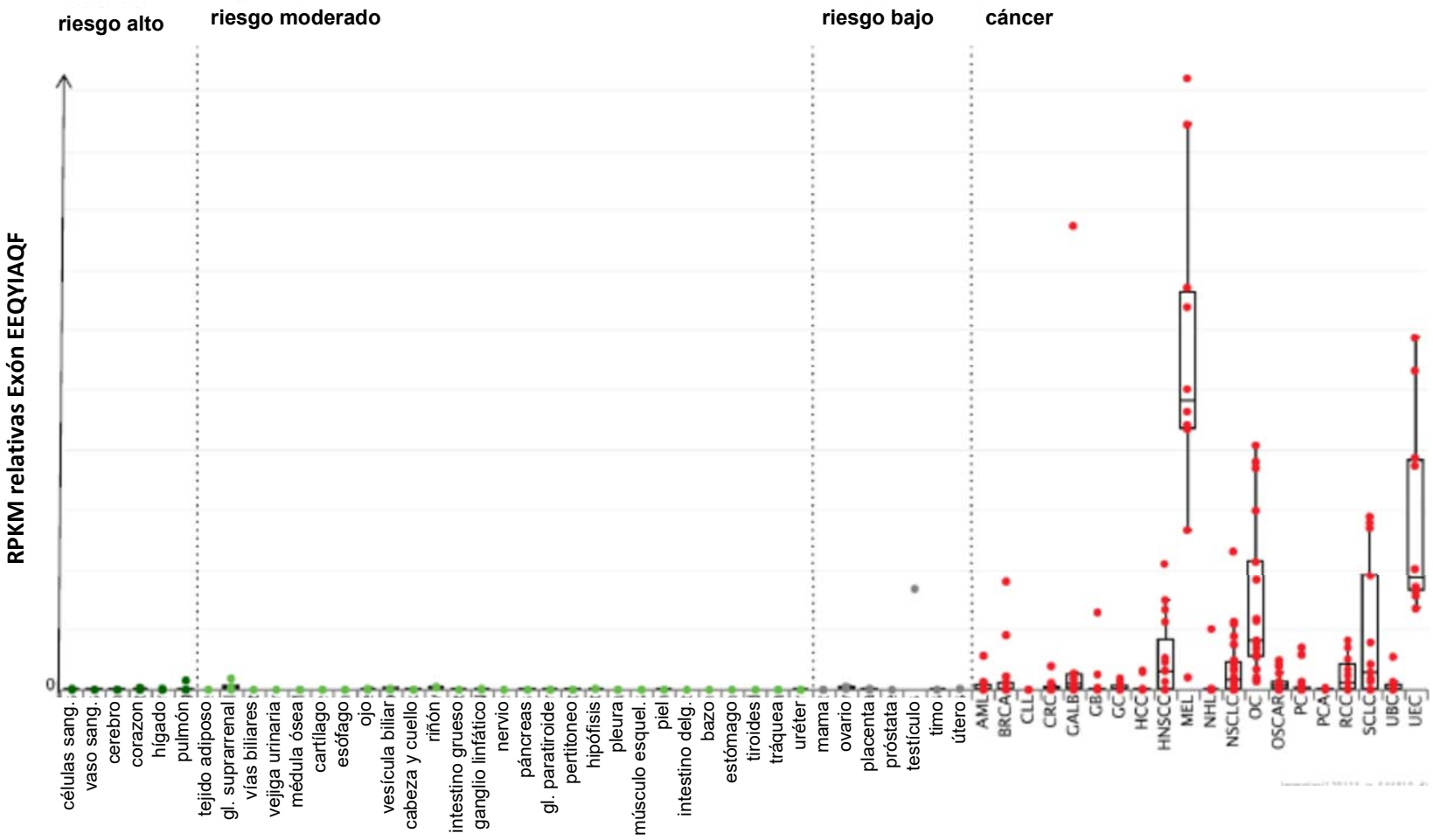
Figura 1R



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

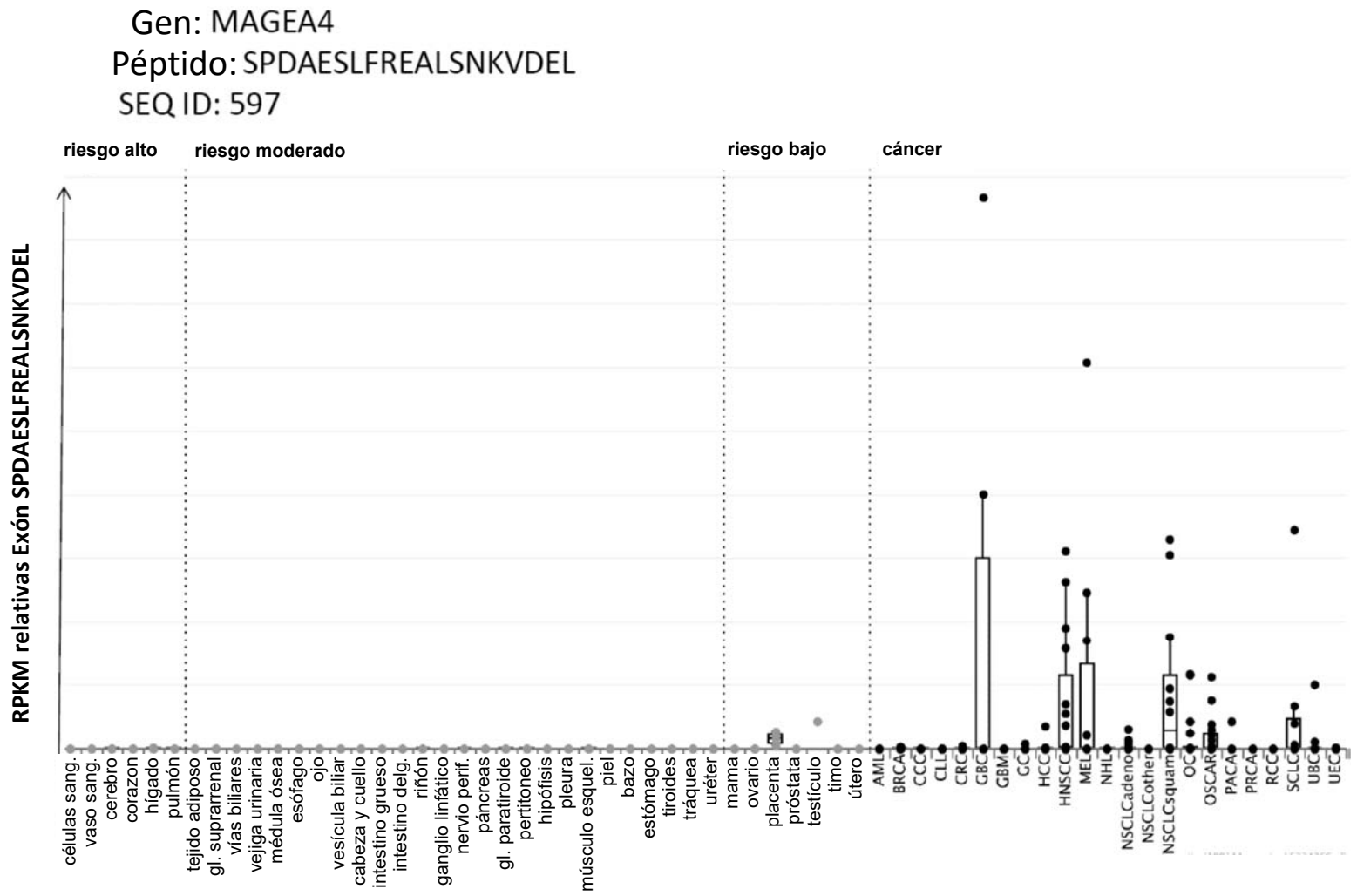
Figura 1S

Gen: PRAME; Péptido: EEQYIAQF; SEQ ID No: 432



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GALB – cáncer de vesícula biliar
GB – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLC - cáncer de pulmón
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PC - cáncer de páncreas
PCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

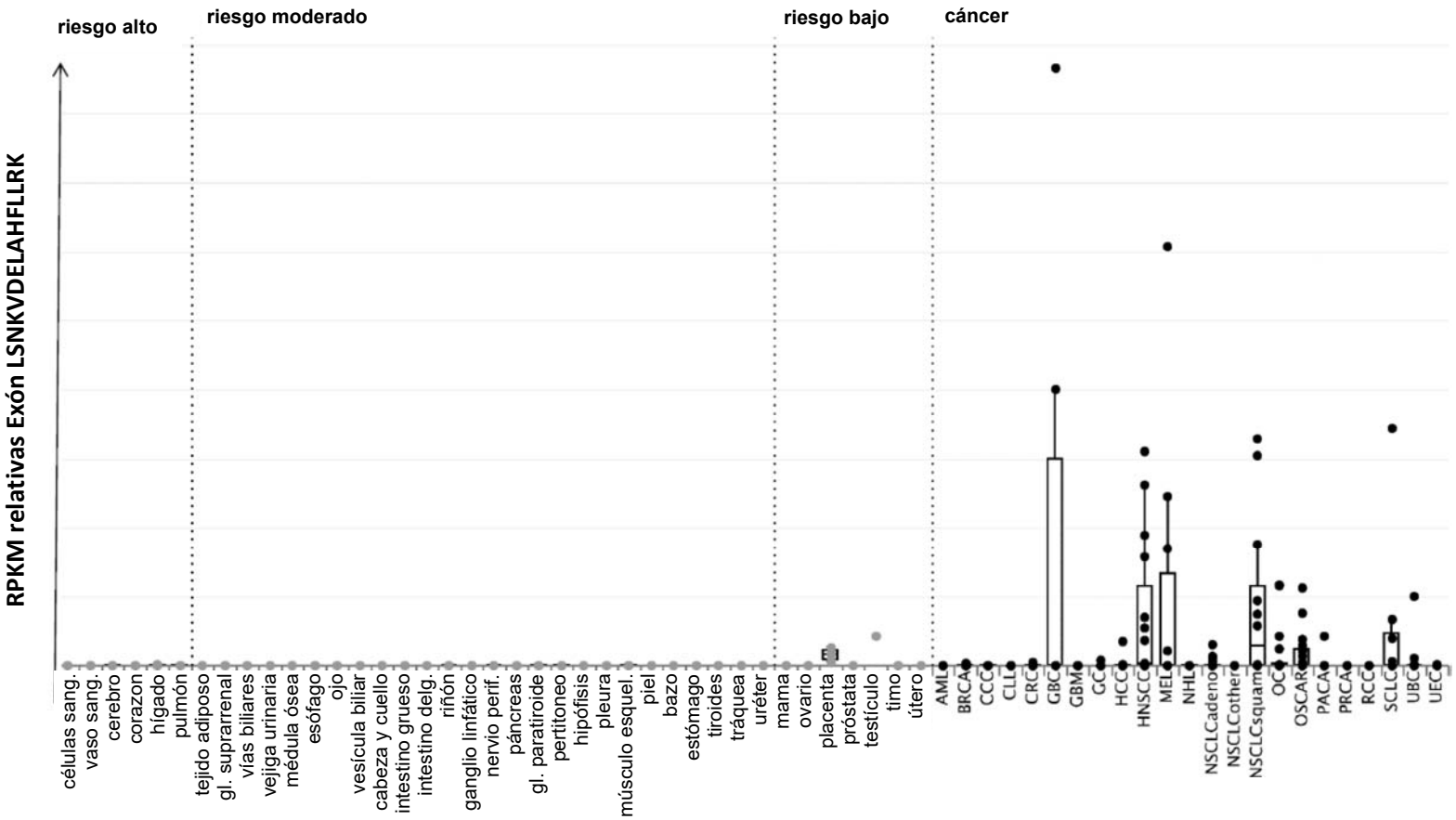
Figura 1T



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CCC - carcinoma colangiocelular
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GBC - cáncer de vesícula biliar
GBM – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLCadeno - cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma
NSCLCother – otras muestras de NSCLC
NSCLCsquam - cáncer epidermoide de pulmón no microcítico
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PACA - cáncer de páncreas
PRCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1U

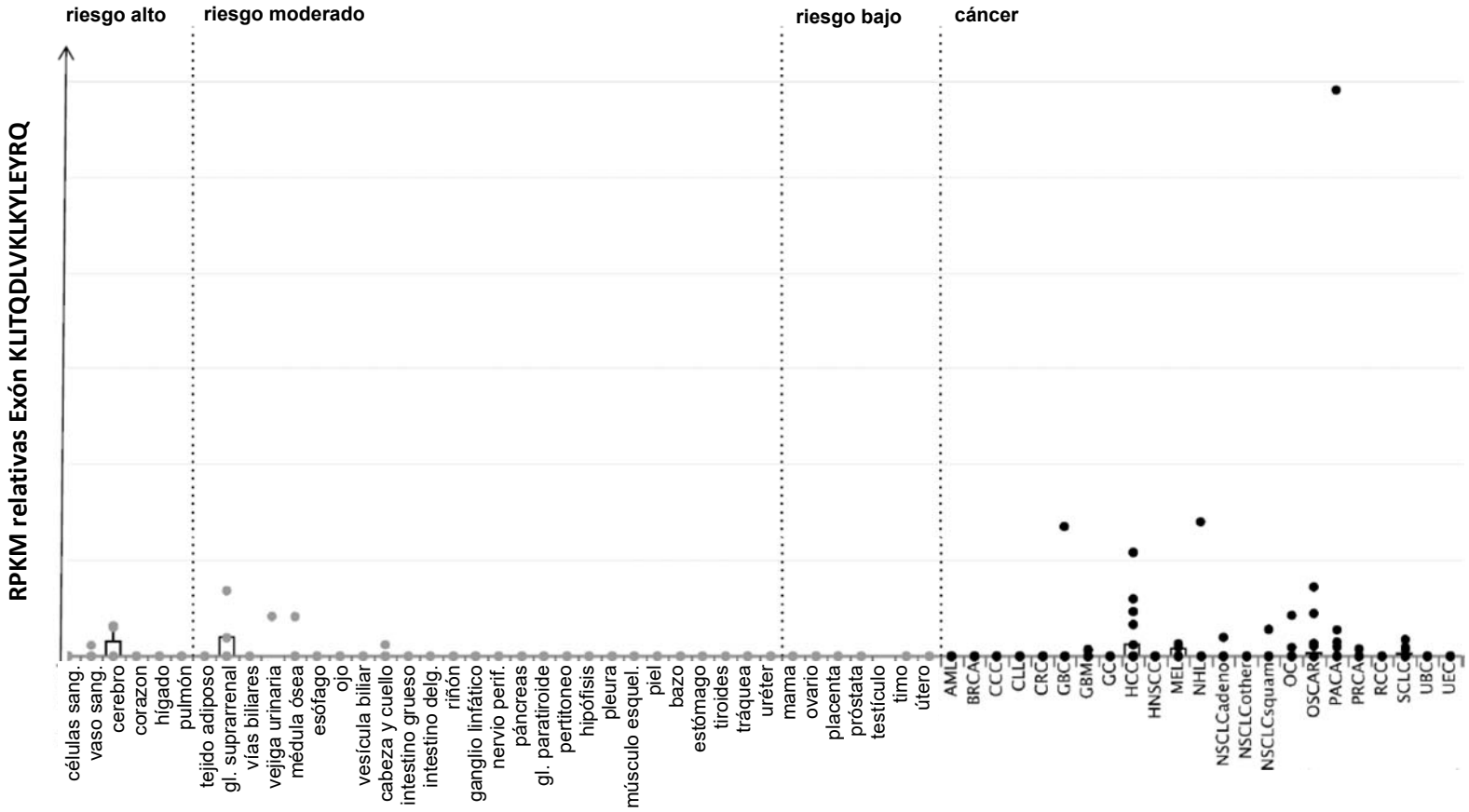
Gen: MAGEA4
Péptido: LSNKVDELAHFLLRK
SEQ ID: 601



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CCC - carcinoma colangiocelular
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GBC - cáncer de vesícula biliar
GBM – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLCadeno - cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma
NSCLCother – otras muestras de NSCLC
NSCLCsquam - cáncer epidermoide de pulmón no microcítico
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PACA - cáncer de páncreas
PRCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 1V

Gen: MAGEB3
Péptido: KLITQDLVKLKYLEYRQ
SEQ ID: 604



AML - leucemia mieloide aguda
BRCA – cáncer de mama
CCC - carcinoma colangiocelular
CLL - leucemia linfocítica crónica
CRC - cáncer colorectal
GBC - cáncer de vesícula biliar
GBM – glioblastoma
GC - cáncer gástrico
HCC – carcinoma hepatocelular
HNSCC – carcinoma epidermoide de cabeza y cuello
MEL – melanoma
NHL - linfoma no hodgkiniano
NSCLCadeno - cáncer de pulmón no microcítico, adenocarcinoma
NSCLCother – otras muestras de NSCLC
NSCLCsquam - cáncer epidermoide de pulmón no microcítico
OC - cáncer de ovario
OSCAR - cáncer de esófago, incluido el cáncer de la unión gastroesofágica
PACA - cáncer de páncreas
PRCA – cáncer de próstata
RCC - carcinoma de células renales
SCLC - cáncer de pulmón microcítico
UBC - cáncer de vejiga urinaria
UEC - cáncer de útero

Figura 2

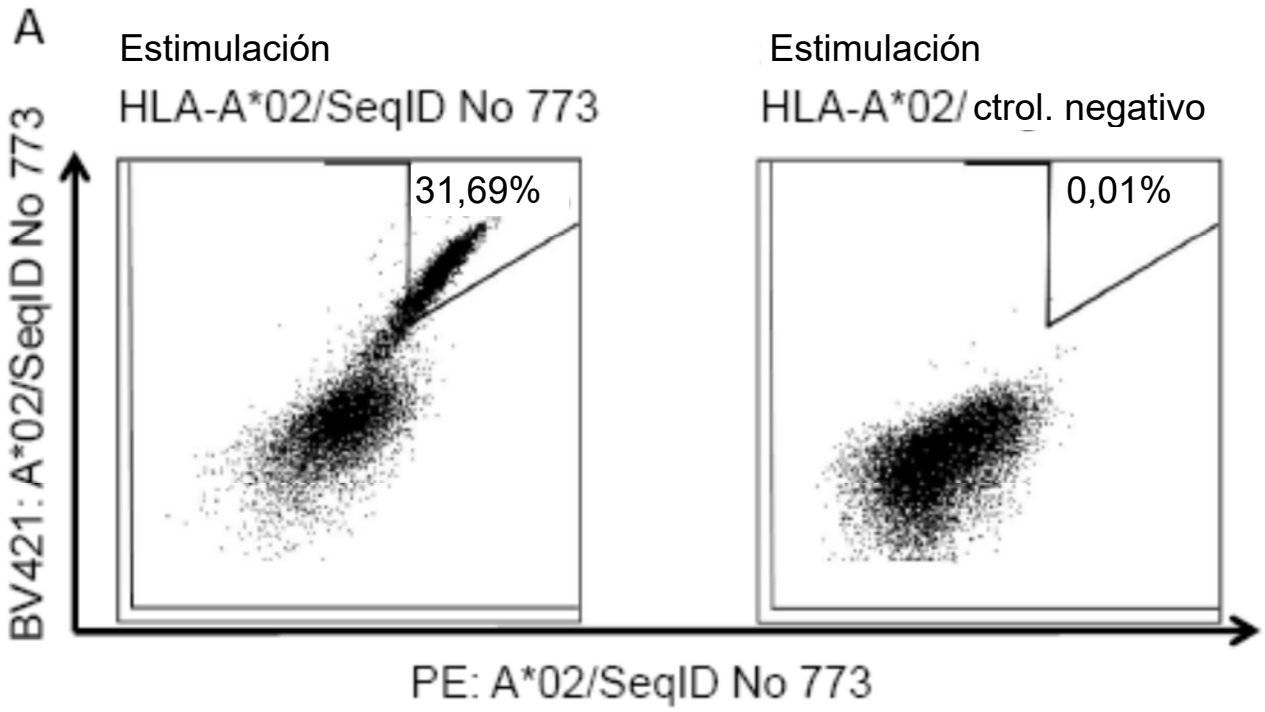

A
Estimulación
HLA-A*02/SeqID No 773
Estimulación
HLA-A*02/ ctrol. negativo
31,69%
0,01%
BV421: A*02/SeqID No 773
PE: A*02/SeqID No 773

Figura 3

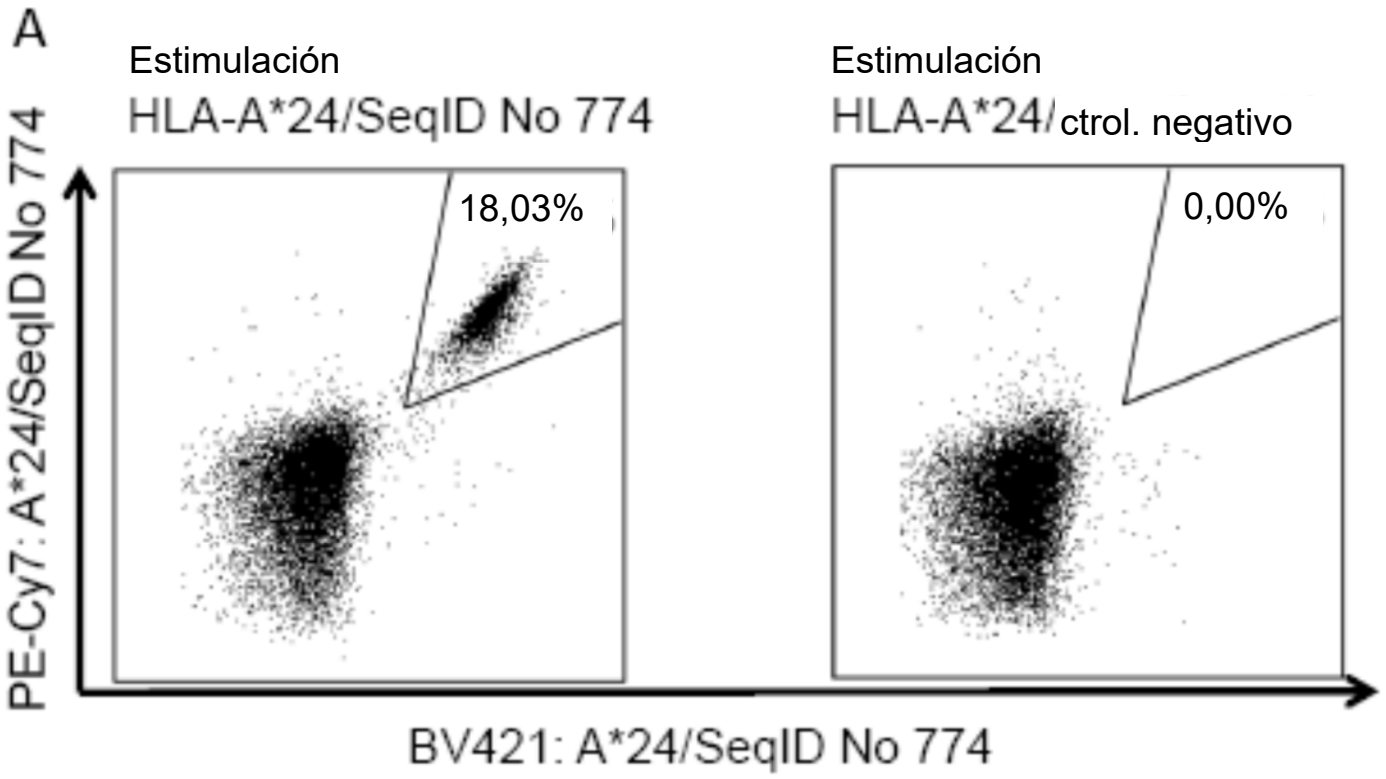

A
Estimulación
HLA-A*24/SeqID No 774
18,03%
Estimulación
HLA-A*24/ ctrol. negativo
0,00%
PE-Cy7: A*24/SeqID No 774
BV421: A*24/SeqID No 774

Figura 4

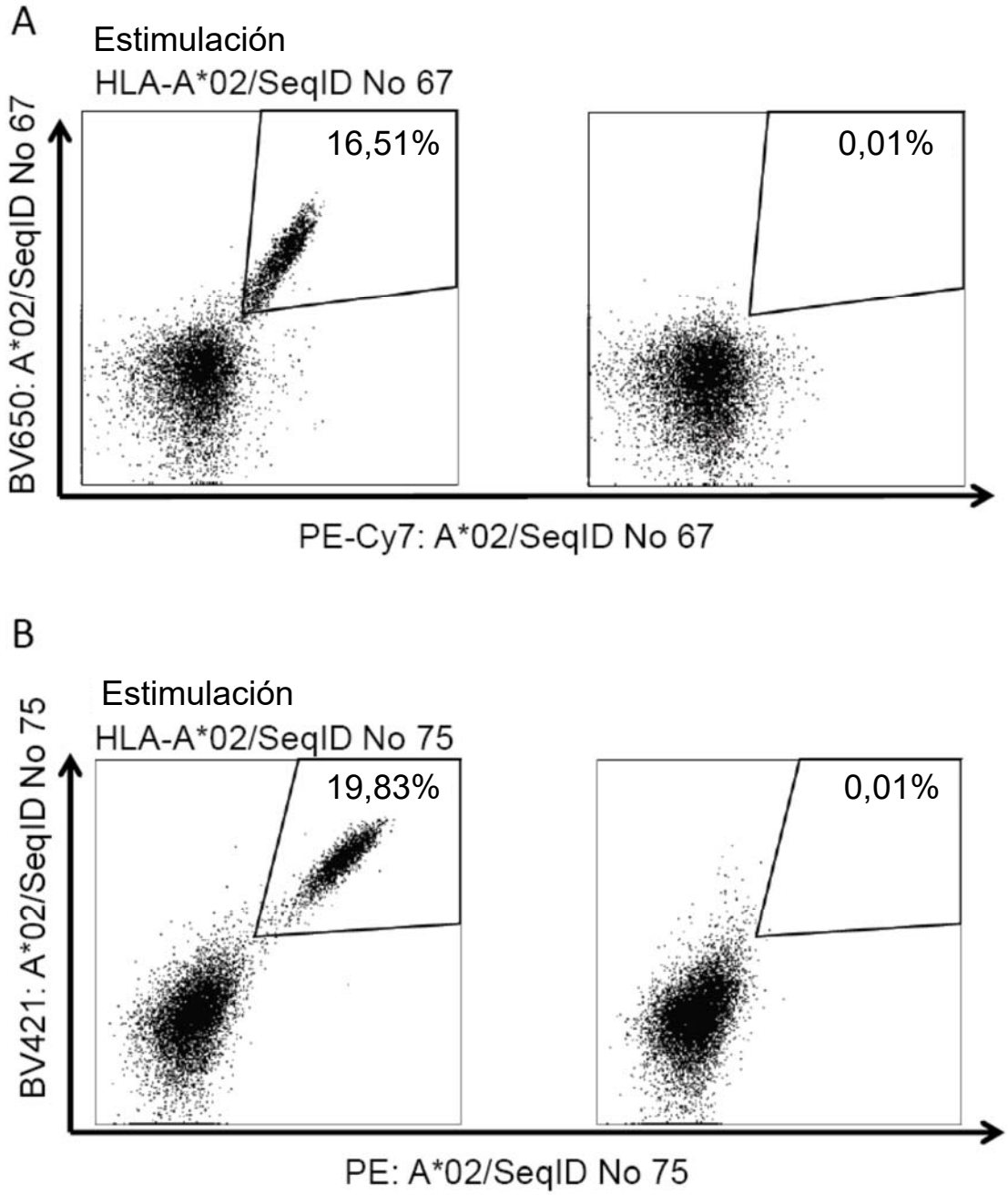

A
Estimulación
HLA-A*02/SeqID No 67
16,51%
0,01%
BV650: A*02/SeqID No 67
PE-Cy7: A*02/SeqID No 67
B
Estimulación
HLA-A*02/SeqID No 75
19,83%
0,01%
BV421: A*02/SeqID No 75
PE: A*02/SeqID No 75

Figura 5

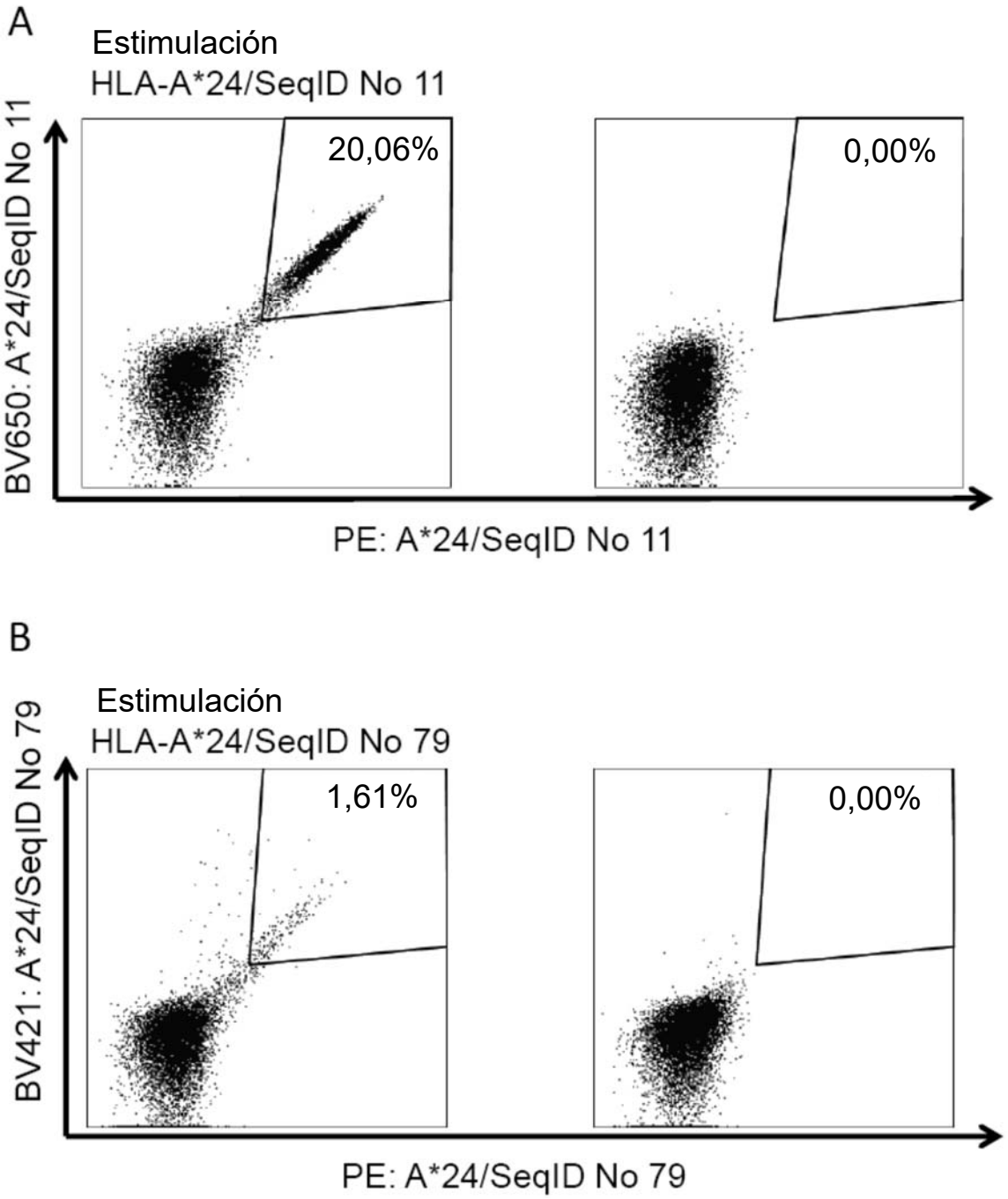

A
Estimulación
HLA-A*24/SeqID No 11
20,06%
0,00%
BV650: A*24/SeqID No 11
PE: A*24/SeqID No 11
B
Estimulación
HLA-A*24/SeqID No 79
1,61%
0,00%
BV421: A*24/SeqID No 79
PE: A*24/SeqID No 79

Figura 6

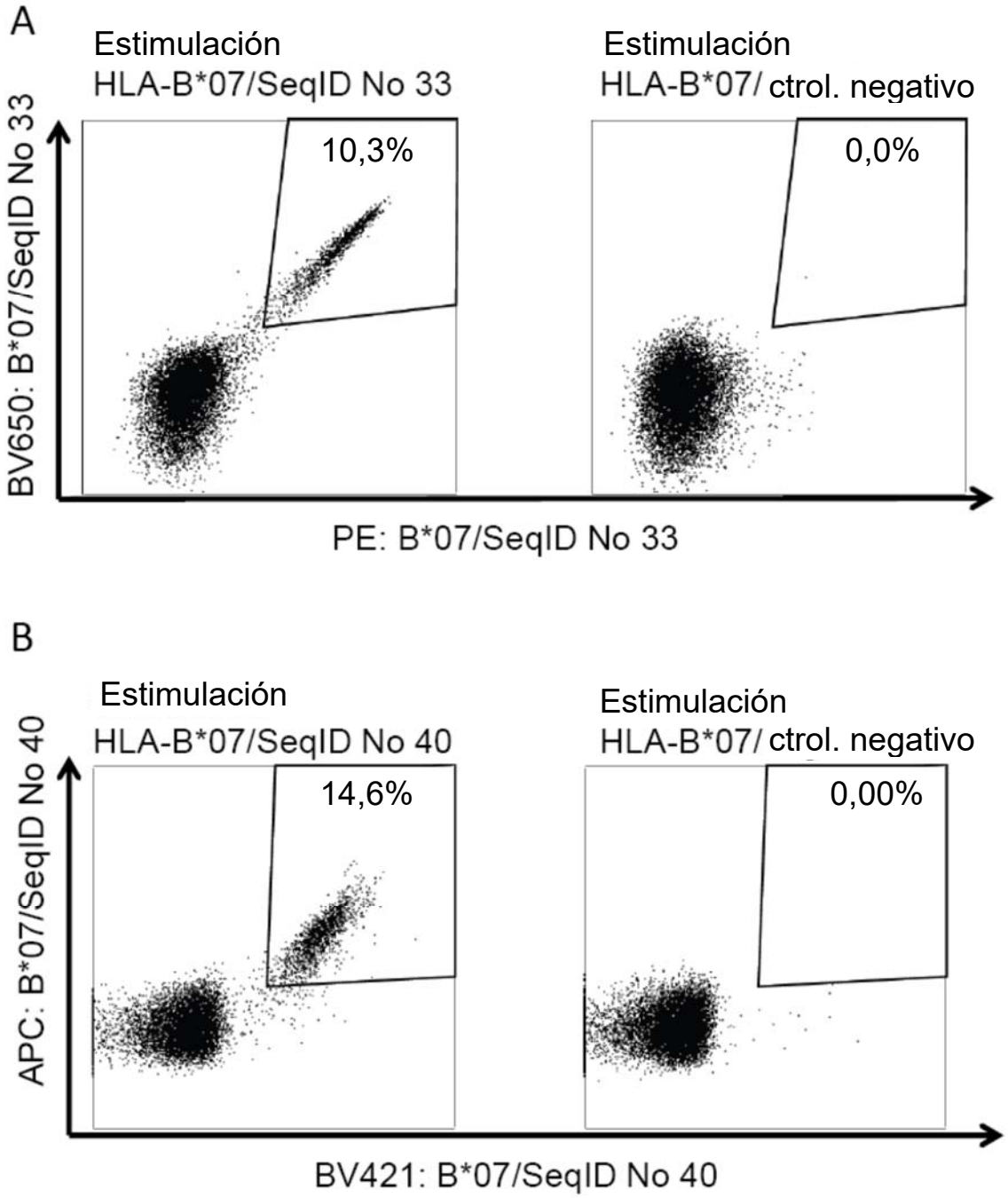

A
Estimulación
HLA-B*07/SeqID No 33
10,3%
Estimulación
HLA-B*07/ ctrol. negativo
0,0%
BV650: B*07/SeqID No 33
PE: B*07/SeqID No 33
B
Estimulación
HLA-B*07/SeqID No 40
14,6%
Estimulación
HLA-B*07/ ctrol. negativo
0,00%
APC: B*07/SeqID No 40
BV421: B*07/SeqID No 40

Figura 7

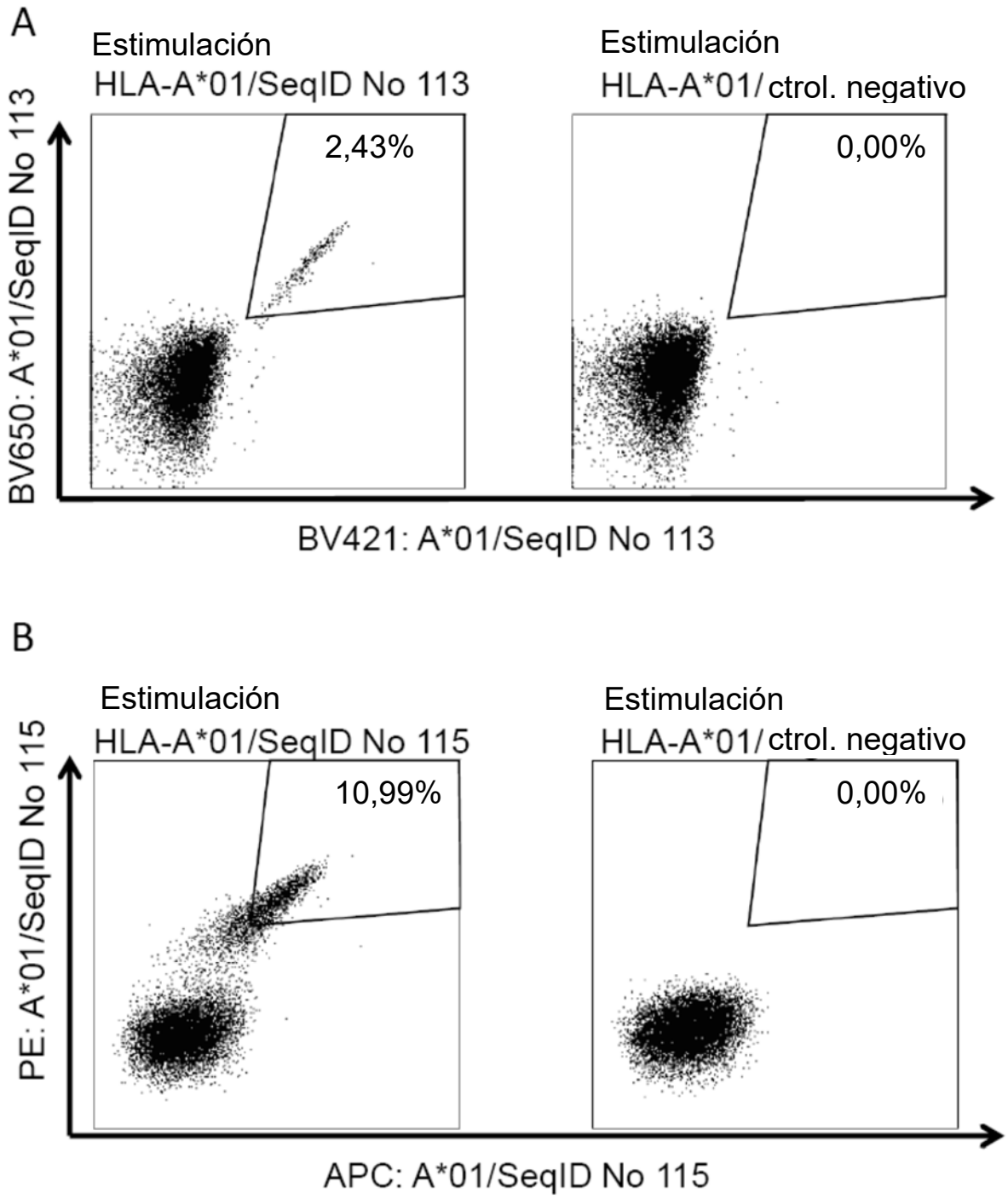

A
Estimulación
HLA-A*01/SeqID No 113
2,43%
Estimulación
HLA-A*01/ ctrol. negativo
0,00%
BV650: A*01/SeqID No 113
BV421: A*01/SeqID No 113
B
Estimulación
HLA-A*01/SeqID No 115
10,99%
Estimulación
HLA-A*01/ ctrol. negativo
0,00%
PE: A*01/SeqID No 115
APC: A*01/SeqID No 115

Figura 8

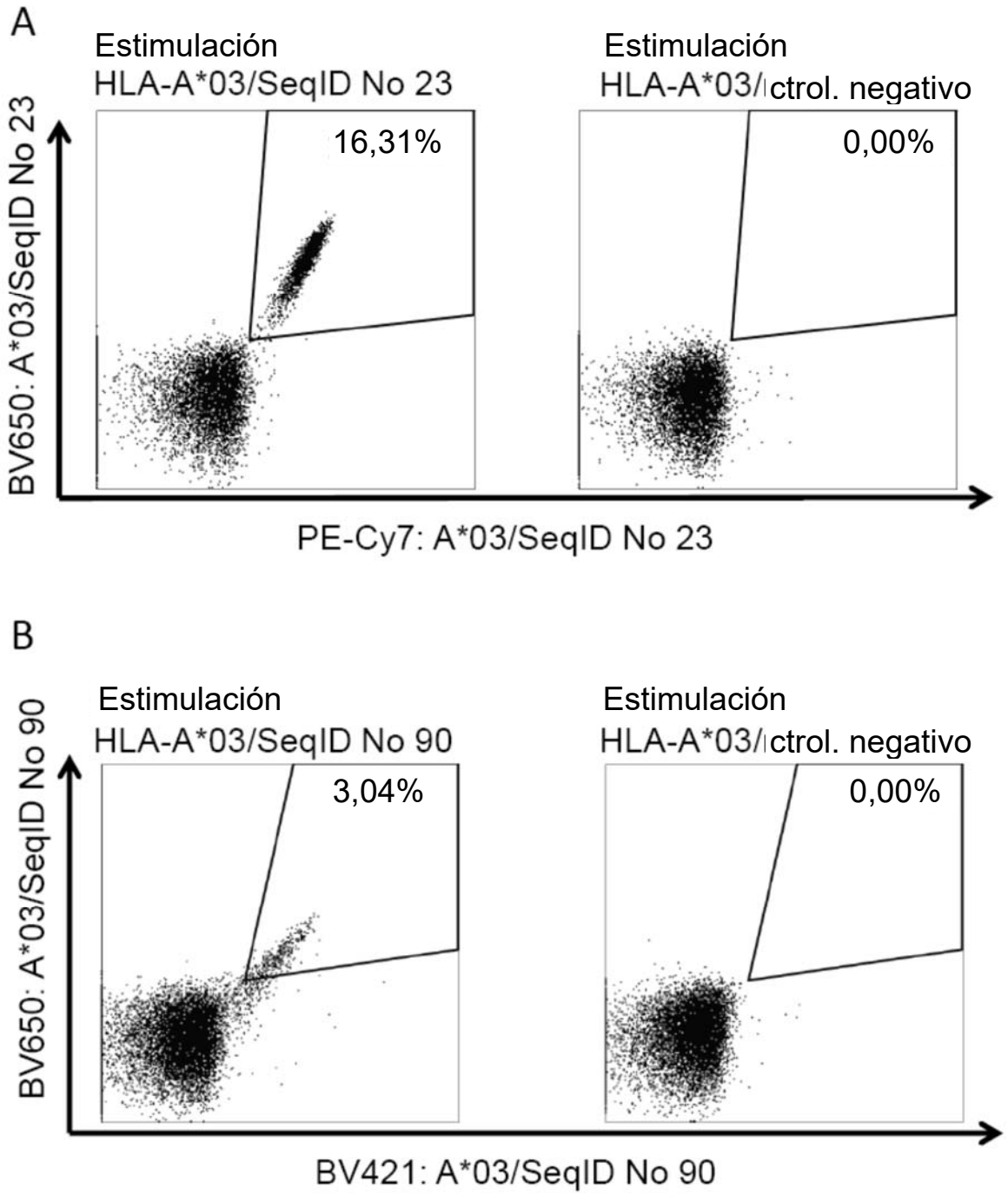
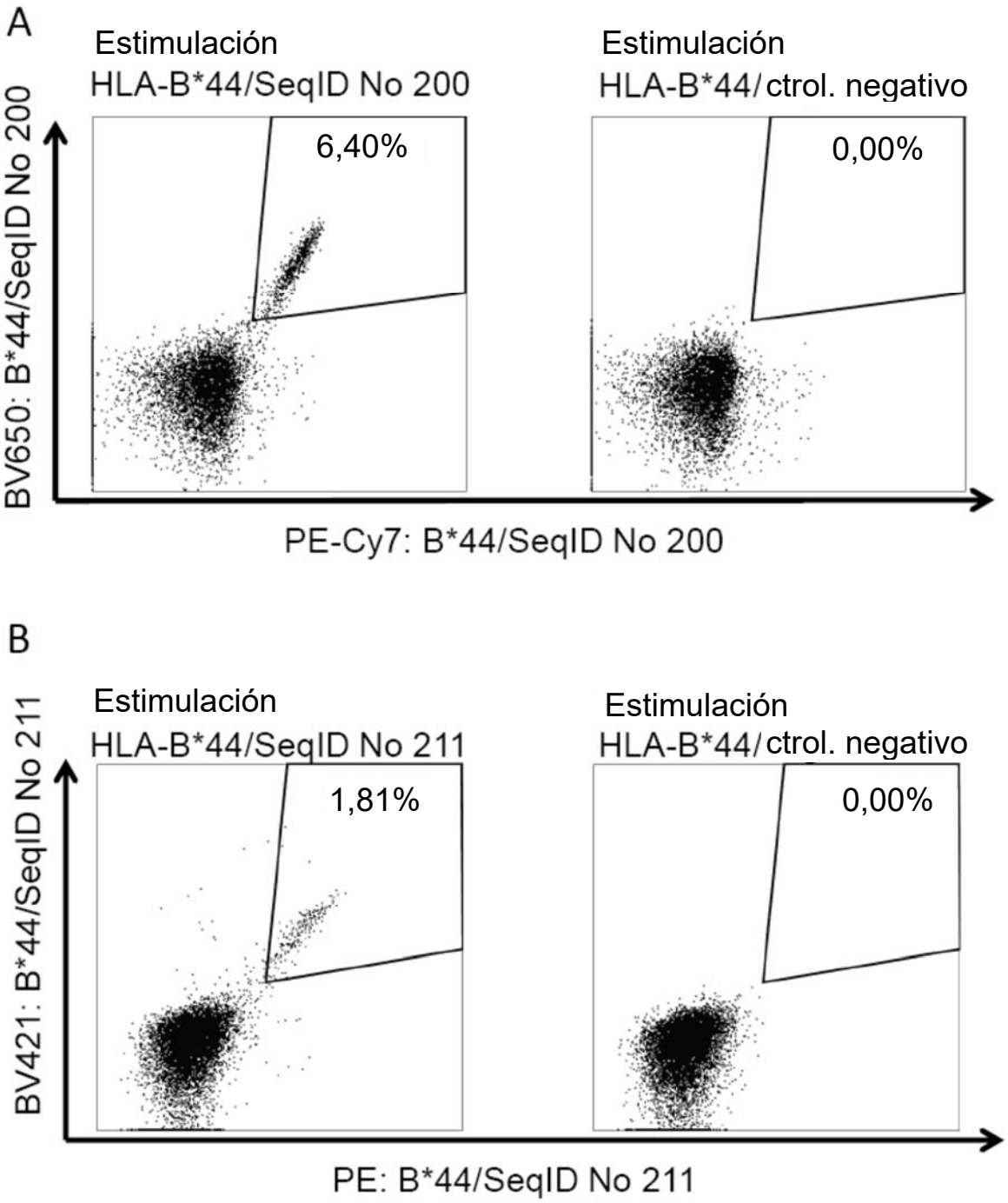

A
Estimulación
HLA-A*03/SeqID No 23
16,31%
Estimulación
HLA-A*03/
ctrol. negativo
0,00%
BV650: A*03/SeqID No 23
PE-Cy7: A*03/SeqID No 23
B
Estimulación
HLA-A*03/SeqID No 90
3,04%
Estimulación
HLA-A*03/
ctrol. negativo
0,00%
BV650: A*03/SeqID No 90
BV421: A*03/SeqID No 90

Figura 9


A
Estimulación
HLA-B*44/SeqID No 200
6,40%
Estimulación
HLA-B*44/ ctrol. negativo
0,00%
BV650: B*44/SeqID No 200
PE-Cy7: B*44/SeqID No 200
B
Estimulación
HLA-B*44/SeqID No 211
1,81%
Estimulación
HLA-B*44/ ctrol. negativo
0,00%
BV421: B*44/SeqID No 211
PE: B*44/SeqID No 211