



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120595** (13) **C2**
(51) МПК (2019.01)
A61K 39/00
A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2016 02593	(72) Винахідник(и): Каллен Карл-Йозеф (DE), Фотін-Млечек Маріола (DE), Гнад-Фогт Ульріке (DE)
(22) Дата подання заявки:	21.08.2014	(73) Власник(и): КУРЕВАК АГ, Paul-Ehrlich-Str. 15, 72076 Tübingen, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.01.2020	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/EP2013/002514	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012116714 A1, 07.09.2012 Benjamin Petsch et al. Protective efficacy of in vitro synthesized, specific mRNA vaccines against influenza A virus infection. Nature biotechnology, 2012, vol. 30, no. 12, p. 1210 - 1216 WO 2006015789 A2, 16.02.2006 Bauer Asli Petra et al. The impact of intragenic CpG content on gene expression. Nucleic acids research, 2010, vol. 38, no. 12, p. 3891- 3908 WO 2012019630 A1, 16.02.2012 WO 2009046739 A1, 16.04.2009 WO 2011067161 A1, 09.06.2011 WO 2009046974 A2, 16.04.2009 WO 2012116715 A1, 07.09.2012 Thomas Schlake et al. Developing mRNA- vaccine technologies. RNA biology, 2012, vol. 9, no. 11, p. 1319-1330 Fotin-Mleczek Mariola et al. Highly potent mRNA based cancer vaccines represent an attractive platform for combination therapies supporting an improved therapeutic effects. The journal of gene medicine, 2012, vol. 14, no. 6, p. 428-439
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.08.2013	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP	
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2016, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.01.2020, Бюл.№ 1	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2014/002299, 21.08.2014	

(54) КОМПОЗИЦІЯ ТА ВАКЦИНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Винахід стосується композиції для лікування недрібноклітинного раку легень, яка містить шість мРНК, причому кожна мРНК кодує різний антиген, вибраний із групи, яка включає 5T4 (глікопротеїн трофобластів; TPBG), Сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5), NY-ESO-1 (ню-йоркську плоскоклітинну карциному 1 стравоходу; STAG1B), MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1), MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та MUC1 (муцин 1), де кожна мРНК утворює комплекс з катіонною сполукою, вибраною із групи, яка включає

UA 120595 C2

катіонний пептид, катіонний білок, катіонний полісахарид, катіонний полімер і катіонний ліпід, і де лікування додатково включає введення хіміотерапевтичного агенту. Винахід також стосується вакцини та комбінації шести мРНК для лікування недрібноклітинного раку легень.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується композиції, яка включає принаймні одну мРНК, яка кодує комбінацію антигенів, здатну викликати (адаптивну) імунну реакцію у ссавців, причому антигени вибирають з групи, до якої належать 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG), сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5), NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, STAG1B), MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1), MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та MUC1 (муцин 1). Винахід також стосується вакцини, яка включає принаймні одну мРНК, яка кодує таку комбінацію антигенів, та застосування вищезгаданої композиції (для приготування вакцини) та/або вакцини для викликання (адаптивної) імунної реакції для лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень (NSCLC), і пов'язаних з ним хвороб або порушень. І, нарешті, винахід стосується комплектів, зокрема, комплектів з компонентів, які включають композицію та/або вакцину.

Рівень техніки

З усіх злоякісних пухлин 25 % припадає на бронхіальну карциному (карциному легень). У світовому масштабі вона є найпоширенішою причиною пов'язаних з раком смертей серед чоловіків і другою – серед жінок. У Німеччині вона посідає третє місце серед найпоширеніших видів карциноми після карциноми передміхурової залози та карциноми товстої та прямої кишки. Щороку вона викликає 1,3 мільйона смертей в усьому світі. У Центральній Європі захворюваність становить приблизно 60 випадків на 100 000 мешканців, і кількість людей, у яких діагностується рак легень постійно зростає (у Німеччині нині цей показник становить приблизно 50000 на рік). Серед людей, у яких діагностовано рак легень, середня загальна п'ятирічна виживаність складає лише 5 відсотків. Незважаючи на це, прогнозована тривалість життя кожного окремого пацієнта повністю залежить від стадії хвороби (класифікація TMN) та конкретного підтипу карциноми (раку легень) (див. нижче).

Головними підтипами раку легень, які класифікуються за розміром та виглядом злоякісних клітин, які визначаються під мікроскопом, є дрібноклітинний рак легень (20%) та недрібноклітинний рак легень (NSCLC) (80%). Ця класифікація, хоч вона й ґрунтується на простих гістологічних критеріях, має дуже важливий вплив на клінічне лікування та прогнозування хвороби, коли дрібноклітинний рак легень зазвичай лікують за допомогою хіміотерапії, а для недрібноклітинного раку легень здебільшого застосовують хірургічне втручання як першочергове лікування.

Види недрібноклітинного раку легень (NSCLC) об'єднують, оскільки їхні прогнози та лікування є приблизно ідентичними. Існують три головні підтипи: плоскоклітинна карцинома легень, аденокарцинома та великоклітинна карцинома легень. Хірургія є основним елементом лікування; однак лише чверть пацієнтів піддаються успішному вирізанню, з показником рецидивів 50%. Терапевтичні заходи на пізній стадії хвороби після хірургії включають ад'ювантну хіміотерапію та/або ад'ювантну променеву терапію, оскільки хіміотерапія як монотерапія (терапія першої лінії) виявляється засобом з відносно поганими результатами. При порівнянні чотирьох широко застосовуваних режимів комбінованої хіміотерапії жоден не виявляє переваг над іншими. Показники відповіді на лікування коливалися від 15% до 22%, з 1-річними показниками виживаності від 31% до 36% (див., наприклад, O'Mahony, D., S. Kummar, et al. (2005). "Non-small-cell lung cancer vaccine therapy: a concise review." J Clin Oncol 23(35): 9022 - 8). Таким чином, хоча й виявляється, що доопераційна хіміотерапія не дає подовження прогнозованої тривалості життя, ад'ювантна хіміотерапія – також при поєднанні з променевою терапією – продемонструвала значне збільшення прогнозованої тривалості життя.

Одним із застосовуваних нині хіміотерапевтичних підходів є комбінування речовин на платиновій основі, наприклад, з гемцитабіном навіть як терапії першої лінії, тоді як, наприклад, пеметрексед застосовують як терапію другої лінії.

Іншим можливим підходом, який застосовують для лікування NSCLC, є так звана "таргетна терапія", спрямована на збільшення успішності класичної цитотоксичної хіміотерапії шляхом впливу на пухлинно-специфічні цільові структури на молекулярному рівні. До застосовуваних речовин належать бевацизумаб (інгібітор ангіогенезу) або ерлотиніб, спрямований на тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту (EGFR).

Незважаючи на безсумнівність існування певних удосконалень у поточних терапевтичних підходах, лікування раку легень, зокрема, NSCLC, залишається нелегкою справою, яка потребує, з врахуванням високої смертності, додаткових, альтернативних або поліпшених способів лікування.

Таким чином, авторами пропонується використовувати імунну систему згідно зі способом лікування NSCLC. Імунна система відіграє важливу роль у лікуванні та профілактиці численних

захворювань. Згідно з нині відомими даними, ссавці виробляють різні механізми захисту організму шляхом розпізнавання та знищення, наприклад, пухлинних клітин. Ці пухлинні клітини мають виявлятися й вирізнятися з-поміж нормальних клітин та тканин організму.

Імунна система хребетних, таких, як людина, складається з багатьох типів білків, клітин, органів та тканин, які взаємодіють у складній і динамічній мережі. У рамках цієї більш складної імунної реакції система хребетних з часом адаптується для ефективнішого розпізнавання конкретних патогенів або пухлинних клітин. Процес адаптації створює імунологічну пам'ять, яка забезпечує можливість ще ефективнішого захисту у майбутніх випадках. Цей процес адаптивного або набутого імунітету створює основу для стратегій вакцинації.

Адаптивна імунна система є антиген-специфічною і вимагає розпізнавання конкретних "своїх" або "чужих" антигенів під час процесу, який називається презентацією антигена. Специфічність антигена дозволяє виробляти реакцію, пристосовану до конкретних патогенів або інфікованих патогенами клітин або пухлинних клітин. Здатність до встановлення цих пристосованих реакцій підтримується в організмі так званими "клітинами пам'яті". Якщо патоген інфікує організм більше, ніж одноразово, ці специфічні клітини пам'яті використовуються для його швидкого видалення. Таким чином, адаптивна імунна система забезпечує можливість сильнішої імунної реакції, а також імунологічної пам'яті, коли кожен патоген або пухлинна клітина "запам'ятовується" одним або кількома сигнатурними антигенами.

До головних компонентів адаптивної імунної системи у хребетних переважно належать лімфоцити на клітинному рівні та антитіла на молекулярному рівні. До лімфоцитів як клітинних компонентів адаптивної імунної системи належать В-клітини та Т-клітини, які походять від кровотворних стовбурових клітин кісткового мозку. В-клітини беруть участь у гуморальній відповіді, тоді як Т-клітини беруть участь у клітинно-опосередкованій імунній реакції. І В-клітини, і Т-клітини включають рецепторні молекули, які розпізнають конкретні мішені. Т-клітини розпізнають "чужу" мішень, таку, як патогенна цільова структура, лише після процесингу та презентації антигенів (наприклад, малих фрагментів патогену) у комбінації зі "своїм" рецептором, який називається молекулою головного комплексу гістосумісності (МНС). Натомість антиген-специфічний рецептор В-клітин є молекулою антитіла на поверхні В-клітини і розпізнає патогени як такі, коли антитіла на його поверхні зв'язуються зі специфічним чужорідним антигеном. Цей комплекс антиген / антитіло захоплюється В-клітиною й піддається процесингові шляхом протеолізу з утворенням пептидів. У цьому разі В-клітина виявляє ці антигенні пептиди на її поверхневих Молекулах МНС класу II. Ця комбінація МНС та антигену притягує відповідну хелперну Т-клітину, яка вивільнює лімфокіни й активує В-клітину. Оскільки активована В-клітина після цього починає ділитися, її потомство секретує мільйони копій антитіла, яке розпізнає цей антиген. Ці антитіла циркулюють у плазмі крові та лімфі, зв'язуються з патогенами або пухлинними клітинами, які експресують антиген, і мітять їх для деструкції шляхом активації комплементу або для поглинання та деструкції фагоцитами.

Як клітинний компонент адаптивної імунної системи цитотоксичні Т-клітини (CD8⁺) можуть викликати CTL-реакцію. Цитотоксичні Т-клітини (CD8⁺) можуть розпізнавати пептиди з ендогенних патогенів та аутоантигенів, які зв'язуються молекулами МНС типу I. CD8⁺-Т-клітини виконують свою знищувальну функцію шляхом вивільнення цитотоксичних білків у клітині.

Механізми імунної системи утворюють мішені для радикального лікування. Прийнятні способи зазвичай ґрунтуються на введенні ад'ювантів для викликання природної імунної реакції або на введенні антигенів або імуногенів з метою викликання адаптивної імунної реакції. Оскільки антигени зазвичай ґрунтуються на специфічних компонентах патогенів (наприклад, поверхневих білків) або їх фрагментах, також передбачається введення пацієнтові нуклеїнових кислот з наступною експресією потрібних поліпептидів, білків або антигенів.

Традиційні до цього часу способи викликання імунної реакції, імунізація або вакцинація, ґрунтуються на застосуванні молекул ДНК з метою включення потрібної генетичної інформації у клітину. Було розроблено різні способи для включення ДНК у клітини, такі, як трансфекція фосфатом кальцію, трансфекція поріпреном, злиття протопластів, електропорація, мікроін'єкція та ліпофекція, причому ліпофекція виявилася найбільш придатним способом. ДНК-віруси так само можуть використовуватись як ДНК-носії. Завдяки їхнім інфекційним властивостям, такі віруси досягають дуже високого показника трансфекції. Застосовувані віруси є генетично модифікованими таким чином, що у трансфікованій клітині не утворюється жодних функціональних інфекційних частинок. Однак, незважаючи на ці запобіжні заходи, неможливо виключити ризик неконтрольованого поширення включеного гена та вірусних генів, наприклад, через можливі явища рекомбінації. Це також викликає ризик вставлення ДНК в інтактний ген геному клітини-хазяїна, наприклад, шляхом рекомбінації, внаслідок чого цей ген може бути мутований і, таким чином, повністю або частково інактивований, або може давати викривлену

інформацію. Іншими словами, синтез генного продукту, який є життєво важливим для клітини, може бути повністю пригнічений або, в альтернативному варіанті, експресується модифікований або неправильний ген. Зокрема, виникає ризик, якщо ДНК включається у ген, який бере участь у регуляції росту клітини. У цьому разі клітина-хазяїн може стати виродженою й спричиняти виникнення раку або утворення пухлини. Крім того, при включенні ДНК у клітину, яка піддається експресії, необхідно, щоб відповідна ДНК-носії містила сильний промотор, такий, як вірусний CMV-промотор. Включення таких промоторів у геном клітини, яка піддається обробці, може призводити до небажаних змін у регуляції експресії гена у клітині. Ще один ризик використання ДНК як засобу викликання імунної реакції (наприклад, як вакцини) полягає у виробленні патогенних антитіл проти ДНК у пацієнта, якому було введено чужорідну ДНК, що викликає імунну реакцію (яка може бути фатальною).

Таким чином, для ефективного стимулювання імунної системи, що дозволяє лікувати рак легень при уникненні проблем неконтрольованого поширення включеного гена через композиції на основі ДНК, було розроблено композиції на основі РНК. У WO2009/046738 представлено композицію, яка включає принаймні одну РНК, яка кодує принаймні один антиген, вибраний з групи, до якої належать NY-ESO-1, MAGE-C1 та MAGE-C2, та іншу, яка кодує принаймні один антиген, вибраний з групи, до якої належать hTERT, WT1, MAGE-A2, 5T4, MAGE-A3, MUC1, Her-2/neu, NY-ESO-1, CEA, сурвівін, MAGE-C1 та/або MAGE-C2. Навіть якщо комбінація принаймні двох антигенів у вищезгаданій композиції представляє важливий крок у напрямку активної імунотерапії проти раку легень, лікар-практик у пошуку придатного способу лікування для конкретного пацієнта все одно постає перед вибором прийнятної комбінації антигенів, яка була б ефективною і добре переносилася пацієнтом.

Таким чином, загалом, існує простір для пошуку та потреба в ефективній системі, яка могла б застосовуватися для ефективного стимулювання імунної системи, що дозволяє лікувати рак легень, зокрема недрібноклітинний рак легень (NSCLC) при уникненні проблем, які трапляються при застосуванні відомих композицій існуючого рівня техніки.

Таким чином, мета даного винаходу полягає у забезпеченні композиції, яка а) дозволяє лікувати рак легень шляхом стимулювання імунної системи з одночасним б) уникненням вищезгаданих недоліків.

Таким чином, мета даного винаходу полягає у забезпеченні вакцини або композиції від раку легень для лікування раку легень шляхом стимулювання імунної системи.

Завдання, що лежить в основі даного винаходу, розв'язується завдяки заявленому предметові винаходу.

Короткий опис винаходу

Це завдання розв'язується завдяки предметові даного винаходу, зокрема, завдяки композиції, яка включає принаймні одну мРНК, причому принаймні одна мРНК кодує такі антигени:

- 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG);
 - Сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5),
 - NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу; STAG1B),
 - MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1);
 - MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та
 - MUC1 (Муцин 1),
- або їх фрагменти, і принаймні одна мРНК є моно-, бі- або поліцистронною.

Несподівано було виявлено, що конкретна комбінація антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів вищезгаданої групи, яка кодується принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, може ефективно стимулювати (адаптивну) імунну систему, дозволяючи лікувати рак легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинний рак легень, і пов'язані з ним хвороби або порушення. Сприятливий вплив на лікування вищезгаданих хвороб та порушень досягається незалежно від того, чи застосовують комбінацію антигенів згідно з винаходом як єдину композицію, чи шляхом введення окремих антигенів. Відповідно, будь-яка комбінація описаних авторами антигенів, наприклад, у формі шести окремих композицій мРНК, може служити для однакових цілей та досягнення бажаного ефекту. Очікується, що кількість пацієнтів, реагуючих на таку стратегію вакцинації, має бути суттєво збільшена порівняно з застосуванням інших підходів. У цьому описі такі терміни, як “антигени”, “антигенні білки” або “антигенні пептиди” можуть вживатися взаємозамінно. У контексті даного винаходу композицію згідно з винаходом також слід розуміти як композицію, здатну викликати імунну реакцію, в оптимальному варіанті – адаптивну імунну реакцію, як визначено авторами, завдяки принаймні одному з компонентів, які містяться у композиції, або, скоріше, завдяки принаймні одному з антигенів, які кодуються принаймні одним компонентом композиції, тобто, принаймні однієї

мРНК, яка кодує антигени, як визначено вище. Згідно з винаходом, комбінація антигенів, які вводяться окремо (наприклад, паралельно) або як єдина композиція, може викликати бажану імунну реакцію. Окреме введення може означати, що окремі мРНК вводять або по суті одночасно, наприклад, протягом 10 хвилин, або з часовими інтервалами протягом тривалого періоду часу, наприклад, понад 30 хвилин.

Далі комбінація антигенів згідно з винаходом пояснюється за допомогою опису композиції, яка включає принаймні одну мРНК, яка кодує комбінацію антигенів. Слід розуміти, що принаймні одна мРНК згідно з винаходом характеризується описаними авторами особливостями, незалежно від того, чи вводиться вона як єдина композиція, чи у формі окремих препаратів, наприклад, рецептованих як шість окремих мРНК, кожна з яких кодує один антиген, і які вводять окремо (наприклад, паралельно).

Серед великої кількості антигенів, які експресуються у клітинах раку легень, згідно з даним винаходом, було відібрано шість антигенів, як визначено авторами, тобто, 5T4, сурвівін, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 та MUC1. Ці антигени було визначено як потенційні мішені в імунотерапії. Згідно з винаходом, один або кілька з вищезгаданих антигенів кодуються принаймні однією ORF / кодуючою ділянкою / кодуючою послідовністю, яка забезпечується принаймні однією мРНК. У цьому контексті матрична РНК зазвичай являє собою одноланцюгову РНК, яка складається з (принаймні) кількох структурних елементів, наприклад, необов'язкової 5' UTR ділянки, розташованого вище сайту зв'язування рибосом, за яким розташовується кодуюча ділянка, необов'язкової 3' UTR ділянки, за якою може розташовуватися полі-А-хвіст (та/або полі-С-хвіст). Згідно з винаходом, композиція включає принаймні одну мРНК, яка кодує принаймні шість визначених вище антигенів. У ній одна мРНК може кодувати один або кілька антигенів, якщо композиція як така забезпечує принаймні шість антигенів, як визначено вище. Таким чином, принаймні одна мРНК композиції може включати більше однієї ORF / кодуючої ділянки / кодуючої послідовності, причому композиція в цілому включає принаймні одну кодуючу ділянку для кожного з принаймні шести антигенів, як визначено вище. В альтернативному варіанті кодуюча ділянка для кожного з принаймні шести антигенів може бути розташована на окремих мРНК композиції. Ще кращі варіанти втілення для принаймні однієї мРНК представлено нижче.

Згідно з даним винаходом, принаймні одна мРНК композиції кодує 5T4. "5T4" є глікопротеїном трофобластів. У публікації Harrop, Connolly et al. (2006) повідомляється, що людський онкофетальний антиген 5T4 являє собою 72 кДа багатий на лейцин мембранний глікопротеїн, який експресується на високому рівні на клітинах плаценти, а також на різноманітних клітинах карциноми людини, включаючи рак товстої та прямої кишки, шлунка, нирок та яєчника, але рідко на нормальних тканинах (див. Harrop, R., N. Connolly, et al. (2006). "Vaccination of colorectal cancer patients with modified Vaccinia Ankara delivering the tumor antigen 5T4 (TroVax) induces immune responses which correlate with disease control: a phase I/II trial." Clin Cancer Res 12(11 Pt 1): 3416 - 24). Надекспресія 5T4 є пов'язаною з негативним прогнозом для пацієнтів з карциномою товстої та прямої кишки, шлунка та яєчника. Незважаючи на такі складові чинники, 5T4-специфічні клітинні та/або гуморальні імунні реакції викликалися у більшості пацієнтів (16 із 17; 94%) після імунізації TroVax, яку вважали стимулюючою порівняно з багатьма іншими випробуваннями протиракової імунотерапії. Отже, вони продемонстрували безпечність та імуногенність TroVax, який доставляють внутрішньом'язовим та внутрішньошкірним шляхами введення. У публікації Zhao and Wang (2007) (Zhao, Y. and Y. Wang (2007). "5T4 oncotrophoblast glycoprotein: janus molecule in life and a novel potential target against tumors." Cell Mol Immunol 4(2): 99 - 104) повідомляється, що онкоглікопротеїн трофобластів 5T4 є трансмембранним білком, який експресується на ембріональній тканині та поверхні клітин різних злоякісних пухлин. Він відіграє ключову роль у багатьох біологічних та патологічних процесах, включаючи суттєву клітинну міграцію під час ембріогенезу, інвазію клітин, пов'язану з імплантацією, та метастази пухлин, у прогресуванні онкогенезу. Згідно з публікацією Kopreski, Benko et al. (2001), 5T4 є глікопротеїном трофобластів, який часто надекспресується в епітеліальних злоякісних пухлинах і забезпечує потенційну мішень для протиракових терапевтичних засобів (див. Kopreski, M. S., F. A. Benko, et al. (2001). "Circulating RNA as a tumor marker: detection of 5T4 mRNA in breast and lung cancer patient serum." Ann N Y Acad Sci 945: 172 - 8). Сироватку брали у 19 пацієнтів з поширеним раком молочної залози (5 пацієнтів) або недрібноклітинним раком легень (14 пацієнтів) і у 25 нормальних контрольних добровольців, які мали РНК, що піддається ампліфікації. РНК, видобуту з сироватки, піддавали ампліфікації шляхом ЗТ-ПЛР з застосуванням напівгніздових двоетапних реакцій, продукти яких виявляли шляхом гель-електрофорезу. МРНК 5T4 у відтворюваному режимі виявляли у 8/19 (42%) зразків сироватки ракових пацієнтів, включаючи 2/5 зразків сироватки пацієнтів з раком молочної залози та 6/14 зразків сироватки пацієнтів з раком легень, але лише у 3/25 (12%)

зразків нормальної контрольної сироватки ($p = 0,035$).

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мПНК, яка кодує антиген 5T4, може містити кодуючу послідовність, як показано на Фіг. 3 (SEQ ID NO: 2), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 4 (SEQ ID NO: 3). У ще кращому варіанті – принаймні одна мПНК містить послідовність, показану на Фігурах 1 або 2 (SEQ ID NO: 1 або 19) або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мПНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген 5T4, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу 5T4, причому принаймні одна мПНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 1, 2, 3 або 4 (SEQ ID NO: 1, 2, 3 або 19).

Крім того, принаймні одна мПНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фіг. 28 (SEQ ID NO: 75), або її фрагмент, варіант або епітоп.

Крім того, принаймні одна мПНК композиції кодує сурвівін. "Сурвівін" є бакуловірусним IAP-повтор-вмісним білком 5 (сурвівін). У публікації Grube, Moritz et al. (2007) описується сурвівін (див. Grube, M., S. Moritz, et al. (2007). "CD8+ T cells reactive to survivin antigen in patients with multiple myeloma". Clin Cancer Res 13(3): 1053 - 60). Сурвівін належить до родини інгібіторів апоптозу і надекспресується у різних типах злоякісних пухлин. Цитотоксичні Т-клітини, які розпізнають епітопи сурвівіну, можуть бути активовані *in vitro* і шляхом вакцинації у пацієнтів з лейкозом, раком молочної залози та меланою. Було досліджено, чи трапляються специфічні до сурвівіну CD8+ Т-клітини у пацієнтів з множинною мієломою, і Т-клітини, які розпізнають HLA-A2.1–зв'язувальний пептид сурвівіну, виявляли у 9 з 23 пацієнтів і 1 з 21 здорових добровольців. Реагуючі з сурвівіном Т-клітини розпізнавали як остаточно диференційовані ефекторні Т-клітини (CD8+, CD45RA+ та CCR7–). Позитивну експресію сурвівіну клітин мієломи у зразках кісткового мозку було виявлено у 7 з 11 пацієнтів. Сурвівін є вискодекспресованим у більшості ракових клітин людини епітеліального та кровотворного походження, і надекспресія є пов'язаною з прогресуванням раку, несприятливим прогнозом, резистентністю та короткою тривалістю життя пацієнтів. У публікації Duffy, O'Donovan (2007) описується, що сурвівін являє собою 16,5 кДа білок, який надекспресується майже в усіх злоякісних пухлинах, але рідко виявляється у нормальних диференційованих дорослих тканинах (див. Duffy, M. J., N. O'Donovan, et al. (2007). "Survivin: a promising tumor biomarker." Cancer Lett 249(1): 49 - 60). Було продемонстровано, що функціонально сурвівін інгібує апоптоз, сприяє проліферації клітин і посилює ангиогенез. Відповідно до його ролі в цих процесах, сурвівін було описано як такий, що відіграє ключову роль у прогресуванні раку. Через велику різницю в експресії між нормальною та злоякісною тканиною і його причинну роль у прогресуванні раку сурвівін нині піддається інтенсивному дослідженню як потенційний пухлинний маркер. Виявлені дані свідчать, що вимірювання сурвівіну може сприяти ранньому діагностуванню раку сечового міхура, дозволяє визначати прогноз при багатьох типах раку й прогнозувати реакцію на різні види протиракової терапії. У публікації Zeis, Siegel et al. (2003) було продемонстровано, що людські специфічні до сурвівіну CTL, які виробляються РВМС шляхом стимуляції аутологічними дендритними клітинами, трансфікованими РНК сурвівіну, є цитотоксичними для низки ліній кровотворних злоякісних клітин, насамперед, пухлинних клітин, виділених з організму пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (див. Zeis, M., S. Siegel, et al. (2003). "Generation of cytotoxic responses in mice and human individuals against hematological malignancies using survivin-RNA-transfected dendritic cells." J Immunol 170(11): 5391 - 7). Також було продемонстровано, що вакцинація мишей трансфікованими РНК сурвівіну дендритними клітинами забезпечує довготермінову резистентність до стимуляції експресуючою сурвівін лімфою, що демонструє потенціал сурвівіну як антигена відторгнення пухлини.

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мПНК, яка кодує сурвівін, може містити кодуючу послідовність, як показано на Фіг. 7 (SEQ ID NO: 5), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 8 (SEQ ID NO: 6). У ще кращому варіанті – принаймні одна мПНК містить послідовність, показану на Фігурах 5 або 6 (SEQ ID NO: 4 або 20) або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мПНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген сурвівін, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу сурвівіну, причому принаймні одна мПНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 5, 6, 7 або 8 (SEQ ID NO: 4, 5, 6 або 20).

Крім того, принаймні одна мПНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фігурах 29 або 30 (SEQ ID NO: 76 або 77) або її фрагмент, варіант або епітоп.

Крім того, принаймні одна мПНК композиції кодує NY-ESO-1. "NY-ESO-1" являє собою

раково-тестикулярний антиген 1В. У публікації Chen, Scanlan et al. (1997) описується експресія мПНК NY-ESO-1 у різних пухлинах людини за допомогою ЗТ-ПЛР, яка виявляє меланому 23/67, рак яєчника 2/8, рак молочної залози 10/33, рак щитовидної залози 2/5, рак передміхурової залози 4/16, рак сечового міхура 4/5, рак товстої кишки 0/16, лімфому Беркітта 1/2, гліому 0/15, базальноклітинну карциному 0/2, рак шлунка 0/12, лейоміосаркому 0/2, рак легень 2/12, інші саркоми 0/2, рак нирок 0/10, рак підшлункової залози 0/2, лімфому 0/10, семіному 0/1, гепатому 2/7, пухлину спинного мозку 0/1 (див. Chen, Y. T., M. J. Scanlan, et al. (1997). "A testicular antigen aberrantly expressed in human cancers detected by autologous antibody screening." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(5): 1914 - 8). У публікації Jager, Karbach et al. (2006) повідомляється, що NY-ESO-1 є раково-тестикулярним антигеном, який експресується у кількох людських злоякісних пухлинах, і що розробляється багато способів вакцинації, спрямованих проти NY-ESO-1 (див. Jager, E., J. Karbach, et al. (2006). "Recombinant vaccinia/fowlpox NY-ESO-1 vaccines induce both humoral and cellular NY-ESO-1-specific immune responses in cancer patients". *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(39): 14453-8). У даному дослідженні безпечність та імуногенність рекомбінантної вісповакцини - NY-ESO-1 та рекомбінантної віспи курей - NY-ESO-1 аналізували у групі з 36 пацієнтів з різними типами пухлин. Кожну послідовність спочатку випробували окремо у двох рівних дози, а потім в умовах "прайм-буст" з рекомбінантною вісповакциною - NY-ESO-1, а потім рекомбінантною віспою курей - NY-ESO-1. Вакцини добре переносилися, як окремо, так і разом. Реакції NY-ESO-1-специфічного антитіла та/або реакції специфічних CD8 та CD4 Т-клітин, спрямовані проти великої кількості NY-ESO-1 епітопів, викликалися у процесі принаймні чотирьох вакцинацій з місячними інтервалами у великій частки пацієнтів. Було виявлено, що клони CD8 Т-клітини, які було взято у п'яти вакцинованих пацієнтів, руйнують клітини-мішені меланоми, які експресують NY-ESO-1. У кількох пацієнтів з меланою складалося стійке враження, що вакцинація сприятливо впливає на перебіг хвороби. У публікації Davis, Chen et al. (2004) повідомляється, що HLA-A2-рестриктовані NY-ESO-1 пептиди, введені шляхом кризьшкірної ін'єкції, виявилися безпечними й імуногенними (Davis, I. D., W. Chen, et al. (2004). "Recombinant NY-ESO-1 protein with ISCOMATRIX adjuvant induces broad integrated antibody and CD4(+) and CD8(+) T cell responses in humans". *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(29): 10697 - 702). Хоча ці випробування було передбачено лише для визначення безпечності та імуногенності, деякі пацієнти продемонстрували регресію пухлин або стабілізацію хвороби. У публікації Jager, Gnjatic et al. (2000) також розповідалося, що широка NY-ESO-1-специфічна імунна реакція, включаючи реакції антитіла та CD4 та CD8 Т-клітин, спостерігається після імунізації рекомбінантним білком NY-ESO-1 у комбінації з ад'ювантом ISCOMATRIX (CSL Ltd., Parkville, Victoria, Australia) у пацієнтів з вирізаною NY-ESO-1-експресуючою меланою (див. Jager, E., S. Gnjatic, et al. (2000). "Induction of primary NY-ESO-1 immunity: CD8+ T lymphocyte and antibody responses in peptide-vaccinated patients with NY-ESO-1+ cancers". *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(22): 12198 - 203). Ця імунна реакція на вакцину виявилася пов'язаною з тривалою безрецидивною виживаністю. Крім того, у публікації Odunsi, Qian et al. (2007) повідомляється, що вакцинація пептидом NY-ESO-1 викликає комплексні гуморальні та Т-клітинні реакції при раку яєчника (див. Odunsi, K., F. Qian, et al. (2007). "Vaccination with an NY-ESO-1 peptide of HLA class I/II specificities induces integrated humoral and T cell responses in ovarian cancer". *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(31): 12837 - 42).

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мПНК, яка кодує антиген NY-ESO-1, може містити кодуючу послідовність, як показано на Фіг. 11 (SEQ ID NO: 8), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 12 (SEQ ID NO: 9). У ще кращому варіанті – принаймні одна мПНК містить послідовність, показану на Фіг. 9 або 10 (SEQ ID NO: 7 або 21), або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мПНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген NY-ESO-1, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу NY-ESO-1, причому принаймні одна мПНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 9, 10, 11 або 12 (SEQ ID NO: 7, 8, 9 або 21).

Крім того, принаймні одна мПНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фіг. 31 (SEQ ID NO: 78), або її фрагмент, варіант або епітоп.

Крім того, принаймні одна мПНК композиції кодує MAGE-C1. "MAGE-C1" є антигеном меланоми родини C, 1. Lucas, De Smet et al. (1998) нещодавно розпізнали MAGE-C1 шляхом виконання RDA (див. Lucas, S., C. De Smet, et al. (1998). "Identification of a new MAGE gene with tumor-specific expression by representational difference analysis" *Cancer Res* 58(4): 743 - 52). MAGE-C1 не експресувався у панелі випробуваних нормальних тканин за винятком сім'яників. Серед зразків пухлин MAGE-C1 часто експресувався у семіномах, меланомах та карциномах

сечового міхура. Він також експресувався у великій частці карцином голови та шиї, карцином молочної залози, недрібноклітинних карцином легень, аденокарцином передміхурової залози та сарком. У публікації Jungbluth, Chen et al. (2002) описано експресію у клітинах раку молочної залози, раку яєчника, раку печінки, раку сім'яників, раку сечового міхура, меланоми та недрібноклітинного раку легень (39%) (див. Jungbluth, A. A., Y. T. Chen, et al. (2002). "CT7 (MAGE-C1) antigen expression in normal and neoplastic tissues". *Int J Cancer* 99(6): 839 - 45). Gure, Chua et al. (2005) аналізували пухлини 523-х пацієнтів з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) на експресію раково-тестикулярних антигенів (див. Gure, A. O., R. Chua, et al. (2005). "Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer". *Clin Cancer Res* 11(22): 8055 - 62). MAGE-C1 був присутній у 18,8%. Scanlan, Altorki et al. (2000) також повідомляли про експресію CT антигенів у 33 випадках недрібноклітинного раку легень: MAGE-C1: 30% (див. Scanlan, M. J., N. K. Altorki, et al. (2000). Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9". *Cancer Lett* 150(2): 155 - 64).

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мПНК, яка кодує антиген MAGE-C1, може містити кодуючу послідовність, як показано на Фіг. 15 (SEQ ID NO: 11), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 16 (SEQ ID NO: 12), у ще кращому варіанті – на Фіг. 17 (SEQ ID NO: 25). У ще кращому варіанті – принаймні одна мПНК містить послідовність, показану на Фіг. 13 або 14 (SEQ ID NO: 10 або 22) або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мПНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген MAGE-C1, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу а MAGE-C1, причому принаймні одна мПНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 13, 14, 15, 16 або 17 (SEQ ID NO: 10, 11, 12, 22 або 25).

Крім того, принаймні одна мПНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фіг. 32 (SEQ ID NO: 79), або її фрагмент, варіант або епітоп.

Крім того, принаймні одна мПНК композиції кодує MAGE-C2. "MAGE-C2" є антигеном меланоми родини C2. Lucas, De Plaen et al. (2000) нещодавно розпізнали MAGE-C2 шляхом виконання RDA на лінії клітин меланоми (див. Lucas, S., E. De Plaen, et al. (2000). "MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C2, and MAGE-C3: four new members of the MAGE family with tumor-specific expression". *Int J Cancer* 87(1): 55 - 60). MAGE-C2 не експресувався у панелі випробуваних нормальних тканин, за винятком сім'яників. Серед зразків пухлин MAGE-C2 часто експресувався у семіномах, меланомах та карциномах сечового міхура. Він також експресувався у великій частці карцином голови та шиї, карцином молочної залози, недрібноклітинних карцином легень та сарком. Scanlan, Altorki et al. (2000) повідомляли про експресію CT антигенів у 33 випадках недрібноклітинного раку легень: MAGE-C2: 30% (див. Scanlan, M. J., N. K. Altorki, et al. (2000). "Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9". *Cancer Lett* 150(2): 155 - 64).

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мПНК, яка кодує антиген MAGE-C2, може містити кодуючу послідовність, як показано на Фіг. 20 (SEQ ID NO: 14), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 21 (SEQ ID NO: 15). У ще кращому варіанті – принаймні одна мПНК містить послідовність, показану на Фіг. 18 або 19 (SEQ ID NO: 13 або 23) або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мПНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген MAGE-C2, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу MAGE-C2, причому принаймні одна мПНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 18, 19, 20 або 21 (SEQ ID NO: 13, 14, 15 або 23).

Крім того, принаймні одна мПНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фіг. 33 (SEQ ID NO: 80) або її фрагмент, варіант або епітоп.

І нарешті, принаймні одна мПНК композиції кодує MUC1. "MUC1" являє собою муцин 1. Вважається, що пов'язані з раком муцини сприяють метастазам, полегшуючи прилипання злоякісних клітин до поверхня ендотеліальних клітин. Згідно з публікацією Denda-Nagai and Irimura (2000) (Denda-Nagai, K. and T. Irimura (2000). "MUC1 in carcinoma-host interactions" *Glycosci J* 17(7-9): 649 - 58), MUC-1 надекспресується у 90% усіх аденокарцином, включаючи аденокарциноми молочної залози, легень, підшлункової залози, передміхурової залози, шлунка, товстої кишки та яєчника. Kontani, Taguchi et al. (2001) виявили, що MUC-1 експресується у 60% випадків раку легень (див. Kontani, K., O. Taguchi, et al. (2001). "Modulation of MUC1 mucin as an escape mechanism of breast cancer cells from autologous cytotoxic T-lymphocytes". *Br J Cancer*

84(9): 1258 - 64), а Kontani, Taguchi et al. (2003) у дослідженні, в якому аналізували застосування імпульсних DC з антигенами MUC1 для викликання клітинного імунітету при MUC1-позитивних видах раку виявили, що клінічно сім з дев'яти MUC-1-позитивних пацієнтів відповідали на лікування або зниженням рівня пухлинних маркерів або зникненням злоякісного плеврального випоту (див. Kontani, K., O. Taguchi, et al. (2003). "Dendritic cell vaccine immunotherapy of cancer targeting MUC1 mucin". *Int J Mol Med* 12(4): 493 - 502). Троє з цих реагуючих пацієнтів мали NSCLC. Palmer, Parker et al. (2001) повідомляли, що у клінічному випробуванні I фази з застосуванням пептиду MUC1 на стадії III/IV NSCLC було встановлено безпечність і переносимість цього агента (див. Palmer, M., J. Parker, et al. (2001). "Phase I study of the BLP25 (MUC1 peptide) liposomal vaccine for active specific immunotherapy in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer". *Clin Lung Cancer* 3(1): 49 - 57; discussion 58). У п'яти з 12 пацієнтів (42%) спостерігалася імунологічна реакція, і у 4 з 12 пацієнтів (33%) досягалася стабілізація захворювання. Wierecky, Mueller et al. (2006) також розпізнали два нові 9-мерні пептиди ТАА MUC1, які зв'язуються з HLA-A2 і надекспресуються на різних гематологічних і епітеліальних злоякісних пухлинах (див. Wierecky, J., M. Mueller, et al. (2006). "Dendritic cell-based cancer immunotherapy targeting MUC-1". *Cancer Immunol Immunother* 55(1): 63 - 7). Цитотоксичні Т-клітини, утворені після імпульсів DC з цими пептидами, були здатні викликати лізис пухлинних клітин, які експресують MUC1 в антиген-специфічний і HLA-рестрикований спосіб. У двох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що вакцинація пацієнтів з пізньою стадією раку з застосуванням імпульсних DC з похідними від MUC1 пептидами добре переносилася без серйозних побічних ефектів і була здатна викликати імунологічні реакції. З 20 пацієнтів з метастатичною карциномою ниркових клітин 6 пацієнтів демонстрували регресію метастазів з 3 об'єктивними реакціями (1 CR, 2 PR).

У контексті цього винаходу оптимальна послідовність принаймні однієї мРНК, яка кодує антиген MUC1, може містити кодуєчу послідовність, як показано на Фігурах 24 або 36 (SEQ ID NO: 17 або 83), у ще кращому варіанті – як показано на Фіг. 25 (SEQ ID NO: 18). У ще кращому варіанті – принаймні одна мРНК містить послідовність, показану на Фігурах 22 або 23 (SEQ ID NO: 16 або 24), або складається з неї. Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції в альтернативному варіанті може кодувати антиген MUC1, вибраний з-поміж фрагмента, варіанта або епітопу MUC1, причому принаймні одна мРНК включає фрагмент або варіант послідовності, показаної на будь-якій з Фігур 22, 24, 25, 23 або 36 (SEQ ID NO: 16, 17, 18, 24 або 83).

Крім того, принаймні одна мРНК в оптимальному варіанті включає послідовність, яка кодує амінокислотну послідовність, як показано на Фігурах 34 або 35 (SEQ ID NO: 81 або 82), або її фрагмент, варіант або епітоп.

Якщо у контексті даного винаходу робиться посилання на антигени або фрагменти, епітопи або варіанти, слід розуміти, що посилання стосується антигена або пептиду, який кодується однією або кількома з послідовностей мРНК, передбаченими згідно з даним винаходом. Крім того, антигени, антигенні білки або антигенні пептиди, як визначено вище, які кодуються принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, можуть включати фрагменти або варіанти цих послідовностей. Такі фрагменти або варіанти зазвичай можуть включати послідовність, яка має гомологію послідовності з одним з вищезгаданих антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів або послідовностями їх кодуєчих нуклеїновокислотних послідовностей принаймні на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, в оптимальному варіанті – принаймні 70%, у ще кращому варіанті – принаймні 80%, у ще кращому варіанті – принаймні 85%, у ще кращому варіанті – принаймні 90%, і у найкращому варіанті – принаймні 95% або навіть 97%, з повною послідовністю дикого типу, на нуклеїновокислотному рівні або на амінокислотному рівні.

"Фрагменти" антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів у контексті даного винаходу можуть включати послідовність антигена, антигенного білка або антигенного пептиду, як визначено вище, яка є, стосовно її амінокислотної послідовності (кодованої нею нуклеїновокислотної послідовності) зрізаною на N-кінці, на C-кінці та/або посередині послідовності порівняно з амінокислотною послідовністю первісного (природного) білка (або кодованою нею нуклеїновокислотною послідовністю). Таким чином, таке зрізання може відбуватися або на амінокислотному рівні, або, відповідно, на рівні нуклеїнових кислот. Отже, гомологія послідовності відносно такого фрагмента, як визначено вище, в оптимальному варіанті може стосуватися всього антигена, антигенного білка або антигенного пептиду, як визначено вище, або всієї (кодуєчої) нуклеїновокислотної послідовності такого антигена, антигенного білка або антигенного пептиду.

Крім того, фрагменти антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів у контексті

даного винаходу можуть включати послідовність антигена, антигенного білка або антигенного пептиду, як визначено вище, яка має довжину від приблизно 6 до приблизно 20 або навіть більше амінокислот, наприклад, фрагменти, процесовані й презентовані молекулами МНС I класу, в оптимальному варіанті має довжину від приблизно 8 до приблизно 10 амінокислот, наприклад, 8, 9 або 10 (або навіть 6, 7, 11 або 12 амінокислот), або фрагменти, процесовані й презентовані молекулами МНС класу II, в оптимальному варіанті має довжину приблизно 13 або більше амінокислот, наприклад, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або навіть більше амінокислот, причому ці фрагменти можуть бути вибрані з будь-якої частини амінокислотної послідовності. Ці фрагменти зазвичай розпізнаються Т-клітинами у формі комплексу, який складається з фрагмента пептиду та молекули МНС, тобто, фрагменти зазвичай не розпізнаються в їх природній формі.

Фрагменти антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено авторами, також можуть включати епітопи цих антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів. Епітопи (які також називаються "антигенними детермінантами") у контексті даного винаходу зазвичай є фрагментами, розташованими на зовнішній поверхні (природних) антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено авторами, які в оптимальному варіанті мають від 5 до 15 амінокислот, у ще кращому варіанті – мають від 5 до 12 амінокислот, у ще кращому варіанті – мають від 6 до 9 амінокислот, які можуть розпізнаватись антитілами або рецепторами В-клітин, тобто, в їх природній формі. Крім того, такі епітопи антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів можуть бути вибрані з будь-яких згаданих авторами варіантів таких антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів. У цьому контексті, антигенні детермінанти можуть бути конформаційними або переривчастими епітопами, які складаються з сегментів антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено авторами, які є переривчастими в амінокислотних послідовностях антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено авторами, але є складеними докупі у тривимірній структурі, або безперервними або лінійними епітопами, які складаються з єдиного поліпептидного ланцюга.

"Варіанти" антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено вище, можуть кодуватися принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, причому нуклеїнові кислоти принаймні однієї мРНК, які кодують антиген, антигенний білок або антигенний пептид, як визначено вище, є заміненіми. Таким чином, можуть бути утворені антиген, антигенний білок або антигенний пептид, які мають амінокислотну послідовність, яка відрізняється від первісної послідовності однієї або кількома мутаціями, такими, як одна або кілька заміщених, вставлених та/або делетованих амінокислот. В оптимальному варіанті ці фрагменти та/або варіанти мають однакову біологічну функцію або специфічну активність порівняно з природним антигеном або антигенним білком повної довжини, наприклад, його конкретну антигенну властивість.

Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом також може кодувати антиген або антигенний білок, як визначено вище, причому кодована амінокислотна послідовність включає консервативне(і) амінокислотне(і) заміщення порівняно з його фізіологічною послідовністю. Ці кодовані амінокислотні послідовності, а також їхні кодуючі нуклеотидні послідовності, зокрема, охоплюються терміном "варіанти", як визначено вище. Заміщення, в яких амінокислоти, що належать до одного класу, замінюються одна на одну, називаються консервативними заміщеннями. Зокрема, вони є амінокислотами, які мають аліфатичні бокові ланцюги, позитивно або негативно заряджені бокові ланцюги, ароматичні групи у бокових ланцюгах або амінокислотах, бокові ланцюги яких можуть входити у водневі містки, наприклад, бокові ланцюги, які виконують гідроксильну функцію. Це означає, що, наприклад, амінокислота, яка має полярний боковий ланцюг, замінюється на іншу амінокислоту, яка має подібний боковий ланцюг, або, наприклад, амінокислота, яка характеризується гідрофобним боковим ланцюгом, є заміненою на іншу амінокислоту, яка має подібний гідрофобний боковий ланцюг (наприклад, серин (треонін) на треонін (серин) або лейцин (ізолейцин) на ізолейцин (лейцин)). У цих позиціях послідовності, зокрема, є можливими вставки та заміщення, які не викликають модифікацій у тривимірній структурі або не впливають на ділянку зв'язування. Модифікації у тривимірній структурі через вставку(и) або делецію(ї) можуть легко визначатися, наприклад, за допомогою КД-спектрів (спектрів кругового дихроїзму) (Urry, 1985, Absorption, Circular Dichroism and ORD of Polypeptides, in: Modern Physical Methods in Biochemistry, Neuberger et al. (ed.), Elsevier, Amsterdam).

Крім того, варіанти антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено вище, які можуть кодуватися принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, також можуть включати послідовності, в яких нуклеїнові кислоти принаймні однієї мРНК є заміненіми згідно з виродженням генетичного коду, без зміни відповідної амінокислотної послідовності антигена, антигенного білка або антигенного пептиду, тобто, амінокислотна послідовність або

принаймні її частина можуть не відрізнятися від первісної послідовності в одній або кількох мутаціях у вищезазначеному сенсі.

Крім того, варіанти антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено вище, які можуть бути кодовані принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, також можуть включати послідовності ДНК, які відповідають послідовностям РНК, як визначено авторами, і включають додаткові послідовності РНК, які відповідають послідовностям ДНК, як визначено авторами. Спеціалістам у даній галузі є відомими способи трансляції послідовності РНК до послідовності ДНК (або навпаки) або створення послідовності комплементарного ланцюга (тобто, шляхом заміщення У-залишків та Т-залишки і/або шляхом побудови комплементарного ланцюга відносно даної послідовності).

Для визначення відсотка ідентичності двох послідовностей (нуклеїновокислотних послідовностей, наприклад, послідовностей РНК або мРНК, як визначено авторами, або амінокислотних послідовностей, в оптимальному варіанті, їх кодуючих амінокислотних послідовностей, наприклад, амінокислотних послідовностей антигенів, антигенних білків або антигенних пептидів, як визначено вище) послідовності вирівнюють з метою подальшого порівняння одна з одною. Таким чином, у послідовність першої послідовності, наприклад, можуть бути вставлені гепи, і може порівнюватися компонент у відповідній позиції другої послідовності. Якщо позиція у першій послідовності займається таким самим компонентом, як у позиції другої послідовності, дві послідовності в цій позиції є ідентичними. Відсоток ідентичності двох послідовностей залежить від кількості ідентичних позицій, діленої на загальну кількість позицій. Відсоток ідентичності двох послідовностей може визначатися з застосуванням математичного алгоритму. Оптимальним, але не обмежувальним прикладом математичного алгоритму, який може використовуватися, є алгоритм, представлений у публікаціях Karlin et al. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877 або Altschul et al. (1997), Nucleic Acids Res., 25: 3389 - 3402. Такий алгоритм включено до програми BLAST. Цією програмою розпізнаються послідовності, які певною мірою є ідентичними послідовностям згідно з даним винаходом.

У контексті даного опису термін "композиція" стосується принаймні однієї мРНК та, необов'язково, допоміжних речовин. Таким чином, термін "композиція" включає будь-яку суміш мРНК (видів мРНК), які кодують антигени, як визначено вище, незалежно від того, чи є мРНК моно-, бі- чи поліцистронними. У контексті даного винаходу термін "композиція" також стосується варіанта втілення, який включає поліцистронну мРНК, яка кодує всі шість антигенів, як визначено вище. В оптимальному варіанті композиція містить принаймні шість окремих видів мРНК, завдяки чому кожен вид мРНК кодує один із зазначених антигенів. Термін "композиція" в оптимальному варіанті стосується принаймні однієї мРНК разом з принаймні однією іншою придатною речовиною. В цілому композиція може бути фармацевтичною композицією, призначеною для застосування у медичній галузі. Відповідно, композиція зазвичай включає принаймні ще одну допоміжну речовину, яка є фармацевтично прийнятною і яка може бути вибрана, наприклад, 3-поміж носіїв, наповнювачів і т. ін. "Композиція" може бути рідкою або сухою композицією. Якщо композиція є рідкою, вона в оптимальному варіанті є водними розчином або дисперсією принаймні однією мРНК. Якщо "композиція" є сухою композицією, вона зазвичай є ліофілізованою композицією принаймні однієї мРНК. Термін "композиція" у контексті цього опису стосується принаймні однієї мРНК згідно з винаходом у комбінації з іншим активним інгредієнтом. В оптимальному варіанті композиція є імуностимулюючою композицією, тобто, композицією, яка включає принаймні один компонент, здатний викликати імунну реакцію, або від якого походить компонент, здатний викликати імунну реакцію. У цьому контексті імунна реакція може бути результатом адаптивної та/або природної імунної системи.

Композиція згідно з даним винаходом включає принаймні одну мРНК, яка кодує принаймні шість антигенів, як визначено вище, оскільки було з'ясовано, що конкретна комбінація вищезгаданих антигенів може ефективно стимулювати (адаптивну) імунну систему, таким чином, забезпечуючи можливість лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень (NSCLC).

Отже, завдання даного винаходу розв'язується шляхом забезпечення композиції, яка включає принаймні одну мРНК, яка кодує нову комбінацію антигенів, як визначено авторами.

В оптимальному варіанті втілення композиція включає шість антигенів (5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG), сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5), NY-ESO-1 (ню-йоркську плоскоклітинну карциному 1 стравоходу, STAG1B), MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1), MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та MUC1 (муцин 1)), які кодуються шістьма моноцистронними мРНК, причому кожна з цих мРНК кодує свій антиген, вибраний з визначеної групи антигенів. В альтернативному варіанті композиція може включати комбінацію моноцистронних, бі- and/або поліцистронних мРНК, причому більше одного з шести антигенів

кодуються бі- або поліцистронною мРНК. Згідно з винаходом, передбачається будь-яка комбінація моно-, бі- або поліцистронних мРНК, які кодують усі шість антигенів, як визначено авторами, наприклад, три біцистронні мРНК, кожна з яких кодує два з зазначених шести антигенів, або дві біцистронні та дві моноцистронні мРНК.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, композиція включає принаймні одну мРНК, яка включає принаймні одну кодуючу послідовність, вибрану з послідовностей РНК, які є ідентичними або принаймні на 80% ідентичними послідовності РНК SEQ ID NO: 2, 5, 8, 11, 14 або 17. У ще кращому варіанті композиція включає шість мРНК, причому кодуюча послідовність у кожній мРНК є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною одній з послідовностей РНК згідно з SEQ ID NO: 2, 5, 8, 11, 14 та 17.

В оптимальному варіанті втілення кожен з принаймні шести антигенів композиції згідно з даним винаходом може бути кодований однією (моноцистронною) мРНК. Іншими словами, композиція згідно з даним винаходом може містити шість (моноцистронних) мРНК, причому кожна з цих шести (моноцистронних) мРНК може кодувати лише один антиген, як визначено вище.

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 (згідно з SEQ ID NO: 75), одна мРНК кодує сурвівін (згідно з SEQ ID NO: 76 або 77), одна мРНК кодує NY-ESO-1 (згідно з SEQ ID NO: 78), одна мРНК кодує MAGE-C1 (згідно з SEQ ID NO: 79), одна мРНК кодує MAGE-C2 (згідно з SEQ ID NO: 80), і одна мРНК кодує MUC1 (згідно з SEQ ID NO: 81 або 82, або їх фрагменти або варіанти, відповідно).

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 2, одна мРНК кодує сурвівін і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 5, одна мРНК кодує NY-ESO-1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 8, одна мРНК кодує MAGE-C1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 11, одна мРНК кодує MAGE-C2 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 14, і одна мРНК кодує MUC1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 17 (або фрагменти або варіанти кожної з цих послідовностей) та, необов'язково, інші допоміжні речовини.

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 2, одна мРНК кодує сурвівін і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 5, одна мРНК кодує NY-ESO-1 і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 8, одна мРНК кодує MAGE-C1 і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 11, одна мРНК кодує MAGE-C2 і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 14, і одна мРНК кодує MUC1 і включає кодуючу послідовність згідно з SEQ ID NO: 17 або їх фрагменти, відповідно.

Згідно з конкретним оптимальним варіантом втілення винаходу, принаймні одна мРНК композиції включає гістонову структуру "петля на стеблі" у 3' UTR ділянці. В оптимальному варіанті композиція включає шість мРНК, причому кожна мРНК включає гістонову структуру "петля на стеблі", як визначено вище.

Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, композиція згідно з даним винаходом може включати (принаймні) одну бі- або навіть поліцистронну мРНК, тобто, (принаймні) одну мРНК, яка включає кодуючі послідовності двох або більшої кількості з шести антигенів згідно з винаходом. Такі кодуючі послідовності з двох або більшої кількості антигенів (принаймні) однієї бі- або навіть поліцистронної мРНК можуть відокремлюватися принаймні однією послідовністю IRES (внутрішнього сайту зв'язування рибосоми), як визначено нижче. Таким чином, термін "кодує два або більшу кількість антигенів" може означати, крім іншого, що (принаймні) одна (бі- або навіть поліцистронна) мРНК може кодувати, наприклад, принаймні два, три, чотири, п'ять або шість (в оптимальному варіанті різних) антигенів з вищезгаданих антигенів на їх фрагментах або варіантах у межах представлених вище визначень. У ще кращому варіанті, але без обмеження ним, (принаймні) одна (бі- або навіть поліцистронна) мРНК може кодувати, наприклад, принаймні два, три, чотири, п'ять або шість (в оптимальному варіанті різних) антигенів з вищезгаданих антигенів або їх фрагментів або варіантів у межах представлених вище визначень. У цьому контексті так звана послідовність IRES (внутрішнього сайту зв'язування рибосоми), як визначено вище, може функціонувати як один сайт зв'язування рибосоми, але він також може служити для забезпечення бі- або навіть поліцистронної мРНК, як визначено вище, яка кодує кілька білків, які мають бути трансльовані рибосомами незалежно один від одного. Прикладами послідовностей IRES, які можуть застосовуватися згідно з винаходом, є послідовності з пікорнавірусів (наприклад, FMDV), пестивірусів (CFFV),

поліовірусів (PV), вірусів енцефаломіокардиту (ECMV), вірусів ящура (FMDV), вірусів гепатиту С (HCV), вірусів класичної чуми свиней (CSFV), вірусу лейкоми мишей (MLV), вірусів імунodefіциту мавп (SIV) або вірусів паралічу цвіркуна (CrPV).

Згідно з ще одним варіантом втілення, якому віддають особливу перевагу, композиція згідно з даним винаходом може включати суміш принаймні однієї моноцистронної мРНК, як визначено вище, та принаймні однієї бі- або навіть поліцистронної мРНК, як визначено вище. Принаймні одна моноцистронна мРНК та/або принаймні одна бі- або навіть поліцистронна мРНК в оптимальному варіанті кодують різні антигени або їхні фрагменти або варіанти у межах представлених вище визначень. Однак принаймні одна моноцистронна мРНК та принаймні одна бі- або навіть поліцистронна мРНК в оптимальному варіанті також може кодувати (частково) ідентичні антигени, вибрані з-поміж вищезгаданих антигенів, за умови, що композиція згідно з даним винаходом в цілому забезпечує шість антигенів, як визначено вище. Через забезпечення багатьох копій одного або кількох антигенів відносна кількість білка вищезгаданих одного або кількох антигенів може бути збільшена, тобто, може модулюватися співвідношення між кількістю кожного з шести антигенів. Таке втілення також може бути вигідним, наприклад, для регульованого, наприклад, залежного від часу, введення композиції згідно з даним винаходом пацієнтові, який цього потребує. Компоненти такої композиції згідно з даним винаходом, зокрема, різні мРНК, які кодують принаймні шість антигенів, можуть міститись, наприклад, у композиції, яка є комплектом компонентів (у її різних компонентах), або може водитися, наприклад, окремо у вигляді компонентів різних композицій згідно з даним винаходом.

В оптимальному варіанті – принаймні одна мРНК композиції, яка кодує принаймні один з шести антигенів, зазвичай має довжину від приблизно 50 до приблизно 20000 або від 100 до приблизно 20000 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – від приблизно 250 до приблизно 20000 нуклеотидів, у ще кращому варіанті – від приблизно 500 до приблизно 10000, у ще кращому варіанті – від приблизно 500 до приблизно 5000.

Згідно з одним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції, яка кодує принаймні один з шести антигенів, може бути у формі модифікованої мРНК, причому будь-яка модифікація, як визначено авторами, може бути включена у принаймні одну мРНК композиції. Модифікації, як визначено авторами, в оптимальному варіанті забезпечують стабілізацію принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом.

Згідно з одним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом, таким чином, може забезпечуватись як "стабілізована мРНК", тобто, як мРНК, яка по суті є резистентною до *in vivo* деградації (наприклад, під дією екзо- або ендонуклеази). Така стабілізація може забезпечуватись, наприклад, модифікованим фосфатним остовом принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом. Модифікація остова у контексті даного винаходу є модифікацією, при якій фосфати остова нуклеотидів, які містяться в мРНК, є хімічно модифікованими. Нуклеотиди, які в оптимальному варіанті можуть застосовуватись у цьому зв'язку, містять, наприклад, модифікований тіофосфатом фосфатний остов, і в оптимальному варіанті – принаймні один з атомів кисню фосфату, який міститься у фосфатному остові, замінюється атомом сірки. Стабілізовані мРНК також можуть включати, наприклад: неіонні аналоги фосфату, такі, як, наприклад, алкіл- та арилфосфонати, у яких заряджений кисень фосфонату є заміненим на алкільну або арильну групу, або фосфодіестери та алкілфосфотриестери, в яких заряджений кисневий залишок є присутнім в алкілованій формі. Такі модифікації остова зазвичай включають, крім інших, модифікації з групи, яка складається з метилфосфонатів, фосфорамідатів та фосфотіоатів (наприклад, цитидин-5'-О-(1-тіофосфату)).

Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом у додатковому або альтернативному варіанті також може містити цукрові модифікації. Цукрові модифікації у контексті даного винаходу є хімічними модифікаціями цукру нуклеотидів принаймні однієї мРНК, і до них зазвичай належать, крім інших, цукрові модифікації, вибрані з групи, до якої належать 2'-дезоксидеокси-2'-фторо-олігорибонуклеотид (2'-фторо-2'-дезоксидеоксицитидин-5'-трифосфат, 2'-фторо-2'-дезоксидеоксиуридин-5'-трифосфат), 2'-дезоксидеокси-2'-деамінолігорибонуклеотид (2'-аміно-2'-дезоксидеоксицитидин-5'-трифосфат, 2'-аміно-2'-дезоксидеоксиуридин-5'-трифосфат), 2'-О-алкілолігорибонуклеотид, 2'-дезоксидеокси-2'-С-алкілолігорибонуклеотид (2'-О-метилцитидин-5'-трифосфат, 2'-метилуридин-5'-трифосфат), 2'-С-алкілолігорибонуклеотид та їх ізомери (2'-арацитидин-5'-трифосфат, 2'-арауридин-5'-трифосфат) або азидотрифосфат (2'-азидо-2'-дезоксидеоксицитидин-5'-трифосфат, 2'-азидо-2'-дезоксидеоксиуридин-5'-трифосфат).

Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом у додатковому або альтернативному варіанті також може містити принаймні одну основну модифікацію, яка в оптимальному варіанті є придатною для посилення експресії кодованого білка порівняно з незміненою, тобто, природною (= нативною) послідовністю мРНК. Значним у даному разі

вважається посилення експресії білка порівняно з експресією нативної послідовності мРНК принаймні на 20%, в оптимальному варіанті – принаймні на 30%, 40%, 50% або 60%, у ще кращому варіанті – принаймні на 70%, 80%, 90% або навіть 100%, і у найкращому варіанті – принаймні на 150%, 200% або навіть 300% або більше. У контексті даного винаходу нуклеотид, який має таку основну модифікацію, в оптимальному варіанті є вибраним з групи нуклеотидів з основними модифікаціями, яка складається з 2-аміно-6-хлоропуринрибозид-5'-трифосфату, 2-аміноаденозин-5'-трифосфату, 2-тіоцитидин-5'-трифосфату, 2-тіоуридин-5'-трифосфату, 4-тіоуридин-5'-трифосфату, 5-аміноалілцитидин-5'-трифосфату, 5-аміноалілуридин-5'-трифосфату, 5-бромоцитидин-5'-трифосфату, 5-бромоуридин-5'-трифосфату, 5-йодоцитидин-5'-трифосфату, 5-йодоуридин-5'-трифосфату, 5-метилцитидин-5'-трифосфату, 5-метилуридин-5'-трифосфату, 6-азацитидин-5'-трифосфату, 6-азауридин-5'-трифосфату, 6-хлоропуринрибозид-5'-трифосфату, 7-деазааденозин-5'-трифосфату, 7-деазагуанозин-5'-трифосфату, 8-азааденозин-5'-трифосфату, 8-азидоаденозин-5'-трифосфату, бензимидазол-рибозид-5'-трифосфату, N1-метиладенозин-5'-трифосфату, N1-метилгуанозин-5'-трифосфату, N6-метиладенозин-5'-трифосфату, O6-метилгуанозин-5'-трифосфату, псевдоуридин-5'-трифосфату або пуроміцин-5'-трифосфату, ксантозин-5'-трифосфату. Особливу перевагу віддають нуклеотидами для основних модифікацій, вибраних з групи нуклеотидів з основними модифікаціями, які складаються з 5-метилцитидин-5'-трифосфату, 7-деазагуанозин-5'-трифосфату, 5-бромоцитидин-5'-трифосфату та псевдоуридин-5'-трифосфату.

Згідно з іншим варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом подібним чином може бути модифікована (і в оптимальному варіанті стабілізована) шляхом включення інших модифікованих нуклеотидів, які містять модифікації їх рибозних або основних компонентів. В цілому принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом може містити будь-який нативний (= природний) нуклеотид, наприклад, гуанозин, урацил, аденозин та/або цитозин або його аналог. У цьому зв'язку нуклеотидні аналоги визначаються як неприродні варіанти природних нуклеотидів. Відповідно, аналоги є хімічно дериватизованими нуклеотидами з неприродними функціональними групами, які в оптимальному варіанті додають або видаляють з природного нуклеотиду, або які заміщують природні функціональні групи нуклеотиду. Відповідно, кожен компонент природного нуклеотиду може бути модифікований, тобто, основний компонент, цукровий (рибозний) компонент та/або фосфатний компонент, який утворює остов (див. вище) послідовності РНК. До аналогів гуанозину, урацилу, аденозину та цитозину належать, крім інших, будь-які природні або неприродні гуанозин, урацил, аденозин, тимідин або цитозин, які було змінено хімічним шляхом, наприклад, шляхом ацетилювання, метилювання, гідроксилювання і т. ін., включаючи 1-метил-аденозин, 1-метил-гуанозин, 1-метил-інозин, 2,2-диметил-гуанозин, 2,6-діамінопурин, 2'-аміно-2'-дезоксиаденозин, 2'-аміно-2'-дезоксичитидин, 2'-аміно-2'-дезоксигуанозин, 2'-аміно-2'-дезоксіуридин, 2-аміно-6-хлоропуринрибозид, 2-амінопурин-рибозид, 2'-арааденозин, 2'-арацитидин, 2'-арауридин, 2'-азидо-2'-дезоксиаденозин, 2'-азидо-2'-дезоксичитидин, 2'-азидо-2'-дезоксигуанозин, 2'-азидо-2'-дезоксіуридин, 2-хлораденозин, 2'-фторо-2'-дезоксиаденозин, 2'-фторо-2'-дезоксичитидин, 2'-фторо-2'-дезоксигуанозин, 2'-фторо-2'-дезоксіуридин, 2'-фторотимідин, 2-метил-аденозин, 2-метил-гуанозин, 2-метил-тіо-N6-ізопентеніл-аденозин, 2'-О-метил-2-аміноаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксиаденозин, 2'-О-метил-2'-дезоксичитидин, 2'-О-метил-2'-дезоксигуанозин, 2'-О-метил-2'-дезоксіуридин, 2'-О-метил-5-метилуридин, 2'-О-метилінозин, 2'-О-метилпсевдоуридин, 2-тіоцитидин, 2-тіо-цитозин, 3-метил-цитозин, 4-ацетил-цитозин, 4-тіоуридин, 5-(карбоксигідроксиметил)-урацил, 5,6-дигідроуридин, 5-аміноалілцитидин, 5-аміноаліл-дезоксичитидин, 5-бромоуридин, 5-карбоксиметиламінометил-2-тіо-урацил, 5-карбоксиметиламінометил-урацил, 5-хлоро-ара-цитозин, 5-фторо-уридин, 5-йодоуридин, 5-метоксикарбонілметил-уридин, 5-метокси-уридин, 5-метил-2-тіо-уридин, 6-азацитидин, 6-азауридин, 6-хлоро-7-деаза-гуанозин, 6-хлоропуринрибозид, 6-меркапто-гуанозин, 6-метил-меркаптопурин-рибозид, 7-деаза-2'-дезоксигуанозин, 7-деазааденозин, 7-метил-гуанозин, 8-азааденозин, 8-бромо-аденозин, 8-бромо-гуанозин, 8-меркапто-гуанозин, 8-оксогуанозин, бензимидазол-рибозид, бета-D-манозилквеуозин, дигідро-урацил, інозин, N1-метиладенозин, N6-([6-аміногексил]карбамоїлметил)-аденозин, N6-ізопентеніл-аденозин, N6-метил-аденозин, N7-метил-ксантозин, метиловий естер N-урацил-5-оксіоцтової кислоти, пуроміцин, квеуозин, урацил-5-оксіоцтова кислота, метиловий естер урацил-5-оксіоцтової кислоти, вибутоксозин, ксантозин та ксилоаденозин. Одержання таких аналогів є відомим спеціалістам у даній галузі, наприклад, з Патентів США 4,373,071, US 4,401,796, US 4,415,732, US 4,458,066, US 4,500,707, US 4,668,777, US 4,973,679, US 5,047,524, US 5,132,418, US 5,153,319, US 5,262,530 та 5,700,642. У разі аналога, як описано вище, особливу перевагу згідно з винаходом віддають аналогам, які підвищують імуногенність мРНК композиції згідно з винаходом і/або не перешкоджають подальшій модифікації вставленої

мРНК.

Згідно з конкретним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом може включати ліпідну модифікацію. Така ліпідно-модифікована мРНК зазвичай включає мРНК, як визначено авторами, яка кодує принаймні один з шести антигенів, як визначено вище. Така ліпідно-модифікована мРНК також зазвичай включає принаймні один лінкер, ковалентно зв'язаний з цією мРНК, та принаймні один ліпід, ковалентно зв'язаний з відповідним лінкером. В альтернативному варіанті ліпідно-модифікована мРНК включає (принаймні одну) мРНК, як визначено авторами, та принаймні один (біфункціональний) ліпід, ковалентно зв'язаний (без лінкера) з цією мРНК. Згідно з третім альтернативним варіантом, ліпідно-модифікована мРНК включає мРНК, як визначено авторами, принаймні один лінкер, ковалентно зв'язаний з цією мРНК, та принаймні один ліпід, ковалентно зв'язаний з відповідним лінкером, а також принаймні один (біфункціональний) ліпід, ковалентно зв'язаний (без лінкера) з цією мРНК.

Ліпід, який міститься у принаймні одній мРНК композиції згідно з винаходом (з утворенням комплексу або ковалентного зв'язку з нею), зазвичай є ліпідом або ліпофільним залишком, в оптимальному варіанті – сам є біологічно активним. Такі ліпіди в оптимальному варіанті включають природні речовини або сполуки, такі, як, наприклад, вітаміни, наприклад, альфа-токоферол (вітамін Е), включаючи RRR-альфа-токоферол (раніше – D-альфа-токоферол), L-альфа-токоферол, рацемат D,L-альфа-токоферол, сукцинат вітаміну Е (VES) або вітамін А та його похідні, наприклад, ретиноева кислота, ретинол, вітамін D та його похідні, наприклад, вітамін D, а також його ергостеринові прекурсори, вітамін Е та його похідні, вітамін К та його похідні, наприклад, вітамін К та відповідні хінонові або фітолові сполуки, або стероїди, такі, як жовчні кислоти, наприклад холева кислота, дезоксиколева кислота, дегідрохолева кислота, кортизон, дигоксигенін, тестостерон, холестерин або тіохолестерин. Інші ліпіди або ліпофільні залишки у межах обсягу даного винаходу включають, крім інших, поліалкіленгліколи (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533), аліфатичні групи, такі, як, наприклад, C1-C20-алкани, C1-C20-алкени або C1-C20-алканольні сполуки і т. ін., такі, як, наприклад, додекандіол, гексадеканол або ундецильні залишки (Saison-Behmoaras et al., EMBO J, 1991, 10, 111; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49), фосфоліпіди, такі, як, наприклад, фосфатидилгліцерин, діацилфосфатидилгліцерин, фосфатидилхолін, дипальмітоїлфосфатидилхолін, дистеароїлфосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін, ди-гексадецил-рац-гліцерин, сфінголіпіди, цереброзиди, гангліозиди або триетиламоній 1,2-ди-О-гексадецил-рац-гліцеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777), поліаміни або поліалкіленгліколи, такі, як, наприклад, поліетиленгліколь (PEG) (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969), гексаетиленгліколь (HEG), пальмітинові або пальмітилові залишки (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229), октадециламіни або гексиламіно-карбонілоксихолестеринові залишки (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923), а також воски, терпени, аліциклічні вуглеводні, насичені та моно- або поліненасичені жирнокислотні залишки і т. ін.

Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом подібним чином може бути стабілізована з метою запобігання деградації мРНК *in vivo* з застосуванням різних підходів. Спеціалістам у даній галузі відомо, що нестійкість та (швидка) деградація мРНК або РНК *in vivo* в цілому можуть являти серйозну проблему при застосуванні композицій на основі РНК. Ця нестійкість РНК зазвичай зумовлюється руйнуючими РНК ферментами, "РНКазами" (рибонуклеазами), причому забруднення такими рибонуклеазами іноді може повністю руйнувати РНК у розчині. Відповідно, природну деградацію мРНК у цитоплазмі клітин дуже точно регулюють, і забруднюючі РНКазы в цілому можуть бути видалені шляхом спеціальної обробки перед застосуванням вищезгаданих композицій, зокрема, діетилпірокарбонатом (DEPC). У цьому зв'язку з існуючого рівня техніки відомо багато механізмів природної деградації, які також можуть бути застосовані. Наприклад, кінцева структура зазвичай має критичне значення для мРНК *in vivo*. Наприклад, на 5' кінці природних мРНК зазвичай знаходиться так звана "кеп-структура" (модифікований нуклеотид гуанозин), а на 3' кінці зазвичай послідовність, яка включає до 200 нуклеотидів аденозину (так званий полі-А-хвіст).

Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом, таким чином, може бути стабілізована від деградації РНКазами шляхом додавання так званої "5'-кеп-структури". Зокрема, в цьому зв'язку як "5'-кеп-структуру" можна конкретно навести m7G(5')ppp(5'(A,G(5')ppp(5')A або G(5')ppp(5')G. Однак таку модифікацію включають лише у разі, якщо модифікацію, наприклад, ліпідну модифікацію, ще не було включено на 5' кінці мРНК композиції згідно з винаходом, або якщо модифікація не шкодить імунотоксичним властивостям

(немодифікованої або хімічно модифікованої) мРНК.

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом може містити полі-А-хвіст на 3'-кінці, який зазвичай включає приблизно від 10 до 200 нуклеотидів аденозину, в оптимальному варіанті – приблизно від 10 до 100 нуклеотидів аденозину, у ще кращому варіанті – приблизно від 40 до 80 нуклеотидів аденозину, у ще кращому варіанті – приблизно від 50 до 70 нуклеотидів аденозину.

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом може містити полі-С-хвіст на 3'-кінці, який зазвичай включає приблизно від 10 до 200 нуклеотидів цитозину, в оптимальному варіанті приблизно 10 до 100 нуклеотидів цитозину, у ще кращому варіанті – приблизно від 20 до 70 нуклеотидів цитозину, у ще кращому варіанті – приблизно від 20 до 60 або навіть від 10 до 40 нуклеотидів цитозину.

Принаймні одна мРНК згідно з винаходом в оптимальному варіанті включає принаймні одну гістонову структуру "петля на стеблі". У контексті даного винаходу така гістонова структура "петля на стеблі" в цілому (незалежно від того, чи є вона гістоновою петлею на стеблі, чи ні) зазвичай походить від гістонових генів і включає внутрішньомолекулярне спарювання основ двох сусідніх повністю або частково зворотно-комплементарних послідовностей, таким чином, утворюючи петлю на стеблі. Петля на стеблі може утворюватися в одноланцюговій ДНК або, частіше, в РНК.

У контексті даної заявки послідовність гістонової структури "петля на стеблі" може бути описана за її послідовністю ДНК або за її відповідною послідовністю РНК. Таким чином, будь-яке посилання по всьому тексту даної заявки на послідовності гістонової структури "петля на стеблі", які є представленими в цій заявці послідовностями ДНК (наприклад, SEQ ID NO: з 38 по 67 та 71), додатково включає відповідну послідовність РНК. Це, зокрема, стосується послідовностей гістонової структури "петля на стеблі", які включаються до принаймні однієї мРНК згідно з винаходом. Відповідно, вказування на конкретну послідовність ДНК, яка визначає гістонову структуру "петля на стеблі", також передбачає визначення відповідної послідовності РНК.

Структура також є відомою як шпилька або петля "шпилька" і зазвичай складається зі стебла та (кінцевої) петлі у безперервній послідовності, причому петля утворюється двома сусідніми повністю або частково зворотно-комплементарними послідовностями, розділеними короткою послідовністю як спейсером, що утворює петлю структури "петля на стеблі". Дві сусідні повністю або частково зворотно-комплементарні послідовності можуть визначатися, наприклад, як елементи структури "петля на стеблі" стебло 1 та стебло 2. Петля на стеблі утворюється тоді, коли ці дві сусідні повністю або частково зворотно-комплементарні послідовності, наприклад, елементи структури "петля на стеблі", стебло 1 та стебло 2, утворюють пари основ одна з одною, утворюючи дволанцюговий відрізок нуклеїновокислотної послідовності, який включає неспарену петлю на її кінці, утворену короткою послідовністю, розташованою між елементами структури "петля на стеблі" стебло 1 та стебло 2 на безперервній послідовності. Таким чином, неспарена петля зазвичай представляє ділянку нуклеїнової кислоти, яка є не здатною до спарювання основ з жодним з цих елементів структури "петля на стеблі". Утворена в результаті структура "льодяник на паличці" є ключовим структурним елементом багатьох вторинних структур РНК. Утворення структури "петля на стеблі", таким чином, залежить від стійкості утворених в результаті ділянок стебла та петлі, причому першою передумовою, як правило, є наявність послідовності, яка може бути кон'югована "в собі" для утворення спареного подвійного ланцюга. Стійкість спарених елементів структури "петля на стеблі" визначається довжиною, кількістю некомплементарностей або випетлювань, яке вона містить (мала кількість некомплементарностей зазвичай є допустимою, зокрема, на довгому дволанцюговому відрізку), та складом основ спареної ділянки. У контексті даного винаходу можливою є довжина петлі від 3 до 15 основ, хоча більшу перевагу віддають довжині петлі з 3 - 10 основ, у ще кращому варіанті – від 3 до 8, від 3 до 7, від 3 до 6, у ще кращому варіанті – від 4 до 5 основ, і у найкращому варіанті – 4 основ. Послідовність, яка утворює ділянку стебла у гістоновій структурі "петля на стеблі", зазвичай має довжину від 5 до 10 основ, у ще кращому варіанті – від 5 до 8 основ, причому в оптимальному варіанті – принаймні одна з основ представляє некомплементарність, тобто, не утворює пару основ.

У контексті даного винаходу гістонова структура "петля на стеблі" зазвичай походить від гістонових генів (наприклад, генів з родини гістонів H1, H2A, H2B, H3, H4) і включає внутрішньомолекулярне спарювання основ з двох сусідніх повністю або частково зворотно-комплементарних послідовностей, таким чином, утворюючи петлю на стеблі. Як правило, гістонова структура "петля на стеблі" у 3' UTR ділянці є елементом РНК, який бере участь у ядерно-цитоплазматичному транспорті мРНК гістону та регулюванні стійкості та ефективності

трансляції у цитоплазмі. МРНК гістонових генів багатоклітинних організмів не мають поліаденілування та полі-А-хвоста, натомість процесинг на 3' кінці відбувається у сайті між цією висококонсервативною петлею на стеблі та багатою на пурин ділянці, розташованої приблизно за 20 нуклеотидів далі (гістоновий низхідний елемент або HDE). Гістонова структура "петля на стеблі" зв'язується 31 кДа зв'язувальним білком "стебло-петля" (SLBP – також відомий як гістоновий шпильковий зв'язувальний білок або HBP). Такі гістонові структури "петля на стеблі" в оптимальному варіанті застосовують згідно з даним винаходом у комбінації з іншими елементами та структурами послідовності, які не трапляються у природі (тобто, у нетрансформованих живих організмах / клітинах) у гістонових генах, але комбінуються згідно з винаходом для забезпечення штучної, гетерологічної нуклеїнової кислоти. Відповідно, даний винахід забезпечує штучну (ненативну) комбінацію гістонової структури "петля на стеблі" з іншими елементами гетерологічної послідовності, які не трапляються у гістонових генах або гістонових генах багатоклітинних організмів і є виділеними з функціональних та/або регуляторних ділянок послідовності (які впливають на транскрипцію та/або трансляцію) генів, які кодують білки, відмінні від гістонів, і забезпечують сприятливий ефект. Відповідно, один варіант втілення винаходу забезпечує комбінацію гістонової структури "петля на стеблі" з полі(А)-послідовністю або послідовністю, яка представляє сигнал поліаденілування (на 3'-кінці від кодуючої ділянки), який не трапляється у гістонових генах багатоклітинних організмів. Згідно з іншим оптимальним аспектом винаходу, забезпечується комбінація гістонової структури "петля на стеблі" з кодуючою ділянкою, яка кодує принаймні один з антигенів згідно з винаходом, як визначено вище, який в оптимальному варіанті не трапляється у гістонових генах багатоклітинних організмів (кодуюча ділянка та гістонова послідовність "петля на стеблі" є гетерологічними).

Гістонова "петля на стеблі", таким чином, є структурою "петля на стеблі", як описано авторами, яка, якщо в оптимальному варіанті є функціонально визначеною, демонструє/зберігає властивість зв'язування з її природним партнером зі зв'язування, зв'язувальним білком "стебло-петля" (SLBP – також відомий як гістоновий шпильковий зв'язувальний білок або HBP).

В оптимальному варіанті втілення гістонова послідовність "петля на стеблі" не є похідною від гістонового білка миші. Більш конкретно, гістонова послідовність "петля на стеблі" може не бути похідною від гістонового гена H2A614 миші. Крім того, принаймні одна мРНК згідно з винаходом може не містити ні мишачої гістонової послідовності "петля на стеблі", ні мишачого гістонового гена H2A614. До того ж, принаймні одна мРНК згідно з винаходом може не містити сигналу процесингу "петля на стеблі", більш конкретно – сигналу процесингу гістону миші, тобто, можуть не містити мишачого сигналу процесингу "петля на стеблі" H2kA614, навіть якщо принаймні одна мРНК містить принаймні один гістоновий ген ссавця. Однак принаймні один гістоновий ген ссавця може не бути SEQ. ID NO. 7 згідно з документом WO 01/12824.

Принаймні одна мРНК, як визначено вище, в оптимальному варіанті може включати 5' UTR, кодуючу ділянку, яка кодує антигени, як визначено вище, або їх фрагменти, варіанти або похідні; та/або 3' UTR, яка в оптимальному варіанті містить принаймні одну гістонову структуру "петля на стеблі". Якщо, додатково до визначених вище антигенів, інший пептид або білок кодується принаймні однією мРНК, цей кодований пептид або білок в оптимальному варіанті не є гістоновим білком, не є репортерним білком і/або не є маркерним або селективним білком, як визначено вище. 3' UTR принаймні однієї мРНК в оптимальному варіанті додатково включає послідовність полі(А) та/або полі(С), як визначено в цьому описі. Окремі елементи 3' UTR можуть траплятись у будь-якому порядку від 5' до 3' уздовж послідовності принаймні однієї мРНК. Крім того, також можуть міститися додаткові елементи, як описано авторами, такі, як стабілізуюча послідовність, як визначено в цьому описі (наприклад, похідну від UTR гена глобіну), послідовності IRES і т. ін. Кожен з елементів також може повторюватись у принаймні одній мРНК згідно з винаходом принаймні одноразово (зокрема, у ди- або поліцистронних конструктах), в оптимальному варіанті – двічі або більше разів. Наприклад, окремі елементи можуть бути присутні у принаймні одній мРНК у такому порядку:

5' – кодуюча ділянка – гістонова структура "петля на стеблі" – послідовність полі(А)/(С) – 3';
або

5' – кодуюча ділянка – послідовність полі(А)/(С) – гістонову структуру "петля на стеблі" – 3';
або

5' – кодуюча ділянка – гістонова структура "петля на стеблі" – сигнал поліаденілування – 3';
або

5' – кодуюча ділянка – сигнал поліаденілування – гістонова структура "петля на стеблі" – 3';
або

5' – кодуюча ділянка – гістонова структура "петля на стеблі" – гістонова структура "петля на стеблі" – послідовність полі(A)/(C) – 3'; або

5' – кодуюча ділянка – гістонова структура "петля на стеблі" – гістонова структура "петля на стеблі" – сигнал поліаденілування – 3'; або

5' – кодуюча ділянка – стабілізуюча послідовність – послідовність полі(A)/(C) – гістонова структура "петля на стеблі" – 3'; або

5' – кодуюча ділянка – стабілізуюча послідовність – послідовність полі(A)/(C) – послідовність полі(A)/(C) – гістонова структура "петля на стеблі" – 3'; і т. д.

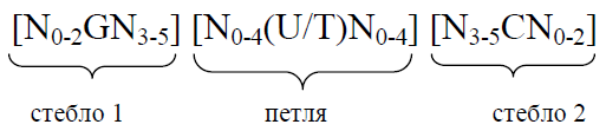
У цьому контексті особливу перевагу віддають варіантові, в якому у разі, якщо, додатково до визначених вище антигенів, інший пептид або білок кодується принаймні однією мРНК, кодований пептид або білок в оптимальному варіанті не є гістоновим білком, не є репортерним білком (наприклад, люциферазою, GFP, EGFP, β-галактозидазою, зокрема, EGFP) і/або не є маркерним або селективним білком (наприклад, альфа-глобіном, галактокіназою та ксантином:гуанінфосфорибозилтрансферазою (GPT)).

В оптимальному варіанті втілення мРНК згідно з винаходом не включає репортерного гена або маркерного гена. В оптимальному варіанті мРНК згідно з винаходом не кодує, наприклад, люциферазу; зелений флуоресцентний білок (GFP) та його варіанти (такі, як eGFP, RFP або BFP); α-глобін; гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферазу (HGPRT); β-галактозидазу; галактокіназу; лужну фосфатазу; секретовану ембріональну лужну фосфатазу (SEAP)) або ген резистентності (такий, як ген резистентності до неоміцину, пуроміцину, гіроміцину та зеоцину). В оптимальному варіанті втілення мРНК згідно з винаходом не кодує люциферазу. В іншому варіанті втілення мРНК згідно з винаходом не кодує GFP або його варіант.

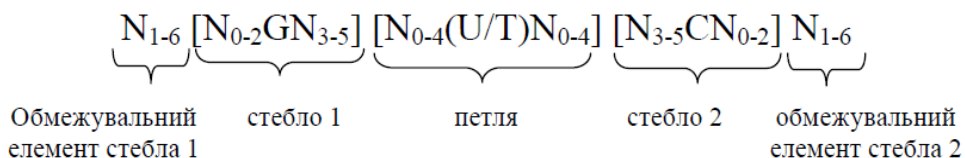
В іншому оптимальному варіанті втілення мРНК згідно з винаходом не кодує білок (або фрагмент білка), який походить від вірусу, в оптимальному варіанті – від вірусу, який належить до родини Orthomyxoviridae. В оптимальному варіанті мРНК не кодує білок, який походить від вірусу грипу, у ще кращому варіанті – вірусу грипу А. В оптимальному варіанті мРНК згідно з винаходом не кодує вірус грипу А, вибраний з групи, до якої належать гемаглютинін (HA), нейрамінідаза (NA), нуклеопротеїн (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP: білок ядерного експорту), PA, PB1 (полімеразний основний 1), PB1-F2 та PB2. В іншому оптимальному варіанті втілення мРНК згідно з винаходом не кодує овальбумін (OVA) або його фрагмент. В оптимальному варіанті мРНК згідно з винаходом не кодує вірус грипу А або овальбумін.

Згідно з одним оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК згідно з винаходом включає принаймні одну послідовність гістонової структури "петля на стеблі", в оптимальному варіанті – згідно з принаймні однією з таких формул (I) або (II):

формула (I) (послідовність "петля на стеблі" без обмежувальних елементів стебел):



формула (II) (послідовність "петля на стеблі" з обмежувальними елементами стебел):



де:

обмежувальні елементи стебла 1 та стебла 2 N_{1-6} є безперервною послідовністю від 1 до 6, в оптимальному варіанті – від 2 до 6, у ще кращому варіанті – від 2 до 5, у ще кращому варіанті – від 3 до 5, у найкращому варіанті – від 4 до 5 або 5 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G та C або їх нуклеотидних аналогів;

стебло 1 $[N_{0-2}GN_{3-5}]$ є зворотно-комплементарним або частково зворотно-комплементарним з елементом стебла 2 і є безперервною послідовністю від 5 до 7 нуклеотидів;

причому N_{0-2} є безперервною послідовністю від 0 до 2, в оптимальному варіанті – від 0 до 1, у ще кращому варіанті – 1 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G та C або їх нуклеотидних аналогів;

причому N_{3-5} є безперервною послідовністю від 3 до 5, в оптимальному варіанті – від 4 до 5, у ще кращому варіанті – 4 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G та C або їх нуклеотидних аналогів, і

5 G є гуанозином або його аналогом і може необов'язково бути заміщеним цитидином або його аналогом, за умови, що його комплементарний нуклеотид цитидин у стеблі 2 є заміщеним на гуанозин;

послідовність петлі $[N_{0-4}(U/T)N_{0-4}]$ розташовується між елементами стебла 1 та стебла 2 і є безперервною послідовністю від 3 до 5 нуклеотидів, у ще кращому варіанті – 4 нуклеотидів;

10 причому кожен N_{0-4} є незалежною від інших безперервною послідовністю від 0 до 4, в оптимальному варіанті – від до 3, у ще кращому варіанті – від до 2 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G та C або їх нуклеотидних аналогів; і

U/T представляє уридин або, необов'язково, тимідин;

15 стебло 2 $[N_{3-5}CN_{0-2}]$ є зворотно-комплементарним або частково зворотно-комплементарним з елементом стебла 1 і є безперервною послідовністю від 5 до 7 нуклеотидів;

причому N_{3-5} є безперервною послідовністю від 3 до 5, в оптимальному варіанті – від 4 до 5, у ще кращому варіанті – 4 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G та C або їх нуклеотидних аналогів;

20 причому N_{0-2} є безперервною послідовністю від 0 до 2, в оптимальному варіанті – від 0 до 1, у ще кращому варіанті – 1 N, причому кожен N є незалежно від інших вибраним з нуклеотидів, вибраних з-поміж A, U, T, G або C або їх нуклеотидних аналогів; і

C є цитидином або його аналогом і може бути необов'язково заміщеним гуанозином або його аналогом, за умови, що його комплементарний нуклеотид гуанозин у стеблі 1 є заміщеним на цитидин;

25 причому

стебло 1 та стебло 2 є здатними до спарювання основ між ними з утворенням зворотно-комплементарної послідовності, причому спарювання основ може відбуватися між стеблом 1 та стеблом 2, наприклад, шляхом вотсон-криківського спарювання основ нуклеотидів A та U/T або G та C або відмінного від вотсон-криківського спарювання основ наприклад, неоднозначне спарювання основ, зворотного вотсон-криківського спарювання основ, хугстенівського спарювання основ, зворотного хугстенівського спарювання основ, або є здатними до спарювання основ між ними з утворенням частково зворотно-комплементарної послідовності, причому може відбуватися неповне спарювання основ між стеблом 1 та стеблом 2 на основі того, що одна або кілька основ в одному стеблі не мають комплементарної основи у зворотно-комплементарній послідовності іншого стебла.

40 У наведеному вище контексті неоднозначне спарювання основ зазвичай є відмінним від вотсон-криківського спарювання основ між двома нуклеотидами. У контексті цього опису чотирма головними неоднозначними парами основ, які можуть застосовуватися, є гуанозин-уридин, інозин-уридин, інозин-аденозин, інозин-цитидин (G-U/T, I-U/T, I-A та I-C) та аденозин-цитидин (A-C).

45 Відповідно, у контексті даного винаходу неоднозначна основа є основою, яка утворює неоднозначну пару основ з іншою основою, як описано вище. Таким чином, відмінне від вотсон-криківського спарювання основ, наприклад, неоднозначне спарювання основ, може відбуватись у стеблі гістонової структури "петля на стеблі" у принаймні одній мРНК згідно з даним винаходом.

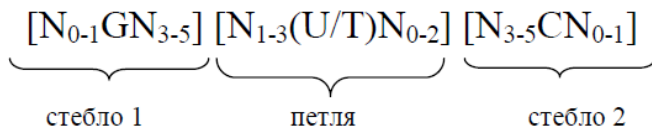
У наведеному вище контексті частково зворотно-комплементарна послідовність включає щонайбільше 2, в оптимальному варіанті – лише одну некомплементарність у структурі стебла послідовності "петля на стеблі", утвореної шляхом спарювання основ стебла 1 та стебла 2. Іншими словами, стебло 1 та стебло 2 в оптимальному варіанті є здатними до (повного) спарювання основ одне з одним по всій послідовності стебла 1 та стебла 2 (100% можливого правильного вотсон-криківського або відмінного від вотсон-криківського спарювання основ) з утворенням, таким чином, зворотно-комплементарної послідовності, в якій кожна основа має правильну вотсон-криківську або відмінну від вотсон-криківської основу, яка її доповнює як партнер з комплементарного зв'язування. В альтернативному варіанті стебло 1 та стебло 2 в оптимальному варіанті є здатними до часткового спарювання основ між ними по всій послідовності стебла 1 та стебла 2, причому принаймні приблизно 70%, 75%, 80%, 85%, 90% або 95% зі 100% можливих правильних вотсон-криківських або відмінних від вотсон-криківських спарювань основ займають правильні вотсон-криківські або відмінні від вотсон-криківських спарювання основ, і щонайбільше приблизно 30%, 25%, 20%, 15%, 10% або 5% з решти основ є неспареними.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, послідовність принаймні однієї гістонової структури "петля на стеблі" (з обмежувальними елементами стебел) принаймні однієї мРНК, як визначено авторами, включає довжину від приблизно 15 до приблизно 45 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 15 до приблизно 40 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 15 до приблизно 35 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 15 до приблизно 30 нуклеотидів, у ще кращому варіанті – довжину від приблизно 20 до приблизно 30, і у найкращому варіанті – довжину від приблизно 24 до приблизно 28 нуклеотидів.

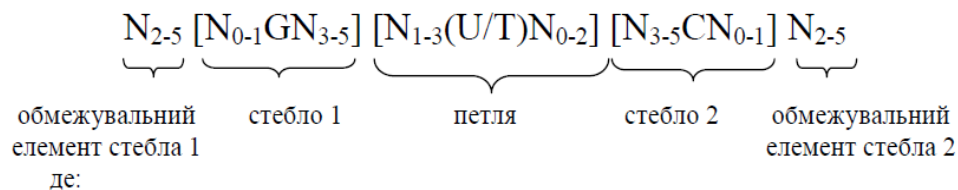
Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, послідовність принаймні однієї гістонової структури "петля на стеблі" (без обмежувальних елементів стебел) принаймні однієї мРНК, як визначено авторами, включає довжину від приблизно 10 до приблизно 30 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 10 до приблизно 20 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 12 до приблизно 20 нуклеотидів, в оптимальному варіанті – довжину від приблизно 14 до приблизно 20 нуклеотидів, у ще кращому варіанті – довжину від приблизно 16 до приблизно 17, і у найкращому варіанті – довжину від приблизно 16 нуклеотидів.

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК згідно з даним винаходом може включати послідовність принаймні однієї гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з таких конкретних формул (Ia) або (IIa):

формула (Ia) (послідовність "петля на стеблі" без обмежувальних елементів стебел):



формула (IIa) (послідовність "петля на стеблі" з обмежувальними елементами стебел):

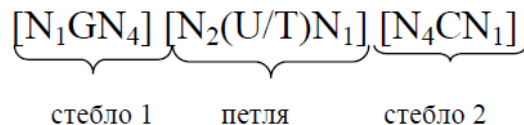


де:

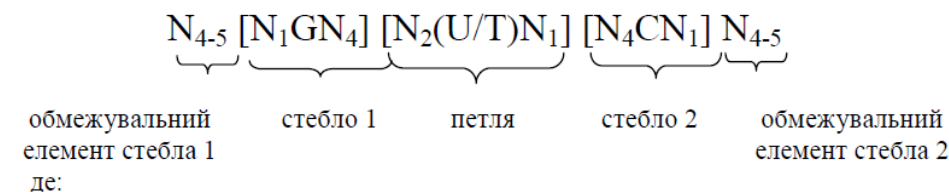
N, C, G, T та U є такими, як визначено вище.

Згідно з ще одним варіантом втілення першого аспекту, якому віддають особливу перевагу, принаймні одна РНК може включати або кодувати послідовність принаймні однієї гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з таких конкретних формул (Ib) або (IIb):

формула (Ib) (послідовність "петля на стеблі" без обмежувальних елементів стебел):



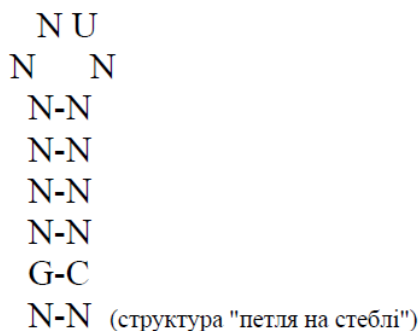
формула (IIb) (послідовність "петля на стеблі" з обмежувальними елементами стебел):



де:

N, C, G, T та U є такими, як визначено вище.

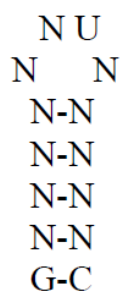
- Згідно з варіантом втілення, якому віддають ще більшу перевагу, принаймні одна мРНК згідно з даним винаходом може включати послідовність принаймні однієї гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з таких конкретних формул з (Ic) по (Ih) або з (IIc) по (IIh), в альтернативному варіанті показану в її структурі "петля на стеблі" і як лінійну послідовність, яка представляє послідовності гістонової структури "петля на стеблі":
- 5 формула (Ic): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" багатоклітинних організмів та найпростіших без обмежувальних елементів стебел):



NGNNNNNNUNNNNNNCN
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 26)

10

- формула (IIc): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" багатоклітинних організмів та найпростіших з обмежувальними елементами стебел):

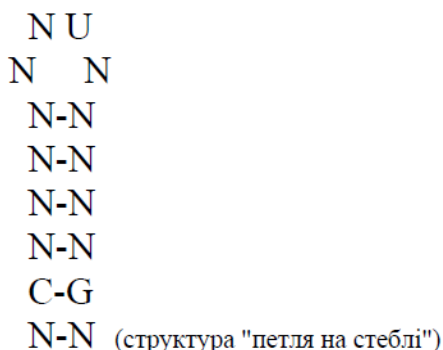


N*N*NNNN-NNNN*N*N* (структура "петля на стеблі")

N*N*NNNGNNNNNNUNNNNNNCNNNN*N*N*
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 27)

15

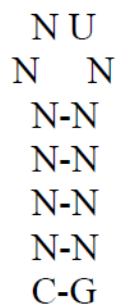
- формула (Id): (без обмежувальних елементів стебел)



NCNNNNNNUNNNNNNGN
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 28)

20

- формула (IId): (з обмежувальними елементами стебел)

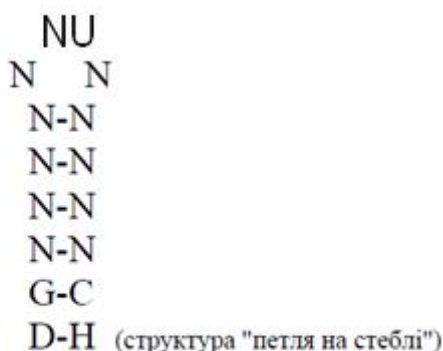


$N^*N^*NNNN-NNNN^*N^*N^*$ (структура "петля на стеблі")

$N^*N^*NNNNCNNNNNNUNNNNNNGNNNN^*N^*N^*$
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 29)

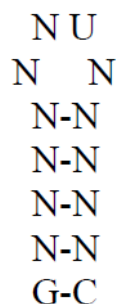
формула (Ie): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" найпростіших без обмежувальних елементів стебел)

5



$DGNNNNNNUNNNNNCH$
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 30)

формула (Ile): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" найпростіших з обмежувальними елементами стебел)



$N^*N^*NNND-HNNN^*N^*N^*$ (структура "петля на стеблі")

$N^*N^*NNNDGNNNNNNUNNNNNCHNNN^*N^*N^*$
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 31)

10

формула (If): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" багатоклітинних організмів без обмежувальних елементів стебел)

N U
 N N
 Y-V
 Y-N
 B-D
 N-N
 G-C
 N-N (структура "петля на стеблі")

NGNBYNNUNVNDNCN
 (лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 32)

5 формула (II_f): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" багатоклітинних організмів з обмежувальними елементами стебел)

N U
 N N
 Y-V
 Y-N
 B-D
 N-N
 G-C

N*N*NNNN-NNNN*N*N* (структура "петля на стеблі")
 N*N*NNNNGNBYNNUNVNDNCNNNN*N*N*
 (лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 33)

10 формула (I_g): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" хребетних без обмежувальних елементів стебел)

N U
 D H
 Y-A
 Y-B
 Y-R
 H-D
 G-C
 N-N (структура "петля на стеблі")

NGHYYDNUHABRDCN
 (лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 34)

15 формула (II_g): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" хребетних з обмежувальними елементами стебел)

N U
D H
Y-A
Y-B
Y-R
H-D
G-C

N*N*HNNN-NNNN*N*H* (структура "петля на стеблі")

N*N*HNNNGHYYYDNUHABRDCNNNN*N*H*
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 35)

формула (Ih): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" людини (Homo sapiens) без обмежувальних елементів стебел)

5

Y U
D H
U-A
C-S
Y-R
H-R
G-C
D-C (структура "петля на стеблі")

DGHYCUDYUHASRRCC
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 36)

формула (IIh): (консенсусна послідовність гістонової структури "петля на стеблі" людини (Homo sapiens) з обмежувальними елементами стебел)

10

Y U
D H
U-A
C-S
Y-R
H-R
G-C

N*H*AAHD-CVHB*N*H* (структура "петля на стеблі")

N*H*AAHDGHYCUDYUHASRRCCVHB*N*H*
(лінійна послідовність) (SEQ ID NO: 37)

причому у кожній з вищенаведених формул з (Ic) по (Ih) або з (IIc) по (IIh):

N, C, G, A, T та U є такими, як визначено вище;

15

кожен U може бути замінений на T;

кожен (високо)консервативний G або C в елементах стебел 1 та 2 може бути замінений на його комплементарну нуклеотидну основу C або G, за умови, що його комплементарний нуклеотид у відповідному стеблі є паралельно заміненим на його комплементарний нуклеотид; і/або

20

G, A, T, U, C, R, Y, M, K, S, W, H, B, V, D та N є нуклеотидними основами, як визначено

нижче у Таблиці:

Скорочення	Нуклеотидні основи	Примітка
G	G	Гуанін
A	A	Аденін
T	T	Тимін
U	U	Урацил
C	C	Цитозин
R	G або A	Пурин
Y	T/U або C	Піримідин
M	A або C	Аміно
K	G або T/U	Кето
S	G або C	Сильна (3Н зв'язки)
W	A або T/U	Сильна (2Н зв'язки)
H	A або C або T/U	не G
B	G або T/U або C	не A
V	G або C або A	не T/U
D	G або A або T/U	не C
N	G або C або T/U або A	Будь-яка основа
*	Присутня або відсутня	Основа може бути присутньою або відсутньою

У цьому контексті особливу перевагу віддають варіантові, в якому послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з наведених вище формул (I) або з (Ia) по (Ih) або (II) або з (IIa) по (IIh) є вибраною з природної гістонової послідовності "петля на стеблі", у ще кращому варіанті – з послідовностей гістонової структури "петля на стеблі" найпростіших або багатоклітинних організмів, у ще кращому варіанті – з хребетних, і у найкращому варіанті – з послідовностей гістонової структури "петля на стеблі" ссавця, зокрема, з послідовностей гістонової структури "петля на стеблі" людини.

Згідно з варіантом втілення, якому віддають особливу перевагу, послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з конкретних формул (I) або з (Ia) по (Ih) або (II) або з (IIa) по (IIh) згідно з даним винаходом є послідовністю гістонової структури "петля на стеблі", яка включає у кожній нуклеотидній позиції нуклеотид, який трапляється найчастіше, або нуклеотид, який трапляється найчастіше, або другий за частотою нуклеотид природної послідовностей гістонової структури "петля на стеблі" у багатоклітинних організмів або найпростіших, найпростіших, багатоклітинних організмів, хребетних та людини. У цьому контексті особливу перевагу віддають варіантові, у якому принаймні 80%, в оптимальному варіанті – принаймні 85%, або у найкращому варіанті – принаймні 90% усіх нуклеотидів відповідають нуклеотидові природних послідовностей гістонової структури "петля на стеблі", який трапляється найчастіше.

В іншому конкретному варіанті втілення послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з наведених вище конкретних формул (I) або з (Ia) по (Ih) вибирають з таких послідовностей гістонової структури "петля на стеблі" (без обмежувальних елементів стебел):

VGYYYYHHNTHRVVRCB (SEQ ID NO: 38 згідно з формулою (Ic))
 SGYYTTTYTMARRRCS (SEQ ID NO: 39 згідно з формулою (Ic))
 SGYYCTTTTMAGRRCs (SEQ ID NO: 40 згідно з формулою (Ic))

DGNNBNBNTHVNNCH (SEQ ID NO: 41 згідно з формулою (Ie))
 RGNNNYHBTHRDNNCY (SEQ ID NO: 42 згідно з формулою (Ie))
 RGNDVYHYTHRDHNCY (SEQ ID NO: 43 згідно з формулою (Ie))

VGYYTYHNRVRRCB (SEQ ID NO: 44 згідно з формулою (If))
 SGYYCTTYTMAGRRCs (SEQ ID NO: 45 згідно з формулою (If))
 SGYYCTTTTMAGRRCs (SEQ ID NO: 46 згідно з формулою (If))

GGYYCTTYTHAGRRCc (SEQ ID NO: 47 згідно з формулою (Ig))
 GGCYCTTYTMAGRGCc (SEQ ID NO: 48 згідно з формулою (Ig))
 GGCTCTTTTMAGRGCc (SEQ ID NO: 49 згідно з формулою (Ig))

DGHYCTDYTHASRRCC (SEQ ID NO: 50 згідно з формулою (Ih))

GGCYCTTTTHAGRGCC (SEQ ID NO: 51 згідно з формулою (Ih))

GGCYCTTTTMAGRGCC (SEQ ID NO: 52 згідно з формулою (Ih))

Крім того, у цьому контексті таким послідовностям гістонової структури "петля на стеблі" (з обмежувальними елементами стебел) згідно з однією з конкретних формул (II) або з (IIa) по (IIh) віддають особливу перевагу:

H*N*HHVVGYYYYHHTHRVVRCBVHH*N*N* (SEQ ID NO: 53 згідно з формулою (IIc))

M*N*MHMSGYYTTTYTMARRRCSMCH*N*N* (SEQ ID NO: 54 згідно з формулою (IIc))

M*M*MMMSGYYCTTTTMAGRRCACH*N*N* (SEQ ID NO: 55 згідно з формулою (IIc))

N*N*NNNDGNNBNNTHTVNNNCHNNH*N*N* (SEQ ID NO: 56 згідно з формулою (IIe))

N*N*HHNRGNNNYHBTHRDNNCYDHH*N*N* (SEQ ID NO: 57 згідно з формулою (IIe))

N*N*HHVRGNDBYHHTHRDHNCYRHH*N*N* (SEQ ID NO: 58 згідно з формулою (IIe))

H*N*MHMVGYYTYHTHRVRCBVMH*N*N* (SEQ ID NO: 59 згідно з формулою (IIIf))

M*M*MMMSGYYCTTYTMAGRRCACH*N*N* (SEQ ID NO: 60 згідно з формулою (IIIf))

M*M*MMMSGYYCTTTTMAGRRCACH*N*N* (SEQ ID NO: 61 згідно з формулою (IIIf))

H*N*MAMGGYYCTTYTHAGRRCVHN*N*N* (SEQ ID NO: 62 згідно з формулою (IIg))

H*N*AAMGGCYCTTYTMAGRCCVCH*N*N* (SEQ ID NO: 63 згідно з формулою (IIg))

M*M*AAMGGCTCTTTTMAGRCCMCY*N*N* (SEQ ID NO: 64 згідно з формулою (IIg))

N*N*AAHDGHYCTDYTHASRRCCVHB*N*N* (SEQ ID NO: 65 згідно з формулою (IIh))

H*N*AAMGGCYCTTTTHAGRCCVMY*N*N* (SEQ ID NO: 66 згідно з формулою (IIh))

H*N*AAAGGCYCTTTTMAGRCCRMV*N*N* (SEQ ID NO: 67 згідно з формулою (IIh))

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК включає принаймні одну послідовність гістонової структури "петля на стеблі", яка демонструє принаймні приблизно 80%, в оптимальному варіанті – принаймні приблизно 85%, у ще кращому варіанті – принаймні приблизно 90%, у ще кращому варіанті – принаймні приблизно 95% ідентичності послідовності з не на 100% консервативними нуклеотидами у послідовностях гістонової структури "петля на стеблі" згідно з принаймні однією з конкретних формул (I) або з (Ia) по (Ih) або (II) або з (IIa) по (IIh) або з природною послідовністю гістонової структури "петля на стеблі".

Послідовністю гістонової структури "петля на стеблі", якій віддають особливу перевагу, є послідовність згідно з SEQ ID NO: 71 CAAAGGCTCTTTTCAGAGCCACCA, у ще кращому варіанті – відповідна послідовність РНК нуклеїновокислотної послідовності згідно з SEQ ID NO: 71: CAAAGGCUCUUUCAGAGCCACCA (SEQ ID NO: 72).

В оптимальному варіанті втілення гістонова послідовність "петля на стеблі" не містить послідовності петлі 5'-UUUC-3'. Більш конкретно гістонова структура "петля на стеблі" не містить послідовності стебла 1 5'-GGCUCU-3' та/або послідовності стебла 2 5'-AGAGCC-3', відповідно. В іншому оптимальному варіанті втілення послідовність "стебло-петля" не містить послідовності петлі 5'-CCUGCCC-3' або послідовності петлі 5'-UGAAU-3'. Більш конкретно послідовність "стебло-петля" не містить послідовності стебла 1 5'-CCUGAGC-3' або не містить послідовності стебла 1 5'-ACCUUUCUCCA-3' та/або послідовності стебла 2 5'-GCUCAGG-3' або 5'-UGGAGAAAGGU-3', відповідно. Крім того, послідовності "стебло-петля" в оптимальному варіанті не є похідними від 3'-нетрансльованої ділянки рецептора інсуліну людини. Крім того, в оптимальному варіанті принаймні одна мРНК згідно з винаходом може не містити сигналів процесингу гістонової структури "петля на стеблі", зокрема, тих, які походять від гістонового гена H2A614 миші (H2kA614).

В оптимальному варіанті принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом не містить одного або двох або принаймні одного або всіх, крім одного, або всіх компонентів групи, до якої належать: послідовність, яка кодує рибозим (в оптимальному варіанті самосплайсуючий рибозим), вірусна нуклеїновокислотна послідовність, сигнал процесингу гістонової структури "петля на стеблі", зокрема, послідовність процесингу гістонової структури "петля на стеблі", яка походить від гістонового гена миші H2A614, Neo ген, інактивована промоторна послідовність та інактивована енхансерна послідовність. У ще кращому варіанті принаймні одна мРНК згідно з винаходом не містить рибозиму, в оптимальному варіанті – самосплайсуючого рибозиму, та одного компонента з групи, до якої належать: Neo ген, інактивована промоторна послідовність, інактивована енхансерна послідовність, сигнал процесингу гістонової структури "петля на стеблі", зокрема, послідовність процесингу гістонової структури "петля на стеблі", яка походить

від гістонового гена миші H2A614. Відповідно, мРНК в оптимальному режимі може не містити ні рибозиму, в оптимальному варіанті – самосплайсуючого рибозиму, ні Neo гена, або, в альтернативному варіанті, ні рибозиму, в оптимальному варіанті – самосплайсуючого рибозиму, ні будь-якого гена резистентності (наприклад, зазвичай застосовуваного для селекції). В іншому

5 оптимальному режимі принаймні одна мРНК згідно з винаходом може не містити ні рибозиму, в оптимальному варіанті – самосплайсуючого рибозиму, ні сигналу процесингу гістонової структури "петля на стеблі", зокрема, послідовність процесингу гістонової структури "петля на стеблі", яка походить від гістонового гена миші H2A614.

В альтернативному варіанті принаймні одна мРНК композиції згідно з винаходом

10 необов'язково включає сигнал поліаденілування, який визначається у даному описі як сигнал, який передає поліаденілування на (транскрибовану) мРНК специфічними білковими факторами (наприклад, фактором специфічності розщеплення та поліаденілування (CPSF), фактором стимуляції розщеплення (CstF), факторами розщеплення I та II (CF I та CF II), полі(A)-полімеразою (PAP)). У цьому контексті перевагу віддають консенсусному сигналові

15 поліаденілування, який включає консенсусну послідовність NN(U/T)ANA. В аспекті, якому віддають особливу перевагу, сигнал поліаденілування включає одну з таких послідовностей: AA(U/T)AAA або A(U/T)(U/T)AAA (у якій уридин зазвичай є присутнім в РНК, а тимідин зазвичай є присутнім у ДНК). У деяких варіантах втілення сигнал поліаденілування, який використовується у принаймні одній мРНК згідно з винаходом, не відповідає мРНК U3, U5,

20 сигналові процесингу поліаденілування з людського гена G-CSF або послідовностям сигналу поліаденілування SV40. Зокрема, вищезгадані сигнали поліаденілування не комбінуються з будь-яким геном резистентності до антибіотиків (або будь-яким іншим репортерним, маркерним або селективним геном), зокрема, з нео геном резистентності (неоміцинфосфотрансферазою). І будь-який з вищезазначених сигналів поліаденілування в оптимальному варіанті не

25 комбінується з гістоною структурою "петля на стеблі" або сигналом процесингу гістонової "петля на стеблі" з гістонового гена миші H2A614 у принаймні одній мРНК згідно з винаходом.

Згідно з іншим варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом може бути модифікована і, таким чином, стабілізована шляхом модифікації G/C вмісту мРНК, в оптимальному варіанті – кодуєючої ділянки принаймні однієї мРНК.

У варіанті втілення даного винаходу, якому віддають особливу перевагу, G/C вміст кодуєючої ділянки принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом є модифікованим, зокрема, збільшеним порівняно з G/C вмістом кодуєючої ділянки її конкретної мРНК дикого типу, тобто, немодифікованої мРНК. Амінокислотна послідовність, яка кодується принаймні однією мРНК, в оптимальному варіанті не є модифікованою порівняно з амінокислотою послідовністю, яка

35 кодується конкретною мРНК дикого типу. Ця модифікація принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом ґрунтується на тому, що послідовність будь-якої ділянки мРНК, яка піддається трансляції, є важливою для ефективної трансляції цієї мРНК. Таким чином, важливе значення мають склад та послідовність різних нуклеотидів. Зокрема, послідовності, які мають підвищений вміст G (гуанозину)/C (цитозину), є стійкішими за послідовності, які мають

40 підвищений вміст A (аденозину)/U (урацилу). Згідно з винаходом, кодони мРНК, таким чином, змінюються порівняно з відповідною мРНК дикого типу, водночас зберігаючи трансльовану амінокислотну послідовність, таким чином, щоб вони включали збільшену кількість нуклеотидів G/C. З врахуванням того, що кілька кодонів кодують одну амінокислоту (так зване виродження генетичного коду), можуть бути визначені найбільш сприятливі для стійкості кодони

45 (використання так званих альтернативних кодонів). Залежно від амінокислоти, яка має кодуватися принаймні однією мРНК, існують різні можливості модифікації послідовності мРНК порівняно з її послідовністю дикого типу. У разі амінокислот, які кодуються кодонами, які містять виключно G або C нуклеотиди, немає необхідності у жодній модифікації кодону. Таким чином, кодони для Pro (CCC або CCG), Arg (CGC або CGG), Ala (GCC або GCG) та Gly (GGC або GGG)

50 не вимагають модифікації, оскільки A або U є відсутніми. Натомість кодони, які містять A та/або U нуклеотиди, можуть бути модифіковані шляхом заміщення інших кодонів, які кодують ті ж самі амінокислоти, але не містять A та/або U. Їх прикладами є такі: кодони для Pro можуть бути модифіковані від CCU або CCA до CCC або CCG; кодони для Arg можуть бути модифіковані від CGU або CGA або AGA або AGG до CGC або CGG; кодони для Ala можуть бути модифіковані

55 від GCU або GCA до GCC або GCG; кодони для Gly можуть бути модифіковані від GGU або GGA до GGC або GGG. В інших випадках, хоча A або U нуклеотиди не можуть бути видалені з кодонів, все ж існує можливість зменшення вмісту A та U шляхом використання кодонів, які мають низький вміст A та/або U нуклеотидів. Їх прикладами є такі: кодони для Phe можуть бути модифіковані від UUU до UUC; кодони для Leu можуть бути модифіковані від UUA, UUG, CUU або CUA до CUC або CUG; кодони для Ser можуть бути модифіковані від UCU або UCA або

60

AGU до UCC, UCG або AGC; кодон для Tyr може бути модифікований від UAU до UAC; кодон для Cys може бути модифікований від UGU до UGC; кодон для His може бути модифікований від CAU до CAC; кодон для Gln може бути модифікований від CAA до CAG; кодони для Ile можуть бути модифіковані від AUU або AUA до AUC; кодони для Thr можуть бути модифіковані від ACU або ACA до ACC або ACG; кодон для Asn може бути модифікований від AAU до AAC; кодон для Lys може бути модифікований від AAA до AAG; кодони для Val можуть бути модифіковані від GUU або GUA до GUC або GUG; кодон для Asp може бути модифікований від GAU до GAC; кодон для Glu може бути модифікований від GAA до GAG; стоп-кодон UAA може бути модифікований до UAG або UGA. З іншого боку, у разі кодонів для Met (AUG) та Trp (UGG) не існує можливості модифікації послідовності. Перелічені вище заміщення можуть застосовуватись окремо або в усіх можливих комбінаціях для збільшення вмісту G/C принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом порівняно з конкретною мРНК дикого типу (тобто, первісною послідовністю). Таким чином, наприклад, усі кодони для Thr, які трапляються у послідовності дикого типу, можуть бути модифіковані до ACC (або ACG). Однак в оптимальному варіанті застосовують, наприклад, комбінації вищезазначених можливих заміщень:

заміщення всіх кодонів, які кодують Thr у первісній послідовності (мРНК дикого типу), на ACC (або ACG) та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Ser до UCC (або UCG або AGC); заміщення всіх кодонів, які кодують Ile у первісній послідовності до AUC, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Lys до AAG, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Tyr до UAC; заміщення всіх кодонів, які кодують Val у первісній послідовності до GUC (або GUG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Glu до GAG, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Ala до GCC (або GCG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Arg до CGC (або CGG); заміщення всіх кодонів, які кодують Val у первісній послідовності до GUC (або GUG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Glu до GAG, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Ala до GCC (або GCG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Gly до GGC (або GGG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Asn до AAC; заміщення всіх кодонів, які кодують Val у первісній послідовності до GUC (або GUG), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Phe до UUC, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Cys до UGC, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Leu до CUG (або CUC), та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Gln до CAG, та

заміщення всіх кодонів, які первісно кодують Pro до CCC (або CCG); і т. ін. В оптимальному варіанті, вміст G/C кодуючої ділянки принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом збільшують принаймні на 7%, у ще кращому варіанті – принаймні на 15%, у варіанті,

якому віддають особливу перевагу – принаймні на 20%, порівняно з вмістом G/C кодованої ділянки мРНК дикого типу, яка кодує антиген, антигенний білок або антигенний пептид, як визначено авторами, або його фрагмент або варіант. Згідно з конкретним варіантом втілення, принаймні 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, у ще кращому варіанті – принаймні 70 %, у ще кращому варіанті – принаймні 80%, і у найкращому варіанті – принаймні 90%, 95% або навіть

100% кодонів, які піддаються заміщенню, у ділянці, яка кодує антиген, антигенний білок або антигенний пептид, як визначено авторами, або її фрагмент або варіант або всю послідовність послідовності мРНК дикого типу, є заміщеними, таким чином, збільшуючи вміст G/C вищезгаданої послідовності. У цьому контексті особливу перевагу віддають збільшенню вмісту G/C принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом до максимуму (тобто, 100%

кодонів, які піддаються заміщенню), зокрема, у ділянці, яка кодує білок, порівняно з послідовністю дикого типу. Згідно з винаходом, інша оптимальна модифікація принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом ґрунтується на тому, що ефективність трансляції також визначається іншою частотою випадків тРНК у клітинах. Таким чином, у разі збільшення присутності так званих “рідкісних кодонів” у принаймні одній мРНК композиції згідно з даним винаходом відповідна модифікована принаймні одна послідовність мРНК транслюється значно меншою мірою, ніж у разі присутності кодонів, які кодують відносно “часті” тРНК. Згідно з винаходом, у модифікованій принаймні одній мРНК композиції згідно з даним винаходом ділянка, яка кодує один з визначених вище антигенів, є модифікованою порівняно з відповідною ділянкою мРНК дикого типу, таким чином, що принаймні один кодон послідовності дикого типу, який кодує тРНК, яка відносно рідко трапляється у клітині, є заміненим на кодон, який кодує

тРНК, яка відносно часто трапляється у клітині й містить таку саму амінокислоту, що й відносно рідкісна тРНК. Завдяки цій модифікації, послідовність принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом модифікується таким чином, щоб вставлялися кодони, для яких є доступними тРНК, які часто трапляються. Іншими словами, згідно з винаходом, завдяки цій модифікації, всі кодони послідовності дикого типу, які кодують тРНК, яка відносно рідко трапляється у клітині, у кожному з випадків можуть бути замінені на кодон, який тРНК, яка відносно часто трапляється у клітині і яка у кожному разі містить таку саму амінокислоту, що й відносно рідкісна тРНК. Як тРНК трапляються у клітині відносно часто, а які, на відміну від них, трапляються відносно рідко, відомо спеціалістам у даній галузі; пор., наприклад, Akashi, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2001, 11(6): 660 - 666. Особливу перевагу віддають кодонам, які використовують для конкретної амінокислоти тРНК, яка трапляється найчастіше, таким, як Gly кодон, який використовує тРНК, яка найчастіше трапляється у (людській) клітині. Згідно з винаходом, перевагу віддають зв'язуванню наступного підвищеного, зокрема, до максимуму, вмісту G/C у модифікованій принаймні одній мРНК композиції згідно з даним винаходом, з "частими" кодонами без модифікації амінокислотної послідовності білка, який кодується кодуючою ділянкою мРНК. Цей оптимальний варіант втілення дозволяє забезпечувати особливо ефективно трансльовану й стабілізовану (модифіковану) принаймні одну мРНК композиції згідно з даним винаходом. Визначення модифікованої принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом, як описано вище (збільшений вміст G/C; обмін тРНК) здійснюють, застосовуючи комп'ютерну програму, яка пояснюється у патенті WO 02/098443, зміст опису якого є включеним у повному обсязі до опису даного винаходу. З застосуванням цієї комп'ютерної програми нуклеотидна послідовність будь-якої потрібної мРНК може бути модифікована за допомогою генетичного коду або його дегенеративного характеру, таким чином, щоб в результаті забезпечувався максимальний вміст G/C, у комбінації з застосуванням кодонів, які кодують тРНК, які трапляються у клітині якомога частіше, причому амінокислотна послідовність, яка кодується модифікованою принаймні однією мРНК, в оптимальному варіанті не модифікується порівняно з немодифікованою послідовністю. В альтернативному варіанті також існує можливість модифікації лише вмісту G/C або лише використання кодону порівняно з первісною послідовністю. Вихідний код у Visual Basic 6.0 (середовище розробки: Microsoft Visual Studio Enterprise 6.0 з Servicetack 3) також описується у документі WO 02/098443. У ще одному оптимальному варіанті втілення даного винаходу вміст A/U у середовищі сайта зв'язування рибосоми принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом збільшується порівняно з вмістом A/U у середовищі сайта зв'язування рибосоми цієї конкретної мРНК дикого типу. Ця модифікація (збільшений вміст A/U навколо сайта зв'язування рибосоми) підвищує ефективність зв'язування рибосоми з принаймні однією мРНК. Ефективне зв'язування рибосом з сайтом зв'язування рибосоми (послідовність Козака: GCCGCCACCAUGG (SEQ ID NO: 68), AUG утворює стартовий кодон), у свою чергу, має ефект ефективної трансляції принаймні однієї мРНК. Згідно з ще одним варіантом втілення даного винаходу, принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом можуть бути модифіковані відносно потенційно дестабілізуючих елементів послідовності. Зокрема, кодуюча ділянка та/або 5' та/або 3' нетрансльована ділянка цієї принаймні однієї мРНК може бути модифікована порівняно з конкретною мРНК дикого типу, таким чином, щоб вона не містила дестабілізуючих елементів послідовності, причому кодована амінокислотна послідовність модифікованої принаймні однієї мРНК в оптимальному варіанті не є модифікованою порівняно з її конкретною мРНК дикого типу. Відомо, що, наприклад, у послідовностях еукаріотних РНК трапляються дестабілізуючі елементи послідовності (DSE), з якими зв'язуються сигнальні білки і регулюють ферментативне розщеплення РНК *in vivo*. Для подальшої стабілізації модифікованої принаймні однієї мРНК необов'язково у ділянці, яка кодує антиген, антигенний білок або антигенний пептид, як визначено авторами, таким чином, можуть бути виконані одна або кілька таких модифікацій порівняно з відповідною ділянкою мРНК дикого типу, таким чином, щоб не містилося або по суті не містилося дестабілізуючих елементів послідовності. Згідно з винаходом, DSE, присутні у нетрансльованих ділянках (3'- та/або 5'-UTR), також можуть бути видалені з принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом шляхом таких модифікацій. Такими дестабілізуючими послідовностями є, наприклад, багаті на AU послідовності (AURES), які трапляються у 3'-UTR сегментах численних нестійких РНК (Caput et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, 83: 1670 - 1674). Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом, таким чином, в оптимальному варіанті є модифікованою порівняно з мРНК дикого типу, таким чином, щоб принаймні одна мРНК не містила таких дестабілізуючих послідовностей. Це також стосується мотивів послідовностей, які розпізнаються можливими ендонуклеазами, наприклад, послідовності GAACAAG, яка міститься у 3'- UTR сегменті гена, який кодує рецептор трансферину (Binder et al., *EMBO J.* 1994, 13: 1969

- 1980). Ці мотиви послідовностей також в оптимальному варіанті є видаленими у принаймні одній мРНК композиції згідно з даним винаходом. Також в оптимальному варіанті згідно з винаходом принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом у модифікованій формі має принаймні один IRES, як визначено вище, та/або принаймні одну 5' та/або 3' стабілізуючу послідовність у модифікованій формі, наприклад, для посилення зв'язування рибосоми або для забезпечення можливості експресії різних кодованих антигенів, розташованих на принаймні одній (бі- або навіть поліцистронній) мРНК композиції згідно з даним винаходом.

Крім того, згідно з винаходом, принаймні одна мРНК композиції в оптимальному варіанті має принаймні одну 5' та/або 3' стабілізуючу послідовність. Ці стабілізуючі послідовності у 5' та/або 3' нетрансльованих ділянках мають ефект збільшення періоду напіввиведення принаймні однієї мРНК у цитозолі. Ці стабілізуючі послідовності можуть мати 100% гомологію послідовності з природними послідовностями, які трапляються у вірусах, бактеріях та еукаріотах, але також можуть бути частково або повністю синтетичними. Нетрансльовані послідовності (UTR) β-гена глобіну, наприклад, з *Homo sapiens* або *Xenopus laevis*, можуть бути згадані як приклад стабілізуючих послідовностей, які можуть застосовуватися згідно з даним винаходом для стабілізованої мРНК. Інший приклад стабілізуючої послідовності має загальну формулу (C/U)CCANxCCC(U/A)PuxUC(C/U)CC (SEQ ID NO: 69), що міститься у 3'UTR дуже стійкої мРНК, яка кодує α-глобін, α(I)-колаген, 15-ліпоксигеназу або тирозингідроксилазу (пор. Holcik et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 2410 - 2414). Такі стабілізуючі послідовності, зазвичай можуть застосовуватися окремо або у комбінації одна з одною, а також у комбінації з іншими стабілізуючими послідовностями, відомими спеціалістам у даній галузі. Принаймні одна мРНК композиції згідно з даним винаходом, таким чином, в оптимальному варіанті є присутньою як стабілізована UTR (нетрансльованими ділянками) мРНК глобіну, зокрема, як UTR-стабілізована мРНК α-глобіну. В оптимальному варіанті принаймні одна мРНК композиції включає стабілізуючу послідовність у 3'-UTR, яка походить від центральної, α-комплекс-зв'язувальної частини 3'UTR гена α-глобіну, такого, як людський ген α-глобіну, в оптимальному варіанті – згідно з SEQ ID No. 70:

Центральна, α-комплекс-зв'язувальна частина 3'UTR гена α-глобіну (у цьому описі також називається "muag")

GCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCUCCCCUCCUUGCACCG (SEQ ID NO. 70)

Незважаючи на це, заміщення, додавання або видалення основ в оптимальному варіанті здійснюють з принаймні однією мРНК композиції згідно з даним винаходом, використовуючи матрицю ДНК для приготування принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом з застосуванням технологій добре відомого сайт-спрямованого мутагенезу або стратегії лігування олігонуклеотидів (див. наприклад, Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed., Cold Spring Harbor, NY, 2001). У такому процесі для приготування принаймні однієї мРНК відповідна молекула ДНК може бути транскрибована *in vitro*. Ця матриця ДНК в оптимальному варіанті включає придатний промотор, наприклад, T7 або SP6 промотор, для *in vitro* транскрипції, за яким розташовується потрібна нуклеотидна послідовність для принаймні однієї мРНК, яка має бути одержана, та сигнал термінації для *in vitro* транскрипції. Молекула ДНК, яка утворює матрицю принаймні однієї потрібної мРНК, може бути одержана шляхом ферментативної проліферації з наступним виділенням як частини плазміди, яка має бути реплікованою у бактеріях. Плазмідами, які можуть бути згадані як прийнятні для даного винаходу, є, наприклад, плазміди pT7Ts (номер доступу GenBank U26404; Lai et al., Development 1995, 121: 2349 - 2360), серія pGEM®, наприклад, pGEM®-1 (номер доступу GenBank X65300; від Promega) та pSP64 (номер доступу GenBank X65327); пор. також Mezei and Storts, Purification of PCR Products, in: Griffin and Griffin (ed.), PCR Technology: Current Innovation, CRC Press, Boca Raton, FL, 2001.

Стабілізація принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом подібним чином може здійснюватися шляхом асоціації та комплексоутворення принаймні однієї мРНК з катіонною сполукою, зокрема, полікатіонною сполукою, наприклад, (полі)катіонним пептидом або білком, або зв'язування з такою сполукою. Зокрема, застосування протаміну, нуклеоліну, сперміну або спермідину як полікатіонного, зв'язуючого нуклеїнову кислоту білка до РНК є особливо ефективним. Крім того, так само є можливим застосування інших катіонних пептидів або білків, таких, як полі-L-лізин або гістони. Ця процедура стабілізації мРНК описується у патенті EP-A-1083232, опис якого є включеним до даного винаходу шляхом посилання у повному обсязі. Іншими оптимальними катіонними речовинами, які можуть застосовуватися для стабілізації мРНК композиції згідно з даним винаходом, є катіонні полісахариди, наприклад, хітозан, полібрен, поліетиленімін (PEI) або полі-L-лізин (PLL) і т. ін. Асоціація або комплексоутворення принаймні однієї мРНК композиції згідно з винаходом з катіонними

сполуками, наприклад, катіонними білками або катіонними ліпідами, наприклад, олігофектаміном як комплексоутворюючим реагентом на ліпідній основі, в оптимальному варіанті збільшує перенесення принаймні однієї мРНК, присутньої як фармацевтично активний компонент, у клітини, які піддаються лікуванню, або в організм, який піддається лікуванню.

5 Ідеться про розкриття в цьому описі стабілізуючого ефекту для принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом шляхом комплексоутворення, що також стосується стабілізації мРНК.

Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, принаймні одна мРНК композиції у додатковому або альтернативному варіанті може кодувати секреторний сигнальний пептид. Такими сигнальними пептидами є послідовності, які зазвичай мають довжину від приблизно 15 до 30 амінокислот і в оптимальному варіанті розташовуються на N-кінці кодованого пептиду, а також інші. Сигнальні пептиди, як визначено авторами, в оптимальному варіанті забезпечують можливість перенесення антигена, антигенного білка або антигенного пептиду, які кодуються принаймні однією мРНК композиції, до визначеного клітинного компартменту, в оптимальному варіанті – до поверхні клітин, ендоплазматичного ретикулуму (ER) або ендосомально-лізосомального компартменту. Прикладами послідовностей секреторного сигнального пептиду, як визначено авторами, є, крім інших, сигнальні послідовності класичних або некласичних МНС-молекул (наприклад, сигнальні послідовності молекул МНС I та II, наприклад, молекули МНС класу I HLA-A*0201), сигнальні послідовності цитокінів або імуноглобулінів, як визначено авторами, сигнальні послідовності інваріантних ланцюгів імуноглобулінів або антитіл, як визначено авторами, сигнальні послідовності Lamp1, Tapasin, Erp57, Calretikulin, Calnexin та інших мембраноасоційованих білків або білків, асоційованих з ендоплазматичним ретикуломом (ER) або ендосомально-лізосомальним компартментом. У варіанті, якому віддають особливу перевагу, згідно з даним винаходом, застосовують сигнальні послідовності молекул МНС класу I HLA-A*0201.

20 25

Будь-які з вищезазначених модифікацій можуть бути застосовані до принаймні однієї мРНК композиції згідно з даним винаходом, а також до будь-якої РНК, яку використовують у контексті даного винаходу, і якщо це є прийнятним або необхідним, можуть бути поєднані одна з одною у будь-якій комбінації, за умови, що ці комбінації модифікацій не перешкоджають одна одній у відповідній принаймні одній мРНК. Спеціаліст у даній галузі зможе здійснити відповідний вибір.

30

Згідно з оптимальним варіантом втілення, композиція включає принаймні одну мРНК, яка була модифікована, як описано авторами, і включає принаймні одну кодуючу послідовність, вибрану з послідовностей РНК, які є ідентичними або принаймні на 80% ідентичними послідовності РНК SEQ ID NO: 3, 6, 9, 12, 15, 18 або 25. У ще кращому варіанті композиція включає шість мРНК, причому кодуюча послідовність у кожній мРНК є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною одній з послідовностей РНК згідно з SEQ ID NO: 3, 6, 9, 12, 15, 18 або 25.

35

В оптимальному варіанті втілення кожен з шести антигенів композиції згідно з даним винаходом може бути кодований однією (моноцистронною) мРНК. Іншими словами, композиція згідно з даним винаходом може містити шість (моноцистронних) мРНК, причому кожна з цих шести (моноцистронних) мРНК може кодувати лише один антиген, як визначено вище.

40

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, кожна з яких є модифікованою, як описано авторами, причому одна мРНК кодує 5T4, одна мРНК кодує сурвівін, одна мРНК кодує NY-ESO-1, одна мРНК кодує MAGE-C1, одна мРНК кодує MAGE-C2, і одна мРНК кодує MUC1 або їх фрагменти або варіанти, відповідно.

45

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 3, одна мРНК кодує сурвівін і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 6, одна мРНК кодує NY-ESO-1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 9, одна мРНК кодує MAGE-C1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 12 або 25, одна мРНК кодує MAGE-C2 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 15, і одна мРНК кодує MUC1 і включає кодуючу послідовність, ідентичну або принаймні на 80% ідентичну SEQ ID NO: 18 (або фрагменти або варіанти кожної з цих послідовностей) та, необов'язково, інші допоміжні речовини.

50 55

В одному варіанті втілення композиція включає принаймні одну мРНК, яка є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною послідовності РНК SEQ ID NO: 1, 4, 7, 10, 13 або 16. У ще кращому варіанті композиція включає шість мРНК, причому кожна мРНК є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною одній з послідовностей РНК згідно з SEQ ID NO: 1, 4, 7, 10, 13 або 16.

60

У ще кращому варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 1, одна мРНК кодує сурвівін і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 4, одна мРНК кодує NY-ESO-1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 7, одна мРНК кодує MAGE-C1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 10, одна мРНК кодує MAGE-C2 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 13, і одна мРНК кодує MUC1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO:16 (або фрагменти або варіанти кожної з цих послідовностей) та, необов'язково, інші допоміжні речовини.

Згідно з винаходом, принаймні одна мРНК описаних вище композицій включає гістонову структуру "петля на стеблі" у 3' UTR ділянці. В оптимальному варіанті композиція включає шість мРНК, причому кожна з мРНК включає гістонову структуру "петля на стеблі", як визначено в цьому описі.

В оптимальному варіанті втілення композиція включає шість мРНК, причому одна мРНК кодує 5T4 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 19, одна мРНК кодує сурвівін і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 20, одна мРНК кодує NY-ESO-1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 21, одна мРНК кодує MAGE-C1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 22, одна мРНК кодує MAGE-C2 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 23, і одна мРНК кодує MUC1 і є ідентичною або принаймні на 80% ідентичною SEQ ID NO: 24 (або фрагменти або варіанти кожної з цих послідовностей) та, необов'язково, інші допоміжні речовини.

Згідно з іншим варіантом втілення, композиція згідно з винаходом може включати ад'ювант для посилення імуностимулюючих властивостей композиції. У цьому контексті ад'ювант слід розуміти як будь-яку сполуку, яка є придатною для сприяння введенню та доставленню композиції згідно з винаходом. Крім того, такий ад'ювант може, без зв'язування з ним, започатковувати або посилювати імунну реакцію природної імунної системи, тобто, неспецифічну імунну реакцію. Іншими словами, після введення композиція згідно з винаходом зазвичай започатковує адаптивну імунну реакцію завдяки принаймні шести антигенам, які кодуються принаймні однією мРНК, яка міститься у композиції згідно з винаходом. Крім того, композиція згідно з винаходом може викликати (підтримувальну) природну імунну реакцію завдяки додаванню ад'юванта, як визначено авторами, до композиції згідно з винаходом.

Такий ад'ювант може бути вибраний з-поміж будь-яких ад'ювантів, відомих спеціалістам у даній галузі й придатних для даного випадку, тобто, сприяння викликанню імунної реакції у ссавця. В оптимальному варіанті ад'ювант може бути вибраний з групи, до якої належать, крім інших, TDM, MDP, мураміддипептид, плуроніки, розчин галуни, гідроксид алюмінію, ADJUMERTM (поліфосфазен); гель фосфату алюмінію; глюкати з водоростей; альгамулін; гель гідроксиду алюмінію (галун); гель гідроксиду алюмінію з високим поглинанням білка; гель гідроксиду алюмінію низької в'язкості; AF або SPT (емульсія сквалану (5%), Tween 80 (0,2%), Pluronic L121 (1,25%), фосфатно-буферний розчин, pH 7,4); AVRIDINETM (пропандіамін); BAY R1005TM ((N-(2-дезоксид-2-L-лейциламіно-b-D-глюкопіранозил)-N-октадецил-додеканоїл-амід гідроацетат); CALCITRIOLTM (1-альфа,25-дигідрокси-вітамін D3); гель фосфату кальцію; CAPTM (наночастинки фосфату кальцію); голотоксин холери, злитий білок токсину холери-A1-білка-A-D-фрагмента, субодинаця В токсину холери; CRL 1005 (блок-співполімер P1205); цитокіновмісні ліпосоми; DDA (диметилдіоктадециламонійбромід); DHEA (дегідроепіандростерон); DMPC (диміристоїлфосфатидилхолін); DMPG (диміристоїлфосфатидилгліцерин); комплекс DOC/галун (натрієва сіль дезоксихолевої кислоти); повний ад'ювант Фрейнда; неповний ад'ювант Фрейнда; гамма-інулін; ад'ювант Гербу (суміш: i) N-ацетилглюкозамініл-(P1-4)-N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-глутамін (GMDP), ii) диметилдіоктадециламонійхлорид (DDA), iii) комплекс цинку - солі L-проліну (ZnPro-8); GM-CSF); GMDP (N-ацетилглюкозамініл-(b1-4)-N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-ізоглутамін); іміквімод (1-(2-метилпропіл)-1H-імідазо[4,5-c]хінолін-4-амін); ImmTherTM (N-ацетилглюкозамініл-N-ацетилмураміл-L-Ala-D-ізоGlu-L-Ala-гліцериндипальмітат); DRV (імуноліпосоми, одержані в результаті дегідратації-регідратації везикул); інтерферон-гамма; інтерлейкін-1бета; інтерлейкін-2; інтерлейкін-7; інтерлейкін-12; ISCOMSTM; ISCOPREP 7.0.3. TM; ліпосоми; LOXORIBINETM (7-аліл-8-оксогуанозин); пероральний ад'ювант LT (лабільний ентеротоксин-протоксин з E.coli); мікросфери та мікрочастинки будь-якого складу; MF59TM; (емульсія сквален-вода); MONTANIDE ISA 51TM (очищений неповний ад'ювант Фрейнда); MONTANIDE ISA 720TM (метаболізований олійний ад'ювант); MPLTM (3-Q-дезацил-4'-монофосфорил ліпід A); ліпосоми MTP-PE та MTP-PE ((N-ацетил-L-аланіл-D-ізоглутамініл-L-аланін-2-(1,2-дипальмітоїл-sn-гліцеро-3-(гідроксифосфорилокси))-етиламід, мононатрієва сіль); MURAMETIDETM (Nac-Mur-L-Ala-D-Gln-OCH3); MURAPALMITINETM та D-MURAPALMITINETM (Nac-Mur-L-Thr-D-isoGln-sn-

гліцериндипальмітоїл); NAGO (нейрамінідаза-галактозоксидидаза); наносфери або наночастинки будь-якого складу; NISV (везикули неіоногенної поверхнево-активної речовини); PLEURANTM (β -глюкан); PLGA, PGA та PLA (гомо- та співполімери молочної кислоти та гліколевої кислоти; мікросфери/наносфери); PLURONIC L121TM; PMMA (поліметилметакрилат); PODDSTM (протеїноідні мікросфери); похідні поліетиленкарбамату; полі-гА: полі-гU (комплекс поліаденілової кислоти – поліуридилової кислоти); полісорбат 80 (Tween 80); білкові кохлеати (Avanti Polar Lipids, Inc., Alabaster, AL); STIMULONTM (QS-21); Quil-A (Quil-A сапонін); S-28463 (4-аміно-отес-диметил-2-етоксиметил-1H-імідазо[4,5 с]хінолін-1-етанол); SAF-1TM ("ад'ювантна композиція Syntex"); протеоліпосоми Sendai та Sendai-вмісні ліпідні матриці; Span-85 (сорбіттриолеат); Specol (емульсія Marcol 52, Span 85 та Tween 85); сквален або Robane® (2,6,10,15,19,23-гексаметилтетракозан та 2,6,10,15,19,23-гексаметил-2,6,10,14,18,22-тетракозагексан); стеарилтирозин (гідрохлорид октадецилтирозины); Theramid® (N-ацетилглюкозамініл-N-ацетилмураміл-L-Ala-D-ізоGlu-L-Ala-дипальмітоксипропіламід); Theronyl-MDP (TermutideTM або [thr 1]-MDP; N-ацетилмураміл-L-треоніл-D-ізоглутамін); Ту-частинки (Ту-VLP або вірусоподібні частинки); ліпосоми Волтера-Ріда (ліпосоми, які містять ліпід А, адсорбований на гідроксиді алюмінію) та ліпопептиди, включаючи Pam3Cys, зокрема, солі алюмінію, такі, як Adju-phos, Alhydrogel, Rehydragel; емульсії, включаючи CFA, SAF, IFA, MF59, провакс, TiterMax, монтанід, ваксфектин; співполімери, включаючи Optivax (CRL1005), L121, Poloaxmer4010) і т. ін.; ліпосоми, включаючи Stealth, кохелати, включаючи BIORAL; ад'юванти рослинного походження, включаючи QS21, Quil A, Iscomatrix, ISCOM; ад'юванти, придатні для коstimуляції, включаючи Tomatine, біополімери, включаючи PLG, PMM, інулін; ад'юванти мікробного походження, включаючи нуклеїновокислотні послідовності ромуртиду, DETOX, MPL, CWS, манози, CpG, CpG7909, ліганди людини TLR 1-10, ліганди миші TLR 1-13, ISS-1018, IC31, імідазохіноліни, ампліген, Ribi529, IMOXine, IRIV, VLP, токсин холери, термолабільний токсин, Pam3Cys, флагелін, ГФІ-якір, LNFPIII/Lewis X, протимікробні пептиди, UC- 1V150, злитий білок RSV, cdiGMP; та ад'юванти, придатні як антагоністи, включаючи нейропептид CGRP.

Придатні ад'юванти також можуть бути вибрані з катіонних або полікатіонних сполук, причому ад'ювант в оптимальному варіанті утворюють після утворення комплексу принаймні однієї мРНК композиції згідно з винаходом з катіонною або полікатіонною сполукою. Асоціація або утворення комплексу мРНК композиції з катіонними або полікатіонними сполуками, як визначено авторами, в оптимальному варіанті надає ад'ювантних властивостей і забезпечує стабілізуючий ефект для принаймні однієї мРНК композиції. У варіанті, якому віддають особливу перевагу, такі катіонні або полікатіонні сполуки вибирають з-поміж катіонних або полікатіонних пептидів або білків, включаючи протамін, нуклеолін, спермін або спермідин, або інших катіонних пептидів або білків, таких, як полі-L-лізин (PLL), полі-аргінін, основних поліпептидів, проникаючі пептиди (CPP), включаючи BIL-зв'язувальні пептиди, Tat, BIL-1 Tat (BIL), похідні від Tat пептиди, пенетратин, похідні від VP22 або аналогічні пептиди, HSV VP22 (простий герпес), MAP, KALA або домени білкової трансдукції (PTD, PrT620, багаті на пролін пептиди, багаті на аргінін пептиди, багаті на лізин пептиди, MPG-пептид(и), Per-1, L-олігомери, пептид(и) кальцитоніну, взяті з антеннапедія пептиди (зокрема, з антеннапедія дрозодіфи), pAntp, pIsI, FGF, лактоферин, Transportan, Buforin-2, Vac715-24, SynB, SynB(1), pVEC, hCT-похідні пептиди, SAP, протамін, спермін, спермідин або гістони. Іншими катіонними або полікатіонними сполуками можуть бути катіонні полісахариди, наприклад, хітозан, полібрен, катіонні полімери, наприклад, поліетиленімін (PEI), катіонні ліпіди, наприклад, DOTMA: \square 1-(2,3-сіолеїлокси)пропіл \square -N,N,N-триметиламонійхлорид, DMRIE, д-С14-амідин, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE: діолеїлфосфатидилетанол-амін, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS: діоктадециламідогліцилспермін, DIMRI: диміристо-оксипропіл диметил гідроксietил амоній бромід, DOTAP: діолеїлокси-3-(триметиламоніо)пропан, DC-6-14: О,О-дитетрадеканоїл-N-(\square -триметиламоніоацетил)діетаноламін хлорид, CLIP1: рац- \square (2,3-діоктадецилоксипропіл)(2-гідроксietил) \square -диметиламоній хлорид, CLIP6: рац- \square 2(2,3-дигексадецилоксипропіл-оксиметилокси)етил \square -триметиламоній, CLIP9: рац- \square 2(2,3-дигексадецилоксипропіл-оксисукцинілокси)етил \square -триметиламоній, олігофектамін або катіонні або полікатіонні полімери, наприклад, модифіковані поліамінокислоти, такі, як полімери β -амінокислот або обернені поліаміди і т. ін., модифіковані поліетилені, такі, як PVP (полі(N-етил-4-вінілпіридинійбромід)) і т. ін., модифіковані акрилати, такі, як pDMAEMA (полі(диметиламіноетил метилакрилат)) і т. ін., модифіковані амідоаміни, такі, як pAMAM (полі(амідоамін)) і т. ін., модифікований полібетааміноестер (PBAE), такий, як модифіковані у діамінокінцевому фрагменті співполімери 1,4 бутандіолдіакрилату та 5-аміно-1-пентанолу і т. ін., дендримери, такі, як дендримери проліпропіламіну або дендримери на основі pAMAM і т. ін., поліімін(и), такі, як PEI: полі(етиленімін), полі(пропіленімін) і т. ін., поліаліламін, полімери на основі цукрового остова,

такі, як полімери на основі циклодекстрину, полімери на основі декстрану, хітозан і т. ін., полімери на основі силанового остова, такі, як співполімери PMOXA-PDMS, і т. ін., блок-полімери, які складаються з комбінації одного або кількох катіонних блоків (наприклад, наприклад, вибраних з катіонного полімеру, як згадано вище) та одного або кількох

5 гідрофільних або гідрофобних блоків (наприклад, поліетиленгліколь); і т. ін.

Крім того, оптимальні катіонні або полікатіонні білки або пептиди, які можуть застосовуватись як ад'юванти шляхом утворення комплексу принаймні однієї мРНК композиції, можуть бути вибрані з нижчеперелічених білків або пептидів, які мають таку загальну формулу (III): (Arg)*l*;(Lys)*m*;(His)*n*;(Orn)*o*;(Хаа)*x*, де $l + m + n + o + x = 8 - 15$ та *l*, *m*, *n* або *o* незалежно одне від одного можуть бути будь-яким числом, вибраним з-поміж 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15, за умови, що загальний вміст Arg, Lys, His та Orn складає принаймні 50% усіх амінокислот олігопептиду; і Хаа може бути будь-якою амінокислотою, вибраною з-поміж

10 нативних (= природних) або ненативних амінокислот, за винятком Arg, Lys, His або Orn; і *x* може бути будь-яким числом, вибраним з-поміж 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що загальний вміст Хаа не перевищує 50 % усіх амінокислот олігопептиду. Особливу перевагу в цьому контексті віддають таким олігоаргінінам, як, наприклад, Arg7, Arg8, Arg9, Arg7, H3R9, R9H3, H3R9H3, YSSR9SSY, (RKH)4, Y(RKH)2R і т. ін.

Співвідношення мРНК з катіонною або полікатіонною сполукою в ад'ювантному компоненті розраховують на основі співвідношення азоту/фосфату (N/P) цілого комплексу мРНК, тобто, співвідношення позитивно заряджених атомів (азоту) катіонної або полікатіонної сполуки з негативно зарядженими атомами фосфату нуклеїнових кислот. Наприклад, 1 мкг РНК зазвичай містить приблизно 3 нмоль фосфатних залишків, якщо РНК демонструє статистичний розподіл основ. Крім того, 1 мкг пептиду зазвичай містить приблизно *x* нмоль азотних залишків, залежно від молекулярної маси та кількості основних амінокислот. Для прикладу, при розрахунку для (Arg)9 (молекулярна маса 1424 г/моль, 9 атомів азоту) 1 мкг (Arg)9 містить приблизно 700 пмоль (Arg)9, і, таким чином, $700 \times 9 = 6300$ пмоль основних амінокислот = 6,3 нмоль атомів азоту. Для масового співвідношення приблизно 1:1 РНК/(Arg)9 може бути розраховане співвідношення N/P приблизно 2. Для прикладу, при розрахунку для протаміну (молекулярна маса приблизно 4250 г/моль, 21 атом азоту, якщо застосовують протамін лосося) з масовим співвідношенням

30 приблизно 2:1 з 2 мкг РНК, 6 нмоль фосфату мають бути розраховані для РНК; 1 мкг протамін містить приблизно 235 пмоль молекул протаміну і, таким чином, $235 \times 21 = 4935$ пмоль атомів основного азоту = 4,9 нмоль атомів азоту. Для співвідношення мас РНК/протаміну приблизно 2:1 може бути розраховане співвідношення N/P приблизно 0,81. Для співвідношення мас РНК/протаміну приблизно 8:1 може бути розраховане співвідношення N/P приблизно 0,2. У контексті даного винаходу співвідношення N/P в оптимальному варіанті становить приблизно 0,1-10, в оптимальному варіанті – приблизно 0,3-4, і у найкращому варіанті – у межах приблизно 0,5-2 або 0,7-2 стосовно співвідношення РНК:пептиду в комплексі, і у найкращому варіанті – у межах приблизно 0,7-1,5.

В оптимальному варіанті втілення композицію одержують у два окремі етапи з метою отримання як ефективного імуностимулюючого ефекту, так і ефективної трансляції принаймні однієї мРНК згідно з винаходом. У контексті цього опису так званий "ад'ювантний компонент" одержують шляхом утворення на першому етапі комплексу принаймні однієї мРНК ад'ювантного компонента з катіонною або полікатіонною сполукою у конкретному співвідношенні для утворення стійкого комплексу. У цьому контексті є важливим, щоб в ад'ювантному компоненті не залишалося вільної катіонної або полікатіонної сполуки або залишалася лише незначна кількість після утворення комплексу мРНК. Відповідно, співвідношення мРНК та катіонної або полікатіонної сполуки в ад'ювантному компоненті зазвичай вибирають у такому діапазоні, щоб мРНК повністю утворювала комплекс, і у композиції не залишалося вільної катіонної або полікатіонної сполуки або залишалася лише незначна кількість. В оптимальному варіанті співвідношення ад'ювантного компонента, тобто, співвідношення мРНК з катіонною або полікатіонною сполукою вибирають з-поміж співвідношення від приблизно 6:1 (маса/маса) до приблизно 0,25:1 (маса/маса), у ще кращому варіанті – від приблизно 5:1 (маса/маса) до приблизно 0,5:1 (маса/маса), у ще кращому варіанті – від приблизно 4:1 (маса/маса) до приблизно 1:1 (маса/маса) або від приблизно 3:1

55 (маса/маса) до приблизно 1:1 (маса/маса), і у найкращому варіанті – співвідношення від приблизно 3:1 (маса/маса) до приблизно 2:1 (маса/маса).

Згідно з оптимальним варіантом втілення, на другому етапі додають принаймні одну мРНК, яка кодує антигени згідно з винаходом, до зв'язаної мРНК ад'ювантного компонента з метою утворення (імуностимулюючої) композиції згідно з винаходом. При цьому принаймні одну мРНК згідно з винаходом додають як вільну мРНК, тобто, мРНК, яка не зв'язується іншими сполуками.

60

Перед додаванням принаймні одна вільна мРНК не зв'язується і в оптимальному варіанті не піддається будь-якій помітній або значній реакції комплексоутворення після додавання ад'ювантного компонента. Це відбувається через сильне зв'язування катіонної або полікатіонної сполуки з вищеописаною принаймні однією мРНК в ад'ювантному компоненті. Іншими словами, при додаванні принаймні однієї вільної мРНК, яка кодує принаймні один з антигенів згідно з винаходом, до "ад'ювантного компонента" в оптимальному варіанті є відсутньою або по суті відсутньою вільна катіонна або полікатіонна сполука, яка може утворювати комплекс з принаймні однією мРНК. Відповідно, існує можливість ефективної трансляції принаймні однієї вільної мРНК композиції згідно з винаходом *in vivo*. При цьому принаймні одна вільна мРНК може траплятись як моно-, ди- або поліцистронна мРНК, тобто, РНК яка включає кодуючі послідовності одного або кількох білків. Такі кодуючі послідовності у ди- або навіть поліцистронній мРНК можуть бути відокремлені принаймні однією послідовністю IRES, наприклад, як визначено авторами.

У варіанті втілення, якому віддають особливу перевагу, принаймні одна вільна мРНК, яка є включеною до композиції згідно з винаходом, може бути ідентичною або відмінною від принаймні однієї мРНК ад'ювантного компонента композиції згідно з винаходом, залежно від конкретних вимог терапії. У ще кращому варіанті принаймні одна вільна мРНК, включена до композиції згідно з винаходом, є ідентичною принаймні одній РНК ад'ювантного компонента композиції згідно з винаходом.

У варіанті втілення, якому віддають особливу перевагу, композиція включає принаймні одну мРНК, причому принаймні одна мРНК кодує антигени, як визначено вище, і вищезгадана мРНК є присутньою у композиції частково як вільна мРНК і частково як зв'язана мРНК. В оптимальному варіанті принаймні одна мРНК, яка кодує один або кілька антигенів, як визначено вище, є зв'язаною, як описано вище, і таку саму принаймні одну мРНК після цього додають як вільну РНК, причому в оптимальному варіанті сполука, яку застосовують для зв'язування мРНК, є відсутньою у вільній формі у композиції у момент додавання вільного компонента мРНК.

Співвідношення першого компонента (тобто, ад'ювантного компонента, який включає або складається з принаймні однієї мРНК, зв'язано з катіонною або полікатіонною сполукою) та другого компонента (тобто, принаймні однієї вільної мРНК) у композиції згідно з винаходом вибирають відповідно до конкретних вимог конкретної терапії. Зазвичай співвідношення мРНК в ад'ювантному компоненті та принаймні однієї вільної мРНК (мРНК в ад'ювантному компоненті : вільної РНК) композиції згідно з винаходом вибирають таким чином, щоб забезпечувалася значна стимуляція природної імунної системи через ад'ювантний компонент. Паралельно співвідношення вибирають таким чином, щоб могла забезпечуватися значна кількість принаймні однієї вільної мРНК *in vivo*, що веде до ефективної трансляції та концентрації експресованого білка *in vivo*, наприклад, у шести антигенах і т. д., як визначено вище. В оптимальному варіанті співвідношення мРНК в ад'ювантному компоненті : вільної мРНК у композиції згідно з винаходом вибирають з-поміж діапазону від приблизно 5:1 (маса/маса) до приблизно 1:10 (маса/маса), у ще кращому варіанті – з-поміж діапазону від приблизно 4:1 (маса/маса) до приблизно 1:8 (маса/маса), у ще кращому варіанті – з-поміж діапазону від приблизно 3:1 (маса/маса) до приблизно 1:5 (маса/маса) або 1:3 (маса/маса), і у найкращому варіанті – співвідношення мРНК в ад'ювантному компоненті : вільної мРНК у композиції згідно з винаходом вибирають з-поміж співвідношення приблизно 1:1 (маса/маса).

У додатковому або альтернативному варіанті співвідношення першого компонента (тобто, ад'ювантного компонента, який включає або складається з принаймні однієї мРНК, зв'язаної з катіонною або полікатіонною сполукою) та другого компонента (тобто, принаймні однієї вільної мРНК) може бути розраховане на основі співвідношення азоту / фосфату (N/P) цілого комплексу мРНК. У контексті даного винаходу співвідношення N/P в оптимальному варіанті становить приблизно 0,1 - 10, в оптимальному варіанті – у діапазоні приблизно 0,3 - 4, і у найкращому варіанті – у діапазоні приблизно 0,5 - 2 або 0,7 - 2 стосовно співвідношення мРНК:пептиду у комплексі, і у найкращому варіанті – у діапазоні приблизно 0,7 - 1,5.

У додатковому або альтернативному варіанті співвідношення першого компонента (тобто, ад'ювантного компонента, який включає або складається з принаймні однієї мРНК, зв'язаної з катіонною або полікатіонною сполукою) та другого компонента (тобто, принаймні однієї вільної мРНК) у композиції згідно з винаходом також може бути вибране на основі молярного співвідношення двох мРНК одна з одною, тобто, мРНК ад'ювантного компонента, яка зв'язується з катіонною або полікатіонною сполукою, та принаймні однієї вільної мРНК другого компонента. Зазвичай молярне співвідношення мРНК ад'ювантного компонента з принаймні однією вільною мРНК другого компонента може бути вибране таким чином, щоб це молярне співвідношення відповідало вищезазначеним визначенням (маса/маса) та/або N/P. У ще

кращому варіанті молярне співвідношення мРНК ад'ювантного компонента з принаймні однією вільною мРНК другого компонента може бути вибрано, наприклад, з-поміж молярного співвідношення приблизно 0,001:1, 0,01:1, 0,1:1, 0,2:1, 0,3:1, 0,4:1, 0,5:1, 0,6:1, 0,7:1, 0,8:1, 0,9:1, 1:1, 1:0,9, 1:0,8, 1:0,7, 1:0,6, 1:0,5, 1:0,4, 1:0,3, 1:0,2, 1:0,1, 1:0,01, 1:0,001 і т. ін. або з будь-якого діапазону, утвореного будь-якими двома з вищезазначених значень, наприклад, діапазону, вибраного з-поміж діапазонів приблизно від 0,001:1 до 1:0,001, включаючи діапазон приблизно від 0,01:1 до 1:0,001, від 0,1:1 до 1:0,001, від 0,2:1 до 1:0,001, від 0,3:1 до 1:0,001, від 0,4:1 до 1:0,001, від 0,5:1 до 1:0,001, від 0,6:1 до 1:0,001, від 0,7:1 до 1:0,001, від 0,8:1 до 1:0,001, від 0,9:1 до 1:0,001, від 1:1 до 1:0,001, від 1:0,9 до 1:0,001, від 1:0,8 до 1:0,001, від 1:0,7 до 1:0,001, від 1:0,6 до 1:0,001, від 1:0,5 до 1:0,001, від 1:0,4 до 1:0,001, від 1:0,3 до 1:0,001, від 1:0,2 до 1:0,001, від 1:0,1 до 1:0,001, від 1:0,01 до 1:0,001, або діапазон приблизно від 0,01:1 до 1:0,01, від 0,1:1 до 1:0,01, від 0,2:1 до 1:0,01, від 0,3:1 до 1:0,01, від 0,4:1 до 1:0,01, від 0,5:1 до 1:0,01, від 0,6:1 до 1:0,01, від 0,7:1 до 1:0,01, від 0,8:1 до 1:0,01, від 0,9:1 до 1:0,01, від 1:1 до 1:0,01, від 1:0,9 до 1:0,01, від 1:0,8 до 1:0,01, від 1:0,7 до 1:0,01, від 1:0,6 до 1:0,01, від 1:0,5 до 1:0,01, від 1:0,4 до 1:0,01, від 1:0,3 до 1:0,01, від 1:0,2 до 1:0,01, від 1:0,1 до 1:0,01, від 1:0,01 до 1:0,01, або включаючи діапазон приблизно від 0,001:1 до 1:0,01, від 0,001:1 до 1:0,1, від 0,001:1 до 1:0,2, від 0,001:1 до 1:0,3, від 0,001:1 до 1:0,4, від 0,001:1 до 1:0,5, від 0,001:1 до 1:0,6, від 0,001:1 до 1:0,7, від 0,001:1 до 1:0,8, від 0,001:1 до 1:0,9, від 0,001:1 до 1:1, від 0,001 до 0,9:1, від 0,001 до 0,8:1, від 0,001 до 0,7:1, від 0,001 до 0,6:1, від 0,001 до 0,5:1, від 0,001 до 0,4:1, від 0,001 до 0,3:1, від 0,001 до 0,2:1, від 0,001 до 0,1:1, або діапазон приблизно від 0,01:1 до 1:0,01, від 0,01:1 до 1:0,1, від 0,01:1 до 1:0,2, від 0,01:1 до 1:0,3, від 0,01:1 до 1:0,4, від 0,01:1 до 1:0,5, від 0,01:1 до 1:0,6, від 0,01:1 до 1:0,7, від 0,01:1 до 1:0,8, від 0,01:1 до 1:0,9, від 0,01:1 до 1:1, від 0,001 до 0,9:1, від 0,001 до 0,8:1, від 0,001 до 0,7:1, від 0,001 до 0,6:1, від 0,001 до 0,5:1, від 0,001 до 0,4:1, від 0,001 до 0,3:1, від 0,001 до 0,2:1, від 0,001 до 0,1:1 і т. ін.

У ще кращому варіанті молярне співвідношення мРНК ад'ювантного компонента з принаймні однією вільною мРНК другого компонента може бути вибрано, наприклад, з діапазону приблизно від 0,01:1 до 1:0,01. У найкращому варіанті молярне співвідношення мРНК ад'ювантного компонента з принаймні однією вільною мРНК другого компонента може бути вибрано, наприклад, з молярного співвідношення приблизно 1:1. Також можуть застосовуватися будь-які з вищезазначених значень стосовно визначень співвідношення (маса/маса) та/або N/P.

Крім того, придатні ад'юванти можуть бути вибрані з-поміж нуклеїнових кислот, які мають формулу (IV): $GIXmGn$, де: G є гуанозином, урацилом або аналогом гуанозину або урацилу; X є гуанозином, урацилом, аденозином, тимідином, цитозином або аналогом вищезгаданих нуклеотидів; I є цілим числом від 1 до 40, причому якщо $I = 1$, G є гуанозином або його аналогом, якщо $I > 1$, принаймні 50% нуклеотидів є гуанозином або його аналогом; m є цілим числом, і дорівнює принаймні 3; причому якщо $m = 3$, X є урацилом або його аналогом, якщо $m > 3$, трапляються принаймні 3 послідовні урацили або аналоги урацилу; n є цілим числом від 1 до 40, причому якщо $n = 1$ G є гуанозином або його аналогом, якщо $n > 1$, принаймні 50% нуклеотидів є гуанозином або його аналогом.

Крім того, інші прийнятні ад'юванти можуть бути вибрані з-поміж нуклеїнових кислот, які мають формулу (V): $CIXmCn$, де: C є цитозином, урацилом або аналогом цитозину або урацилу; X є гуанозином, урацилом, аденозином, тимідином, цитозином або аналогом вищезгаданих нуклеотидів; I є цілим числом від 1 до 40, причому якщо $I = 1$, C є цитозином або його аналогом, якщо $I > 1$, принаймні 50% нуклеотидів є цитозином або його аналогом; m є цілим числом і дорівнює принаймні 3; причому якщо $m = 3$, X є урацилом або його аналогом, якщо $m > 3$, трапляються принаймні 3 послідовні урацили або аналоги урацилу; n є цілим числом від 1 до 40, причому якщо $n = 1$, C є цитозином або його аналогом, якщо $n > 1$, принаймні 50% нуклеотидів є цитозином або його аналогом.

Згідно з ще одним аспектом, даний винахід може забезпечувати вакцину на основі принаймні однієї мРНК, в оптимальному варіанті – принаймні шести різних видів мРНК, які кодують принаймні визначені вище антигени 5T4, сурвівін, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 та MUC-1. Відповідно, вакцина згідно з винаходом має в основі ті ж самі компоненти, що й композиція, як визначено вище. Так само можна послатися на представлений вище опис, у якому визначається композиція згідно з винаходом. Однак вакцина згідно з винаходом може забезпечуватись у фізично окремій формі і може вводитись окремими етапами. Вакцина згідно з винаходом може відповідати композиції згідно з винаходом, якщо компоненти мРНК забезпечуються єдиною композицією. Однак вакцина згідно з винаходом може забезпечуватись, наприклад, як фізично відокремлена. Наприклад, види мРНК можуть бути передбачені таким чином, щоб забезпечувалися дві окремі композиції, які можуть містити принаймні один вид мРНК кожна (наприклад, три окремі види мРНК), які кодують три окремі антигени, і які

необов'язково можуть комбінуватися. Крім того, вакцина згідно з винаходом може бути комбінацією з трьох окремих композицій, причому кожна композиція, яка включає принаймні одну мРНК, яка кодує два з зазначених шести антигенів. Або ж вакцина може забезпечуватись як комбінація принаймні однієї мРНК, в оптимальному варіанті – шести мРНК, кожна з яких кодує один з визначених вище антигенів. Вакцина може бути комбінованою для забезпечення єдиної композиції перед її застосуванням або може застосовуватись таким чином, щоб вимагалось більше одного введення для введення окремих видів мРНК, які кодують визначені вище шість окремих антигенів. Якщо вакцина містить принаймні одну молекулу мРНК, зазвичай принаймні дві молекули мРНК, які кодують визначені вище шість антигенів, вона може вводиться, наприклад, за один раз (як комбінація всіх видів мРНК), за два рази (наприклад, з введенням щоразу молекул мРНК, які кодують по три з вищезгаданих шести антигенів), за три чотири, п'ять або шість введень (у разі, якщо всі види мРНК кодують один з визначених вище шести антигенів і передбачаються фізично відокремленими). Відповідно, будь-яка комбінація моно-, бі- або поліцистронних мРНК, які кодують визначені вище шість антигенів (і, необов'язково, інші антигени), які забезпечуються як окремі утворення (які містять один вид мРНК) або як комбіноване утворення (яке містить один вид мРНК), слід розуміти як вакцину згідно з даним винаходом. Відповідно до варіанта втілення вакцини згідно з винаходом, якому віддають особливу перевагу, кожен з антигенів згідно з винаходом забезпечується як окрема (моноцистронна) мРНК, яку вводять окремо.

Як і для композиції згідно з даним винаходом, вакцини можуть бути передбачені у рідкій або у сухій (наприклад, ліофілізованій) формі. Вони можуть містити інші компоненти, зокрема, інші компоненти, які забезпечують можливість фармацевтичного застосування вакцини. Вакцина згідно з винаходом або композиція згідно з винаходом може додатково містити, наприклад, фармацевтично прийнятний носій та/або інші допоміжні речовини і домішки та/або ад'юванти.

Вакцина або композиція згідно з винаходом зазвичай включає безпечну й ефективну кількість принаймні однієї мРНК композиції, як визначено вище, яка кодує антигени, як визначено вище. У контексті цього опису "безпечна й ефективна кількість" означає кількість принаймні однієї мРНК композиції або вакцини, як визначено вище, яка є достатньою для значного викликання позитивної модифікації раку легень, в оптимальному варіанті – пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, який піддається лікуванню, у ще кращому варіанті – станів, пов'язаних з трьома основними підтипами NSCLC, включаючи, крім інших, плоскоклітинну карциному легень, аденокарциному та великоклітинну карциному легень. Однак водночас "безпечна й ефективна кількість" є достатньо малою для уникнення серйозних побічних ефектів, тобто, для забезпечення розумного співвідношення між вигодою та ризиком. Визначення цих меж зазвичай лежить у межах обґрунтованої думки лікаря. Стосовно вакцини або композиції згідно з винаходом вираз "безпечна й ефективна кількість" в оптимальному варіанті означає кількість мРНК (а отже, кодованих антигенів), яка є прийнятною для стимуляції адаптивної імунної системи таким чином, щоб не досягалися надмірні або шкідливі імунні реакції, але, в оптимальному варіанті, щоб такі імунні реакції не були нижчими за вимірний рівень. Крім того, така "безпечна й ефективна кількість" принаймні однієї мРНК композиції або вакцини, як визначено вище, може бути вибрана залежно від типу мРНК, наприклад, моноцистронної, бі- або навіть поліцистронної мРНК, оскільки бі- або навіть поліцистронна мРНК може забезпечувати значно вищу експресію кодованого(их) антигена(ів), ніж при застосуванні такої самої кількості моноцистронної мРНК. Крім того, "безпечна й ефективна кількість" принаймні однієї мРНК композиції або вакцини, як визначено вище, може змінюватися залежно від конкретного стану, який піддається лікуванню, а також віку та фізичного стану пацієнта, який підлягає лікуванню, тяжкості стану, тривалості лікування, характеру супровідної терапії, конкретного застосовуваного фармацевтично прийнятного носія та подібних чинників, залежно від знань та досвіду лікаря. Вакцину або композицію згідно з винаходом застосовують згідно з винаходом для лікування людей, а також у ветеринарній медицині, як фармацевтичну композицію або як вакцину.

В оптимальному варіанті втілення принаймні одна мРНК композиції, вакцини або комплекту компонентів згідно з винаходом забезпечується у ліофілізованій формі. В оптимальному варіанті перед введенням вологовміст принаймні однієї ліофілізованої мРНК відновлюють у придатному буфері, бажано на основі водного носія, наприклад, лактатному розчині Рингера, якому віддають перевагу, розчині Рингера, фосфатному буферному розчині. В оптимальному варіанті втілення композиція, вакцина або комплект компонентів згідно з винаходом містить шість мРНК, які забезпечуються окремо у ліофілізованій формі (необов'язково разом з принаймні однією іншою домішкою), і вологовміст яких в оптимальному варіанті відновлюється у прийнятному буфері (такому, як лактатний розчин Рингера) перед застосуванням, таким чином,

щоб забезпечувалася можливість окремого введення кожної з шести (моноцистронних) мРНК.

Вакцина або композиція згідно з винаходом зазвичай може містити фармацевтично прийнятний носій. Вираз "фармацевтично прийнятний носій" у контексті даного опису в оптимальному варіанті охоплює рідку або нерідку основу вакцини згідно з винаходом. Якщо вакцина згідно з винаходом передбачається у рідкій формі, носієм має бути вода, зазвичай апірогенна вода; ізотонічний сольовий розчин або буферні (водні) розчини, наприклад, фосфатні, цитратні та інші буферні розчини. Зокрема, для ін'єкції вакцини згідно з винаходом можуть застосовуватися вода або, в оптимальному варіанті, буфер, у ще кращому варіанті – водний буфер, який містить натрієву сіль, в оптимальному варіанті – принаймні 50 мМ натрієвої солі, кальцієву сіль, в оптимальному варіанті – принаймні 0,01 мМ кальцієвої солі, та, необов'язково, калієву сіль, в оптимальному варіанті – принаймні 3 мМ калієвої солі. Згідно з оптимальним варіантом втілення, натрієві, кальцієві та, необов'язково, калієві солі можуть існувати у формі їх галогенідів, наприклад, хлоридів, йодидів або бромідів, у формі їхніх гідроксидів, карбонатів, гідрокарбонатів або сульфатів і т. ін. Крім інших, прикладами натрієвих солей можуть бути NaCl, NaI, NaBr, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄, прикладами необов'язкових калієвих солей можуть бути KCl, KI, KBr, K₂CO₃, KHCO₃, K₂SO₄, і прикладами кальцієвих солей можуть бути CaCl₂, CaI₂, CaBr₂, CaCO₃, CaSO₄, Ca(OH)₂. Крім того, у буфері можуть міститись органічні аніони вищезгаданих катіонів. Згідно з ще кращим варіантом втілення, буфер, придатний для ін'єкцій, як визначено вище, може містити солі, вибрані з-поміж хлориду натрію (NaCl), хлориду кальцію (CaCl₂) та, необов'язково, хлориду калію (KCl), причому можуть бути присутні й інші аніони, додатково до хлоридів. CaCl₂ також може бути замінений іншою сіллю, такою, як KCl. Зазвичай солі в ін'єкційному буфері є присутніми у концентрації принаймні 50 мМ хлориду натрію (NaCl), принаймні 3 мМ хлориду калію (KCl) та принаймні 0,01 мМ хлорид кальцію (CaCl₂). Ін'єкційний буфер може бути гіпертонічним, ізотонічним або гіпотонічним відносно конкретного контрольного середовища, тобто, буфер може мати вищий, ідентичний або нижчий вміст солей відносно конкретного контрольного середовища, причому в оптимальному варіанті застосовують концентрацію вищезгаданих солей, яка не призводить до пошкодження клітин через осмос або інші ефекти концентрації. Контрольними середовищами є, наприклад, рідини, які використовуються в "in vivo" способах, такі, як кров, лімфа, цитозольні рідини або інші біологічні рідини або інші рідини, або, наприклад, рідини, які можуть використовуватись як контрольні середовища в "in vitro" способах, такі, як звичайні буфери або рідини. Такі звичайні буфери або рідини є відомими спеціалістам у даній галузі. Особливу перевагу віддають лактатному розчину Рінгера як рідкій основі.

Однак також можуть застосовуватись один або кілька сумісних твердих або рідких наповнювачів або розріджувачів або інкапсулюючих сполук, які є придатними для введення суб'єктові. Термін "сумісний" у контексті цього опису означає, що складові вакцини згідно з винаходом можуть змішуватись з принаймні однією мРНК композиції, яка кодує принаймні шість антигенів, як визначено вище, таким чином, щоб не відбувалася взаємодія, яка б суттєво знижувала фармацевтичну ефективність вакцини згідно з винаходом за типових умов використання. Звичайно, фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі та розріджувачі повинні мати достатньо високу чистоту та достатньо низьку токсичність для того, щоб бути прийнятними для введення особі, яка піддається лікуванню. Прикладами сполук, які можуть використовуватись як фармацевтично прийнятні носії, наповнювачі або їх складові, є цукри, такі, як, наприклад, лактоза, глюкоза, трегалоза та цукроза; крохмалі, такі, як, наприклад, кукурудзяний крохмаль або картопляний крохмаль; декстроза; целюлоза та її похідні, які, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза, ацетат целюлози; порошок трагакант; солод; желатин; жир; тверді гліданти, такі, як, наприклад, стеаринова кислота, стеарат магнію; сульфат кальцію; рослинні олії, такі, як, наприклад, арахісова олія, бавовняна олія, кунжутна олія, оливкова олія, кукурудзяна олія та олія какао; поліолі, такі, як, наприклад, поліпропіленгліколь, гліцерин, сорбіт, маніт та поліетиленгліколь; альгінова кислота.

Вибір фармацевтично прийнятного носія в принципі визначається способом введення вакцини згідно з винаходом. Вакцина згідно з винаходом може вводиться, наприклад, системно або локально. До шляхів системного введення в цілому належать, наприклад, крізьшкірний, пероральний, парентеральний шляхи, включаючи підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньоартеріальні, внутрішньошкірні та внутрішньочеревинні ін'єкції та/або інтраназальне введення. До шляхів локального введення в цілому належать, наприклад, шляхи місцевого введення, а також внутрішньошкірні, крізьшкірні, підшкірні або внутрішньом'язові ін'єкції або внутрішньоосередкове, внутрішньочерепні, внутрішньолегеневі, внутрішньосерцеві та під'язикові ін'єкції. У ще кращому варіанті вакцини вводять внутрішньошкірним, підшкірним або внутрішньом'язовим шляхом, в оптимальному варіанті –

шляхом ін'єкції, яка може бути безголковою та/або голковою ін'єкцією. Таким чином, в оптимальному варіанті композиції / вакцини рецептують у рідкій або твердій формі. Прийнятну кількість вакцини згідно з винаходом, яка може бути введена, визначають шляхом звичних експериментів на тваринних моделях. До таких моделей, крім інших, належать, кролі, вівці, миші, щури та нелюдиноподібні примати. Оптимальними стандартними дозованими формами для ін'єкцій є стерильні розчини у воді, фізіологічному розчині або їх сумішах. Рівень рН таких розчинів має регулюватися до приблизно 7,4. Прийнятними носіями для ін'єкцій є гідрогелі, пристрої для регульованого або відстроченого вивільнення, полімолочна кислота та колагенові матриці. Придатними фармацевтично прийнятними носіями для місцевого введення є ті, які є прийнятними для застосування у лосьйонах, кремах, гелях і т. ін. Якщо вакцина згідно з винаходом має вводитися перорально, оптимальними стандартними дозованими формами є таблетки, капсули і т. ін. Фармацевтично прийнятні носії для приготування стандартних дозованих форм, які можуть застосовуватися для перорального введення, є відомими з існуючого рівня техніки. Їх вибір залежить від вторинних чинників, таких, як смак, вартість та придатність для зберігання, які не є критичними з точки зору даного винаходу, і може бути легко здійснений спеціалістом у даній галузі.

Вакцина або композиція згідно з винаходом додатково може містити одну або кілька допоміжних речовин для додаткового підвищення імуногенності. Таким чином, в оптимальному варіанті досягається синергетична дія принаймні однієї мРНК композиції або вакцини, як визначено вище, та допоміжної речовини, яка необов'язково може бути рецептованою разом з вакциною або композицією згідно з винаходом, як описано вище (або рецептованою окремо). Залежно від різних типів допоміжних речовин, у цьому відношенні можуть розглядатися різні механізми. Наприклад, сполуки, які забезпечують можливість визрівання дендритних клітин (DC), наприклад, ліполісахариди, TNF-альфа або CD40-ліганд, утворюють перший клас придатних допоміжних речовин. В цілому можливим є застосування як допоміжної речовини будь-якого агента, який впливає на імунну систему на зразок "сигналу небезпеки" (LPS, GP96 і т. ін.) або цитокінів, таких, як GM-CSF, які забезпечують можливість імунної реакції, яка створюється імуностимулюючим ад'ювантом згідно з винаходом і спрямовано посилюється і/або зазнає впливу. Допоміжними речовинами, яким віддають особливу перевагу, є цитокіни, такі, як монокіни, лімфокіни, інтерлейкіни або хемокіни, які, додатково до викликання адаптивної імунної реакції кодовою принаймні шістьма антигенами, сприяють природній імунній реакції, такі, як IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, INF-альфа, IFN-бета, INF-гамма, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-бета або TNF-альфа, фактори росту, такі, як hGH. В оптимальному варіанті такі агенти або сполуки, які підвищують імуногенність, приготуються окремо (рецептуються окремо від вакцини або композиції згідно з винаходом) для окремого введення.

Іншими домішками, які можуть бути включені до вакцини або композиції згідно з винаходом, є емульгатори, такі, як, наприклад, Tween; зволожувальні засоби, такі, як, наприклад, лаурилсульфат натрію; барвники; агенти, які надають смаку, фармацевтичні носії; таблетувальні агенти; стабілізатори; антиоксиданти; консерванти.

Вакцина або композиція згідно з винаходом також може додатково містити будь-яку іншу сполуку, яка є відомою як імуностимулююча завдяки її афінності зв'язування (як ліганди) з людськими Toll-подібними рецепторами TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, або завдяки її афінності зв'язування (як ліганди) з мишачими Toll-подібними рецепторами TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 або TLR13.

Іншим класом сполук, які можуть додаватися до вакцини або композиції згідно з винаходом, у цьому контексті можуть бути нуклеїнові кислоти CpG, зокрема, CpG-ПНК або CpG-ДНК. CpG-ПНК або CpG-ДНК може бути одноланцюговою CpG-ДНК (ss CpG-ДНК), дволанцюговою CpG-ДНК (длДНК), одноланцюговою CpG-ПНК (ss CpG-ПНК) або дволанцюговою CpG-ПНК (ds CpG-ПНК). Нуклеїнова кислота CpG в оптимальному варіанті передбачається у формі CpG-ПНК, у ще кращому варіанті – у формі одноланцюгової CpG-ПНК (ss CpG-ПНК). Нуклеїнова кислота CpG в оптимальному варіанті містить принаймні одну або кілька (мітогенних) динуклеотидних послідовностей цитозину / гуаніну (мотивів CpG). Згідно з першим оптимальним альтернативним варіантом, принаймні один мотив CpG, який міститься в цих послідовностях, тобто, С (цитозин) та G (гуанін) мотиву CpG, є неметилуваним. Усі інші цитозини або гуаніни, які необов'язково містяться в цих послідовностях, можуть бути метилованими або неметилованими. Однак, згідно з ще одним оптимальним альтернативним варіантом, С (цитозин) та G (гуанін) мотиву CpG також можуть бути присутні у метилованій формі.

В оптимальному варіанті вищезгадані сполуки рецептують і вводять окремо від вищезазначеної композиції або вакцини (згідно з винаходом), яка містить принаймні одну мРНК, яка кодує принаймні визначені вище шість антигенів.

Згідно з іншим оптимальним предметом даного винаходу, композиція або вакцина згідно з винаходом може застосовуватися згідно з винаходом (для приготування медикаменту) для лікування раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, в оптимальному варіанті – пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, що піддається лікуванню, у ще кращому варіанті – станів, пов'язаних з трьома основними підтипами NSCLC, включаючи, крім інших, плоскоклітинну карциному легень, аденокарциному та великоклітинну карциному легень.

Згідно з іншим оптимальним предметом даного винаходу, вакцина або композиція згідно з винаходом, яка містить принаймні одну мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами, може застосовуватися для лікування раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, в оптимальному варіанті – пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, який піддається лікуванню, у ще кращому варіанті – станів, пов'язаних з трьома основними підтипами NSCLC, включаючи, крім інших, плоскоклітинну карциному легень, аденокарциному та великоклітинну карциному легень.

У цьому контексті даний винахід додатково включає способи лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, в оптимальному варіанті – пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, який піддається лікуванню, у ще кращому варіанті – станів, пов'язаних з трьома основними підтипами NSCLC, включаючи, крім інших, плоскоклітинну карциному легень, аденокарциному та великоклітинну карциному легень, шляхом введення суб'єктові, який цього потребує, фармацевтично ефективної кількості вакцини згідно з винаходом або фармацевтично ефективної кількості композиції згідно з винаходом. Такий спосіб зазвичай включає необов'язковий перший етап приготування композиції згідно з винаходом або вакцини згідно з винаходом та другий етап, який включає введення (фармацевтично ефективної кількості) вищезгаданої композиції згідно з винаходом або вищезгаданої вакцини згідно з винаходом пацієнтові, який цього потребує. Суб'єктом, який цього потребує, зазвичай є ссавець. У контексті даного винаходу ссавець в оптимальному варіанті є вибраним з групи, до якої, крім інших, належать, наприклад, коза, велика рогата худоба, свиня, собака, кішка, осел, мавпа, людиноподібна мавпа, гризун, такий, як миша, хом'як, кріль, і, особливо, людина, причому ссавець зазвичай страждає від раку легень, зокрема, недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, в оптимальному варіанті – пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, який піддається лікуванню, у ще кращому варіанті – станів, пов'язаних з трьома основними підтипами NSCLC, включаючи, крім інших, плоскоклітинну карциному легень, аденокарциному та великоклітинну карциному легень.

Винахід також стосується застосування композиції згідно з винаходом або принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами (для приготування вакцини згідно з винаходом), в оптимальному варіанті – для викликання імунної реакції у ссавця, в оптимальному варіанті – для лікування раку легень, у ще кращому варіанті – для лікування пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, як визначено авторами.

В оптимальному варіанті суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт зі стадією 0, I (IA та/або IB), II (IIA та/або IIB), III (IIIA та/або IIIB) або стадією IV недрібноклітинного раку легень.

У конкретному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт зі стадією III або стадією IV недрібноклітинного раку легень.

Крім того, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, може бути пацієнт з недрібноклітинним раком легень, який отримує хіміотерапію (наприклад, хіміотерапію першої лінії або другої лінії), променевою терапією, хіміопроменевою терапією (комбінацію хіміотерапії та променевої терапії), інгібітори тирозинкінази (наприклад, інгібітори EGFR-тирозинкінази), антитілотерапію та/або інгібітори шляху PD1, або пацієнт, який досяг часткової відповіді або стабілізації захворювання після приймання одного або кількох з вищезазначених засобів лікування.

У цьому контексті інгібітор шляху PD-1 в оптимальному варіанті визначається авторами як сполука, здатна перешкоджати сигналові шляху PD-1, в оптимальному варіанті – сигнал, опосередкований рецептором PD-1. Таким чином, інгібітор шляху PD-1 може бути будь-яким інгібітором, спрямованим проти будь-якого елемента шляху PD-1, здатним антагонізувати сигнал шляху PD-1. У цьому контексті інгібітор може бути антагоністичним антитілом, націленим на будь-який елемент шляху PD-1, в оптимальному варіанті – спрямованим проти рецептора PD-1, PD-L1 або PD-L2. Це антагоністичне антитіло також може кодуватися нуклеїновою

кислотою. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути фрагментом рецептора PD-1 або рецептором PD1, який блокує активність лігандів PD1. B7-1 або його фрагменти також можуть діяти як інгібуючі PD1 ліганди. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути мiPHK (малою інтерферуючою PHK) або антисмисловою PHK, спрямованою проти елемента шляху PD-1, в оптимальному варіанті – PD-1, PD-L1 або PD-L2. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути білком, який включає (або нуклеїновою кислотою, яка кодує) амінокислотну послідовність, яка є здатною зв'язуватися з PD-1, але перешкоджає сигналові PD-1, наприклад, шляхом інгібування взаємодії PD-1 та B7-H1 або B7-DL. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути маломолекулярним інгібітором, здатним інгібувати сигнал шляху PD-1, наприклад, пептидом, який зв'язується з PD-1, або малою органічною молекулою.

Крім того, у цьому контексті інгібітор тирозинкінази в оптимальному варіанті визначається авторами як сполука, здатна перешкоджати сигналові однієї або кількох тирозинкіназ, в оптимальному варіанті – однієї або кількох тирозинкіназ фактора росту. В оптимальному варіанті інгібітор тирозинкінази у цьому контексті є інгібітором тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту (EGFR). В оптимальному варіанті втілення інгібітор тирозинкінази у контексті цього опису є призначеним для перорального введення інгібітором тирозинкінази EGFR. В іншому оптимальному варіанті втілення інгібітор тирозинкінази є вибраним з групи, до якої належать ерлотиніб, гефитиніб або афатиніб. В іншому варіанті втілення інгібітор тирозинкінази у цьому контексті є інгібітором ALK, в оптимальному варіанті – кризотинібом або церитинібом.

У контексті цього опису антитіло, яке застосовують для антитілотерапії, в оптимальному варіанті є спрямованим проти фактора росту або рецептора фактора росту, який в оптимальному варіанті є функціонально зв'язаним з тирозинкіназою. В оптимальному варіанті антитіло у цьому контексті є спрямованим проти фактор росту ендотелію судин (VEGF) або проти рецептора епідермального фактора росту (EGFR). В оптимальному варіанті втілення в антитілотерапії застосовують бевацизумаб. В іншому варіанті втілення в антитілотерапії застосовують цетуксимаб.

В оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт до або після хірургічної операції (наприклад, лобектомії), причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії I або II.

В іншому оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує променевою терапію, або пацієнт, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після променевої терапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії I або II.

Згідно з варіантом втілення, якому віддають особливу перевагу, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує хіміотерапію, в оптимальному варіанті – хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини (наприклад, цисплатину, карбоплатину, цисплатину у комбінації з вінорелбіном, цисплатину у комбінації з етопозидом, цисплатину у комбінації з гемцитабіном, цисплатину у комбінації з таксанами, цисплатину або карбоплатину у комбінації з пеметрекседом або карбоплатину у комбінації з паклітакселом), або пацієнт, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії III або IV.

В іншому оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує хіміотерапію, в оптимальному варіанті – хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини (наприклад, цисплатину, карбоплатину, цисплатину у комбінації з вінорелбіном, цисплатину у комбінації з етопозидом, цисплатину у комбінації з гемцитабіном, цисплатину у комбінації з таксанами, цисплатину або карбоплатину у комбінації з пеметрекседом або карбоплатину у комбінації з паклітакселом) у комбінації з променевою терапією (хіміопроменевою терапією), або пацієнт, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміопроменевої терапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії III (в оптимальному варіанті місцевопоширений) або IV.

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує лише одну хіміотерапію, в оптимальному варіанті гемцитабін, таксани, пеметрексед, паклітаксел, вінорелбін або етопозид, в оптимальному варіанті – як лікування другої лінії або третьої лінії, або пацієнт, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після такого лікування другої лінії або третьої лінії.

В оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з

винаходом є пацієнт з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або стадії IV після хіміотерапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії (наприклад, хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії на основі препаратів платини (комбінації хіміотерапія на основі препаратів платини з принаймні ще одним хіміотерапевтичним агентом))

5 або хіміопроменевої терапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії, причому пацієнт в оптимальному варіанті досяг часткової відповіді (PR) або стабілізація захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та

10 неплоскоклітинною гістологією, з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR) або без них.

Згідно з ще одним оптимальним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та плоскоклітинною гістологією, з активуючими мутаціями рецептора епідермального

15 фактора росту (EGFR) або без них.

У варіанті втілення, якому віддають особливу перевагу, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та неплоскоклітинною гістологією, в оптимальному варіанті – без активуючих мутацій рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який в оптимальному варіанті досяг

20 часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії з застосуванням хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії (наприклад, з застосуванням платини та пеметрекседу).

В іншому варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з NSCLC стадії III або IV та плоскоклітинною гістологією, який в оптимальному варіанті досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії з застосуванням хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії (наприклад, з застосуванням платини та пеметрекседу).

25

У ще кращому варіанті суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який страждає від метастатичного раку легень, в оптимальному варіанті – метастатичного недрібноклітинного раку легень.

30

В іншому оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з локально поширеною NSCLC стадії III, який в оптимальному варіанті отримує лікування з супутньою хіміопроменевою терапією (наприклад, як визначено вище), або досяг відповіді або стабілізації захворювання (без прогресування) після хіміопроменевої терапії (як визначено авторами).

35

В іншому оптимальному варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з NSCLC стадії III або IV, незалежно від гістологічного або молекулярного підтипу, і в оптимальному варіанті отримує супутнє лікування інгібітором шляху PD-1 або досяг відповіді або стабілізації захворювання (без прогресування) після лікування інгібітором шляху PD-1.

40

Крім того, згідно з конкретним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує антитіло або комбінацію хіміотерапії та антитіла, в оптимальному варіанті – бевацизумаб або комбінацію бевацизумабу з хіміотерапією, в оптимальному варіанті – хіміотерапією на основі препаратів платини, або пацієнт, який досяг

45 відповіді або стабілізації захворювання після цього лікування.

Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує інгібітор тирозинкінази, в оптимальному варіанті – інгібітор тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб або афатиніб), в оптимальному варіанті – як терапію другої лінії після хіміотерапії першої лінії, або пацієнт, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після терапії з застосуванням інгібітора тирозинкінази EGFR.

50

Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який має приховану активуючу мутацію EGFR і отримує інгібітор тирозинкінази, в оптимальному варіанті – інгібітор тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб або афатиніб), або пацієнт, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після терапії з застосуванням інгібітора тирозинкінази EGFR.

55

В іншому оптимальному варіанті втілення, суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт з NSCLC стадії III або IV, в оптимальному варіанті – з неплоскоклітинною гістологією, в оптимальному варіанті – з прихованою активуючою мутацією EGFR, який в оптимальному варіанті отримує супутнє лікування інгібітором тирозинкінази

60

EGFR, або пацієнт, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після отримання лікування інгібітором тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотинібом, гефітинібом або афатинібом або іншими інгібіторами EGFR-тирозинкінази).

В іншому варіанті втілення суб'єктом, який отримує композицію або вакцину згідно з винаходом, є пацієнт, який отримує інгібітор тирозинкінази кризотиніб або церитиніб або інші інгібітори ALK.

Подібним чином винахід також стосується застосування самої вакцини згідно з винаходом або принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами, для викликання адаптивної імунної реакції у ссавця, в оптимальному варіанті – для лікування раку легень, у ще кращому варіанті – для лікування пов'язаного з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стану, як визначено авторами.

Профілактику або лікування раку легень у пацієнта, який цього потребує, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, здійснюють шляхом введення композиції згідно з винаходом та/або вакцини згідно з винаходом за один раз або з інтервалами часу, наприклад, як комплекту компонентів, кожен з яких містить принаймні один, в оптимальному варіанті – відмінний від інших антиген. В оптимальному варіанті кожен з антигенів вводять окремо, тобто, кожен антиген вводять в окрему частину або ділянку тіла суб'єкта, який піддається лікуванню, в оптимальному варіанті одночасно або у межах короткого періоду часу, відповідно. В оптимальному варіанті втілення окремі мРНК вводять з розподілом по чотирьох кінцівках суб'єкта (тобто, лівій / правій руках та ногах). В оптимальному варіанті введення (усіх або принаймні однієї мРНК) відбувається протягом години, у ще кращому варіанті – протягом 30 хвилин, у ще кращому варіанті – протягом 15, 10, 5, 4, 3 або 2 хвилин або навіть протягом 1 хвилини.

Для введення в оптимальному варіанті застосовують будь-які шляхи введення, як визначено вище. Зокрема, застосовують шлях введення, який є придатним для лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень шляхом викликання або посилення адаптивної імунної реакції на основі антигенів, які кодуються принаймні однією мРНК композиції згідно з винаходом. Введення композиції згідно з винаходом та/або вакцини згідно з винаходом у цьому разі здійснюють до, одночасно та/або після введення іншої композиції згідно з винаходом та/або вакцини згідно з винаходом, як визначено авторами, яка додатково може містити іншу комбінацію мРНК, які кодують інші антигени, причому кожен антиген, який кодується принаймні однією мРНК композиції згідно з винаходом, в оптимальному варіанті може бути придатним для терапії раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень. У цьому контексті терапія, як визначено авторами, також може включати модулювання хвороби, пов'язаної з раком легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинним раком легень, та пов'язаними з ними хворобами або порушеннями.

Згідно з ще одним аспектом, даний винахід крім додатково включає застосування композиції згідно з винаходом або принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами (для приготування вакцини (згідно з винаходом)) для модулювання, в оптимальному варіанті – для викликання або посилення імунної реакції у ссавця, як визначено вище, у ще кращому варіанті - для лікування та/або підтримання лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень або пов'язаних з ним хвороб або порушень. У цьому контексті підтримка лікування раку легень може являти собою будь-яку комбінацію традиційних способів лікування раку легень, таких, як хірургія, променева терапія, хіміотерапія (наприклад, хіміотерапія першої лінії або другої лінії), хіміопроменева терапія, лікування інгібіторами тирозинкінази, лікування інгібіторами шляху PD-1, антитілотерапія або певна їх комбінація, та терапію з застосуванням композиції згідно з винаходом, як визначено авторами. Підтримка лікування раку легень також може бути передбачена у будь-якому з інших варіантів втілення, як визначено авторами. Відповідно, будь-яке застосування композиції або вакцини згідно з винаходом у межах котрепії з застосуванням будь-яких з вищезазначених терапевтичних підходів, зокрема, у комбінації з хірургією, променевою терапією, хіміотерапією, хіміопроменевою терапією та/або лікуванням інгібіторами кінази або антитілами, охоплюється обсягом даного винаходу.

В оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують у лікуванні раку легень, яке додатково включає хіміотерапію (наприклад, хіміотерапію першої лінії або другої лінії), променеву терапію, хіміопроменеву терапію (комбінацію хіміотерапії та променевої терапії), лікування інгібіторами тирозинкінази (наприклад, інгібіторами EGFR-тирозинкінази), антитілотерапію та/або лікування інгібіторами шляху PD1, або для пацієнта, який досяг часткової відповіді або стабілізації захворювання після приймання одного або

кількох з вищезазначених засобів лікування.

У цьому контексті інгібітор шляху PD-1 в оптимальному варіанті визначається авторами як сполука, здатна перешкоджати сигналові шляху PD-1, в оптимальному варіанті – сигналові, опосередкованому рецептором PD-1. Таким чином, інгібітором шляху PD-1 може бути будь-який інгібітор, спрямований проти будь-якого елемента шляху PD-1, який є здатним антагонізувати сигнал шляху PD-1. У цьому контексті інгібітор може бути антагоністичним антитілом, націленим на будь-який елемент шляху PD-1, в оптимальному варіанті – спрямованим проти рецептора PD-1, PD-L1 або PD-L2. Це антагоністичне антитіло також може кодуватися нуклеїновою кислотою. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути фрагментом рецептора PD-1 або рецептором PD1, який блокує активність лігандів PD1. B7-1 або його фрагменти також можуть діяти як інгібуючі PD1 ліганди. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути міРНК (малою інтерферуючою РНК) або антисмисловою РНК, спрямованою проти елемента шляху PD-1, в оптимальному варіанті – PD-1, PD-L1 або PD-L2. Крім того, інгібітором шляху PD-1 може бути білок, який включає (або нуклеїнова кислота, яка кодує) амінокислотну послідовність, здатну зв'язуватися з PD-1, але запобігати сигналові PD-1, наприклад, шляхом інгібування взаємодії PD-1 та B7-H1 або B7-DL. Крім того, інгібітор шляху PD-1 може бути маломолекулярним інгібітором, здатним інгібувати сигнал шляху PD-1, наприклад, пептидом, який зв'язується з PD-1, або малою органічною молекулою.

У контексті цього опису антитіло, яке застосовують в антитілотерапії, в оптимальному варіанті є спрямованим проти фактора росту або рецептора фактора росту, який в оптимальному варіанті є функціонально зв'язаним з тирозинкіназою. В оптимальному варіанті антитіло у цьому контексті є спрямованим проти фактора росту ендотелію судин (VEGF) або проти рецептора епідермального фактора росту (EGFR). В оптимальному варіанті втілення в антитілотерапії застосовують бевацизумаб. В іншому варіанті втілення в антитілотерапії застосовують цетуксимаб.

В оптимальному варіанті композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують у лікуванні раку легень, яке додатково включає променеву терапію, причому принаймні одне пухлинне пошкодження піддається променевій терапії. Згідно з оптимальним варіантом втілення, пухлинне пошкодження, яке піддається променевій терапії, є вибраним з групи, до якої належать метастази у кістки, лімфатичні вузли у параключичному, пахвовому або шийному відділах, шкірні або підшкірні метастази та торакальні пошкодження (центральної пухлини легень, лімфатичні вузли у корінні або середостінні легень). В оптимальному варіанті опромінення застосовують чотирма щоденними частинами по 5 Гр у межах одного тижня, в оптимальному варіанті – у 9 – 12 дні.

В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень, яке додатково включає введення інгібітора кінази. У контексті цього опису інгібітором кінази в оптимальному варіанті є інгібітор тирозинкінази, у ще кращому варіанті – інгібітор тирозинкінази фактора росту, у найкращому варіанті – призначений для перорального введення інгібітор тирозинкінази EGFR, такий, як, наприклад, гефітініб, ерлотиніб або афатиніб. Крім того, у цьому контексті інгібітор тирозинкінази в оптимальному варіанті визначається як сполука, здатна перешкоджати сигналові однієї або кількох тирозинкіназ, в оптимальному варіанті – однієї або кількох тирозинкіназ фактора росту. В іншому варіанті втілення інгібітор тирозинкінази у цьому контексті є інгібітором ALK, в оптимальному варіанті – кризотинібом або церитинібом.

В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень, яке додатково включає введення хімотерапевтичного агента, такого, як сполука на основі препаратів платини (наприклад, карбоплатину, цисплатину), пеметрекседу, гемцитабін, таксанів, вінорелбін, етопозиду доцетакселу або паклітакселу. У ще кращому варіанті композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для суб'єкта, який отримує хімотерапію, в оптимальному варіанті – комбіновану хімотерапію на основі препаратів платини, в оптимальному варіанті, як визначено вище, яку в оптимальному варіанті також комбінують з променевою терапією (хіміопроменевою терапією).

В оптимальному варіанті композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують у комбінованому лікуванні раку легень, причому пацієнт має стадію 0, I (IA та/або IB), II (IIA та/або IIB), III (IIIA та/або IIIB) або стадію IV недрібноклітинного раку легень.

В оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта до або після хірургічної операції (наприклад, лобектомії), причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії I або II.

В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує променеву терапію, або у

пацієнта, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після променевої терапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії I або II.

Згідно з варіантом втілення, якому віддають особливу перевагу композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує хіміотерапію, в оптимальному варіанті – хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини (наприклад, цисплатину, карбоплатину, цисплатину у комбінації з вінорелбіном, цисплатину у комбінації з етопозидом, цисплатину у комбінації з гемцитабіном, цисплатину у комбінації з таксанами, цисплатину або карбоплатину у комбінації з пеметрекседом, або карбоплатину у комбінації з паклітакселом), або у пацієнта, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії III або IV.

В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує хіміотерапію, в оптимальному варіанті – хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини (наприклад, цисплатину, карбоплатину, цисплатину у комбінації з вінорелбіном, цисплатину у комбінації з етопозидом, цисплатину у комбінації з гемцитабіном, цисплатину у комбінації з таксанами, цисплатину або карбоплатину у комбінації з пеметрекседом, або карбоплатину у комбінації з паклітакселом) у комбінації з променевою терапією (хіміопроменевою терапією), або у пацієнта, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміопроменевої терапії, причому пацієнт в оптимальному варіанті має NSCLC на стадії III (в оптимальному варіанті місцевопоширений) або IV.

Згідно з іншим оптимальним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує лише одну хіміотерапію, в оптимальному варіанті гемцитабін, таксани, пеметрексед, паклітаксел, вінорелбін або етопозид, в оптимальному варіанті – як лікування другої лінії або третьої лінії, або у пацієнта, який досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після такого лікування другої лінії або третьої лінії.

В оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або стадії IV після хіміотерапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії (наприклад, хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії на основі препаратів платини (комбінації хіміотерапії на основі препаратів платини з принаймні одним іншим хіміотерапевтичним агентом)) або хіміопроменевої терапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії, причому пацієнт в оптимальному варіанті досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії та, необов'язково, другої лінії.

Згідно з оптимальним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та неплоскоклітинною гістологією, з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR) або без них.

Згідно з ще одним оптимальним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та плоскоклітинною гістологією, з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR) або без них.

У варіанті втілення, якому віддають особливу перевагу, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з недрібноклітинним раком легень (NSCLC) стадії III або IV та неплоскоклітинною гістологією, в оптимальному варіанті – без активуючих мутацій рецептора епідермального фактора росту (EGFR), причому пацієнт в оптимальному варіанті досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії з застосуванням хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії (наприклад, з застосуванням платини та пеметрекседу).

В іншому варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з NSCLC стадії III або IV та плоскоклітинною гістологією, причому пацієнт в оптимальному варіанті досяг часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після хіміотерапії першої лінії з застосуванням хіміотерапії на основі препаратів платини або комбінованої хіміотерапії (наприклад, з застосуванням платини та пеметрекседу).

У ще кращому варіанті композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який страждає від метастатичного раку легень, в оптимальному варіанті – метастатичного недрібноклітинного раку легень.

В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом

застосовують для лікування раку легень у пацієнта з локально поширеною NSCLC стадії III, причому пацієнт в оптимальному варіанті отримує супутнє лікування хіміопроменевою терапією (наприклад, як визначено вище), або пацієнт досяг відповіді або стабілізації захворювання (без прогресування) після хіміопроменевої терапії (як визначено авторами).

5 В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з NSCLC стадії III або IV, незалежно від гістологічного або молекулярного підтипу, причому пацієнт в оптимальному варіанті отримує супутнє лікування інгібітором шляху PD-1 або досяг відповіді або стабілізації захворювання (без прогресування) після лікування інгібітором шляху PD-1.

10 Крім того, згідно з конкретним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує антитіло або комбінацію хіміотерапії та антитіла, в оптимальному варіанті – у пацієнта, який отримує бевацизумаб або комбінацію бевацизумабу з хіміотерапією, в оптимальному варіанті – хіміотерапією на основі препаратів платини, або у пацієнта, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після цього лікування.

15 Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує інгібітор тирозинкінази, в оптимальному варіанті – інгібітор тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб або афатиніб), в оптимальному варіанті – як терапію другої лінії після хіміотерапії першої лінії, або у пацієнта, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після терапії з застосуванням інгібітора тирозинкінази EGFR.

20 Згідно з ще одним конкретним оптимальним варіантом втілення, композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який має приховану активуючу мутацію EGFR і отримує інгібітор тирозинкінази, в оптимальному варіанті – інгібітор тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотиніб, гефітиніб або афатиніб), або у пацієнта, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після терапії з застосуванням інгібітора тирозинкінази EGFR.

25 В іншому оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта з NSCLC стадії III або IV, в оптимальному варіанті – з неплоскоклітинною гістологією, в оптимальному варіанті – з прихованою активуючою мутацією EGFR, причому пацієнт в оптимальному варіанті отримує супутнє лікування інгібітором тирозинкінази EGFR, або у пацієнта, який досяг відповіді або стабілізації захворювання після отримання лікування інгібітором тирозинкінази EGFR (наприклад, ерлотинібом, гефітинібом або афатинібом або іншими інгібіторами EGFR-тирозинкінази).

30 В іншому варіанті втілення композицію або вакцину згідно з винаходом застосовують для лікування раку легень у пацієнта, який отримує інгібітор тирозинкінази кризотиніб або церитиніб або інші інгібітори ALK.

35 Протокол імунізації для імунізації суб'єкта проти комбінації принаймні шести антигенів, як визначено авторами, зазвичай включає низку окремих доз композиції або вакцини згідно з винаходом. Окрема доза у контексті цього опису означає початкову/першу дозу, другу дозу або подальші дози, відповідно, які в оптимальному варіанті вводять з метою стимулювання імунної реакції. У цьому контексті кожна окрема доза включає введення всіх з принаймні шести антигенів згідно з винаходом, причому інтервал між двома окремими дозами може коливатися від принаймні одного дня, в оптимальному варіанті – 2, 3, 4, 5, 6 або 7 днів, до принаймні одного тижня, в оптимальному варіанті – 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 тижнів. Інтервали між окремими дозами можуть бути незмінними або можуть коливатися протягом виконання протоколу імунізації: наприклад, інтервали можуть бути коротшими на початку і довшими ближче до кінця виконання протоколу. Залежно від загальної кількості окремих доз та інтервалу між окремими дозами, протокол імунізації може тривати протягом періоду часу, який в оптимальному варіанті складає принаймні один тиждень, у ще кращому варіанті – кілька тижнів (наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 тижнів), у ще кращому варіанті – кілька місяців (наприклад, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 або 24 місяці). Кожне окреме дозування включає введення всіх з принаймні шести антигенів, як визначено авторами, і таким чином, може включати принаймні одну, в оптимальному варіанті – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 ін'єкцій. У разі введення композиції згідно з винаходом окрема доза зазвичай включає одну ін'єкцію. У разі, якщо вакцина включає окремі композиції мРНК, які кодують відповідні антигени згідно з винаходом, мінімальна кількість ін'єкцій, які здійснюють під час введення окремої дози, відповідає кількості окремих компонентів вакцини. У деяких варіантах втілення введення окремої дози може включати більше однієї ін'єкції для кожного компонента вакцини (наприклад, конкретної композиції мРНК, яка включає 60 мРНК, яка кодує, наприклад, один з шести антигенів згідно з винаходом). Наприклад, частини

загального об'єму окремого компонента вакцини можуть вводитись у різні частини тіла, таким чином, охоплюючи більше однієї ін'єкції. У більш конкретному прикладі одне дозування вакцини, яке включає шість окремих композицій мРНК, кожен з яких вводять у дві різні частини тіла, включає дванадцять ін'єкцій. Зазвичай одне дозування включає всі ін'єкції, необхідні для введення всіх компонентів вакцини, причому окремий компонент може включати більше однієї ін'єкції, як зазначено вище. У разі, якщо введення однієї дози вакцини згідно з винаходом включає більше однієї ін'єкції, ін'єкцію здійснюють по суті одночасно або паралельно, тобто, зазвичай з часовими інтервалами протягом періоду часу, який потрібен практикуючому лікарю для виконання окремих етапів ін'єкції один за одним. Таким чином, введення однієї дози в оптимальному варіанті тримає протягом періоду часу кілька хвилин, наприклад, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 або 60 хвилин.

Введення композиції згідно з винаходом або принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами, або вакцини згідно з винаходом, здійснюють з часовими інтервалами. Лікування з часовими інтервалами може передбачати, наприклад, введення композиції згідно з винаходом або принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено авторами, або вакцини згідно з винаходом до, одночасно та/або після традиційної терапії при лікуванні раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень, і пов'язаних з ним хвороб або порушень, наприклад, шляхом введення медикаменту згідно з винаходом або композиції або вакцини згідно з винаходом до, одночасно та/або після терапії або введення терапевтичного засобу, придатного для лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень. Таке лікування з часовими інтервалами здійснюють, застосовуючи, наприклад, комплект, в оптимальному варіанті – комплект компонентів, як визначено нижче.

Лікування з часовими інтервалами у додатковому або альтернативному варіанті також може включати введення композиції або вакцина згідно з винаходом, в оптимальному варіанті – принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено вище, у формі, в якій принаймні одну мРНК, яка кодує антигени, як визначено вище, яка в оптимальному варіанті складає частину композиції або вакцина згідно з винаходом, вводять паралельно, до або після принаймні однієї мРНК, яка кодує антигени, як визначено вище, яка в оптимальному варіанті складає частину тієї самої композиції або вакцини згідно з винаходом. В оптимальному варіанті введення (усіх з принаймні однієї мРНК) здійснюють протягом однієї години, у ще кращому варіанті – протягом 30 хвилин, у ще кращому варіанті - протягом 15, 10, 5, 4, 3 або 2 хвилин або навіть протягом 1 хвилини. Таке лікування з часовими інтервалами здійснюють, застосовуючи, наприклад, комплект, в оптимальному варіанті – комплект компонентів, як визначено нижче.

В оптимальному варіанті втілення композицію або вакцину вводять багаторазово, причому кожне введення в оптимальному варіанті включає окреме введення принаймні однієї мРНК згідно з винаходом. У кожен момент часу введення принаймні одна мРНК може бути введена більше одного разу (наприклад двічі або тричі). У варіанті втілення винаходу, якому віддають особливу перевагу, шість мРНК (кожна з яких кодує один з антигенів, як визначено вище) вводять у кожен момент часу, причому кожен мРНК вводять двічі шляхом ін'єкції, що в результаті складає дванадцять ін'єкцій, розподілених по чотирьох кінцівках.

Згідно з остаточним варіантом втілення, даний винахід також передбачає комплекти, зокрема, комплекти компонентів, які включають активну (імуностимулюючу) композицію згідно з винаходом, та/або вакцину згідно з винаходом, необов'язковий рідкий носій для солюбілізації та необов'язкові технічні інструкції з інформацією щодо введення та дозування композиції згідно з винаходом та/або вакцини згідно з винаходом. Технічні інструкції можуть містити інформація про введення та дозування композиції згідно з винаходом та/або вакцини згідно з винаходом. Такі комплекти, в оптимальному варіанті – комплекти компонентів, можуть використовуватися, наприклад, для будь-якого з вищезгаданих випадків застосування, в оптимальному варіанті – для застосування принаймні однієї композиції згідно з винаходом (для приготування медикаменту згідно з винаходом, в оптимальному варіанті – вакцини) для лікування раку легень, в оптимальному варіанті недрібноклітинного раку легень, і пов'язані з ним хвороби або порушення. Комплекти також можуть використовуватися для застосування принаймні однієї композиції згідно з винаходом (для приготування вакцини згідно з винаходом) для лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень, причому композиція згідно з винаходом та/або вакцина, завдяки кодованим принаймні шести антигенам, може бути здатною викликати або посилювати імунну реакцію у ссавця, як визначено вище. Такі комплекти також можуть використовуватися для застосування принаймні однієї композиції згідно з винаходом (для приготування медикаменту згідно з винаходом, в оптимальному варіанті – вакцини) для модулювання, в оптимальному

варіанті – для забезпечення, наприклад, для викликання або посилення, імунної реакції у ссавця, як визначено вище, в оптимальному варіанті – для підтримки лікування раку легень, в оптимальному варіанті – недрібноклітинного раку легень і пов'язаних з ним хвороб або порушень. Комплекти компонентів, як спеціальні форми комплексів, можуть містити один або кілька ідентичних або різних активних (імуностимулюючих) композицій згідно з винаходом та/або один або кілька ідентичних або різних вакцин згідно з винаходом у різних компонентах комплексу. Комплекти компонентів також можуть містити активну композицію (наприклад, одну) згідно з винаходом, вакцину (наприклад, одну) згідно з винаходом та/або принаймні одну мРНК, яка кодує принаймні один антиген, як визначено вище, у різних компонентах комплексу, причому, наприклад, кожен компонент містить принаймні одну мРНК, яка в оптимальному варіанті кодує окремий антиген. Крім того, можливою є комбінація двох типів комплексів компонентів. Комплекти компонентів можуть застосовуватися, наприклад, коли передбачається лікування з часовими інтервалами, наприклад, при застосуванні різних препаратів та/або збільшуваних концентрацій композиції згідно з винаходом, вакцини згідно з винаходом та/або принаймні однієї мРНК, яка кодує принаймні один антиген, як визначено вище, протягом одного сеансу лікування *in vivo*. Комплекти компонентів також можуть застосовуватися тоді, коли передбачається або є необхідним окреме рецептування або введення принаймні одного з антигенів композиції згідно з винаходом (тобто, частинами) (наприклад, з технічних міркувань), але все одно має досягатися, наприклад, комбінована присутність різних антигенів *in vivo*. Зокрема, передбачаються комплекти компонентів як особлива форма комплексів, у яких кожен компонент комплексу містить принаймні один, в оптимальному варіанті відмінний від інших антиген, як визначено вище, причому всі компоненти комплексу компонентів утворюють композицію або вакцину згідно з винаходом, як визначено авторами. Такі конкретні комплекти компонентів можуть бути особливо придатними, наприклад, у випадках, коли різні антигени окремо рецептуються як різні компоненти комплексів, але потім вводяться ссавцеві, який цього потребує, за один раз разом або з інтервалами часу. В останньому разі введення всіх з-поміж різних компонентів такого комплексу зазвичай здійснюють у коротких часових межах, таким чином, щоб усі антигени були присутні в організмі ссавця приблизно одночасно після введення останнього компонента комплексу. В оптимальному варіанті втілення комплект містить принаймні два компоненти, які містять шість мРНК згідно з винаходом. В оптимальному варіанті всі шість мРНК передбачаються в окремих компонентах комплексу, причому мРНК в оптимальному варіанті є ліофілізованими. У ще кращому варіанті комплект також містить як частину основи для солюбілізації принаймні одну мРНК, причому основою в оптимальному варіанті є лактатний розчин Рингера. Для лікування може застосовуватися будь-який з вищезазначених комплексів.

Переваги даного винаходу

Даний винахід забезпечує композицію для лікування раку легень, причому композиція включає принаймні одну мРНК, яка кодує принаймні шість антигенів, здатних викликати (адаптивну) імунну реакцію у ссавця, причому антигени є вибраними з групи, до якої належать 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG), сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5), NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, STAG1B), MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1), MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та MUC1 (муцин 1). Така композиція забезпечує можливість ефективного лікування рак легень або супровідного лікування при застосуванні традиційних видів терапії. Крім того, вона дозволяє уникати проблеми неконтрольованого поширення включених послідовностей ДНК шляхом застосування РНК у рамках способів лікування. РНК, яку застосовують у композиції згідно з винаходом, має додаткові значні переваги над системами експресії ДНК, наприклад, в імунній реакції, імунізації або вакцинації. Такими перевагами, крім інших, є те, що РНК, введена до клітини, не є включеною у геном. Це дозволяє уникнути ризику мутації цього гена, який інакше був би повністю або частково інактивованим або спричиняв би помилкову інформацію. Це також дозволяє уникати інших ризиків використання ДНК як антигена для викликання імунної реакції (наприклад, як вакцини), такої, як індукція патогенних анти-ДНК антитіл у пацієнта, якому було введено чужорідну ДНК, що викликає (можливо, летальну) імунну реакцію. При цьому антитіл проти РНК досі не виявлено.

Фігури

Представлені нижче фігури призначені для подальшого пояснення винаходу. Вони не мають на меті обмеження предмета винаходу.

Фігура 1: показує послідовність мРНК 5T4 (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 1), яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG). МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодуєчу послідовність для стабілізації та кращого використання

кодону, який кодує 5T4 згідно з SEQ ID NO. 3, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

5 Фігура 2: показує послідовність МРНК 5T4 (GC)-muag-A64-C30-гістонSL (SEQ ID NO: 19), яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG). МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує 5T4 згідно з SEQ ID NO. 3, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

10 Фігура 3: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG), згідно з SEQ ID NO: 2, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG) без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 4: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG) згідно з SEQ ID NO: 3.

15 Фігура 5: показує послідовність МРНК сурвівіну (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 4), яка кодує сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5). МРНК містить такі елементи послідовності:

20 5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує сурвівін згідно з SEQ ID No. 6, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

Фігура 6: показує послідовність МРНК сурвівіну (GC)-muag-A64-C30-гістонSL (SEQ ID NO: 20), яка кодує сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5). МРНК містить такі елементи послідовності:

25 5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує сурвівін згідно з SEQ ID No. 6, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

30 Фігура 7: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує сурвівін, згідно з SEQ ID NO: 5, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує сурвівін без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 8: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує сурвівін згідно з SEQ ID NO: 6.

35 Фігура 9: показує послідовність МРНК NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 7), яка кодує NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, CTAG1B). МРНК містить такі елементи послідовності:

40 5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує NY-ESO-1 згідно з SEQ ID No. 9, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

Фігура 10: показує послідовність МРНК NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30-гістонSL (SEQ ID NO: 21), яка кодує NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, CTAG1B). МРНК містить такі елементи послідовності:

45 5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує NY-ESO-1 згідно з SEQ ID No. 9, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

50 Фігура 11: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, CTAG1B), згідно з SEQ ID NO: 8, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує NY-ESO-1 без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 12: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу, CTAG1B) згідно з SEQ ID NO: 9.

55 Фігура 13: показує послідовність МРНК MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 10), яка кодує MAGE-C1, що включає амінокислотну послідовність aa 613-1142 білка дикого типу MAGE-C1. МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, а GC-оптимізована кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MAGE-C1 (aa 613-1142) згідно з SEQ ID No. 25, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

60 Фігура 14: показує послідовність МРНК MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-гістонSL

(SEQ ID NO: 22), яка кодує MAGE-C1 (aa 613-1142). МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MAGE-C1 (aa 613-1142) згідно з SEQ ID No. 25, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

Фігура 15: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує білок MAGE-C1 повної довжини згідно з SEQ ID NO: 11, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує MAGE-C1 без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 16: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує білок MAGE-C1 повної довжини згідно з SEQ ID NO: 12.

Фігура 17: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує MAGE-C1 (aa 613-1142) згідно з SEQ ID NO: 25.

Фігура 18: показує послідовність МРНК MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 13), яка кодує MAGE-C2. МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MAGE-C2 згідно з SEQ ID No. 15, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

Фігура 19: показує послідовність МРНК MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-гістонSL (SEQ ID NO: 21), яка кодує MAGE-C2. МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MAGE-C2 згідно з SEQ ID No. 9, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

Фігура 20: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує MAGE-C2, згідно з SEQ ID NO: 14, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує MAGE-C2 без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 21: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує MAGE-C2 згідно з SEQ ID NO: 15.

Фігура 22: показує послідовність МРНК MUC1 5xVNTR (GC)-muag-A64-C30 (SEQ ID NO: 16), яка кодує MUC1 (Муцин 1), що включає 5 тандемних повторів. МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MUC1 5xVNTR згідно з SEQ ID No. 18, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст).

Фігура 23: показує послідовність МРНК MUC1 5xVNTR (GC)-muag-A64-C30-гістонSL (SEQ ID NO: 24), яка кодує MUC1 (муцин 1), що включає 5 тандемних повторів. МРНК містить такі елементи послідовності:

5'-CAP, GC-оптимізовану кодує послідовність для стабілізації та кращого використання кодону, який кодує MUC1 5xVNTR згідно з SEQ ID No. 18, стабілізуючу послідовність "muag" у 3'-UTR згідно з SEQ ID No.70, ~ 64 Ч аденозин на 3'-кінці (полі-А-хвіст), ~ 30 Ч цитозин на 3'-кінці (полі-С-хвіст); та послідовність гістонової структури "петля на стеблі" згідно з SEQ ID No. 72.

Фігура 24: показує кодує послідовність дикого типу, яка кодує MUC1 5xVNTR, згідно з SEQ ID NO: 17, тобто, кодує послідовність (CDS), яка кодує MUC1 без GC-оптимізованої кодує послідовності.

Фігура 25: показує GC-оптимізовану кодує послідовність, яка кодує MUC1 5xVNTR згідно з SEQ ID NO: 18.

Фігура 26: показує виявлення MUC1-специфічної клітинної імунної реакції за допомогою ELISPOT. Мишей C57BL/6 піддавали вакцинації 32 мкг MUC1-RNActive® (SEQ ID NO: 16) на 1, 5, 8, 12 та 15-й дні. Ex vivo аналіз ELISpot секретії IFN-гамма у спленоцитах вакцинованих та контрольних мишей виконували на 6-й день після останньої вакцинації. Клітини стимулювали на планшеті або похідним від MUC1 пептидом (прогнозованим епітопом МНС класу I), або контрольним пептидом. Графік показує окремі точки даних для окремих мишей.

Фігура 27: показує ефект комбінації імунотерапії з застосуванням МРНК з променевою терапією у лікуванні низькоімуногенної і радіорезистентної карциноми легень Льюїса (LLC).

Фігура 28: показує білкову послідовність 5T4 NP_001159864.1 згідно з SEQ ID NO: 75.

Фігура 29: показує білкову послідовність сурвівіну (BIRC5) O15392 згідно з SEQ ID NO: 76.

Фігура 30: показує білкову послідовність сурвівіну (BIRC5) NP_001159.2 згідно з SEQ ID NO:

77.

Фігура 31: показує білкову послідовність NY-ESO-1 NP_001318.1 згідно з SEQ ID NO: 78.

Фігура 32: показує білкову послідовність MAGE-C1 NP_005453.2 згідно з SEQ ID NO: 79.

Фігура 33: показує білкову послідовність MAGE-C2 NP_057333.1 згідно з SEQ ID NO: 80.

5 Фігура 34: показує білкову послідовність MUC1 Protein J05582.1 згідно з SEQ ID NO: 81.

Фігура 35: показує білкову послідовність MUC1 Protein 5xVNTR згідно з SEQ ID NO: 82.

Фігура 36: показує кодуючу послідовність дикого типу, яка кодує MUC1, згідно з SEQ ID NO: 83, тобто, кодуючу послідовність (CDS) повної довжини, яка кодує MUC1, без GC-оптимізованої кодуючої послідовності.

10 Приклади:

Представлені нижче приклади мають на меті подальше пояснення винаходу. Предмет винаходу не обмежується ними.

1. Приготування вакцини мРНК на основі MUC1 та індукція антиген-специфічних цитотоксичних Т-клітин:

15 1.1 Приготування вакцини мРНК на основі MUC1:

Вакцина на основі мРНК складається з GC-оптимізованих мРНК, які кодують MUC1 (SEQ ID NO: 16). мРНК з'єднували у комплексі з протаміном шляхом додавання протаміну до мРНК у співвідношенні (1:2) (маса/маса) (ад'ювантний компонент). Після інкубації протягом 10 хв додавали таку саму кількість вільної мРНК, яку застосовували як мРНК, що забезпечувала антиген.

Одержану в результаті композицію розчиняли у 80% (об'єм/об'єм) лактатного розчину Рінгера.

1.2 Вакцинація

25 Мишей C57BL/6 піддавали внутрішньошкірній вакцинації з застосуванням 32 мкг однієї з вакцин на основі мРНК, як описано вище у п. 1.1. Контрольні миші отримували внутрішньошкірну ін'єкцію буфера (лактату Рінгера). Вакцинація включала п'ять імунізацій зі здійсненням 2-х імунізацій на тиждень. Імунну реакцію аналізували через 5 або 6 днів після завершення циклу вакцинації.

1.3 ELISPOT - виявлення відповіді CTL (цитотоксичних Т-клітин)

30 Для виявлення відповіді CTL (цитотоксичних Т-клітин) аналіз секретії IFN-гамма у відповідь на специфічний подразник може бути візуалізований на рівні окремої клітини з застосуванням технології ELISPOT (імуоферментного спот-аналізу).

35 Спленоцити мишей, вакцинованих вакциною на основі мРНК, як описано вище у п. 1.1, та контрольних мишей виділяли через 5 або 6 днів після останньої вакцинації, а потім переносили у 96-лункові планшети для ELISPOT з нанесеним \square IFN-гамма іммобілізованим антитілом. Потім клітини стимулювали протягом 24 годин при 37°C з застосуванням таких пептидів:

Похідний від MUC1 пептид (SEQ ID NO:73)	Похідний від конексину пептид (контроль) (SEQ ID NO: 74)
SAPDNRPAL	FEQNTAQP

40 Після періоду інкубації клітини вимивали з планшета і IFN-гамма, що секретується клітинами, виявляли, використовуючи біотинізоване вторинне антитіло проти мишачого IFN-гамма, а потім стрептавідин-АКР. Плями візуалізували, використовуючи субстрат BCIP/NBT, і підраховували, застосовуючи автоматизований зчитувальний пристрій для ELISPOT (Immunospot Analyzer, CTL Analyzers LLC).

45 Внутрішньошкірна вакцинація з застосуванням кодуючої MUC1 мРНК веде до активації антиген-специфічних CD8⁺ Т-клітин, що демонструється через секрецію IFN-гамма в ELISpot.

2. Комбінація вакцинації на основі мРНК та опромінення у мишей з низькоімуногенними (LLC) пухлинами

У цьому дослідженні вивчали ефективність комбінації вакцинації та опромінення у мишей C57BL/6 з низькоімуногенними (LLC) пухлинами.

50 У 0-й день мишей C57BL/6 (n = 10 на групу) підшкірно стимулювали сингенними клітинами 3LL (LLC-клітинами, які експресують пухлинні антигени EGFR та конексин) у праву задню кінцівку. Лікування розпочинали, коли пухлина досягала 50 мм³. Мишей вакцинували з застосуванням мРНК, які кодують EGFR та конексин (двічі на тиждень), або пухлини опромінювали з застосуванням 36 Гр, які розподіляли трьома однаковими дозами протягом 3-х послідовних днів, або піддавали комбінованій терапії (з першою вакцинацією за 6 год до першого опромінення), як вказано на Фіг. 28. Нелікованих мишей використовували як контроль. Ріст пухлин спостерігали шляхом вимірювання розміру пухлини у трьох вимірах за допомогою

кронциркуля.

Через відсутність експресії МНС класу I лише імунотерапія виявилася неефективною для інгібування росту пухлин, а променева терапія забезпечувала лише тимчасове стримування пухлин. З іншого боку, вакцини на основі МРНК у комбінації з променевою терапією в результаті

5 забезпечували сильний синергетичний протипухлинний ефект.

3. Клінічне дослідження: протиракова вакцина на основі МРНК та місцеве опромінення як засіб лікування NSCLC

Досліджуваний медикамент:

10 Композицію, яка включає МРНК, яка кодує 5T4 (глікопротеїн трофобластів, TPBG) згідно з SEQ ID No. 19, МРНК, яка кодує сурвівін (бакуловірусний IAP-повтор-вмісний білок 5; BIRC5) згідно з SEQ ID No. 20, МРНК, яка кодує NY-ESO-1 (ню-йоркська плоскоклітинна карцинома 1 стравоходу; CTAG1B) згідно з SEQ ID No. 21, МРНК, яка кодує MAGE-C1 (Антиген меланоми родини C1) згідно з SEQ ID No. 22, МРНК, яка кодує MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) згідно з SEQ ID No. 23, та МРНК, яка кодує MUC1 (муцин 1) згідно з SEQ ID No. 24, у комплексі з

15 протаміном згідно з прикладом 1.1. застосовують як вакцину. Кожна МРНК, що забезпечує антиген, передбачається як ліофілізат. Відновлення вологовмісту в лактаті Рингера забезпечує розчин для внутрішньокірної ін'єкції. Лікарський продукт, який застосовують у клінічному дослідженні, було позначено як CV9202. Він являє собою вакцину, яка включає шість компонентів лікарського продукту, кожен з яких включає окрему МРНК, що забезпечує антиген.

20 Досліджувана популяція:

- Група 1: пацієнти зі стадією IV недрібноклітинного раку легень (NSCLC) та неплоскоклітинною гістологією, без активуючих мутацій рецептора епідермального фактора росту (EGFR), які досягли часткової відповіді (PR) або стабілізації захворювання (SD) після принаймні 4 циклів хіміотерапії першої лінії на основі платини та пеметрекседу, і з показанням

25 до підтримувальної терапії з застосуванням пеметрекседу.

- Група 2: пацієнти зі стадією IV NSCLC та плоскоклітинною гістологією, які досягли PR або SD після принаймні 4 циклів хіміотерапії першої лінії на основі препаратів платини та неплатинових сполук (комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини).

30 - Група 3: пацієнти зі стадією IV NSCLC та неплоскоклітинною гістологією, з прихованою активуючою мутацією EGFR, які досягли PR після періоду до 6 місяців лікування з застосуванням інгібітора тирозинкінази EGFR (TKI).

Досліджувана популяція: критерії включення

1. Пацієнти: вік > 18 років з гістологічно або цитологічно підтвердженою стадією IV NSCLC і з підтвердженим статусом мутації EGFR у разі неплоскоклітинної гістології

35 - Група 1: неплоскоклітинний NSCLC без активуючої мутації EGFR

- Група 2: плоскоклітинний NSCLC

- Група 3: неплоскоклітинний NSCLC з прихованою активуючою мутацією EGFR

2. PR або SD згідно з RECIST, версія 1.1 після терапії першої лінії, яка має складатися з:

40 Група 1: PR або SD після лікування цисплатином або карбоплатином та пеметрекседом (принаймні 4 цикли)

Група 2: PR або SD після лікування цисплатином або карбоплатином та неплатиновою сполукою (принаймні 4 цикли)

Група 3: PR після лікування гефітінібом, ерлотинібом або афатинібом протягом періоду до 6 місяців

45 3. Для пацієнтів у групі 1 підтримувальна терапія з застосуванням пеметрекседу має бути показана згідно з рішенням дослідника

4. Наявність принаймні одного пухлинного пошкодження, яке піддається променевій терапії з застосуванням 4 x 5 Гр, та принаймні одного додаткового вимірного пухлинного пошкодження згідно з RECIST, версія 1.1.

50 Пухлинними пошкодженнями, які підлягають опроміненню, є:

Метастази у кістки

Лімфатичні вузли у параключичному, паховому або шийному відділах

Шкірні або підшкірні метастази

55 Лише для пацієнтів у групах 1 та 2: торакальні пошкодження (центральна пухлина легень, лімфатичні вузли у корінні або середостінні легень)

5. Функціональний статус: східна об'єднана онкологічна група (ECOG) – від 0 до 1

6. Адекватна функція органів:

60 Функція кісткового мозку: гематологічні показники на початку вакцинації: гемоглобін ≥ 95 г/л, кількість тромбоцитів ≥ 75000 /мкл, кількість лімфоцитів ≥ 2000 /мкл, абсолютна кількість нейтрофілів ≥ 1000 /мкл, кількість лімфоцитів $\geq 0,8 \times 10^9$ /л

Печінкова: ALT та AST \leq 2,5-разова ULN (верхня межа норми) у пацієнтів без метастазів у печінку і \leq 5-разова ULN у пацієнтів з метастазами у печінку

Ниркова: креатинін сироватки \leq 2 мг/дл і кліренс креатиніну \geq 45 мл/хв згідно з формулою MDRD

7. Застосування вискоєфективної контрацепції у пацієнтів з дітородним потенціалом при залученні до дослідження і протягом 1 місяця після останньої імунізації

8. Письмова інформована згода перед проведенням будь-якої пов'язаної з дослідженням процедури

- Тривалість лікування: для кожного пацієнта вакцину вводять до прогресування хвороби та потреби у початку наступного системного лікування другої лінії або виникнення неприйнятної токсичності, залежно від події, яка відбувається раніше.

- Час відбору: відбір пацієнтів розпочинається через 2 тижні після 1-го дня останнього циклу їхньої хіміотерапії першої лінії (групи 1 та 2) або у межах 6 місяців після початку лікування з застосуванням EGFR TKI (ерлотинібу або гефітінібу) (група 3).

Спосіб введення

Кожну мРНК, яка забезпечує антиген, застосовують окремо в той самий день, що й дві внутрішньошкірні ін'єкції по 200 мкл кожна, що загалом складає 12 ін'єкцій.

Перші три вакцинації здійснюють з тижневим інтервалом (дні 1, 8, 15) з наступними інтервалами у 2 або 3 тижні до 57-го дня, з 3-тижневими інтервалами до 6-го місяця та 6-тижневими надалі, як зазначено у протоколі дослідження. Вакцинацію здійснюють до виникнення неприйнятної токсичності або прогресування пухлини, що вимагає започаткування системної терапії другої лінії.

У групах 1 та 3 CV9202 вводять спочатку у 1, 8, 15, 36 та 57-й дні. Під час лікування пеметрекседом (група 1) вакцинацію здійснюють за 4–7 днів до наступної запланованої дози пеметрекседу. Цей графік вибирають для уникнення вакцинації під час найнижчого рівня нейтрофілів та взаємних перешкод х протизапальними стероїдами.

У групі 2 CV9202 вводять спочатку у 1, 8, 15, 29, 43 та 57-й дні. Цей посилений графік вибирають через очікуване скорочення часу до прогресування хвороби у пацієнтів, оскільки вони не отримують супутнього протиракового лікування.

В усіх групах пацієнти продовжують вакцинацію після 57-го дня у разі, якщо не виконуються критерії для припинення лікування. Після 57-го дня вакцинацію здійснюють кожні 3 тижні, доки не мине 6 місяців з дня першої вакцинації. Після цього 6-місячного періоду вакцинацію здійснюють кожні 6 тижнів до виконання критеріїв для припинення лікування:

Критерії припинення лікування:

1. Виникнення токсичності, яка вимагає остаточного припинення лікування
 2. Прогресування хвороби, яке вимагає початку наступного системного лікування
- Застосування

Вакцин: у кожен окремий момент вакцинації кожен з 6 компонентів медикаменту вводять окремо в один день. Виконують внутрішньошкірні (i.d.) ін'єкції по 200 мкл кожного компонента, що загалом складає 12 ін'єкцій.

Опромінення: променеву терапію застосовують чотирма щоденними частинами по 5 Гр у межах одного тижня, в оптимальному варіанті – у 9–12 дні.

Вибір пухлинних пошкоджень для опромінення

Розміри пошкоджень, вибраних для опромінення, мають становити принаймні 2 см у найдовшому діаметрі, і онколог-радіолог у місці дослідження повинен підтвердити, що відповідне пошкодження піддається променевій терапії згідно з цим протоколом перед залученням пацієнта.

Нижчезазначені пошкодження є потенційно придатними і мають бути відібрані згідно з такою черговістю:

Перша черга: метастази у кістки

Друга черга: лімфатичні вузли у параключичному, пахвовому або шийному відділах

Третя черга: шкірні або підшкірні метастази

Четверта черга (для пацієнтів лише у групах 1 та 2): торакальні пошкодження (центральної пухлина легень, лімфатичні вузли у корінні або середостінні легень)

У пацієнтів групи 3 торакальні пошкодження не підлягають опроміненню, оскільки пацієнти піддаються високому ризику променевого пневмоніту після торакального опромінення через супутнє лікування з застосуванням EGFR TKI.

Опромінення більше, ніж одного пошкодження у межах одного графіка 4 x 5 Гр (наприклад, при множинних метастазах у кістки) допускається, у разі клінічного показання, доки зберігається вимірне пошкодження для оцінки абскопального ефекту. Опромінення більше, ніж одного

пошкодження має виконуватись у межах одного часового вікна.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> CureVac GmbH

<120> Композиція та вакцина для лікування раку легень

<130> CU01P148W01

<160> 83

<170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 1467

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 5T4 (GC)-muag-A64-C30

<400> 1

gggagaaaagc uuaaccaugcc cggcgggugc agccgggggcc cggccgccgg ggacggccgc 60

cugcggcucg cgcgccuggc ccuggugcuc cugggguggg ucuccagcuc cagccccacc 120

uccagcgccu ccagcuucuc cagcuccgcc cccuuccugg ccagcgcggu guccgccag 180

ccccgcucc ccgaccagug ccccgccug ugcgagugca gcgaggccgc gcggaccgug 240

aagugcgua accgcaaccu gacggaggug cccaccgacc ucccggccua cgugcggaac 300

cuguuuccga ccggcaacca gcucgccguc cugcccgcgg gcgccuucgc gcgccggccg 360

ccscuggccg agcucgccgc ccugaaccug uccgggagcc gccucgacga ggugcgggcc 420

ggcgcuucg agcaccugcc gucccugcgc cagcucgacc ugagccacaa cccccuggcc	480
gaccucuccc ccuucgccuu cagcgggagc aacgccuccg ugagcgcccc cuccccgcug	540
gucgagcuga uccucaacca caucgugccc cccgaggacg agcggcagaa ccgcagcuuc	600
gagggcaugg uggucgcggc ccugcuggcc gggcgggccc uccagggccu gcgccggcug	660
gagcucgccu ccaaccacuu ccuguaccug ccccgcgacg ugcucgcgca gcugccgagc	720
cugcggcacc ucgaccuguc caacaacagc cugguguccc ucaccuacgu cagcuuccgc	780
aaccugacgc accuggaguc ccuccaccug gaggacaacg ccugaaggu gcugcacaac	840
ggcaccucg ccgagcugca ggggcugccc cacauccggg uguuccucga caacaacccc	900
ugggucugcg acugccacau ggccgacaug gugaccuggc ugaaggagac cgaggugguc	960
cagggcaagg accgccugac gugcgcguac cccgagaaga ugcggaaccg ggugcuccug	1020
gagcugaaca gcgccgaccu cgacugcgac ccgauccugc cccccuccu gcagaccagc	1080
uacguguucc ucgggaucgu ccuggcccug aucggcgcca ucuuccuccu ggugcuguac	1140
cucaaccgca agggcaucaa gaaguggaug cacaacaucg gggacgccug ccgcgaccac	1200
augggaggggu accacuaccg guacgagauc aacgcggacc cccgccugac caaccugucc	1260
agcaacuccg acgucugacc acuaguuaa agacugacua gcccgauggg ccucccaacg	1320
ggccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaauuu ccccccccc ccccccccc	1440

cccccccccc ucuagacaau uggaauu 1467

<210> 2

<211> 1263

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 5T4 CDS дикого типу

<400> 2

augccugggg ggugcucccg gggccccgcc gccggggacg ggcgucugcg gcuggcgcgga 60

cuagcgcuigg uacuccuggg cugggucucc ucgucuuuc ccaccuccuc ggcauccucc 120

uucuccuccu cggcgccguu ccuggcuucc gccguguccg cccagcccc gcugccggac 180

cagugccccg cgcugugcga gugcuccgag gcagcgcgca cagucaagug cguuaaccgc 240

aaucugaccg aggugcccac ggaccugccc gccuacgugc gcaaccucuu ccuuaccggc 300

aaccagcugg ccgugcuccc ugccggcgcc uucgcccgcc ggccgccgcu ggcggagcug 360

gccgcgcuca accucagcgg cagccgccug gacgaggugc gcgcgggagc cuucgagcau 420

cugcccagcc ugcgccagcu cgaccucagc cacaaccac uggccgaccu cagucccuuc 480

gcuuuucugc gcagcaaugc cagcgucucg gccccaguc cccuugugga acugauccug 540

aaccacaucg ugccccuga agaugagcgg cagaaccgga gcuucgaggg caugguggug 600

gcggcccguc ugcggggccc ugcacugcag gggcuccgcc gcuuggagcu ggccagcaac 660

cacuuccuuu accugccgcg ggaugugcug gcccaacugc ccagccucag gcaccuggac	720
uuuaguaaua auucgcuggu gagccugacc uacguguccu uccgcaaccu gacacaucua	780
gaaagccucc accuggagga caaugccuc aaggucuuu acaauggcac ccuggcugag	840
uugcaagguc uacccccacu uaggguuuuu cuggacaaca auccuggggu cugcgacugc	900
cacauggcag acauggugac cuggcucaag gaaacagagg uagugcaggg caaagaccgg	960
cucaccugug cauauccgga aaaaugagg aaucgggucc ucuuggaacu caacagugcu	1020
gaccuggacu gugacccgau ucuuuuuuu uccugcaaa ccucuuaugu cuuccugggg	1080
auuguuuuag ccugauagg cgcuauuuuu succugguuu uguauuugaa ccgcaagggg	1140
auaaaaaagu ggaugcauaa caucagagau gccugcaggg aucacaugga aggguaucuu	1200
uacagauaug aaaucaaugc ggacccccaga uuaacgaacc ucaguucuaa cucggauguc	1260
uga	1263

<210> 3

<211> 1263

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 5T4 CDS GC-оптимізована

<400> 3

augcccggcg ggugcagccg gggcccggcc gccggggacg gccgcugcg gcucgcgcgc	60
--	----

cuggcccuagg ugcuccuggg gugggucucc agcuccagcc ccaccuccag cgccuccagc	120
uucuccagcu ccgccccuu ccuggccagc gcgguuguccg cccagcccc gcuccccgac	180
cagugccccg ccugugcgga gugcagcgag gccgcgcgga ccgugaagug cgucaaccgc	240
aaccugacgg aggugcccac cgaccucccg gccuacgugc ggaaccuguu ccugaccggc	300
aaccagcucg ccguccugcc cgccggcgcc uucgcgcgcc ggccgccccu ggccgagcuc	360
gccgcccuga accuguccgg gagccgccuc gacgaggugc gggccggcgc guucgagcac	420
cugccguccc ugcgccagcu cgaccugagc cacaaccccc uggccgaccu ccccccuuc	480
gccuucagcg ggagcaacgc cuccgugagc gccccucucc cgucggucga gcugauccuc	540
aaccacaucg ugccccccga ggacgagcgg cagaaccgca gcuucgaggg cauggugguc	600
gcggcccugc uggccgggcg ggccuccag ggccugcgcc ggucggagcu cgccuccaac	660
cacuuccugu accugccccg cgacgugcuc gcgcagcugc cgagccugcg gcaccucgac	720
cuguccaaca acagccuggu gucccucacc uacgucagcu uccgcaaccu gacgcaccug	780
gagucccucc accuggagga caacgccug aaggugcugc acaacggcac ccucgccgag	840
cugcaggggc ugccccacau ccggguguuc cucgacaaca accccugggu cugcgacugc	900
cacauggccg acauggugac cuggcugaag gagaccgagg ugguccaggg caaggaccgc	960
cugacgugcg cguaccccga gaagaugcgg aaccgggugc uccuggagcu gaacagcgcc	1020
gaccucgacu gcgacccgau ccugcccccc ucccugcaga ccagcuacgu guuccucggg	1080

aucguccugg ccugaucgg cgccaucuu cuccuggugc uguaccuca cgcgaagggc	1140
aucaagaagu ggaugcaca cauccgggac gccugccgcg accacaugga gggguaccac	1200
uaccgguacg agaucaacgc ggacccccgc cugaccaacc uguccagcaa cuccgacguc	1260
uga	1263

<210> 4

<211> 633

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Сурвівін (GC)-muag-A64-C30

<400> 4

gggagaaagc uuaaccaugg cgccccacc cugccgccgg ccuggcagcc guuccucaag	60
gaccaccgca ucucgaccuu caagaacugg ccguuccugg agggcugcgc gugcaccg	120
gagcggaugg ccgagggccgg cuucauccac ugccccaccg agaacgagcc ggaccuggcc	180
cagugcuucu ucugcuuca ggagcuggag ggcugggagc cggacgacga cccgaucgag	240
gagcacaaga agcacagcag cggcugcgcc uuccugagcg ugaagaagca guucgaggag	300
cugacgcucg gggaguuccu gaagcuggac cgggagcggg ccaagaaca gaucgcgaag	360
gagaccaaca acaagaagaa ggaguucgag gagaccgcca agaaggugcg gcgggccauc	420
gagcagcugg ccgccaugga cugaccacua guuaaagac ugacuagccc gaugggccuc	480

ccaacgggccc cuccccccu ccuugcaccg agauuaauaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	540
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aauuuuCCCC cccccccccc	600
ccccccccc cccccucua gacaauugga auu	633
<210> 5	
<211> 429	
<212> РНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> CDS сурвівіну дикого типу	
<400> 5	
augggugccc cgauguugcc cccugccugg cagcccuuc ucaaggacca ccgcaucucu	60
acauiacaaga acuggcccuu cuuggagggc ugcgccugca ccccgagcgc gauggccgag	120
gcuggcuuca uccacugccc cacugagaac gagccagacu uggcccagug uuucuucugc	180
uucaaggagc uggaaggcug ggagccagau gacgaccca uagaggaaca uaaaaagcau	240
ucguccgguu gcgcuuuccu uucigucaag aagcaguuuu aagaauuaac ccuuggugaa	300
uuuuugaaac uggacagaga aagagccaag aacaaaauug caaaggaaac caacaauaag	360
aagaaagaau uugaggaaac ugcgaagaaa gugcgccgug ccaucgagca gcuggcugcc	420
auggauuga	429

<210> 6

<211> 429

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> CDS сурвівіну GC-оптимізована

<400> 6

augggcgccc ccacccugcc gccggccugg cagccguicc ucaaggacca ccgcaucucg 60

accuicaaga acuggccguu ccuggagggc ugcgcgugca ccccgagcgc gauggccgag 120

gccggcuuca uccacugccc caccgagaac gagccggacc uggcccagug cuucuucugc 180

uicaaggagc uggagggcug ggagccggac gacgacccga ucgaggagca caagaagcac 240

agcagcggcu gcgccuuccu gagcgugaag aagcaguucg aggagcugac gcucggggag 300

uuccugaagc uggaccggga gcgggccaaag aacaagaucg cgaaggagac caacaacaag 360

aagaaggagu ucgaggagac cgccaagaag gucgggcggg ccaucgagca gcuggccgcc 420

auggacuga 429

<210> 7

<211> 747

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> NY-ESO-1 (GC)-MUAG-A64-C30

<400> 7

gggagaaagc uuaccaugca ggccgagggc cgcggcaccg gcggcucgac cggcgacgcc	60
gacgggcccc gcggccccgg caucccggac ggcccgggcg ggaacgcggg cggccccggc	120
gaggccggcg ccaccggcgg gcggggcccc cggggcgccg gcgccgcccg ggcgagcggc	180
cccggggggg gcgcccccg ggccccgcac ggcgggcgcc cagcggccu gaacgggugc	240
ugccggugcg gcgcccccg cccggagagc cggcuccugg aguucuaacu ggccaugccg	300
uucgcgaccc cgauggaggc cgagcuggcc cggcggagcc uggcccagga cggcccccg	360
cugccccgugc cggcgugcu ccugaaggag uucacgguga gcggcaacau ccugaccauc	420
cggcugaccg ccgcggaaca ccggcagcug cagcugucga ucagcagcug ccuccagcag	480
cugagccugc ugauguggau caccagugc uuccugccgg uguuccuggc ccagccgccc	540
agcggccagc gccggugacc acuaguuaa agacugacua gcccgauagg ccucccaacg	600
ggccuccuc cccuccuugc accgagauua aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaauuu ccccccccc ccccccccc	720
cccccccccc ucuagacaau uggaauu	747

<210> 8

<211> 543

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> NY-ESO-1 CDS дикого типу

<400> 8

augcaggccg aaggccgggg cacagggggu ucgacgggcg augcugaugg cccaggaggc	60
ccuggcauuc cugauggccc agggggcaau gcuggcgcc caggagaggc gggugccacg	120
ggcggcagag guccccgggg cgaggggca gcaaggccu cggggccggg aggaggcgcc	180
ccgcgggguc cgcauggcgg cgcgguuca gggcugaug gaugcugcag augcggggcc	240
agggggccgg agagccgccu gcuugaguuc uaccucgcca ugccuuucgc gacaccaug	300
gaagcagagc uggcccgcag gagccuggcc caggauccc caccgcuucc cgugccaggg	360
gugcuucuga aggaguucac uguguccggc aacauacuga cuauccgacu gacugcugca	420
gaccaccgcc aacugcagcu cuccaucagc uccugucucc agcagcuuc ccuguugaug	480
uggaucacgc agugcuuuc gcccuguuu uggcucagc cuccucagg gcagaggcg	540
uaa	543

<210> 9

<211> 543

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> NY-ESO-1 CDS GC-оптимізована

<400> 9

augcaggccg agggccgcgg caccggcgcc ucgaccggcg acgccgacgg gcccggcggc	60
ccggggcaucc cggacggccc gggcgggaac gcgggcggcc cgggcgaggc cggcgccacc	120
ggcggggcggg gcccgcgggg cggcggcgcc gcccgggcga gcggccccgg cgggggcgcc	180
ccgcggggcc cgcacggcgg cggcgccagc ggccugaacg ggugcugccg gugcggcgcc	240
cgcggcccgg agagccggcu ccuggaguuc uaccuggcca ugccguucgc gaccccgaug	300
gagggcgagc ugccccggcg gagccuggcc caggacgcc cgcgcugcc cgugccgggc	360
gugcuccuga aggaguucac ggugagcgcc aacauccuga ccauccggcu gaccgcccgc	420
gaccaccggc agcugcagcu gucgaucagc agcugccucc agcagcugag ccugcugaug	480
uggaucaccc agugcuucc gccgguguuc cuggcccagc cggccagcgg ccagcgccgg	540
uga	543

<210> 10

<211> 1800

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30

<400> 10

gggagaaaagc uuaaccaugca guccccgcug cagggcgagg aguuccagag cuccugcag	60
--	----

agccccgugu ccaucugcag cuccagcacc ccuuccagcc ucccgcagag cuuucccgag	120
---	-----

uccagccagu cccccccga gggcccguc cagagcccc ugcacuccc gcagagcccc	180
ccggagggga ugcacucca gagccccug caguccccg agagcgcccc cgagggcgag	240
gacucccuca gcccgugca gauccccag uccccgugg agggggagga cagccucucc	300
agccugcacu uccccaguc cccgcccag ugggaggaca gccugagccc ccuccacuuc	360
ccccaguucc cgccccagg cgaggacuuc caguccagcc ugcaguccc cgugagcauc	420
ugcuccagcu ccacgagccu guccuccccc cagagcuucc cggaguccc ccagagcccc	480
cccgaggggc cggcgaguc cccccugcag cgccccguga gcuccuucu cagcuacacc	540
cuggccuccc uccugcagag cuccacgag agccgcaga gcccgcccga gggccccgcc	600
caguccccgc ugcagagccc cgucuccagc uccccucca gcaccuccag cuccucagc	660
caguccagcc ccguguccag cuccccgucc agcaccucca gcucccugag caagagcucc	720
cccgagagcc ccugcaguc ccccgugauc agcuucca gcuccacgag ccucucccg	780
uucagcgagg aguccagcuc ccccgucgac gaguacacca gcuccagcga caccugcug	840
gaguccgaca gccucaccga cuccgagagc cugaucgaga gcgagcccu guucaccuac	900
acgcucgacg agaaggugga cgagcuggcc cgguuccugc uccugaagua ccaggugaag	960
cagcccauca ccaaggccga gaugcugacc aacgucaucu cccguacac cggcuacuuc	1020
ccggugaucu uccggaaggc gcgcgaguuc aucgagauc ucuucgggau cagccugcgg	1080
gagguggacc ccgacgacuc cuacgucuuc gugaacacgc uggaccucac cagcgagggc	1140

ugccuguccg acgagcaggg gaugagccag aaccgccugc ucauccugau ccuguccauc 1200

aucuucacua agggcaccua cgccagcgag gaggucauci gggacgugcu cuccgggauc 1260

ggcgugcggg ccggccgcga gcacuuccgc uucggggagc cccgggagcu gcugaccaag 1320

gucugggugc aggagcacua ccucgaguac cgcgaggugc ccaacagcuc cccgccccgg 1380

uacgaguucc ugugggggccc ccgcgcccac agcgagguca ucaagcgga ggugguggag 1440

uuccuggcga ugcucaaga cacggucucc aucaccuucc cguccagcua caaggacgcc 1500

cugaaggacg uggaggagcg gggccaggcc aucaucgaca ccaccgacga cuccacggcc 1560

accgagagcg cguccagcuc cgugaugagc cccagcuuci ccagcgagug accacuaguu 1620

auaagacuga cuagcccgau gggccuccca acggggccuc cuccccuccu ugcaccgaga 1680

uuauaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1740

aaaaaaaaau aucccccccc cccccccccc cccccccccc cccucuagac aauggaauu 1800

<210> 11

<211> 3429

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 CDS повної довжини дикого типу

<400> 11

augggggaca aggaiaugcc uacugcuggg augccgaguc uucuccagag uuccucugag 60

aguuccucaga guuguccuga gggggaggac ucccagucuc cucuccagau ucccagagu	120
ucuccugaga gcgacgacac ccuguauccu cuccagaguc cucagagucg uucugagggg	180
gaggacuccu cggauccucu ccagagaccu ccugagggga aggacucca gucuccucuc	240
cagauucccc agaguuccuc ugagggcgac gacaccagu cuccucucca gaauucucag	300
aguucuccug aggggaagga cuccugucu ccucuagaga uuucucagag ccuccugag	360
ggugaggaug uccagucucc ucugcagaau ccugcgagu ccuucucuc cucugcuua	420
uugaguauuu uccagaguuc ccugagagu acucaaaguc cuuuugaggg uuuucccag	480
ucuguuccuc agauuccugu gagcgccgcc uccuccucca cuuuagugag uauuuuccag	540
aguuccccug agaguacuca aaguccuuuu gaggguuuuc cccagucucc acuccagauu	600
ccugugagcc gcuccuucuc cuccacuuua uugaguauuu uccagaguuc ccugagaga	660
acucagagua cuuuugaggg uuugcccag ucuccucucc agauuccugu gagccccucc	720
uccuccucca cuuuacugag ucuuuuccag aguucucug agagaacuca gaguacuuuu	780
gaggguuuug cccagucuc ucuccagauu ccugugagcc ccuccuucuc cuccacuuua	840
gugagucuuu uccagaguuc ccugagaga acucagagua cuuuugaggg uuuucccag	900
ucuccucucc agauuccugu gagguccucc uccuccucca cuuuauugag ucuuuuccag	960
aguuccccug agagaacuca caguacuuuu gaggguuuuc cccagucucu ucuccagauu	1020
ccuaugaccu ccuccuucuc cucuacuuua uugaguauuu uccagaguuc uccugagagu	1080

gcucaaagua cuuuugaggg uuuuucccag ucuccucucc agauuccugg gagccccucc	1140
uucuccucca cuuuacugag uuuuuuccag aguuccccug agagaacuca caguacuuuu	1200
gaggguuuuc cccagucucc ucuccagauu ccuaugaccu ccuccuucuc cucuacuuua	1260
uugaguauuu uacagaguuc uccugagagu gcucaaagug cuuuugaggg uuuuucccag	1320
ucuccucucc agauuccugu gagcuccucu uucuccuaca cuuuauugag uuuuuuccag	1380
aguuccccug agagaacuca caguacuuuu gaggguuuuc cccagucucc ucuccagauu	1440
ccugugagcu ccuccuccuc cuccuccacu uuauugaguc uuuuccagag uuccccugag	1500
uguacuaaaa guacuuuuga ggguuuuucc cagucuccuc uccagauucc ucagaguccu	1560
ccugaagggg agaauacca uucuccucuc cagauuguuc caagucuucc ugagugggag	1620
gacucccugu cuccucacua cuuuccucag agccuccuc agggggagga cucccuauu	1680
ccucacuacu uuccucagag cccuccucag ggggaggacu ccugucucc ucacuacuuu	1740
ccucagagcc cucaggggga ggacucccug ucuccucacu acuuuccuca gagcccuccu	1800
cagggggagg acuccauguc uccucucuac uuuccucaga guccucuua gggggaggaa	1860
uuccagucuu cucuccagag ccugugagc aucuguccu ccuccacucc auccagucuu	1920
ccccagauu ucccugagag uucucagagu ccuccugagg ggccugucca guccucuc	1980
cauaguccuc agagccucc ugaggggaug cacucccau cuccucucca gaguccugag	2040
agugcuccug agggggagga uucccugucu ccucuccaaa uuccucagag uccucuugag	2100

ggagaggacu cccugucuuc ucuccauuuu ccucagaguc cuccugagug ggaggacucc	2160
cucucuccuc uccacuuucc ucaguuuccu ccucaggggg aggacuucca gucuucucuc	2220
cagaguccug ugaguaucug cuccuccucc acuuuuuga gucuuccca gaguuuccu	2280
gagaguccuc agaguccucc ugaggggccu gcucagucuc cucuccagag accugucagc	2340
uccuuuuuu ccuacacuuu agcgagucuu cuccaaaguu cccaugagag uccucagagu	2400
ccuccugagg ggccugcca gucuucucuc cagaguccug ugaguccuu cccuccucc	2460
acuucaucga gucuuccca gaguuccu guagucuccu uccccuccuc cacuucug	2520
agucuuucca agaguuccc ugagaguccu cuccagaguc cugugaucuc cuuccucc	2580
uccacuucan ugagccauu cagugaagag uccagcagcc caguagauga auauacaagu	2640
uccucagaca ccuugcuaga gagugauucc uugacagaca gcgaguccu gauagagagc	2700
gagcccuugu ucacuuauac acuggaugaa aagguggacg aguuggcgcg guuucuuc	2760
cuccaaauuc aagugaagca gccuauaca aaggcagaga ugcugacgaa ugucaucagc	2820
agguacacgg gcuacuuucc ugugaucuuc aggaaagccc gugaguucan agagauacu	2880
uuuggcauuu cccugagaga aguggaccu gaugacuccu augucuugu aaacacaua	2940
gaccucaccu cugaggggug ucugagugau gagcaggga ugucccagaa ccgccuccug	3000
auucuauuc ugaguaucan cuucaaaaag ggcaccuag ccucugagga ggucaucugg	3060
gaugugcuga guggaauagg ggugcgugcu gggaggagc acuuugccu uggggagccc	3120

agggagcucc ucacuaaagu uugggugcag gaacauuacc uagaguaccg ggaggugccc 3180

aacuciuucuc cuccucguua cgaauuccug ugggguccaa gagcucauuc agaagucuu 3240

aagaggaaaг uaguagaguu uuuggccaug cuaaagaaua ccgucuccau uaccuuucca 3300

uccucuuaca aggaugcuuu gaaagaugug gaagagagag cccaggccau aauugacacc 3360

acagaugauu cgacugccac agaaagugca agcuccagug ucaugucccc cagcuucucu 3420

ucugaguga 3429

<210> 12

<211> 3429

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 CDS повної довжини GC-оптимізована

<400> 12

augggcgaca aggacaugcc caccgccggg augccgagcc ugcuccaguc cagcuccgag 60

agcccccagu ccugccccga gggcgaggac agccaguccc cccugcagau cccgcagagc 120

ucccccгaga гcгacгacac ccuguacccc cuccaguccc cgcagagccg guccgagggg 180

gaggacagcu ccgaccgcu гcagcgcccc cccgagggca aggacagcca guccccгcuг 240

cagaucggc agagcucccc cgagggggac гacacгcaga gccccucca gaacagccag 300

uccagccccg agggcaagga cuccugagc ccгucggaga ucucccagag ccccccgag 360

ggcgaggacg ugcagucucc gcuccagaac ccggccagcu ccuucucag cuccgcgcug	420
cugagcaucu uccaguccag ccccgagucc acccagagcc ccuucgaggg guucccccag	480
uccguccucc agaucccggu gagcgccgcc uccagcagca ccuggguguc caucuuccag	540
agcucucccg agagcaccca gucccccuc gagggcuucc cccagagccc gcugcagauc	600
cccuguccc ggagcuucuc cagcacgcuc cuguccaucu uccagagcuc ccccgagcgc	660
accagagca ccuucgaggg guucgcccag ucccgcugc agaucccggu gagccccucc	720
agcagcucca ccuccugag ccuguuccag uccuucagcg agcggacgca guccaccuuc	780
gagggcuucg cccagagcuc ccuccagauc cccgugagcc cguccuucag cuccaccug	840
gucagccugu uccaguccag ccccgagcgc acccagucca cguucgaggg guucccccag	900
agccccucc agaucccggu guccagcucc agcagcucca ccugcugag ccucuuccag	960
uccagccccg agcggacca cuccaccuuc gagggcuucc cccagagccu gcugcagauc	1020
cccaugacgu ccagcuucuc cagcaccuc cuguccaucu uccagagcuc cccggagagc	1080
gcgcagucca ccuucgaggg cuucccccag agccccugc agaucccggu guccccgagc	1140
uucuccagca ccuccugag ccuguuccag uccagccccg agcgcacgca cuccaccuuc	1200
gagggcuucc cccagagccc ccuccagauc ccgaugaccu ccagcuucuc cagcaccug	1260
cuguccaucc uccagagcuc ccccgagagc gccaguccg ccuucgaggg guucccccag	1320
agccccugc agaucccggu guccagcucc uucagcuaca cgcgcucuc ccuguuccag	1380

agcagccccg agcggaccca cuccaccuuc gagggcuucc cccagagccc gcugcagauc	1440
cccugugucca gcuccagcuc cagcuccacc cuccugagcc uguuccaguc cagccccgag	1500
ugcagcgagu ccaccuucga gggcuucucc cagagcccg cgcagauccc ccaguccccc	1560
cccagggggg agaacaccca cagcccguc cagaucguc ccuccugcc cgagugggag	1620
gacagccugu ccccgacua cuucccgag agcccccg agggcgagga cagccucuc	1680
ccccacuacu ucccgagag cccgccccag ggggaggacu ccugagccc ccacuacuuc	1740
ccgaguccc cccagggcga ggacagccug ucccgacu acuucccga gagcccgcc	1800
cagggggagg acuccaugag ccccccucac uucccccagu ccccgugca gggcgaggag	1860
uuccagagcu ccugcagag ccccgugucc aucugagcu ccagacccc cuccagccuc	1920
ccgagagcu ucccgaguc cagccagucc ccccgagg gcccggucca gagccccug	1980
cacuccccgc agagcccccc ggaggggaug cacuccaga gccccugca guccccgag	2040
agcgcccccg agggcgagga cuccucagc cgcugcaga uccccaguc ccccguggag	2100
ggggaggaca gccucuccag ccugcacuuc cccagucc cgcgagug ggaggacagc	2160
cugagcccc uccacuucc ccaguucccg cccagggcg aggacuucca guccagccug	2220
cagucccccg ugagcaucug cuccagcucc acgagccugu cccucccca gagcuuccg	2280
gagucccccc agagcccgcc cgaggggccc gcgagucc cccugagcg ccccgugagc	2340
uccuucuua gcuacaccu ggccuccuc cugcagagcu cccagagag ccccgagagc	2400

ccgcccagg gccccgcca guccccgcug cagagccccg uguccagcuu cccuccagc	2460
accuccagcu ccucagcca guccagcccc guguccagcu ucccguccag caccuccagc	2520
ucccugagca agagcucucc cgagagcccc cugcaguccc ccgugaucag cuuccuccagc	2580
uccacgagcc ucucuccguu cagcgaggag uccagcuccc ccgucgacga guacaccagc	2640
uccagcgaca ccugcugga guccgacagc cucaccgacu ccgagagccu gaucgagagc	2700
gagccccugu ucaccuacac gcucgacgag aagguggacg agcuggcccc guuccugcuc	2760
cugaaguacc aggugaagca gcccaucacc aaggccgaga ugcugaccaa cgucaucucc	2820
cguacaccg gcuacuucc ggugaucuuc cggaaggcgc gcgaguucan cgagauccuc	2880
uucgggauca gccugcgga gguggacccc gacgacuccu acgucuucgu gaacacgcug	2940
gaccucacca gcgagggcug ccuguccgac gagcagggga ugagccagaa ccgccugcuc	3000
auccugaucc uguccaucan cuucaucaag ggcaccuacg ccagcgagga gguaucugg	3060
gacgugcucu ccgggaucgg cgugcgggcc gcccgcgagc acuucgccuu cggggagccc	3120
cgggagcugc ugaccaaggu cugggugcag gacacuaacc ucgaguaccg cgaggugccc	3180
aacagcuccc cccccgua cgaguuccug uggggcccc gcgccacag cgagguauc	3240
aagcgaagg ugguggaguu ccuggcgaug cucaagaaca cggucuccau caccuuccg	3300
uccagcuaca aggacgccc gaaggacgug gaggagcggg cccaggccau caucgacacc	3360
accgacgacu ccacggccac cgagagcgcg uccagcuccg ugaugagccc cagcuucucc	3420

agcgaguga 3429

<210> 13

<211> 1326

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30

<400> 13

gggagaaaagc uuaaccaugcc cccggugccc ggcguccccc uccggaacgu ggacaacgac 60

agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcaccgac cgacgaggag 120

gaggaggagg ccagcuccgc gagcuccacg cucuaccugg uguucagccc cuccagcuuc 180

uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc cuccgggguc 240

aucccgaacc ugaccgagag cauccccucc agccccccgc agggcccgc ccagggggccc 300

ucccagagcc ccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu cuccgaggag 360

agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga cuccgagagc 420

uccuucaccu acaccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag 480

uacgaggccg aggagcccg caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag 540

gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug 600

gcgcugaucg agguccgggc ccaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccuacc 660

gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucan cauccucagc	720
gucaucuuca ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc	780
gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc	840
aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgcgagg ugccgcacag ccccccccg	900
uacuacgagu uccugugggg cccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaagguccuc	960
gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu uccccuccug guacaaggac	1020
gcccucaagg acgucgagga gcgcgugcag gccacgaucg acaccgcgga cgacgccacc	1080
gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca	1140
cuaguuauaa gacugacuag cccgaugggc cuccaacgg gccuccucc ccuccuugca	1200
ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1260
aaaaaaaaaa aaaaauauuc cccccccccc cccccccccc cccccccccc cuagacaauu	1320
ggaauu	1326

<210> 14

<211> 1339

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-histoneSL

<400> 14

gggagaaagc uuaccaugcc cccggugccc ggcgucccu uccggaacgu ggacaacgac	60
agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcaccgac cgacgaggag	120
gaggaggagg ccagcuccgc gagcuccacg cucuaccugg uguucagccc cuccagcuuc	180
uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc cuccgggguc	240
aucccgaacc ugaccgagag cauccccucc agccccccgc agggcccgcc ccagggggccc	300
ucccagagcc ccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu cuccgaggag	360
agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga cuccgagagc	420
uccuucaccu acaccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag	480
uacgaggccg aggagcccgu caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag	540
gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug	600
gcgugaucg aggucggggc cgaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccucacc	660
gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucau cauccucagc	720
gucaucuua ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc	780
gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc	840
aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgcgagg ugccgcacag ccccccccg	900
uacuacgagu uccugugggg cccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaagguccuc	960

gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu uccccuccug guacaaggac 1020

gcccucaagg acgucgagga gcgcgugcag gccacgaucg acaccgcgga cgacgccacc 1080

gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca 1140

cuaguuaa gacugacuag cccgaugggc cuccaacgg gccuccucc ccuccuugca 1200

ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260

aaaaaaaaa aaaaaucau cccccccccc cccccccccc cccccccccc caaaggcucu 1320

uuucagagcc accagaauu 1339

<210> 15

<211> 1122

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C2 CDS дикого типу

<400> 15

augccucccg uuccaggcgu uccauiiccgc aacguugaca acgacucccc gaccucaguu 60

gaguuaagaag acuggguaga ugcacagcau cccacagaug aggaagagga ggaagccucc 120

uccgccucuu ccacuuugua cuuaguauuu uccccucuu cuuuccacc auccucuuu 180

cugauucuuug gugguccuga ggaggaggag gugcccucug gugugauacc aaauuuacc 240

gagagcauuc ccaguagucc uccacagggg cuccacagg guccuucca gaguccucug 300

agcuccugcu gcuccucuuu uucauggagc ucauucagug aggaguccag cagccagaaa 360

ggggaggaua caggcaccug ucagggccug ccagacagug aguuccucuuu cacauauaca 420

cuagaugaaa agggggccga guuaguggag uuccugcucc ucaaauacga agcagaggag 480

ccuguaacag aggcagagau gcugaugauu gucaucaagu acaaagauua cuuuccugug 540

auacucaaga gagcccguga guucauggag cuucuuuuug gccuugcccu gauagaagug 600

ggcccugacc acuuucugugu guuugcaaac acaguaggcc ucaccgauga gguuagugau 660

gaugagggca ugcccagaaa cagccuccug auuuuuauuc ugagugugau cuucauaaag 720

ggcaacugug ccucugagga ggucaucugg gaagugcuga augcaguagg gguauaugcu 780

gggagggagc acuuugucua uggggagccu agggagcucc ucacuaaagu uggggugcag 840

ggacauuacc uggaguaucg ggaggugccc cacaguucuc cuccaauuaa ugaauuccug 900

ugggguccaa gagcccauuc agaaagcauc aagaagaaag uacuagaguu uuuaagccaag 960

cugaacaaca cuguuccuag uuuccuuuca uccugguaca aggaugcuuu gaaagaugug 1020

gaagagagag uccaggccac aaugauuacc gcagaugaug ccacugucau ggccagugaa 1080

agccucagug ucauguccag caacgucucc uuucugagug ga 1122

<210> 16

<211> 1860

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30

<400> 16

gggagaaaagc uuaccaugac ccccggcacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc	60
acggugcuga ccgucgugac cggguccggc cagccagcu ccacccccgg gggcgagaag	120
gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug ccuuccagca ccgagaagaa cgcggucucc	180
augaccagcu ccgucgugag cuccacagc cccggguccg gcagcuccac gaccagggc	240
caggacguga ccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacguggggc	300
caggacguca ccagcgugcc cgugaccgc cccgccugg ggagcaccac gccgccgcc	360
cacgacguca ccucgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagcaccgc ccccccgcc	420
cacgggguga ccucgcccc cgacacgcg cccgcccccg gcagcaccgc gcccccgcc	480
cacggcguga ccucgcccc ggacaccgc cccgcccccg ggagcacggc cccgccggc	540
cacggcguga ccucgcccc cgacaccgg cccgcccccg ggagcaccgc cccgccgcc	600
cacggcguga cguccgcgcc cgacaccgc cccgcccccg gcagcaccgc ccccccgcc	660
cacgggguga ccucgcccc ggacacgcg cccgcgcccg gcagcaccgc cccgccggc	720
cacgggguga ccucgcgcc cgacaaccgc cccgccugg ggagcaccgc cccgccgug	780
cacaacguga ccucgcccag cggcuccgc agcggguccg ccagacccu cguccacaac	840
ggcacguccg cccgggccac caccaccccc gccagcaagu ccacgccuu cagcaucccg	900

ucccaccaca gcgacacccc caccaccug gcguccaca gcacgaagac cgacgccucc	960
agcaccacc acuccagcgu gccccgcug accagcucca accacagcac guccccgcag	1020
cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuuccaca ucuccaaccu gcaguucaac	1080
agcucccug aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcggga caucuccgag	1140
auguuccugc agaucuacaa gcagggcggc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc	1200
ccccgcuccg ucguggugca gcugaccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac	1260
gacguggaga cccaguuaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgua caaccugacc	1320
aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguaa gcgcgcaguc cggcgccggc	1380
gugcccggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc	1440
guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac	1500
aucuuccccg cccgggacac guaccaccg augagcgagu acccgaccua ccacaccac	1560
ggcgcuaag uccccccag cuccaccgac cggagcccu acgagaaggu guccgccggg	1620
aacggcgga gcuccugag cuacaccaac cggcgguagg ccgccgcuc cgccaaccug	1680
ugaccacuag uuauaagacu gacuagccc augggccucc caacggggcc uccucccuc	1740
cuugcaccga gauuaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaaaaaaa	1800
aaaaaaaaa aaaaaaaaa auauuccccc ccccccccc ccccccccc ccccucuag	1860

<210> 17

<211> 1885

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30-histonesL

<400> 17

gggagaaagc uиaccaugac ccccggcacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc	60
acggugcuga ccugcugac cggguccggc cagccagcu ccacccccgg gggcgagaag	120
gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug ccuuccagca ccgagaagaa cgcggucucc	180
augaccagcu ccugcugag cuccacagc cccggguccg gcagcuccac gaccagggc	240
caggacguga ccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacguggggc	300
caggacguca ccagcgugcc cgugaccgc cccgcccugg ggagcaccac gccgcccgcc	360
cacgacguca ccucgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagcaccgc ccccccgcc	420
cacgggguga ccucgcccc cgacacgcgg cggcccccg gcagcaccgc gcccccgcc	480
cacggcguga ccucgcccc ggacaccgc cccgcccccg ggagcacggc cccgccggcg	540
cacggcguga ccucgcccc cgacaccgg cccgcccccg ggagcaccgc cccgccgcc	600
cacggcguga cguccgcgcc cgacaccgc cggcccccg gcagcaccgc ccccccgcc	660
cacgggguga ccucgcccc ggacacgcgg cccgcgcccg gcagcaccgc cccgccggcc	720
cacgggguga ccucgcgcc cgacaaccgc cccgcccugg ggagcaccgc cccgcccug	780

cacaacguga ccuccgccag cggcuccgcg agcggguccg ccagcacccu cguccacaac	840
ggcacguccg cccggggccac caccaccccc gccagcaagu ccacgccccu cagcaucccg	900
ucccaccaca gcgacacccc caccaccucg gcguccaca gcacgaagac cgacgccucc	960
agcacccacc acuccagcgu gccccgcug accagcucca accacagcac guccccgcag	1020
cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuuccaca ucuccaaccu gcaguucaac	1080
agcucccucg aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcggga caucuccgag	1140
auguuccugc agaucuacaa gcaggggcgc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc	1200
cccgguccg ucguggugca gcugaccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac	1260
gacguggaga ccaguucaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgcu caaccugacc	1320
aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguaa gcgcgcaguc cggcgcggc	1380
gugcccgggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc	1440
guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac	1500
aucuucccg cccgggacac guaccaccg augagcgagu acccgaccua ccacaccac	1560
ggccgcuacg uccccccag cuccaccgac cggagcccu acgagaaggu guccgccggg	1620
aacggcgga gcuccugag cuacaccaac ccggcggu ggccgccuc cgccaaccug	1680
ugaccacuag uuuaaagacu gacuagcccg augggccucc caacggggcc uccucccuc	1740
cuugcaccga gauuaaauaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1800

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa augcaucccc cccccccccc cccccccccc cccccccaaa 1860

ggcucuuuuc agagccacca gaauu 1885

<210> 18

<211> 1668

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Мис1-5 VNTR CDS дикого типу

<400> 18

augacaccgg gcacccaguc uccuuuucuc cugcugcugc uccucacagu gcuuacaguu 60

guuacagguu cuggucaugc aagcucuacc ccagguggag aaaaggagac uucggcuacc 120

cagagaaguu cagugcccag cucuacugag aagaugcug ugaguaugac cagcagcgua 180

cucuccagcc acagccccgg uucagggcucc uccaccacuc agggacagga ugucacucug 240

gccccgggca cggaaccagc uucagguuca gcugccaccu ggggacagga ugucaccucg 300

gucccaguca ccaggccagc ccugggcucc accaccccg cagcccacga ugucaccuca 360

gccccgggaca acaagccagc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 420

gccccgggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 480

gccccgggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 540

gccccgggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg 600

gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg	660
gccccggaca ccaggccggc cccgggcucc accgcccccc cagcccacgg ugucaccucg	720
gccccggaca acaggcccg c uugggcucc accgccccuc caguccacaa ugucaccucg	780
gccucaggcu cugcaucagg cucagcuucu acucuggugc acaacggcac cucugccagg	840
gcuaccacaa cccagccag caagagcacu ccuuucuaa uucccagcca ccacucugau	900
acuccuacca cccuugccag ccuagcacc aagacugaug ccaguagcac ucaccuagc	960
ucgguaccuc cucucaccuc cuccaauac agcacuucuc cccaguuguc uacugggguc	1020
ucuuuuuuu uccugucuuu ucacauuua aaccuccagu uuaauuccuc ucuggaagau	1080
cccagcaccg acua cuacca agagcugcag agagacauuu cugaauguu uuugcagauu	1140
uauaaacaag gggguuuucu gggccucucc aauauuaagu ucaggccagg aucuguggug	1200
guacaauuga cucuggccuu ccgagaaggu accaucaaug uccacgacgu ggagacacag	1260
uucaaucagu auaaaacgga agcagccucu cgauauaacc ugacgaucuc agacgucagc	1320
gugagugaug ugccauuucc uuucucugcc cagucugggg cuggggugcc aggcuggggc	1380
aucgcgcugc uggugcuggu cuguguucug guugcgcugg ccuugucua ucucauugcc	1440
uuggcugucu gucagugccg ccgaaagaac uacgggcagc uggacauuu uccagcccgg	1500
gauaccuacc auccuagag cgaguacccc accuaccaca cccaugggcg cuaugugccc	1560
ccuagcagua ccgaucguag ccccuagag aagguuucug cagguaacgg uggcagcagc	1620

сисисииаса сааасссagc aguggcagcc gcuucugcca асиuгуag 1668

<210> 19

<211> 1480

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 5T4 (GC)-muag-A64-C30-HistoneSL

<400> 19

gggagaaaagc ииассаugcc cggcgggugc agccggggcc cggccgccgg ggacggccgc 60

cugcggcucg cgcgccuggc ccuggugcuc cugggguggg ucuccagcuc cagccccacc 120

uccagcgccu ccagcuucuc cagcuccgcc cccuuccugg ccagcgcggu guccgccag 180

ccccgcucc ccgaccagug ccccgcccug ugcgagugca gcgaggccgc gcggaccgug 240

aagugcgua accgcaaccu gacggaggug cccaccgacc ucccggccua cgugcggaac 300

cuguuccuga ccggcaacca gcucgccguc cugcccgccg gcgccuucgc gcgccggccg 360

ccccuggccg agucgccgc ccugaaccug uccgggagcc gccucgacga ggugcgggcc 420

ggcgcguucg agcaccugcc guccucgcgc cagcucgacc ugagccacaа cccccuggcc 480

gaccucuccc ccuucgccuu cagcgggagc aacgccuccg ugagcgcccc cuccccgcug 540

gucgagcuga uccucaacca caucgugccc cccgaggacg agcggcagaa ccgcagcuuc 600

gagggcaugg ugguccgggc ccugcuggcc gggcggggcc uccagggccu gcgccggcug 660

gagcucgccu ccaaccacuu ccuguaccug ccccgcgacg ugcucgcgca gcugccgagc	720
cugcggcacc ucgaccuguc caacaacagc cugguguccc ucaccuacgu cagcuuccgc	780
aaccugacgc accuggaguc ccuccaccug gaggacaacg ccugaaggu gcugcacaac	840
ggcaccucg ccgagcugca ggggcugccc cacauccggg uguuccucga caacaacccc	900
ugggucugcg acugccacau ggccgacaug gugaccuggc ugaaggagac cgaggugguc	960
cagggcaagg accgccugac gugcgcguac cccgagaaga ugcggaaccg ggugcuccug	1020
gagcugaaca gcgccgaccu cgacugcgac ccgauccugc ccccccuccu gcagaccagc	1080
uacguguucc ucgggaucgu ccuggccug auctggcgcca ucuuccuccu ggugcuguac	1140
cucaaccgca agggcauca gaaguggaug cacaacaucg gggacgccug ccgcgaccac	1200
auggaggggu accacuaccg guacgagauc aacgcggacc cccgccugac caaccugucc	1260
agcaacuccg acgucugacc acuaguuaa agacugacua gcccgauggg ccucccaacg	1320
ggccccucc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1380
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaugca uccccccccc cccccccccc	1440
ccccccccc ccaaaggcuc uuuucagagc caccagaauu	1480

<210> 20

<211> 646

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Сурвівін (GC)-muag-A64-C30-HistoneSL

<400> 20

gggagaaaagc uuaccauggg cgtccccacc cugccgccgg ccuggcagcc guuccucaag	60
gaccaccgca ucucgaccuu caagaacugg ccguuccugg agggcugcgc gugcaccgcc	120
gagcggauug ccgaggccgg cuucauccac ugccccaccg agaacgagcc ggaccuggcc	180
cagugcuucu ucugcuuca ggagcuggag ggcuuggagc cggacgacga cccgaucgag	240
gagcacaaga agcacagcag cggcugcgcc uuccugagcg ugaagaagca guucgaggag	300
cugacgcucg gggaguuccu gaagcuggac cgggagcggg ccaagaacaa gaucgcgaag	360
gagaccaaca acaagaagaa ggaguucgag gagaccgcca agaaggugcg gcgggccauc	420
gagcagcugg ccgccaugga cugaccacua guuauaagac ugacuagccc gaugggccuc	480
ccaacggggc cuccuccccu ccuugcaccg agauuaauaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	540
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaugcaucc ccccccccc	600
cccccccccc cccccccaa aggcucuuuu cagagccacc agaauu	646

<210> 21

<211> 760

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30-histone SL

<400> 21

gggagaaagc uuaccaugca ggccgagggc cgcggcaccg gcggcucgac cggcgacgcc	60
gacggggccc gcgggccggg caucccggac ggcccgggcg ggaacgcggg cggcccgggc	120
gaggccggcg ccaccggcgg gcggggcccg cggggcgccg gcgccgcccg ggcgagcggc	180
cccgccgggg gcgcccccg ggcccgcac ggccggcggc ccagcggccu gaacgggugc	240
ugccggugcg gcgcccccg cccggagagc cggcuccugg aguucuaaccu ggccaugccg	300
uucgcgaccc cgauggaggc cgagcuggcc cggcggagcc uggcccagga cggcccggcg	360
cugcccugc cgggcgugcu ccugaaggag uucacgguga gcggcaacau ccugaccauc	420
cggcugaccg ccgcggacca ccggcagcug cagcugucga ucagcagcug ccuccagcag	480
cugagccugc ugauguggau caccagugc uuccugccgg uguuccuggc ccagccgccc	540
agcggccagc gccggugacc acuaguuaa agacugacua gccggauggg ccucccaacg	600
ggccuccuc cccuccuugc accgagauua auaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	660
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaugca ucccccccc ccccccccc	720
cccccccc ccaaaggcuc uuucagagc caccagaauu	760

<210> 22

<211> 1813

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-histonesL

<400> 22

gggagaaagc uuaccaugca gucccccgcug cagggcgagg aguuccagag cucccugcag	60
agccccgugu ccaucugcag cuccagcacc ccuuccagcc ucccgcagag cuuucccgag	120
uccagccagu cccccccga gggcccguc cagagcccc ugcacuccc gcagagcccc	180
ccggagggga ugcacucca gagccccug caguccccg agagcgcccc cgagggcgag	240
gacuccuca gccgcugca gaucuccag ucccgcugg agggggagga cagccucucc	300
agccugcacu uccccaguc ccgcccagag ugggaggaca gccugagccc ccuccacuuc	360
ccccaguucc cgccccagg cgaggacuuc caguccagcc ugcaguccc cgugagcauc	420
ugcuccagcu ccacgagccu guccucccc cagagcuucc cggaguccc ccagagcccg	480
cccagggggc cggcgaguc ccccugcag cggccguga gcuccuucu cagcuacacc	540
cuggccuccc uccugcagag cuccacgag agccgcaga gcccgcccga gggccccgcc	600
caguccccgc ugcagagccc cgucuccagc uuccccucca gcaccuccag cuccucagc	660
caguccagcc ccguguccag cuuccgucc agcaccucca gcuccugag caagagcucc	720
cccagagacc ccugcaguc ccccgugauc agcuucca gcuccacgag ccucucccg	780
uucagcgagg aguuccagc ccccgucgac gaguacacca gcuccagcga caccugcug	840

gaguccgaca gccucaccga cuccgagagc cugaucgaga gcgagccccc guucaccuac	900
acgcucgacg agaaggugga cgagcuggcc cgguuccugc uccugaagua ccaggugaag	960
cagcccauca ccaaggccga gaugcugacc aacgucaucu cccgcuacac cggcuacuuc	1020
ccggugaucu uccggaaggc gcgcgaguuc aucgagauc ucuucgggau cagccugcgg	1080
gagguggacc ccgacgacuc cuacgucuuc gugaacacgc uggaccucac cagcgagggc	1140
ugccuguccg acgagcaggg gaugagccag aaccgccugc ucauccugau ccuguccauc	1200
aucuucacua agggcaccua cgccagcgag gaggucaucu gggacgugcu cuccgggauc	1260
ggcgugcggg ccggccgcga gcacuucgcc uucggggagc cccgggagcu gcugaccaag	1320
gucugggugc aggagcacua ccucgaguac cgcgaggugc ccaacagcuc cccgccccgg	1380
uacgaguucc ugugggggccc ccgcgcccac agcgagguca ucaagcggaa ggugguggag	1440
uuccuggcga ugcucaagaa cacggucgcc aucaccuucc cguccagcua caaggacgcc	1500
cugaaggacg uggaggagcg ggcccaggcc aucaucgaca ccaccgacga cuccacggcc	1560
accgagagcg cguccagcuc cgugaugagc cccagcuucu ccagcgagug accacuaguu	1620
auaagacuga cuagcccgau gggccuccca acgggcccuc cuccccuccu ugcaccgaga	1680
uuauaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1740
aaaaaaaaau gcaucccccc cccccccccc cccccccccc cccccaaagg cucuuuucag	1800
agccaccaga auu	1813

<210> 23

<211> 1339

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-histoneSL

<400> 23

gggagaaagc uиассаugcc cccggugccc ggcgucccu uccggaacgu ggacaacgac	60
agccccaccu ccguggagcu ggaggacugg gucgacgccc agcaccgac cgacgaggag	120
gaggaggagg ccagcuccgc gagguccacg cucuaccugg uguucagccc succagcuuc	180
uccaccagcu ccagccugau ccucgggggc cccgaggagg aggaggugcc succgggguc	240
aucccgaacc ugaccgagag cauccccucc agccccccgc agggcccgcc ccagggggccc	300
ucccagagcc ccuguccag cugcugcagc uccuucagcu gguccagcuu succgaggag	360
agcuccagcc agaagggcga ggacaccggc acgugccagg ggcucccgga succgagagc	420
uccuucaccu acaccugga cgagaaggug gccgagcugg uggaguuccu ccugcugaag	480
uacgaggccg aggagcccgu caccgaggcc gagaugcuca ugaucgugau caaguacaag	540
gacuacuucc ccgugauccu gaagcgcgcc cgggaguuca uggagcugcu cuucggccug	600
gcgcugaucg aggucggggc cgaccacuuc ugcguguucg ccaacacggu gggccucacc	660
gacgagggga gcgacgacga gggcaugccg gagaacuccc ugcugaucau cauccucagc	720

gucaucuua ucaagggcaa cugcgccucc gaggagguga ucugggaggu gcugaacgcc	780
gucggggugu acgcgggccg cgagcacuuc guguacgggg agccccggga gcugcucacc	840
aaggucuggg ugcagggcca cuaccuggag uaccgagagg ugccgcacag ccccccccg	900
uacuacgagu uccugugggg cccccgggcc cacagcgagu ccaucaagaa gaagguccuc	960
gaguuccugg ccaagcugaa caacaccgug cccagcagcu ucccuccug guacaaggac	1020
gcccucaagg acgucgagga gcgugugcag gccacgaucg acaccgagg cgacgccacc	1080
gugauggcca gcgagucccu gagcgucaug uccagcaacg uguccuucag cgagugacca	1140
cuaguuauaa gacugacuag cccgaugggc cuccaacgg gccuccucc ccuccuugca	1200
ccgagauuaa uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	1260
aaaaaaaaa aaaaugcau ccccccccc ccccccccc ccccccccc caaaggcucu	1320
uuucagagcc accagaauu	1339

<210> 24

<211> 1885

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MUC1 5 VNTR (GC)-muag-A64-C30-histonesL

<400> 24

gggagaaaagc uuaccaugac ccccgccacc cagagcccgu ucuuccugcu ccugcugcuc	60
--	----

acggugcuga ccgucgugac cggguccggc cacgccagcu ccacccccgg gggcgagaag	120
gagacgagcg ccacccagcg guccagcgug ccuuccagca ccgagaagaa cgcggucc	180
augaccagcu ccgugcugag cuccacagc cccggguccg gcaguccac gacccagggc	240
caggacguga ccucgcccc ggccaccgag cccgccagcg gguccgccgc gacguggggc	300
caggacguca ccagcgugcc cgugaccgc cccgccugg ggagcaccac gccgccgcc	360
cacgacguca ccucgcccc cgacaacaag cccgcgccgg gcagaccgc ccccccgcc	420
cacgggguga ccucgcccc cgacacgcg cggcccccg gcagaccgc gcccccgcc	480
cacggcguga ccucgcccc ggacaccgc cccgcccccg ggagcaccgc cccgccggc	540
cacggcguga ccucgcccc cgacaccg cccgcccccg ggagcaccgc cccgccgcc	600
cacggcguga cguccgcgcc cgacaccgc cggcccccg gcagaccgc ccccccgcc	660
cacgggguga ccucgcccc ggacacgcg cccgcgcccg gcagaccgc cccgccggc	720
cacgggguga ccucgcgcc cgacaaccgc cccgccugg ggagcaccgc cccgccgug	780
cacaacguga ccucgccag cggcuccgc agcggguccg ccagaccu cguccaacc	840
ggcacguccg cccgggccac caccacccc gccagcaagu ccacgcccua cagcauccg	900
ucccaccaca gcgacacccc caccaccug gcguccaca gcaggaagac cgacgccucc	960
agcaccacc acuccagcgu gccccgcug accagucca accacagcac guccccgag	1020
cucagcaccg ggguguccuu cuucuuccug agcuucca ucuccaaccu gcaguucaac	1080

agcuccucg aggaccccag caccgacuac uaccaggagc ugcagcgga caucuccgag 1140

auguuccugc agaucuacaa gcagggcggc uuccucgggc ugagcaacau caaguuccgc 1200

cccggcuccg ucguggugca gcugaccuc gccuuccggg aggggacgau caacguccac 1260

gacguggaga cccaguuaa ccaguacaag accgaggccg ccagccgcu caaccugacc 1320

aucuccgacg ugagcgucuc cgacgugccc uucccguaa gcgcgcaguc cggcgccggc 1380

gugcccgggu ggggcaucgc ccugcucguc cuggugugcg ugcuggucgc ccucgccauc 1440

guguaccuga ucgcgcuggc cgugugccag ugccggcgca agaacuacgg gcagcucgac 1500

aucuuccccg cccgggacac guaccaccg augagcgagu acccgaccua ccacaccac 1560

ggccgcuacg uccccccag cuccaccgac cggagcccu acgagaaggu guccgcccgg 1620

aacggcgga gcuccugag cuacaccaac ccggcggu ggcccgccuc cgccaaccug 1680

ugaccacuag uuauaagacu gacuagcccg augggccucc caacggggcc uccuccccuc 1740

cuugcaccga gauuaauaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1800

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa augcauccc ccccccccc ccccccccc ccccccaaa 1860

ggcucuuuuc agagccacca gaauu 1885

<210> 25

<211> 1596

<212> PHK

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 (aa 613-1142) CDS GC-оптимізована

<400> 25

augcaguccc cgcugcaggg cgaaggaguu cagagcuccc ugcagagccc cguigucauc	60
ugcagcucca gcacccccuc cagccucccg cagagcuucc ccgaguccag ccaguccccc	120
cccaggggcc cgguccagag ccccccugac ucccgcaga gccccccgga ggggaugcac	180
ucccagagcc ccugcaguc ccccgagagc gccccgagg gcgaggacuc ccucagcccg	240
cugcagaucc ccaguccccc gcuggagggg gaggacagcc ucuccagccu gcacuucccc	300
caguccccgc ccgaguggga ggacagccug agccccuuc acuuccccca guucccgccc	360
cagggcgagg acuuccaguc cagccugcag ucccgcuga gcaucugcuc cagcuccacg	420
agccuguccc uccccagag cuucccgag ucccccaga gcccgcccga ggggccggcg	480
cagucccccc ugcagcgccc cguagcucc uuuuacagcu acaccuggc cuccuccug	540
cagagcuccc acgagagccc gcagagcccg cccgagggcc ccgccaguc cccgcugcag	600
agccccgugu ccagcuuccc cuccagcac uccagcucc ucagccaguc cagccccgug	660
uccagcuucc cguccagcac cuccagcucc cugagcaaga gcucccccga gagccccug	720
cagucccccg ugaucaguu cuccagcucc acgagccucu ccccgucag caggagucc	780
agcucccccg ucgacagua caccagcucc agcgacacc ugcuggaguc cgacagccuc	840

accgacuccg agagccugau cgagagcgag cccuguuca ccuacacgcu cgacgagaag 900

guggacgagc ugccccgguu ccugcuccug aaguaccagg ugaagcagcc caucaccaag 960

gccgagaugc ugaccaacgu caucucccg c uacaccggcu acuccccggu gaucuccgg 1020

aaggcgcgcg aguucaucga gaucucuu c gggauacagcc ugcgggaggu ggaccccgac 1080

gacuccuacg ucucugugaa cagcuggac cucaccagcg agggcugccu guccgacgag 1140

caggggauga gccagaaccg ccugcucauc cugauccugu ccaucaucuu caucaagggc 1200

accuacgcc a gcgaggaggu caucugggac gugcucuccg ggauccggcu gcgggccggc 1260

cgcgagcacu ucgccuucgg ggagccccgg gaggucuga ccaaggucug ggugcaggag 1320

cacuaccucg aguaccgcga ggugcccaac agcuccccgc cccggua cga guuccugug 1380

ggcccccgcg cccacagcga ggucaucaag cggaaggugg uggaguuccu ggcgauccuc 1440

aagaacacgg uccccaucac cuucccgucc agcuacaagg acgccugaa ggacguggag 1500

gagcggggccc aggccaucau cgacaccacc gacgacucca cggccaccga gaggcgucc 1560

agcuccguga ugagccccag cuucuccagc gaguga 1596

<210> 26

<211> 16

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ic)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (10)..(14)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (16)..(16)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 26

ngnnnnnnnnun nnnncn

16

<210> 27

<211> 26

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIC)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(6)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(13)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (15)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (21)..(24)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім.

<400> 27

nnnnnnngnnnn nnnnnnnnnnc nnnnnnn

26

<210> 28

<211> 16

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Id)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(8)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (10)..(14)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (16)..(16)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог

<400> 28

ncnnnnnnnnun nnnngn

16

<210> 29
 <211> 26
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність згідно з формулою (IId)

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (1)..(2)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім.

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (3)..(6)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (8)..(13)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (15)..(19)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості
 <222> (21)..(23)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (24)..(26)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 29
 nnnnnnnccnnn nnnnnnnnnng nnnnnn

26

<210> 30
 <211> 16
 <212> РНК
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність згідно з формулою (Ie)

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (3)..(8)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (10)..(14)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 30

dgnnnnnnnnun nnnnch

16

<210> 31

<211> 26

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IІe)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути

присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(5)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(13)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (15)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (22)..(23)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(26)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 31

nnnnndgnnn nnnnnnnnnс hnnnnn

26

<210> 32

<211> 16

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (If)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(3)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (7)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (10)..(10)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (12)..(12)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (14)..(14)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (16)..(16)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 32

ngnbyyynnun vndhcn

16

<210> 33

<211> 26

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIf)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(6)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (12)..(13)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (15)..(15)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (17)..(17)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (19)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (21)..(23)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(26)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 33

nnnnnnngnby ynnunvndnc nnnnnn

26

<210> 34

<211> 16

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ig)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (16)..(16)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 34

nghyyydnuh abrdcn

16

<210> 35

<211> 26

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIg)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (4)..(6)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (13)..(13)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (21)..(23)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(25)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (26)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 35

nnhnnnghyy ydnuhabrdc nnnnnh

26

<210> 36

<211> 16

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ih)

<400> 36

dghycudyuh asrrcc

16

<210> 37

<211> 26

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIh)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (2)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(25)

<223> n є a, u, t, g та c, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (26)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 37

nhaahdghyc udyuhasrrc cvhbnh

26

<210> 38

<211> 16

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Іс)

<400> 38

vgyyyyhhth rvvrcb

16

<210> 39

<211> 16

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Іс)

<400> 39

sgyytytym arrrcs

16

<210> 40

<211> 16

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ic)

<400> 40

sgyycttttm agrrcs

16

<210> 41

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ie)

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(5)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (7)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (12)..(14)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 41

dgnnnbnnth vnnnch

16

<210> 42
 <211> 16
 <212> днк
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність згідно з формулою (Ie)

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (3)..(5)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (13)..(14)
 <223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 42
 rgnnnyhbth rdncy

16

<210> 43
 <211> 16
 <212> днк
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність згідно з формулою (Ie)

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(3)

<223> п є а, и, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (14)..(14)

<223> п є а, и, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<400> 43

rgndbyhyth rdhncy

16

<210> 44

<211> 16

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (If)

<400> 44

vgyytyhth rvrrcb

16

<210> 45

<211> 16

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (If)

<400> 45
sgyycttytm agrrcs 16

<210> 46
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність згідно з формулою (If)

<400> 46
sgyycttttm agrrcs 16

<210> 47
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Послідовність згідно з формулою (Ig)

<400> 47
ggyycttyth agrrcs 16

<210> 48
<211> 16
<212> ДНК
<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ig)

<400> 48

ggcycttym agrgcc

16

<210> 49

<211> 16

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ig)

<400> 49

ggctctttm agrgcc

16

<210> 50

<211> 16

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ih)

<400> 50

dghyctdyth asrrcc

16

<210> 51

<211> 16

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ih)

<400> 51

ggcyctttth agrgcc

16

<210> 52

<211> 16

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (Ih)

<400> 52

ggcycttttm agrgcc

16

<210> 53

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIC)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> п є а, и, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 53

hhhhvvgyyy yhhthrvvrc bvhhnn

26

<210> 54

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIC)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 54

mhmhmgyyy ttytmarrrc smchhh

26

<210> 55

<211> 26

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIc)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 55

mmmmmsggyc tttmagrrc sachmh

26

<210> 56

<211> 26

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIe)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (3)..(5)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(10)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (12)..(13)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (17)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (22)..(22)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(26)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 56

nnnnndgnnn bnnthvnnnc hnhnnn

26

<210> 57

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIE)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (2)..(2)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (5)..(5)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(10)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (18)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(24)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 57

nnhhnrgnnn yhbthrdnnc ydhnn

26

<210> 58

<211> 26

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IІe)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути

присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (2)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (8)..(8)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (19)..(19)

<223> п є а, у, т, г та с, або його нуклеотидний аналог

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 58

nhhhvrgndb yhythrdhnc yrhhhh

26

<210> 59

<211> 26

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIf)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(25)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (26)..(26)

<223> п є а, и, т, g та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<400> 59

hhmhmvgyyy tyhthrvrrc bvmhhn

26

<210> 60

<211> 26

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIf)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 60

mmmmmsgyyc ttytmagrrc smchhh

26

<210> 61

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIf)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 61

mmmmmsgyyc tttmagrrc sachmh

26

<210> 62

<211> 26

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIg)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(25)

<223> п є а, и, т, g та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (26)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 62

hhmamggyyc ttythagrrc cvhnnm

26

<210> 63

<211> 26

<212> днк

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIg)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 63

hhaamggcyc ttytmagrgc cvchhm

26

<210> 64

<211> 26

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIg)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 64

mmaamggctc tttmagrgc смсymm

26

<210> 65

<211> 26

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIh)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> п є а, u, t, g та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (2)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(24)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (25)..(25)

<223> п є а, и, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (26)..(26)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 65

nhaahdghyc tdythasrrc cvhbnh

26

<210> 66

<211> 26

<212> днк

<213> штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність згідно з формулою (IIh)

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(2)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (24)..(24)

<223> може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості
 <222> (25)..(25)
 <223> п є а, и, т, г та с, або його нуклеотидний аналог; може бути присутнім або відсутнім

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (26)..(26)
 <223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 66
 hhaamggcyc ttthagrgc cvmynm

26

<210> 67
 <211> 26
 <212> днк
 <213> штучна послідовність

<220>
 <223> Послідовність згідно з формулою (IIh)

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (1)..(2)
 <223> може бути присутнім або відсутнім

<220>
 <221> інші особливості
 <222> (24)..(26)
 <223> може бути присутнім або відсутнім

<400> 67

hmaaaggcyc tttmagrgc crmyhm

26

<210> 68

<211> 13

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність Козака

<400> 68

gscgscacca ugg

13

<210> 69

<211> 15

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> загальна формула 3-UTR стабілізуючої послідовності

<220>

<221> інші особливості

<222> (1)..(1)

<223> n є c або u

<220>

<221> одиниця повтору

<222> (5)..(5)

<223> n є a, u, t, g, або c; може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (5)..(5)

<223> n є a, u, t, g, або c

<220>

<221> інші особливості

<222> (9)..(9)

<223> n є a, або u

<220>

<221> одиниця повтору

<222> (10)..(10)

<223> n є c або u, може бути присутнім або відсутнім

<220>

<221> інші особливості

<222> (10)..(10)

<223> n є c або u

<220>

<221> інші особливості

<222> (13)..(13)

<223> n є c або u

<400> 69

пссанссспп испсс

15

<210> 70

<211> 44

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 3'-UTR гена альфа-глобіну (muag)

<400> 70

gccccgauggg cccsssaacg ggssssssic cccsssiugc accg

44

<210> 71

<211> 24

<212> ДНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність «стебло-петля» специфічного гістону

<400> 71

caaaggctct ttccagagcc acca

24

<210> 72

<211> 24

<212> РНК

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Послідовність «стебло-петля» специфічного гістону

<400> 72

caaaggсиси uucagagcc acca

24

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Похідний від MUC1 пептид

<400> 73

Ser Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu

1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Похідний від конексину пептид

<400> 74

Phe Glu Gln Asn Thr Ala Gln Pro

1 5

<210> 75

<211> 420

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> 5T4 Білок NP_001159864.1

<400> 75

Met Pro Gly Gly Cys Ser Arg Gly Pro Ala Ala Gly Asp Gly Arg Leu
1 5 10 15

Arg Leu Ala Arg Leu Ala Leu Val Leu Leu Gly Trp Val Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Pro Thr Ser Ser Ala Ser Ser Phe Ser Ser Ser Ala Pro Phe Leu
35 40 45

Ala Ser Ala Val Ser Ala Gln Pro Pro Leu Pro Asp Gln Cys Pro Ala
50 55 60

Leu Cys Glu Cys Ser Glu Ala Ala Arg Thr Val Lys Cys Val Asn Arg
65 70 75 80

Asn Leu Thr Glu Val Pro Thr Asp Leu Pro Ala Tyr Val Arg Asn Leu
85 90 95

Phe Leu Thr Gly Asn Gln Leu Ala Val Leu Pro Ala Gly Ala Phe Ala
100 105 110

Arg Arg Pro Pro Leu Ala Glu Leu Ala Ala Leu Asn Leu Ser Gly Ser
115 120 125

Arg Leu Asp Glu Val Arg Ala Gly Ala Phe Glu His Leu Pro Ser Leu

130	135	140	
Arg Gln Leu Asp Leu Ser His Asn Pro Leu Ala Asp Leu Ser Pro Phe			
145	150	155	160
Ala Phe Ser Gly Ser Asn Ala Ser Val Ser Ala Pro Ser Pro Leu Val			
	165	170	175
Glu Leu Ile Leu Asn His Ile Val Pro Pro Glu Asp Glu Arg Gln Asn			
	180	185	190
Arg Ser Phe Glu Gly Met Val Val Ala Ala Leu Leu Ala Gly Arg Ala			
	195	200	205
Leu Gln Gly Leu Arg Arg Leu Glu Leu Ala Ser Asn His Phe Leu Tyr			
	210	215	220
Leu Pro Arg Asp Val Leu Ala Gln Leu Pro Ser Leu Arg His Leu Asp			
225	230	235	240
Leu Ser Asn Asn Ser Leu Val Ser Leu Thr Tyr Val Ser Phe Arg Asn			
	245	250	255
Leu Thr His Leu Glu Ser Leu His Leu Glu Asp Asn Ala Leu Lys Val			
	260	265	270

Leu His Asn Gly Thr Leu Ala Glu Leu Gln Gly Leu Pro His Ile Arg
275 280 285

Val Phe Leu Asp Asn Asn Pro Trp Val Cys Asp Cys His Met Ala Asp
290 295 300

Met Val Thr Trp Leu Lys Glu Thr Glu Val Val Gln Gly Lys Asp Arg
305 310 315 320

Leu Thr Cys Ala Tyr Pro Glu Lys Met Arg Asn Arg Val Leu Leu Glu
325 330 335

Leu Asn Ser Ala Asp Leu Asp Cys Asp Pro Ile Leu Pro Pro Ser Leu
340 345 350

Gln Thr Ser Tyr Val Phe Leu Gly Ile Val Leu Ala Leu Ile Gly Ala
355 360 365

Ile Phe Leu Leu Val Leu Tyr Leu Asn Arg Lys Gly Ile Lys Lys Trp
370 375 380

Met His Asn Ile Arg Asp Ala Cys Arg Asp His Met Glu Gly Tyr His
385 390 395 400

Tyr Arg Tyr Glu Ile Asn Ala Asp Pro Arg Leu Thr Asn Leu Ser Ser

405

410

415

Asn Ser Asp Val

420

<210> 76

<211> 142

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Сурвівін (BIRC5) Білок 015392

<400> 76

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp

1

5

10

15

His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala

20

25

30

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr

35

40

45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu

50

55

60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His

65	70	75	80
Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu			
	85	90	95
Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys			
	100	105	110
Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala			
	115	120	125
Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp			
	130	135	140

<210> 77

<211> 142

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Сурвівін (BIRC5) Білок NP_001159.2

<400> 77

Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
1 5 10 15

His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala
20 25 30

Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
35 40 45

Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
50 55 60

Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
65 70 75 80

Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
85 90 95

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
100 105 110

Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125

Glu Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
130 135 140

<210> 78

<211> 180

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> NY-ESO-1 Білок NP_001318.1

<400> 78

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly

20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala

65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp

100 105 110

Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
 115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
 130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
 145 150 155 160

Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175

Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 79

<211> 1142

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C1 Білок NP_005453.2

<400> 79

Met Gly Asp Lys Asp Met Pro Thr Ala Gly Met Pro Ser Leu Leu Gln
 1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Ser Pro Gln Ser Cys Pro Glu Gly Glu Asp Ser Gln
20 25 30

Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Ser Pro Glu Ser Asp Asp Thr Leu
35 40 45

Tyr Pro Leu Gln Ser Pro Gln Ser Arg Ser Glu Gly Glu Asp Ser Ser
50 55 60

Asp Pro Leu Gln Arg Pro Pro Glu Gly Lys Asp Ser Gln Ser Pro Leu
65 70 75 80

Gln Ile Pro Gln Ser Ser Pro Glu Gly Asp Asp Thr Gln Ser Pro Leu
85 90 95

Gln Asn Ser Gln Ser Ser Pro Glu Gly Lys Asp Ser Leu Ser Pro Leu
100 105 110

Glu Ile Ser Gln Ser Pro Pro Glu Gly Glu Asp Val Gln Ser Pro Leu
115 120 125

Gln Asn Pro Ala Ser Ser Phe Phe Ser Ser Ala Leu Leu Ser Ile Phe
130 135 140

Gln Ser Ser Pro Glu Ser Thr Gln Ser Pro Phe Glu Gly Phe Pro Gln
 145 150 155 160

Ser Val Leu Gln Ile Pro Val Ser Ala Ala Ser Ser Ser Thr Leu Val
 165 170 175

Ser Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Ser Thr Gln Ser Pro Phe Glu Gly
 180 185 190

Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Arg Ser Phe Ser Ser
 195 200 205

Thr Leu Leu Ser Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Arg Thr Gln Ser Thr
 210 215 220

Phe Glu Gly Phe Ala Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser Pro Ser
 225 230 235 240

Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Phe Ser Glu Arg Thr
 245 250 255

Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Ala Gln Ser Ser Leu Gln Ile Pro Val
 260 265 270

Ser Pro Ser Phe Ser Ser Thr Leu Val Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro

275	280	285
Glu Arg Thr Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln		
290	295	300
Ile Pro Val Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln		
305	310	315
		320
Ser Ser Pro Glu Arg Thr His Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser		
	325	330
		335
Leu Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe Ser Ser Thr Leu Leu Ser		
	340	345
		350
Ile Phe Gln Ser Ser Pro Glu Ser Ala Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe		
355	360	365
Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gly Ser Pro Ser Phe Ser Ser Thr		
370	375	380
Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro Glu Arg Thr His Ser Thr Phe		
385	390	395
		400
Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Met Thr Ser Ser Phe		
	405	410
		415

Ser Ser Thr Leu Leu Ser Ile Leu Gln Ser Ser Pro Glu Ser Ala Gln
420 425 430

Ser Ala Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile Pro Val Ser
435 440 445

Ser Ser Phe Ser Tyr Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln Ser Ser Pro Glu
450 455 460

Arg Thr His Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Ile
465 470 475 480

Pro Val Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Thr Leu Leu Ser Leu Phe Gln
485 490 495

Ser Ser Pro Glu Cys Thr Gln Ser Thr Phe Glu Gly Phe Pro Gln Ser
500 505 510

Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Pro Pro Glu Gly Glu Asn Thr His Ser
515 520 525

Pro Leu Gln Ile Val Pro Ser Leu Pro Glu Trp Glu Asp Ser Leu Ser
530 535 540

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser

545 550 555 560

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser
565 570 575

Pro His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Gln Gly Glu Asp Ser Leu Ser Pro
580 585 590

His Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Pro Gln Gly Glu Asp Ser Met Ser Pro
595 600 605

Leu Tyr Phe Pro Gln Ser Pro Leu Gln Gly Glu Glu Phe Gln Ser Ser
610 615 620

Leu Gln Ser Pro Val Ser Ile Cys Ser Ser Ser Thr Pro Ser Ser Leu
625 630 635 640

Pro Gln Ser Phe Pro Glu Ser Ser Gln Ser Pro Pro Glu Gly Pro Val
645 650 655

Gln Ser Pro Leu His Ser Pro Gln Ser Pro Pro Glu Gly Met His Ser
660 665 670

Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Glu Ser Ala Pro Glu Gly Glu Asp Ser
675 680 685

Leu Ser Pro Leu Gln Ile Pro Gln Ser Pro Leu Glu Gly Glu Asp Ser
690 695 700

Leu Ser Ser Leu His Phe Pro Gln Ser Pro Pro Glu Trp Glu Asp Ser
705 710 715 720

Leu Ser Pro Leu His Phe Pro Gln Phe Pro Pro Gln Gly Glu Asp Phe
725 730 735

Gln Ser Ser Leu Gln Ser Pro Val Ser Ile Cys Ser Ser Ser Thr Ser
740 745 750

Leu Ser Leu Pro Gln Ser Phe Pro Glu Ser Pro Gln Ser Pro Pro Glu
755 760 765

Gly Pro Ala Gln Ser Pro Leu Gln Arg Pro Val Ser Ser Phe Phe Ser
770 775 780

Tyr Thr Leu Ala Ser Leu Leu Gln Ser Ser His Glu Ser Pro Gln Ser
785 790 795 800

Pro Pro Glu Gly Pro Ala Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Val Ser Ser
805 810 815

Phe Pro Ser Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ser Gln Ser Ser Pro Val Ser
820 825 830

Ser Phe Pro Ser Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ser Lys Ser Ser Pro Glu
835 840 845

Ser Pro Leu Gln Ser Pro Val Ile Ser Phe Ser Ser Ser Thr Ser Leu
850 855 860

Ser Pro Phe Ser Glu Glu Ser Ser Ser Pro Val Asp Glu Tyr Thr Ser
865 870 875 880

Ser Ser Asp Thr Leu Leu Glu Ser Asp Ser Leu Thr Asp Ser Glu Ser
885 890 895

Leu Ile Glu Ser Glu Pro Leu Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys Val
900 905 910

Asp Glu Leu Ala Arg Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Gln Val Lys Gln Pro
915 920 925

Ile Thr Lys Ala Glu Met Leu Thr Asn Val Ile Ser Arg Tyr Thr Gly
930 935 940

Tyr Phe Pro Val Ile Phe Arg Lys Ala Arg Glu Phe Ile Glu Ile Leu
945 950 955 960

Phe Gly Ile Ser Leu Arg Glu Val Asp Pro Asp Asp Ser Tyr Val Phe
965 970 975

Val Asn Thr Leu Asp Leu Thr Ser Glu Gly Cys Leu Ser Asp Glu Gln
980 985 990

Gly Met Ser Gln Asn Arg Leu Leu Ile Leu Ile Leu Ser Ile Ile Phe
995 1000 1005

Ile Lys Gly Thr Tyr Ala Ser Glu Glu Val Ile Trp Asp Val Leu
1010 1015 1020

Ser Gly Ile Gly Val Arg Ala Gly Arg Glu His Phe Ala Phe Gly
1025 1030 1035

Glu Pro Arg Glu Leu Leu Thr Lys Val Trp Val Gln Glu His Tyr
1040 1045 1050

Leu Glu Tyr Arg Glu Val Pro Asn Ser Ser Pro Pro Arg Tyr Glu
1055 1060 1065

Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala His Ser Glu Val Ile Lys Arg Lys
1070 1075 1080

Val Val Glu Phe Leu Ala Met Leu Lys Asn Thr Val Pro Ile Thr
1085 1090 1095

Phe Pro Ser Ser Tyr Lys Asp Ala Leu Lys Asp Val Glu Glu Arg
1100 1105 1110

Ala Gln Ala Ile Ile Asp Thr Thr Asp Asp Ser Thr Ala Thr Glu
1115 1120 1125

Ser Ala Ser Ser Ser Val Met Ser Pro Ser Phe Ser Ser Glu
1130 1135 1140

<210> 80

<211> 373

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MAGE-C2 Білок NP_057333.1

<400> 80

Met Pro Pro Val Pro Gly Val Pro Phe Arg Asn Val Asp Asn Asp Ser
1 5 10 15

Pro Thr Ser Val Glu Leu Glu Asp Trp Val Asp Ala Gln His Pro Thr
20 25 30

Asp Glu Glu Glu Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Ser Thr Leu Tyr Leu
35 40 45

Val Phe Ser Pro Ser Ser Phe Ser Thr Ser Ser Ser Leu Ile Leu Gly
50 55 60

Gly Pro Glu Glu Glu Glu Val Pro Ser Gly Val Ile Pro Asn Leu Thr
65 70 75 80

Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Pro Gln Gly Pro Pro Gln Gly Pro Ser
85 90 95

Gln Ser Pro Leu Ser Ser Cys Cys Ser Ser Phe Ser Trp Ser Ser Phe
100 105 110

Ser Glu Glu Ser Ser Ser Gln Lys Gly Glu Asp Thr Gly Thr Cys Gln
115 120 125

Gly Leu Pro Asp Ser Glu Ser Ser Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys
130 135 140

Val Ala Glu Leu Val Glu Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Glu Ala Glu Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Glu Ala Glu Met Leu Met Ile Val Ile Lys Tyr Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Val Ile Leu Lys Arg Ala Arg Glu Phe Met Glu Leu Leu
180 185 190

Phe Gly Leu Ala Leu Ile Glu Val Gly Pro Asp His Phe Cys Val Phe
195 200 205

Ala Asn Thr Val Gly Leu Thr Asp Glu Gly Ser Asp Asp Glu Gly Met
210 215 220

Pro Glu Asn Ser Leu Leu Ile Ile Ile Leu Ser Val Ile Phe Ile Lys
225 230 235 240

Gly Asn Cys Ala Ser Glu Glu Val Ile Trp Glu Val Leu Asn Ala Val
245 250 255

Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Phe Val Tyr Gly Glu Pro Arg Glu
260 265 270

Leu Leu Thr Lys Val Trp Val Gln Gly His Tyr Leu Glu Tyr Arg Glu
275 280 285

Val Pro His Ser Ser Pro Pro Tyr Tyr Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg
290 295 300

Ala His Ser Glu Ser Ile Lys Lys Lys Val Leu Glu Phe Leu Ala Lys
305 310 315 320

Leu Asn Asn Thr Val Pro Ser Ser Phe Pro Ser Trp Tyr Lys Asp Ala
325 330 335

Leu Lys Asp Val Glu Glu Arg Val Gln Ala Thr Ile Asp Thr Ala Asp
340 345 350

Asp Ala Thr Val Met Ala Ser Glu Ser Leu Ser Val Met Ser Ser Asn
355 360 365

Val Ser Phe Ser Glu
370

<210> 81
<211> 1255
<212> PRT
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> MUC1 Білок J05582.1

<400> 81

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
20 25 30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
35 40 45

Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
50 55 60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65 70 75 80

Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
85 90 95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
100 105 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
115 120 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145 150 155 160

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
165 170 175

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
180 185 190

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
195 200 205

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
210 215 220

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
245 250 255

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
260 265 270

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
275 280 285

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
290 295 300

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
305 310 315 320

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
325 330 335

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
340 345 350

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
355 360 365

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
370 375 380

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
385 390 395 400

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
405 410 415

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
420 425 430

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
435 440 445

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
450 455 460

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
465 470 475 480

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
485 490 495

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
500 505 510

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
515 520 525

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
530 535 540

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
545 550 555 560

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
565 570 575

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
580 585 590

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
595 600 605

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
610 615 620

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
625 630 635 640

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
645 650 655

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
660 665 670

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
675 680 685

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
690 695 700

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
705 710 715 720

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
725 730 735

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
740 745 750

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
755 760 765

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
770 775 780

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
785 790 795 800

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
805 810 815

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
820 825 830

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
835 840 845

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
850 855 860

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
865 870 875 880

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
885 890 895

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
900 905 910

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
915 920 925

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn
930 935 940

Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser
945 950 955 960

Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly
965 970 975

Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe
980 985 990

Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His
995 1000 1005

Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Ser Val Pro
1010 1015 1020

Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr
1025 1030 1035

Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln
1040 1045 1050

Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu
1055 1060 1065

Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln
1070 1075 1080

Gly Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser
1085 1090 1095

Val Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn
1100 1105 1110

Val His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala
1115 1120 1125

Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp
1130 1135 1140

Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly
1145 1150 1155

Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu
1160 1165 1170

Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg
1175 1180 1185

Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr
1190 1195 1200

His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr
1205 1210 1215

Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val Ser
1220 1225 1230

Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val
 1235 1240 1245

Ala Ala Ala Ser Ala Asn Leu
 1250 1255

<210> 82

<211> 555

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MUC1 Білок 5xVNTR

<400> 82

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
 1 5 10 15

Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
 20 25 30

Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
 35 40 45

Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
 50 55 60

Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65 70 75 80

Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
85 90 95

Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
100 105 110

Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
115 120 125

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145 150 155 160

Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
165 170 175

Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
180 185 190

Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
195 200 205

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
210 215 220

Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His
245 250 255

Asn Val Thr Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu
260 265 270

Val His Asn Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys
275 280 285

Ser Thr Pro Phe Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr
290 295 300

Leu Ala Ser His Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser
305 310 315 320

Ser Val Pro Pro Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu

	325	330	335
Ser Thr Gly Val Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu			
	340	345	350
Gln Phe Asn Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu			
	355	360	365
Leu Gln Arg Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly			
	370	375	380
Gly Phe Leu Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val			
385	390	395	400
Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp			
	405	410	415
Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr			
	420	425	430
Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe			
	435	440	445
Ser Ala Gln Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu			
	450	455	460

Val Leu Val Cys Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala
465 470 475 480

Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile
485 490 495

Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr
500 505 510

His Thr His Gly Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro
515 520 525

Tyr Glu Lys Val Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr
530 535 540

Asn Pro Ala Val Ala Ala Ala Ser Ala Asn Leu
545 550 555

<210> 83

<211> 3768

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> MUC1 CDS дикого типу

<400> 83

Ala Thr Gly Ala Cys Ala Cys Cys Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr Thr Cys Cys Thr
20 25 30

Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Cys Ala
35 40 45

Gly Thr Gly Cys Thr Thr Ala Cys Ala Gly Thr Thr Gly Thr Thr Ala
50 55 60

Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Cys Ala Thr Gly Cys
65 70 75 80

Ala Ala Gly Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Gly Thr
85 90 95

Gly Gly Ala Gly Ala Ala Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Cys Thr Thr
100 105 110

Cys Gly Gly Cys Thr Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Gly Ala Ala Gly
115 120 125

Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Thr Cys Thr

130	135	140	
Ala Cys Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly Ala Ala Thr Gly Cys Thr Gly			
145	150	155	160
Thr Gly Ala Gly Thr Ala Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly			
	165	170	175
Cys Gly Thr Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys			
	180	185	190
Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr			
195	200	205	
Cys Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Cys Ala Gly Gly Gly			
210	215	220	
Ala Cys Ala Gly Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly			
225	230	235	240
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Gly Gly Ala Ala Cys			
	245	250	255
Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Cys			
	260	265	270

Thr Gly Cys Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly
 275 280 285

Gly Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Thr Cys Cys
 290 295 300

Cys Ala Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys
 305 310 315 320

Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Ala Cys Cys
 325 330 335

Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Ala Thr Gly
 340 345 350

Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
 355 360 365

Cys Ala Ala Cys Ala Ala Gly Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Cys Gly
 370 375 380

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
 385 390 395 400

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys

	405	410	415
Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys			
	420	425	430
Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr			
	435	440	445
Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys			
	450	455	460
Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly			
465	470	475	480
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys			
	485	490	495
Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys			
	500	505	510
Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys			
	515	520	525
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys			
	530	535	540

Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys
545 550 555 560

Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys
565 570 575

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly
580 585 590

Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
595 600 605

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly
610 615 620

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
625 630 635 640

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys
645 650 655

Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys
660 665 670

Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr

675	680	685
Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys		
690	695	700
Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly		
705	710	715
		720
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys		
	725	730
		735
Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys		
	740	745
		750
Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys		
	755	760
		765
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys		
	770	775
		780
Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys		
	785	790
		795
		800
Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys		
	805	810
		815

Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly
820 825 830

Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala
835 840 845

Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly
850 855 860

Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys
865 870 875 880

Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys
885 890 895

Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys
900 905 910

Ala Gly Gly Cys Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr
915 920 925

Cys Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
930 935 940

Cys Cys Ala Cys Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly

945	950	955	960
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys			
	965	970	975
Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys			
	980	985	990
Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys			
	995	1000	1005
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys			
	1010	1015	1020
Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly			
	1025	1030	1035
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys			
	1040	1045	1050
Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys			
	1055	1060	1065
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys			
	1070	1075	1080

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 1085 1090 1095

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 1100 1105 1110

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 1115 1120 1125

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 1130 1135 1140

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 1145 1150 1155

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 1160 1165 1170

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 1175 1180 1185

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 1190 1195 1200

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly

1205	1210	1215
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys		
1220	1225	1230
Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys		
1235	1240	1245
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys		
1250	1255	1260
Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly		
1265	1270	1275
Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys		
1280	1285	1290
Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys		
1295	1300	1305
Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys		
1310	1315	1320
Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly		
1325	1330	1335

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1340 1345 1350

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1355 1360 1365

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1370 1375 1380

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1385 1390 1395

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1400 1405 1410

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1415 1420 1425

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1430 1435 1440

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1445 1450 1455

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1460 1465 1470

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1475 1480 1485

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1490 1495 1500

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1505 1510 1515

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1520 1525 1530

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1535 1540 1545

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1550 1555 1560

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1565 1570 1575

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1580 1585 1590

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 1595 1600 1605

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 1610 1615 1620

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 1625 1630 1635

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 1640 1645 1650

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 1655 1660 1665

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 1670 1675 1680

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 1685 1690 1695

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 1700 1705 1710

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1715 1720 1725

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1730 1735 1740

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1745 1750 1755

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1760 1765 1770

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1775 1780 1785

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1790 1795 1800

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1805 1810 1815

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
1820 1825 1830

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
1835 1840 1845

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala	Cys Cys Thr Cys Gly	Gly Cys Cys
1850	1855	1860

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala	Cys Cys Ala Gly Gly	Cys Cys Gly
1865	1870	1875

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly	Gly Cys Thr Cys Cys	Ala Cys Cys
1880	1885	1890

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys	Cys Ala Gly Cys Cys	Cys Ala Cys
1895	1900	1905

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala	Cys Cys Thr Cys Gly	Gly Cys Cys
1910	1915	1920

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala	Cys Cys Ala Gly Gly	Cys Cys Gly
1925	1930	1935

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly	Gly Cys Thr Cys Cys	Ala Cys Cys
1940	1945	1950

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys	Cys Ala Gly Cys Cys	Cys Ala Cys
1955	1960	1965

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
1970 1975 1980

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
1985 1990 1995

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2000 2005 2010

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2015 2020 2025

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2030 2035 2040

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2045 2050 2055

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2060 2065 2070

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2075 2080 2085

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2090 2095 2100

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2105 2110 2115

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2120 2125 2130

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2135 2140 2145

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2150 2155 2160

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2165 2170 2175

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2180 2185 2190

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2195 2200 2205

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2210 2215 2220

cys cys Gly Gly Ala cys Ala cys cys Ala Gly Gly cys cys Gly
2225 2230 2235

Gly cys cys cys cys Gly Gly Gly cys Thr cys cys Ala cys cys
2240 2245 2250

Gly cys cys cys cys cys cys cys Ala Gly cys cys cys Ala cys
2255 2260 2265

Gly Gly Thr Gly Thr cys Ala cys cys Thr cys Gly Gly cys cys
2270 2275 2280

cys cys Gly Gly Ala cys Ala cys cys Ala Gly Gly cys cys Gly
2285 2290 2295

Gly cys cys cys cys Gly Gly Gly cys Thr cys cys Ala cys cys
2300 2305 2310

Gly cys cys cys cys cys cys cys Ala Gly cys cys cys Ala cys
2315 2320 2325

Gly Gly Thr Gly Thr cys Ala cys cys Thr cys Gly Gly cys cys
2330 2335 2340

cys cys Gly Gly Ala cys Ala cys cys Ala Gly Gly cys cys Gly
2345 2350 2355

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 2360 2365 2370

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 2375 2380 2385

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 2390 2395 2400

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 2405 2410 2415

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 2420 2425 2430

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 2435 2440 2445

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 2450 2455 2460

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 2465 2470 2475

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2480 2485 2490

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2495 2500 2505

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2510 2515 2520

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2525 2530 2535

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2540 2545 2550

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2555 2560 2565

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2570 2575 2580

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2585 2590 2595

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2600 2605 2610

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 2615 2620 2625

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 2630 2635 2640

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 2645 2650 2655

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 2660 2665 2670

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
 2675 2680 2685

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
 2690 2695 2700

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
 2705 2710 2715

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
 2720 2725 2730

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Cys
2735 2740 2745

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2750 2755 2760

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Cys Cys Ala Gly Gly Cys Cys Gly
2765 2770 2775

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2780 2785 2790

Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr
2795 2800 2805

Gly Gly Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2810 2815 2820

Cys Cys Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys
2825 2830 2835

Gly Cys Cys Thr Thr Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Ala Cys Cys
2840 2845 2850

Gly Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys Ala Cys
2855 2860 2865

Ala Ala Thr Gly Thr Cys Ala Cys Cys Thr Cys Gly Gly Cys Cys
2870 2875 2880

Thr Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Cys Ala Thr Cys Ala
2885 2890 2895

Gly Gly Cys Thr Cys Ala Gly Cys Thr Thr Cys Thr Ala Cys Thr
2900 2905 2910

Cys Thr Gly Gly Thr Gly Cys Ala Cys Ala Ala Cys Gly Gly Cys
2915 2920 2925

Ala Cys Cys Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Thr
2930 2935 2940

Ala Cys Cys Ala Cys Ala Ala Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Cys
2945 2950 2955

Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys Thr Cys Cys Ala
2960 2965 2970

Thr Thr Cys Thr Cys Ala Ala Thr Thr Cys Cys Cys Ala Gly Cys
2975 2980 2985

Cys Ala Cys Cys Ala Cys Thr Cys Thr Gly Ala Thr Ala Cys Thr
2990 2995 3000

Cys Cys Thr Ala Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Thr Gly Cys Cys
3005 3010 3015

Ala Gly Cys Cys Ala Thr Ala Gly Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly
3020 3025 3030

Ala Cys Thr Gly Ala Thr Gly Cys Cys Ala Gly Thr Ala Gly Cys
3035 3040 3045

Ala Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Ala Gly Cys Thr Cys Gly
3050 3055 3060

Gly Thr Ala Cys Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys
3065 3070 3075

Thr Cys Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr Cys Ala Cys Ala Gly Cys
3080 3085 3090

Ala Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Ala Gly Thr Thr Gly
3095 3100 3105

Thr Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Thr Cys Thr Cys Thr
3110 3115 3120

Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Thr Cys Cys Thr Gly Thr Cys Thr
3125 3130 3135

Thr Thr Thr Cys Ala Cys Ala Thr Thr Thr Cys Ala Ala Ala Cys
3140 3145 3150

Cys Thr Cys Cys Ala Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Thr Cys Cys
3155 3160 3165

Thr Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Cys Cys
3170 3175 3180

Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Ala Cys
3185 3190 3195

Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Ala
3200 3205 3210

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Thr Cys Thr Gly Ala Ala Ala Thr Gly
3215 3220 3225

Thr Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Thr Thr Ala Thr
3230 3235 3240

Ala Ala Ala Cys Ala Ala Gly Gly Gly Gly Gly Thr Thr Thr Thr
3245 3250 3255

Cys Thr Gly Gly Gly Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Ala Thr
3260 3265 3270

Ala Thr Thr Ala Ala Gly Thr Thr Cys Ala Gly Gly Cys Cys Ala
3275 3280 3285

Gly Gly Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gly Gly Thr Ala
3290 3295 3300

Cys Ala Ala Thr Thr Gly Ala Cys Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys
3305 3310 3315

Thr Thr Cys Cys Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Ala Cys Cys
3320 3325 3330

Ala Thr Cys Ala Ala Thr Gly Thr Cys Cys Ala Cys Gly Ala Cys
3335 3340 3345

Gly Thr Gly Gly Ala Gly Ala Cys Ala Cys Ala Gly Thr Thr Cys
3350 3355 3360

Ala Ala Thr Cys Ala Gly Thr Ala Thr Ala Ala Ala Ala Cys Gly

3365	3370	3375
Gly Ala Ala Gly Cys Ala Gly	Cys Cys Thr Cys Thr	Cys Gly Ala
3380	3385	3390
Thr Ala Thr Ala Ala Cys Cys	Thr Gly Ala Cys Gly	Ala Thr Cys
3395	3400	3405
Thr Cys Ala Gly Ala Cys Gly	Thr Cys Ala Gly Cys	Gly Thr Gly
3410	3415	3420
Ala Gly Thr Gly Ala Thr Gly	Thr Gly Cys Cys Ala	Thr Thr Thr
3425	3430	3435
Cys Cys Thr Thr Thr Cys Thr	Cys Thr Gly Cys Cys	Cys Ala Gly
3440	3445	3450
Thr Cys Thr Gly Gly Gly Gly	Cys Thr Gly Gly Gly	Gly Thr Gly
3455	3460	3465
Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr	Gly Gly Gly Gly Cys	Ala Thr Cys
3470	3475	3480
Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys	Thr Gly Gly Thr Gly	Cys Thr Gly
3485	3490	3495

Gly Thr Cys Thr Gly Thr Gly Thr Thr Cys Thr Gly Gly Thr Thr
3500 3505 3510

Gly cys Gly cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Thr Thr Gly Thr Cys
3515 3520 3525

Thr Ala Thr Cys Thr Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys Thr Thr Gly
3530 3535 3540

Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Thr Gly Cys
3545 3550 3555

Cys Gly Cys Cys Gly Ala Ala Ala Gly Ala Ala Cys Thr Ala Cys
3560 3565 3570

Gly Gly Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Ala Thr Cys
3575 3580 3585

Thr Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Thr
3590 3595 3600

Ala Cys Cys Thr Ala Cys Cys Ala Thr Cys Cys Thr Ala Thr Gly
3605 3610 3615

Ala Gly Cys Gly Ala Gly Thr Ala Cys Cys Cys Cys Ala Cys Cys

3620	3625	3630
Thr Ala Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys Cys Ala Thr Gly Gly Gly		
3635	3640	3645
Cys Gly Cys Thr Ala Thr Gly Thr Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr		
3650	3655	3660
Ala Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Cys Gly Ala Thr Cys Gly Thr		
3665	3670	3675
Ala Gly Cys Cys Cys Cys Thr Ala Thr Gly Ala Gly Ala Ala Gly		
3680	3685	3690
Gly Thr Thr Thr Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Thr Ala Ala Cys		
3695	3700	3705
Gly Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys		
3710	3715	3720
Thr Cys Thr Thr Ala Cys Ala Cys Ala Ala Ala Cys Cys Cys Ala		
3725	3730	3735
Gly Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Gly Cys Thr		
3740	3745	3750
Thr Cys Thr Gly Cys Cys Ala Ala Cys Thr Thr Gly Thr Ala Gly		
3755	3760	3765

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція для лікування недрібноклітинного раку легень, яка містить шість мРНК, причому
 5 кожна мРНК кодує різний антиген, вибраний із групи, яка включає:
 5Т4 (глікопротеїн трофобластів; TPBG),
 Сурвівін (бакуловірусний ІАР-повторювальний білок 5; BIRC5),
 NY-ESO-1 (ню-йоркську плоскоклітинну карциному 1 стравоходу; CTAG1B),
 MAGE-C1 (антиген меланоми родини C1),
 10 MAGE-C2 (антиген меланоми родини C2) та
 MUC1 (муцин 1),
 де кожна мРНК є ідентичною до іншої послідовності РНК, вибраної з послідовностей РНК згідно
 з SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 або 24, та
 де кожна мРНК утворює комплекс з катіонною сполукою, вибраною із групи, яка включає
 15 катіонний пептид, катіонний білок, катіонний полісахарид, катіонний полімер і катіонний ліпід, і
 де лікування додатково включає введення хімотерапевтичного агенту.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що катіонна сполука являє собою полікатіон,
 переважно протамін або олігофектамін, у найкращому варіанті протамін.
3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що співвідношення N/P принаймні однієї мРНК до
 20 одного або більше полікатіонів знаходиться у межах приблизно 0,1-10, включаючи у межах
 приблизно 0,3-4, приблизно 0,5-2, приблизно 0,7-2 і приблизно 0,7-1,5.
4. Композиція за п. 2 або 3, яка **відрізняється** тим, що додатково містить принаймні одну вільну
 РНК, ідентичну до РНК, яка утворює комплекс з одним або декількома полікатіонами.
5. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що додатково включає
 25 принаймні один ад'ювант, де принаймні один ад'ювант переважно є вибраним з групи, до якої
 належать:
 катіонні або полікатіонні сполуки, до яких належать катіонні або полікатіонні пептиди або білки,
 включаючи протамін, нуклеолін, спермін або спермідин, полі-L-лізин (PLL), полі-аргінін, основні
 поліпептиди, проникаючі в клітину пептиди (CPP), включаючи ВІЛ-зв'язувальні пептиди, Tat, ВІЛ-
 30 1 Tat (ВІЛ), похідні від Tat пептиди, пенетратин, похідні від VP22 або аналогічні пептиди, HSV
 VP22 (простий герпес), MAP, KALA або домени білкової трансдукції (PTD), РrТ620, багаті на
 пролін пептиди, багаті на аргінін пептиди, багаті на лізин пептиди, MPG-пептид(и), Рер-1, L-
 олігомери, пептид(и) кальцитоніну, взяті з антеопедії пептиди (зокрема, з антеопедії
 дрозофіли), рAntp, pIsI, FGF, лактоферин, Transportan, Buforin-2, Vac715-24, SynB, SynB(1),
 35 pVEC, hCT-похідні пептиди, SAP, протамін, спермін, спермідин або гістони, катіонні
 полісахариди, включаючи хітозан, полібрен, катіонні полімери, включаючи поліетиленімін (PEI),
 катіонні ліпіди, включаючи DOTMA: [1-(2,3-сіолеїлокси)пропіл]-N,N,N-триметиламонійхлорид,
 DMRIE, ді-C14-амідин, DOTIM, SAINT, DC-Chol, BGTC, CTAP, DOPC, DODAP, DOPE,
 діолеїлфосфатидилетаноламін, DOSPA, DODAB, DOIC, DMEPC, DOGS:
 діоктадециламідогліцилспермін, DIMRI: дімірісто-оксипропілдиметилгідроксетиламонійбромід,
 40 DOTAP: діолеїлокси-3-(триметиламоніо)пропан, DC-6-14: O,O-дитетрадеканоїл-N-(а-
 триметиламоніоацетил)діетаноламіну хлорид, CLIP1: рац-[(2,3-діоктадецилоксипропіл)(2-
 гідроксietил)]диметиламонійхлорид, CLIP6: рац-[2(2,3-
 дигексадецилоксипропілоксиметилокси)етил]триметиламоній, CLIP9: рац-[2(2,3-
 45 дигексадецилоксипропілоксисукцинілокси)етил]триметиламоній, олігофектамін або катіонні або
 полікатіонні полімери, включаючи модифіковані поліамінокислоти, включаючи полімери β-
 амінокислот або обернені поліаміди, модифіковані поліетилени, включаючи PVP (полі(N-етил-4-
 вінілпіридинійбромід)), модифіковані акрилати, включаючи pDMAEMA
 (полі(диметиламіноетилметилакрилат)), модифіковані амідоміни, включаючи pAMAM
 50 (полі(амідомінін)), модифікований полібетааміноестер (PBAE), включаючи модифіковані у
 діамінокінцевому фрагменті співполімери 1,4 бутандіолдіакрилату та 5-аміно-1-пентанолу,
 дендримери, включаючи дендримери проліпропіламіну або дендримери на основі pAMAM,
 поліімін(и), включаючи PEI: полі(етиленімін), полі(пропіленімін), поліаліламін, полімери на
 основі цукрового остова, включаючи полімери на основі циклодекстрину, полімери на основі
 55 декстрану, хітозан і т. ін., полімери на основі силанового остова, такі як співполімери РМОХА-
 PDMS і т. ін., блок-полімери, які складаються з комбінації одного або кількох катіонних блоків,
 вибраних з катіонного полімеру, як згадано вище, та одного або кількох гідрофільних або
 гідрофобних блоків (наприклад, поліетиленгліколю);
 або

- катіонні або полікатіонні білки або пептиди, вибрані з нижчезазначених білків або пептидів, які мають таку загальну формулу (I): $(\text{Arg})_i; (\text{Lys})_m; (\text{His})_n; (\text{Orn})_o; (\text{Xaa})_x$, причому $i+m+n+o+x=8-15$, і i , m , n або o незалежно одне від одного можуть бути будь-яким числом, вибраним з-поміж 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 або 15, за умови, що загальний вміст Arg, Lys, His та Orn представляє принаймні 50 % усіх амінокислот олігопептиду; і Xaa може бути будь-якою амінокислотою, вибраною з-поміж нативних (=природних) або ненативних амінокислот, за винятком Arg, Lys, His або Orn; і x може бути будь-яким числом, вибраним з-поміж 0, 1, 2, 3 або 4, за умови, що загальний вміст Xaa не перевищує 50 % усіх амінокислот олігопептиду; або
- 10 нуклеїнові кислоти, які мають формулу (II): $G_lX_mG_n$, причому G є гуанозином, уридином або аналогом гуанозину або уридину; X є гуанозином, уридином, аденозином, тимідином, цитидином або аналогом вищезгаданих нуклеотидів; l є цілим числом від 1 до 40, причому, якщо $l=1$, G є гуанозином або його аналогом, якщо $l>1$, принаймні 50 % нуклеотидів є гуанозином або його аналогом; m є цілим числом і дорівнює принаймні 3; причому, якщо $m=3$, X є уридином або його аналогом, якщо $m>3$, трапляються принаймні 3 послідовні уridини або аналог уридину; n є цілим числом від 1 до 40, причому, якщо $n=1$, G є гуанозином або його аналогом, якщо $n>1$, принаймні 50 % нуклеотидів є гуанозином або його аналогом; або
- 20 нуклеїнові кислоти, які мають формулу (III): $C_lX_mC_n$, причому C є цитидином, уридином або аналогом цитидину або уридину; X є гуанозином, уридином, аденозином, тимідином, цитидином або аналогом вищезгаданих нуклеотидів; l є цілим числом від 1 до 40, причому, якщо $l=1$, C є цитидином або його аналогом, якщо $l>1$, принаймні 50 % нуклеотидів є цитидином або його аналогом; m є цілим числом і дорівнює принаймні 3; причому, якщо $m=3$, X є уридином або його аналогом, якщо $m>3$, трапляються принаймні 3 послідовні уridини або аналог уридину; n є цілим числом від 1 до 40, причому, якщо $n=1$, C є цитидином або його аналогом, якщо $n>1$, принаймні 50 % нуклеотидів є цитидином або його аналогом.
- 25 6. Вакцина для лікування недрібноклітинного раку легень, яка включає композицію за будь-яким одним з пп. 1-5, де вакцина переважно додатково включає фармацевтично прийнятний носій, де лікування додатково включає введення хіміотерапевтичного агенту.
- 30 7. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5 або вакцина за пунктом 6 для лікування, при якому хіміотерапевтичний агент, що вводять одночасно, вибирають із групи, яка складається із сполуки на основі препаратів платини, пеметрекседу, гемцитабіну, таксанів, вінорелбіну, етопозиду, доцетакселу і паклітакселу.
- 35 8. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5 і 7 або вакцина за пунктом 6 або 7, де лікування додатково включає променеву терапію.
9. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, 7 і 8 або вакцина за будь-яким одним з пп. 6-8, для лікування пацієнта, який має стадію III або стадію IV недрібноклітинного раку легень.
10. Композиція або вакцина за пунктом 9, де недрібноклітинний рак легень характеризується неплоскоклітинною гістологією.
- 40 11. Композиція за будь-яким одним з пп. 1-5, 7-10 або вакцина за будь-яким одним з пп. 6-10, де суб'єкт являє собою пацієнта, який отримує хіміотерапію, переважно хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини, або пацієнта, який має досягнуту часткову відповідь або стабілізацію захворювання після хіміотерапії.
- 45 12. Комбінація шести мРНК для лікування недрібноклітинного раку легень, де кожна мРНК кодує різний антиген, вибраний із групи, яка включає 5T4, Сурвівін, NY-ESO-1, MAGE-C1, MAGE-C2 та MUC1, де кожна мРНК є ідентичною до іншої послідовності РНК, вибраної з послідовностей РНК згідно з SEQ ID NO: 19, 20, 21, 22, 23 або 24, та де кожна мРНК утворює комплекс з катіонною сполукою, вибраною із групи, яка включає
- 50 катіонний пептид, катіонний білок, катіонний полісахарид, катіонний полімер і катіонний ліпід, і де лікування додатково включає введення хіміотерапевтичного агенту.
13. Комбінація за пунктом 12, яка **відрізняється** тим, що кожну із шести мРНК вводять окремо.
14. Комбінація за пунктом 12 або 13, яка **відрізняється** тим, що мРНК вводять шляхом внутрішньошкірної ін'єкції.
- 55 15. Комбінація за будь-яким одним з пп. 12-14, де лікування додатково включає променеву терапію.
16. Комбінація за будь-яким одним з пп. 12-15, для лікування пацієнта, який має стадію III або стадію IV недрібноклітинного раку легень.
- 60 17. Комбінація за пунктом 16, де недрібноклітинний рак легень характеризується неплоскоклітинною гістологією.

18. Комбінація за будь-яким одним з пп. 12-17, де суб'єкт являє собою пацієнта, який отримує хіміотерапію, переважно хіміотерапію на основі препаратів платини або комбіновану хіміотерапію на основі препаратів платини, або пацієнта, який має досягнуту часткову відповідь або стабілізацію захворювання після хіміотерапії.
- 5 19. Комплект компонентів для лікування недрібноклітинного раку легень, який містить шість мРНК, як визначено в пункті 1, та, необов'язково, розчинник.
20. Комплект за п. 19, який **відрізняється** тим, що кожна мРНК передбачена в окремому компоненті.
21. Комплект за п. 19 або 20, який **відрізняється** тим, що кожна мРНК передбачається у ліофілізованій формі.
- 10 22. Комплект за п. 19, який **відрізняється** тим, що містить принаймні два компоненти, що містять шість мРНК.
23. Комплект за будь-яким одним з пп. 19-22, який **відрізняється** тим, що розчинник являє собою лактатний розчин Рінгера.

5T4 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGCCUGC
 GGCUCGCGCGCCUGGCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACCUCAGCGC
 CUCCAGCUUUCUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCAGCCCCCGCUCCCC
 GACCAGUGCCCCGCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUGAAGUGCGUCAACCGCA
 ACCUGACGGAGGUGCCACCGACCUCGCCGCCUACGUGCGGAACCGUUCUGACCGGCAACCA
 GCUCGCCGUCUCCUGCCCCGCCGCGCCUUCGCGCGCCGGCCGCCCCUGGCCGAGCUCGCCGCCUG
 AACCGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCCGGCGCGUUCGAGCACCUGCCGUCUCCUGC
 GCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCCGACCUCUCCCCCUUCGCCUUCAGCGGGAGCAA
 CGCCUCCGUGAGCGCCCCUCCCCGCUUGGUCGAGCUGAUCCUCAACCACAUCGUGCCCCCGAG
 GACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUCGAGGGCAUGGUGGUCGCGGCCUUGCUGGCCGGGCGGGCCC
 UCCAGGGCCUGCGCCGGCUGGAGCUCGCCUCCAACCACUUCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCU
 CGCGCAGCUGCCGAGCCUGCGGCACCUCGACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUACCUAC
 GUCAGCUUCCGCAACCUGACGCACCUGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUAAGGUGC
 UGCACAACGGCACCCUCGCCGAGCUCGAGGGGCGUCCCCACAUCGGGUGUUCUCGACAACAA
 CCCCUGGGUCUGCGACUGCCACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUC
 CAGGGCAAGGACCGCCUGACGUGCGCGUACCCCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUGGAGC
 UGAACAGCGCCGACCUCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCUCCUGCAGACCAGCUACGUGUU
 CCUCGGGAUCGUCUCCUGGCCUGAUCCGGCGCCAUCUUCUCCUGGUGCUGUACCUCAACCGCAAG
 GGCAUCAAGAAGUGGAUGCACAACAUCGGGACGCCUGCCGCGACCACAUGGAGGGGUACCACU
 ACCGGUACGAGAUCAACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCCAGCAACUCCGACGUCUGACC
 ACUAGUUUAUAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCCCCUCCUUGCACCG
 AGAUUAAUAAA
 AAAAAAAAAUAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUUAGACAAUUGGAAUU

Фиг. 1

5T4 (GC)-muag-A64-C30-ricronSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCGCCGGGGACGGCCGC
 CUGCGGCUCGCGCGCCUGGCCCUGGUGCUCCUGGGGUGGGUCUCCAGCUCCAGCCCCACC
 UCCAGCGCCUCCAGCUUCUCCAGCUCCGCCCCCUUCCUGGCCAGCGCGGUGUCCGCCCAG
 CCCCCGCUCCCCGACCAGUGCCCCGCCCUGUGCGAGUGCAGCGAGGCCGCGCGGACCGUG
 AAGUGCGUCAACCGCAACCUGACGGAGGUGCCCAACCGACCUCGCGGCCUACGUGCGGAAC
 CUGUUCUGACCGGCAACCAGCUCGCGGUCUCCUGCCCGCCGGCGCCUUCGCGCGCCGGCCG
 CCCCUGGGCCGAGCUCGCGGCCUGAACUGUCCGGGAGCCGCCUCGACGAGGUGCGGGCC
 GCGCGUUCGAGCACCUGCCGUCCUGCGCCAGCUCGACCUGAGCCACAACCCCCUGGCC
 GACCUCUCCCCCUUCGCCUUCAGCGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGCCCCCUCCCCGUG
 GUCGAGCUGAUCCUCAACCACAUCGUGCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAACCGCAGCUUC
 GAGGGCAUGGUGGUCGCGGCCUGCUGGCCGGGGCGGGCCCUCCAGGGCCUGCGCCGGCUG
 GAGCUCGCCUCCAACCACUUCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAGC
 CUGCGGCACCUCGACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUACCUACGUCAGCUUCCGC
 AACCUGACGCACCUGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAAC
 GGCACCCUCGCCGAGCUGCAGGGGCGUCCCCACAUCGGGUGUUCUUCGACAACAACCCC
 UGGGUCUGCGACUGCCACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUC
 CAGGGCAAGGACCGCCUGACGUGCGCGUACCCCGAGAAGAUGCGGAACCGGGUGCUCCUG
 GAGCUGAACAGCGCCGACCUCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCUCCUGCAGACCAGC
 UACGUGUUCUUCGGGAUCGUCCUGGCCCUGAUCCGGCGCCAUCUUCUCCUGGUGCUGUAC
 CUCAACCGCAAGGGCAUCAAGAAGUGGAUGCACAACAUCGGGACGCCUGCCGCGACCAC
 AUGGAGGGGUACCACUACCGGUACGAGAUCAACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCC
 AGCAACUCCGACGUCUGACCACUAGUUUAUAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACG
 GGCCCUCCUCCCUCCUUGCACCAGAUUAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
 AAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCC
 CCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUCAGAGCCACCAGAAU

Фиг. 2

5T4 CDS дикого типу

AUGCCUGGGGGGUGCUCCCGGGGCCCCGCCGCCGGGGACGGGGCGUCUGCGGCUGGCGCGACUAG
 CGCUGGUACUCCUGGGCUGGGUCUCCUCGUCUUCUCCACCUCUCCGGAUCCUCCUUCUCCUC
 CUCGGCGCCGUUCCUGGCUUCCGCCGUGUCCGCCAGCCCCCGCUGCCGGACCAGUGCCCCGCG
 CUGUGCGAGUGCUCCGAGGCAGCGCGCACAGUCAAGUGCGUUAACCGCAAUCUGACCGAGGUGC
 CCACGGACCUGCCCGCCUACGUGCGCAACCUCUUCUUAACCGGCAACCAGCUGGCCGUGCUCCC
 UGCCGGCGCCUUCGCCCCGCCGGCCGCCGUGGCGGAGCUGGCCGCGCUCAACCUCAGCGGCAGC
 CGCCUGGACGAGGUGCGCGCGGGCGCCUUCGAGCAUCUGCCCAGCCUGCGCCAGCUCGACCUCA
 GCCACAACCCACUGGCCGACCUCAGUCCCUUCGCUUUUCUGGGCAGCAAUGCCAGCGUCUCGGC
 CCCCAGUCCCCUUGUGGAACUGAUCCUGAACCACAUCGUGCCCCCUGAAGAUGAGCGGCAGAAC
 CGGAGCUUCGAGGGCAUGGUGGUGGCGGGCCCGCUGGCGGGCCGUGCACUGCAGGGGCUCGCC
 GCUUGGAGCUGGCCAGCAACCACUUCUUAACUGCCGCGGGAUGUGCUGGCCCAACUGCCCAG
 CCUCAGGCACCUGGACUUAAGUAAUAAUUCGUGGUGAGCCUGACCUACGUGUCCUUCGCAAC
 CUGACACAUCUAGAAAGCCUCCACCUGGAGGACAAUGCCCUCAAGGUCCUUCACAAUGGCACCC
 UGGCUGAGUUGCAAGGUCUACCCACAUUAGGGUUUUCUGGACAACAUCCUGGGUCUGCGA
 CUGCCACAUGGCAGACAUGGUGACCUGGCUCAAGGAAACAGAGGUAGUGCAGGGCAAAGACCGG
 CUCACCUGUGCAUAUCCGGAAAAAUGAGGAAUCGGGUCCUCUUGGAACUCAACAGUGCUGACC
 UGGACUGUGACCCGAUUCUUCUCCCAUCCUGCAAACCUCUUAUGUCUUCUGGGUAUUGUUUU
 AGCCUGAUAGGCGCUAUUUUCCUCCUGGUUUUGUAUUUGAACCGCAAGGGGAUAAAAAGUGG
 AUGCAUAACAUCAGAGAUGCCUGCAGGGAUCACAUGGAAGGGUAUCAUUAACAGAUUGAAAUCA
 AUGCGGACCCCAGAUUAACGAACCUCAGUUCUAACUCGGAUGUCUGA

ФІГ. 3

5T4 CDS GC-оптимізована

AUGCCGGCGGGUGCAGCCGGGGCCCGGCCCGGGGACGGCCGCGCUGCGGCUGCGCGCCUGG
 CCCUGGUGCUCCUGGGUGGGUCCAGCUCCAGCCCCACCUCAGCGCCUCCAGCUUCCAG
 CUCCGCGCCCUUCCUGGCAGCGCGGUGUCCGCCAGCCCCCGCUCCCGACCAGUGCCCCGCC
 CUGUGCGAGUGCAGCGAGGCGCGCGGACCGUGAAGUGCGUCAACCGCAACUGACGGAGGUGC
 CCACCGACCUCCCGGCCUACGUGCGGAACCUGUUCCUGACCGGCAACCAGCUGCGCGUCCUGCC
 CGCCGGCGCCUUCGCGCGCGCGGCCCGCCCGUGGCCGAGCUGCGCGCCUGAACCUUGCCGGGAGC
 CGCCUCGACGAGGUGCGGGCCGGCGCGUUCGAGCACCUGCCGUCCUGCGCCAGCUCGACCUGA
 GCCACAACCCCUUGGCCACCUCUCCCCUUCGCGUUCAGCGGGAGCAACGCCUCCGUGAGCGC
 CCCCUCCCCCGUGGUGAGCUGAUCCUCAACCAUUCGUGCCCCCGAGGACGAGCGGCAGAAC
 CGCAGCUUCGAGGGCAUGGUGGUCGCGGCCCGCGCGGCGGCGGCCUCCAGGGCCUGCGCC
 GGCUGGAGCUGCGCUCCAACCACUCCUGUACCUGCCCCGCGACGUGCUCGCGCAGCUGCCGAG
 CCUGCGGCACCUCGACCUGUCCAACAACAGCCUGGUGUCCCUACCUCAGCUCUCCGCAAC
 CUGACGCACCUGGAGUCCCUCCACCUGGAGGACAACGCCCUGAAGGUGCUGCACAACGGCACCC
 UCGCCGAGCUGCAGGGGCGUCCCCACAUCGGGGUGUUCUCCUGACAACAACCCUGGGUCUGCGA
 CUGCCACAUGGCCGACAUGGUGACCUGGCUGAAGGAGACCGAGGUGGUCCAGGGCAAGGACCGC
 CUGACGUGCGCUACCCCGAGAAGAUCGGGAACCGGGUGCUCCUGGAGCUGAACAGCGCCGACC
 UCGACUGCGACCCGAUCCUGCCCCCUCCUGCAGACCAGCUACGUGUUCUCCUGGGAUCGUCCU
 GGCCCUGAUCCGGCGCCAUCUUCCUCCUGGUGCGUGUACCUCAACCGCAAGGGCAUCAAGAAGUGG
 AUGCAACAUAUCGGGACGCCUGCCGCGACCAUAUGGAGGGGUACCAUACCGGUACGAGAUCA
 ACGCGGACCCCCGCCUGACCAACCUGUCCAGCAACUCCGACGUCUGA

ФІГ. 4

Сурвілін (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGGGCGCCCCACCCUGCCGCCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAGGACC
ACCGCAUCUCGACCUUCAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUGCACCCCGGAGCGGAU
GGCCGAGGGCCGGCUUCAUCCACUGCCCCACCGAGAACGAGCCGGACCUGGCCCAGUGCUUCUUC
UGCUUCAAGGAGCUGGAGGGCUGGGAGCCGGACGACGACCCGAUCGAGGAGCACAAGAAGCACA
GCAGCGGCUGCGCCUUCUGAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAGCUGACGCUCGGGGAGUUCU
GAAGCUGGACCGGGAGCGGGCCAAGAACAAGAU CGGAAGGAGACCAACAACAAGAAGAAGGAG
UUCGAGGAGACCGCCAAGAAGGUGCGGGCGGGCCAUCGAGCAGCUGGCCGCCAUGGACUGACCAC
UAGUUUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAG
AUUAAUAA
AAAAAAAAUAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUUAGACAAUUGGAAUU

FIG. 5

Сурвілін (GC)-muag-A64-C30-гістонSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGGGGCGCCCCACCCUGCCGCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAG
GACCACCGCAUCUCGACCUUCAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUGCACCCCC
GAGCGGAUGGCCGAGGCCGGGCUUCAUCCACUGCCCCACCGAGAACGAGCCGGACCUGGCC
CAGUGCUUUCUUCUGCUUCAAGGAGCUGGAGGGCUGGGAGCCGGACGACGACCCGAUCGAG
GAGCACAAGAAGCACAGCAGCGGCUGCGCCUUCUGAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAG
CUGACGCUCGGGGAGUUCUGAAGCUGGACCGGGAGCGGGCCAAGAACAAGAU CGCGAAG
GAGACCAACAACAAGAAGAAGGAGUUCGAGGAGACCGCCAAGAAGGUGCGGCGGGGCCAUC
GAGCAGCUGGCCGCCAUGGACUGACCACUAGUUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUC
CCAACGGGCCCUCUCCUCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAUGCAUCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAUU

FIG. 6

Сурвівін CDS дикого типу

AUGGGUGCCCCGACGUUGCCCCUGCCUGGCAGCCCUUUCUCAAGGACCACCGCAUCUCUACAUU
 CAAGAACUGGCCCUCUUGGAGGGCUGCGCCUGCACCCCGGAGCGGAUGGCCGAGGCUGGCUUCA
 UCCACUGCCCCACUGAGAACGAGCCAGACUUGGCCAGUGUUUCUUCUGCUUCAAGGAGCUGGAA
 GGCUGGGAGCCAGAUGACGACCCCAUAGAGGAACAUA AAAAGCAUUCGUCCGGUUGCGCUUCCU
 UUCUGUCAAGAAGCAGUUUGAAGAAUUAACCCUUGGUGAAUUUUUGAAACUGGACAGAGAAAGAG
 CCAAGAACA AAUUGCAAAGGAAACCAACAUAAGAAGAAAGAAUUUGAGGAAACUGCGAAGAAA
 GUGCGCCGUGCCAUCGAGCAGCUGGCUGCCAUGGAUUGA

ФІГ. 7

Сурвівін CDS GC-оптимізована

AUGGGCGCCCCCACCCUGCCGCCGGCCUGGCAGCCGUUCCUCAAGGACCACCGCAUCUCGACCUU
 CAAGAACUGGCCGUUCCUGGAGGGCUGCGCGUCACCCCGGAGCGGAUGGCCGAGGCCGGGCUUCA
 UCCACUGCCCCACCGGAGAACGAGCCGGACCUGGCCAGUGCUUCUUCUGCUUCAAGGAGCUGGAG
 GGCUGGGAGCCCGACGACGACCCGAUCGAGGAGCACAAGAAGCACAGCAGCGGCUGCGCCUCCU
GAGCGUGAAGAAGCAGUUCGAGGAGCUGACGCUCGGGGAGUCCUGAAGCUGGACCGGGAGCGGG
 CCAAGAACAAGAUCGCGAAGGAGACCAACACAAGAAGAAGGAGUUCGAGGAGACCGCCAAGAAG
 GUGCGGCGGGCCAUCGAGCAGCUGGCCGCCAUGGACUGA

ФІГ. 8

NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACGCCGACG
GGCCCGGCGGCCCGGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGGAAACGCGGGCGGCCCGGGCGAGGCCGG
CGCCACCGGCGGGCGGGGCCCGCGGGGCGCCGCGGCCGCCCGGGCGAGCGGCCCGGGCGGGGGC
GCCCCGCGGGGCCCGCACGGCGGCGCCGCCAGCGGCCUGAACGGGUGCUGCCGGUGCGGGCGCCC
GCGGCCCGGAGAGCCGGCUCUCCUGGAGUUCUACCUUGGCCAUGCCGUUCGCGACCCCGAUGGAGGC
CGAGCUGGCCCGGCGGAGCCUGGCCAGGACGCCCCGCGCUGCCCGUGCCGGGCGUGCUCCUG
AAGGAGUUCACGGUGAGCGGCAACAUCUGACCAUCCGGCUGACCGCCGCGGACCAACCGGCAGC
UGCAGCUGUCGAUCAGCAGCUGCCUCCAGCAGCUGAGCCUGCUGAUGUGGAUACCCAGUGCUU
CCUGCCGGUGUUCUUGGCCAGCCGCCAGCGGCCAGCGCCGGUGACCACUAGUUUAUAGACUG
ACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAA
AAAUUCCCC
CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUAGACAAUUGGAAUU

Фиг. 9

NY-ESO-1 (GC)-muag-A64-C30-ricron SL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACGCC
GACGGGCCCCGGCGGCCCGGGCAUCCCGGACGGCCCGGGCGGGAAACGCGGGCGGCCCGGGC
GAGGCCGGCGCCACCGGCGGGCGGGGCCCGCGGGGCGCCGGCGCCCGGGCGAGCGGC
CCCGGCGGGGGCGCCCCGCGGGGCCCGCACGGCGGCGCCGCCAGCGGCCUGAACGGGUGC
UGCCGGUGCGGCGCCCGCGGCCCGGAGAGCCGGCUCUCCUGGAGUUCUACCUUGGCCAUGCCG
UUCGCGACCCCGAUGGAGGCCGAGCUGGCCCGGCGGAGCCUGGCCAGGACGCCCCGCCG
CUGCCCGUGCCGGGCGUGCUCCUGAAGGAGUUCACGGUGAGCGGCAACAUCUGACCAUC
CGGCUGACCGCCGCGGACCACCGGCAGCUGCAGCUGUCGAUCAGCAGCUGCCUCCAGCAG
CUGAGCCUGCUGAUGUGGAUACCCAGUGCUUCCUGCCGGUGUCCUGGGCCAGCCGCCC
AGCGGCCAGCGCCGGUGACCACUAGUUUAUAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACG
GGCCCUCCUCCCUCCUUGCACCGAGAUUAAUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCC
CCCCCCCCCCCCAAAGGCUCUUUCAGAGCCACCAGAAUU

Фиг. 10

NY-ESO-1 CDS дикого типу

AUGCAGGCCGAAGGCCGGGGCACAGGGGGUUCGACGGGCGAUGCUGAUGGCCAGGAGGCCUG
 GCAUUCUGAUGGCCAGGGGGCAAUGCUGGCGGCCAGGAGAGGCGGGUGCCACGGGCGGCAG
 AGGUCCCCGGGGCGCAGGGGCAGCAAGGGCCUCGGGGCCGGGAGGAGGCGCCCCGCGGGGUCCG
 CAUGGCGGCGCGGCUUCAGGGCUGAAUGGAUGCUGCAGAUCCGGGGCCAGGGGGCCGGAGAGCC
 GCCUGCUUGAGUUCUACCUCCGCAUGCCUUCGCGACACCCAUGGAAGCAGAGCUGGCCCCGAG
 GAGCCUGGCCCAGGAUGCCCCACCGCUUCCCGUGCCAGGGGUGCUUCUGAAGGAGUUCACUGUG
 UCCGGCAACAUACUGACUAUCCGACUGACUGCUGCAGACCACCGCCAACUGCAGCUCUCCAUCA
 GCUCCUGUCUCCAGCAGCUUCCCGUUGAUGUGGAUCACGCAGUGCUUUCUGCCCGUGUUUUU
 GGCUCAGCCUCCUCAGGGCAGAGGCGCUAA

ФІГ. 11

NY-ESO-1 CDS GC-оптимізована

AUGCAGGCCGAGGGCCGCGGCACCGGCGGCUCGACCGGCGACCGCGACGGGCCCGGCGGCCCGG
 GCAUCCCGGACGGCCCCGGCGGGAAACGCGGGCGGCCCGGGCGAGGCCGGCGCCACCGGCGGGCG
 GGGCCCGCGGGGCGCCGGCGCCCGCGGGCGAGCGGGCCCGGCGGGGGCGCCCCGCGGGGCCCCG
 CACGGCGGCGCCGCCAGCGGCGUGAACGGGUGCUGCCGUGCGGCGCCCGCGGCGCCGAGAGCC
 GGCUCUUGGAGUUCUACCUGGCCAUGCCGUUCGCGACCCGAUGGAGGCCGAGCUGGCCCCGGCG
 GAGCCUGGCCCAGGACGCCCCGCGCUGCCCGUGCCGGGCGUGCUCCUGAAGGAGUUCACGGUG
 AGCGGCAACAUCCUGACCAUCCGGCUGACCGCGCGGACCACCGGCAGCUGCAGCUGUCGAUCA
 GCAGCUGCCUCCAGCAGCUGAGCCUGCUGAUGUGGAUCACCCAGUGCUUCCUGCCGGUGUCCU
 GGCCAGCCGCCAGCGGCCAGCGCCGGUGA

ФІГ. 12

MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGUCCCCGCUGCAGGGCGAGGAGUCCAGAGCUCCCUGCAGAGCC
 CCGUGUCCAUCUGCAGCUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAGUCCAGCCA
 GUCCCCCCCCGAGGGCCCCGUCCAGAGCCCCUCCAGCUCCCCGCAGAGCCCCCGGAGGGGAUG
 CACUCCCAGAGCCCCUCCAGUCCCCGAGAGCGCCCCGAGGGCGAGGACUCCCUAGCCCGC
 UGCAGAUCCCCCAGUCCCCGCUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUCCAGCCUGCACUCCCCCAGUC
 CCGCCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCUCCACUCCCCCAGUCCCCGCCCCAGGGCGAG
 GACUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCGUGAGCAUCUGCUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCCUCC
 CCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCAGAGCCCCCGAGGGGCCGGCGCAGUCCCCCUGCAGCG
 CCCCUGAGAGCUCCUUCUUCAGCUACACCCUGGCCUCCUCCUGCAGAGCUCCACGAGAGCCCCG
 CAGAGCCCCCGAGGGCCCCGCCCAGUCCCCGCUGCAGAGCCCCGUCUCCAGCUUCCCCUCCA
 GCACCUCCAGCUCCCUAGCCAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCAGCUC
 CCUGAGCAAGAGCUCCCCGAGAGCCCCUCCAGUCCCCCGUGAUCAGCUUUCUCCAGCUCCACG
 AGCCUCUCCCCGUUCAGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUCGACGAGUACACCAGCUCCAGCGACA
 CCCUGCUGGAGUCCGACAGCCUCACCGACUCCGAGAGCCUGAUCGAGAGCGAGCCCCUGUUCAC
 CUACACGCUCGACGAGAAGGUGGACGAGCUGGCCCGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAG
 CAGCCCAUCACCAAGGCCGAGAUUCUGACCAACGUAUCUCCCGCUACACCGGCUACUCCCCGG
 UGAUCUCCGGGAAGGCGCGCGAGUUAUCGAGAUCCUUCUGGGAUACGCCUGCGGGAGGUGGA
 CCCCAGCGACUCCUACGUCUUCGUGAACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGCUGCCUGUCCGAC
 GAGCAGGGGAUGAGCCAGAACCGCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUAUCUUAUCAAGGGCA
 CCUACGCCAGCGAGGAGGUCAUCUGGGACGUGCUUCCGGGAUCGGCGUGCGGGCCGGCCGCGA
 GCACUUCGCCUUCGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAGGUCUGGGUGCAGGAGCACUACCUC
 GAGUACCGCGAGGUGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGGUACGAGUUCUGUGGGGGCCCCCGCGCCC
 ACAGCGAGGUAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAGUUCUGGGCGAUGCUCAGAACAACGGUCCCCAU
 CACCUUCCCGUCCAGCUACAAGGACGCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCCAGGCCAUCAUC
 GACACCACCGACGACUCCACGGCCACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCU
 CCAGCGAGUGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCC
 CCUCCUUGCACCGAGAUUAUAUAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUUAGACAA
 UUGGAUU

Фиг. 13

MAGE-C1 (aa 613-1142) (GC)-muag-A64-C30-гістоHSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCAGUCCCCGUGCAGGGCGAGGAGUUCAGAGCUCCCUGCAG
 AGCCCCGUGUCCAUCUGCAGCUCCAGCAACCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCGAG
 UCCAGCCAGUCCCCCCCCGAGGGCCCGGUCCAGAGCCCCCUGCACUCCCCGCAGAGCCCC
 CCGGAGGGGAUGCACUCCAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGAGAGCGCCCCCGAGGGCGAG
 GACUCCCUCCAGCCCCGUGCAGAUCCCCCAGUCCCCCGUGGAGGGGGAGGACAGCCUCUCC
 AGCCUGCACUCCCCCAGUCCCCGCCCCGAGUGGGAGGACAGCCUGAGCCCCCUCCACUUC
 CCCCAGUUCCCGCCCCAGGGCGAGGACUUCAGUCCAGCCUGCAGUCCCCCGUGAGCAUC
 UGCUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCCUCCCCCAGAGCUUCCCGGAGUCCCCCAGAGCCCCG
 CCCGAGGGGGCCGCGCAGUCCCCCUGCAGCGCCCCGUGAGCUCCUUCUUCAGCUACACC
 CUGGCCUCCCUCCUGCAGAGCUCCACGAGAGCCCCGAGAGCCCCGCCCCGAGGGCCCCGCC
 CAGUCCCCCGUGCAGAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCCUCCAGCACCUCAGCUCCCUCCAGC
 CAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCAGCUCCCUCCAGCAAGAGCUCC
 CCCCAGAGCCCCCUGCAGUCCCCCGUGAUACAGCUUCCUCCAGCUCCACGAGCCUCUCCCCG
 UUCAGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUGCAGCAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUG
 GAGUCCGACAGCCUCACCGACUCCGAGAGCCUGAUCCGAGAGCGAGCCCCUGUUCACCUAC
 ACGCUCGACGAGAAGGUGGACGAGCUGGCCCGGUUCCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAG
 CAGCCCAUACCAAGGCCGAGAUGCUGACCAACGUAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUC
 CCGGUGAUCUCCGGAAGGCGCGCGAGUUAUCGAGAUCCUCUUCGGGAUCAGCCUGCGG
 GAGGUGGACCCCGACGACUCCUACGUCUUCGUGAACACGCUGGACCUCACCAGCGAGGGC
 UGCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGCCAGAACCGCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUC
 AUCUUCAUCAAGGGCACCUACGCCAGCGAGGAGGUCAUCUGGGACGUGCUUCCGGGAUC
 GCGUGCGGGCCGGCCGCGAGCACUUCGCCUUCGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAG
 GUCUGGGUGCAGGAGCACUACCUCGAGUACCGCGAGGUGCCCAACAGCUCCCCGCCCCGG
 UACGAGUUCUUGUGGGGCCCCCCGCGCCACAGCGAGGUCAUCAAGCGGAAGGUGGUGGAG
 UUCUGGGCGAUGCACAAGAACACGGUCCCCAUACCUUCCCGUCCAGCUACAAGGACGCC
 CUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCAGGCCAUCAUCGACACCACCGACGACUCCACGGCC
 ACCGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCCUCCAGCGAGUGACCACUAGUU
 AUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCCCCUCCUUGCACCAGAGA
 UUAUUAAA
 AAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCUCUUUCAG
 AGCCACCAGAAUU

ФІГ. 14

MAGE-C1 повної довжини CDS дикого типу

[illegible]

FIG. 15

MAGE-C1 повної довжини CDS GC-оптимізована

AUGGGCGACAAGGACAUGCCACCGCGGGGAUGCCGAGCCUGCUCCAGUCCAGCUCGAGAGCCCCAGUCCUGCCC
 CGAGGGCGAGGACAGCCAGUCCCCUGCAGAUCCCGCAGAGCUCCCGGAGAGCGACGACACCCUGUACCCCUCC
 AGUCCCCGAGAGCCGGUCCGAGGGGGAGGACAGCUCCGACCCGCUCCAGCGCCCCCGAGGGCAAGGACAGCCAG
 UCCCGCUGCAGAUCCCGCAGAGCUCCCGGAGGGGGAGACACCGCAGAGCCCCUCCAGAACAGCCAGUCCAGCCC
 CGAGGGCAAGGACUCCCGAGCCCGCUGGAGAUCCCGCAGAGCCCCCGAGGGCGAGGACGUGCAGUCCCGCUCC
 AGAACCCGGCCAGCUCCUUCUCCAGCUCCCGCUGCUGAGCAUCUCCAGUCCAGCCCCGAGUCCACCCAGAGCCCC
 UUCGAGGGGUUCCCCAGUCCGUCUCCAGAUCCCGGUGAGCGCGCCUCCAGCAGCACCCUGGUGUCCAUUCCA
 GAGUCCCCCGAGAGCACCCAGUCCCCUUCGAGGGCUUCCCCAGAGCCCGCUGCAGAUCCCGUGUCCCGGAGCU
 UCUCAGCACGCUCCUGUCCAUUCCAGAGCUCCCCGAGCGCACCCAGAGCACCUUCGAGGGGUUCCCGAGUCC
 CCGCUGCAGAUCCCGGUGAGCCCCUCCAGCAGUCCACCCUCCUGAGCCUGUCCAGUCCUACGCGAGCGGACGCA
 GUCCACCUUCGAGGGCUUCGCCCAGAGCUCCUCCAGAUCCCGGUGAGCCCGUCCUUCAGCUCCACCCUGGUCAGCC
 UGUUCCAGUCCAGCCCCGAGCGCACCCAGUCCAGCUUCGAGGGGUUCCCCAGAGCCCCUCCAGAUCCCGGUGUCC
 AGCUCCAGCAGCUCCACCCUCCUGAGCCUUCUCCAGUCCAGCCCCGAGCGGACCCACUCCACCUUCGAGGGCUUCCC
 CCAGAGCCUGCUGCAGAUCCCGAUGAGCUCCAGCUUCCAGCACCCUCCUGUCCAUUCCAGAGCUCCCGGAGA
 GCGCGCAGUCCACCUUCGAGGGCUUCCCGCAGAGCCCCUCCAGAUCCCGGGUCCCGGAGCUUCCAGCACCCUCC
 CUGAGCCUGUCCAGUCCAGCCCCGAGCGCACGCAUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCAGAGCCCCUCCAGAUCCCG
 GAUGACCUCAGCUUCCAGCACCCUCCUGUCCAUUCCUCCAGAGCUCCCGGAGAGCGCCAGUCCGCCUUCGAGG
 GGUUCCCCCAGAGCCCCUCCAGAUCCCGGUGUCCAGCUCCUCCAGCUACACGCGUCUCCCGUGUCCAGAGCAGC
 CCGAGCGGACCCACUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCAGAGCCCCUCCAGAUCCCGGUGUCCAGCUCCAGCUCCAG
 CUCCACCCUCCUGAGCCUGUCCAGUCCAGCCCCGAGUGCAGCGCAGUCCACCUUCGAGGGCUUCCCCCAGAGCCCCG
 UGCAGAUCCCCAGUCCCCCCCGAGGGGGAGAACACCCACAGCCCGCUCCAGAUCCGUGCCCUCCUGCCCGAGUGG
 GAGGACAGCCUGUCCCGCACUACUCCCGCAGAGCCCCCGCAGGGCGAGGACAGCCUUCUCCCGCACUACUCCCG
 GCAGAGCCCCCGCAGGGGGAGGACUCCUGAGCCCCACUACUCCCGCAGUCCCGCAGGGCGAGGACAGCCUGU
 CCCCCACUACUCCCGCAGAGCCCCCGCAGGGGGAGGACUCCAGAGCCCCUCCAGUCCCGCGUCCAGUCCCGCGUG
 CAGGGCGAGGAGUCCAGAGCUCCUGCAGAGCCCCGUGUCCAUUCGAGCUCCAGCACCCCUCCAGCCUCCCGCA
 GAGCUUCCCCGAGUCCAGCCAGUCCCCCCCGAGGGCCCGUCCAGAGCCCCUGCAGUCCCGCAGAGCCCCCGG
 AGGGGAUGCAUCCAGAGCCCCUGCAGUCCCGCAGAGCGCCCCGAGGGCGAGGACUCCUCCAGCCCGCUGCAG
 AUCCCCAGUCCCGCGUGAGGGGGAGGACAGCCUCCAGCCUGCAGUCCCGCAGUCCCGCGCAGUGGGAGGA
 CAGCCUGAGCCCCUCCACUCCCGCAGUCCCGCCCCAGGGCGAGGACUCCAGUCCAGCCUGCAGUCCCGCGUGA
 GCAUCUGUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCCUCCCGCAGAGCUUCCCGGAGUCCCGCAGAGCCGCCCGAGGGGCCG
 GCGCAGUCCCGCGCAGCGCCCCGUGAGCUCCUUCUCCAGCUACACCCUGGCCUCCUCCUGCAGAGCUCCACGA
 GAGCCCGCAGAGCCCCCGCAGGGGCCCGCCAGUCCCGCGUGCAGAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCUCCAGCACCU
 CCAGCUCCUCCAGCCAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCCAGCUCCUGAGCAAGAGCUCCCCC
 GAGAGCCCCUGCAGUCCCGCGUGAUCCAGCUUCCAGCUCCACGAGCCUCCUCCCGUUCAGCGAGGAGUCCAGCUCC
 CCCCUGCAGCAGUACACAGCUCCAGCGACACCCUGCUGAGUCCGACAGCCUCCAGCUCCGAGAGCCUGAUCCG
 AGAGCGAGCCCCUGUCCACCUACACGCUCCAGCGAGAAGGUGGACGAGCUCCGCGGUCCUGUCCUGAAGUACAG
 GUGAAGCAGCCAUCCACAGGCGGAGAUCCGACCAACGUCUCCCGCUACACCGGCUACUCCCGGUGAUCCU
 CCGGAAGGCGCGGAGUCCAUCCAGAUCCUCCUGGGGAUCCAGCCUGCGGGAGGUGGACCCGAGCGACUCCUCCGUCU
 UCCUGAACACGCUCCGAGCCUCCAGCGAGGGCGUCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGCCAGAACCGCCUCCUCCAUCC
 CUGAUCCUGUCCAUCCAUCCAUCCAGGGCACCUACGCCAGCGAGGAGGUCAUCCGGAGCGUCCUCCCGGAUCCGG
 CGUGCGGGCCCGCCGCGAGCACUCCGCUCCGCGGAGCCCCGGGAGCUCCUGACCAAGGUGUCCGUGCAGGAGCAU
 ACCUCCAGAUCCCGGAGGUGCCCAACAGCUCCCGCCCCGCGUACGAGUCCUGUGGGGCCCGCGCCACAGCGAG
 GUCAUCCAGCGGAAGGUGGAGUCCUGGCGAUCCUCCAGAACACGGUCCCAUCCACCUCCGUGCCAGCUACAA
 GGACGCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCAGGCCAUCCAGCACACCCGACGACUCCAGGCCACCGAGAGCG
 CGUCCAGCUCCUGAUAGCCCCAGCUUCCAGCGAGUGA

ФІГ. 16

MAGE-C1 (aa 613-1142) CDS GC-оптимізована

AUGCAGUCCCCGUGCAGGGCGAGGAGUUCAGAGCUCCUGCAGAGCCCCGUGUCCAUCUGCA
 GCUCCAGCACCCCCUCCAGCCUCCCGCAGAGCUUCCCCGAGUCCAGCCAGUCCCCCCCCGAGGG
 CCGGUCCAGAGCCCCCUGCACUCCCCGAGAGCCCCCGGAGGGGAUGCACUCCAGAGCCCC
 CUGCAGUCCCCGAGAGCGCCCCGAGGGCGAGGACUCCCUAGCCCGCUGCAGAUCCCCAGU
 CCCCUGUGAGGGGGAGGACAGCCUUCAGCCUGCACUCCCCAGUCCCCGCCGAGUGGGA
 GGACAGCCUGAGCCCCUCCACUUCGCCAGUUCGCCCGAGGGCGAGGACUUCAGUCCAGC
 CUGCAGUCCCCGUGAGCAUCUGCUCCAGCUCCACGAGCCUGUCCCUCCCCAGAGCUUCCCGG
 AGUCCCCCAGAGCCCCGCCGAGGGGGCGGCGCAGUCCCCCUGCAGCGCCCCGUGAGCUCCU
 CUUCAGCUACACCCUGGCCUCCCUCCUGCAGAGCUCCACGAGAGCCCGCAGAGCCCCGCCGAG
 GGCCCCGCCAGUCCCCGUGCAGAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCCUCCAGCACCUCAGCUCCC
 UCAGCCAGUCCAGCCCCGUGUCCAGCUUCCCGUCCAGCACCUCAGCUCCCUGAGCAAGAGCUC
 CCCCAGAGAGCCCCUGCAGUCCCCGUGAUACGCUUUCAGCUCCACGAGCCUUCUCCCCGUUC
 AGCGAGGAGUCCAGCUCCCCCGUGACGAGUACACCAGCUCCAGCGACACCCUGCUGGAGUCCG
 ACAGCCUCACCGACUCCGAGAGCCUGAUCCGAGAGCGAGCCCCUGUUCACCUACACGCUCCAGCA
 GAAGGUGGACGAGCUGGCCCGGUUCUGCUCCUGAAGUACCAGGUGAAGCAGCCCACACCAAG
 GCCGAGAUUGCUGACCAACGUAUCUCCCGCUACACCGGCUACUUCGGGUGAUCUUCGGGAAGG
 CGCGCGAGUUCAUCGAGAUCCUUCUGGGAUCCAGCCUGCGGGAGGUGGACCCGACGACUCCUA
 CGUCUUCGUGAACACGCUUGGACCUCACACGCGAGGGGUGCCUGUCCGACGAGCAGGGGAUGAGC
 CAGAACCGCCUGCUCAUCCUGAUCCUGUCCAUCAUCUUCAUCAAGGGCACCUACGCCAGCGAGG
 AGGUCAUCUGGGACGUGCUUCUCCGGGAUCCGGCGUGCGGGCCGGCCGCGAGCACUUCGCCUUCGG
 GGAGCCCCGGGAGCUGCUGACCAAGGUUCUGGGUGCAGGAGCACUACCUCCGAGUACCGCGAGGUG
 CCCAACAGCUCCCCGCCCGGUACGAGUUCUGUGGGGGCCCCCGGCCACAGCGAGGUCAUCA
 AGCGGAAGGUGGUGGAGUUCUGGCCGAUGCUCAAGAACACGGUCCCCAUACCUUCCCGUCCAG
 CUACAAGGACGCCCUGAAGGACGUGGAGGAGCGGGCCCCAGGCCAUCAUCGACACCACCGACGAC
 UCCACGGCCACCAGAGAGCGCGUCCAGCUCCGUGAUGAGCCCCAGCUUCUCCAGCGAGUGA

ФІГ. 17

MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUUCGGAACGUGGACAACGACAGCC
 CCACCUCCGUGGAGCUGGAGGACUGGGUCGACGCCAGCACCCGACCGACGAGGAGGAGGAGGA
 GGCCAGCUCCGCGAGCUCCACGCUCUACCUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUCUCCACCAGCUCC
 AGCCUGAUCCUCGGGGGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCCGGGGUCAUCCCGAACCUGACCG
 AGAGCAUCCCCUCCAGCCCCCGCAGGGCCCGCCCCAGGGGCCCCUCCAGAGCCCCCUGUCCAG
 CUGCUGCAGCUCCUUCAGCUGGUCCAGCUUCUCCGAGGAGAGCUCCAGCCAGAAGGGCGAGGAC
 ACCGGCACGUGCCAGGGGCUCCCGGACUCCGAGAGCUCCUUCACCUACACCCUGGACGAGAAGG
 UGGCCGAGCUGGUGGAGUUCUCCUGCUGAAGUACGAGGCCGAGGAGCCCGUACCCGAGGCCGA
 GAUGCUCAUGAUCGUGAUCAAGUACAAGGACUACUUCGUGAUCCUGAAGCGCGCCCCGGGAG
 UUCAUGGAGCUGCUCUUCGGCCUGGCGCUGAUCGAGGUCGGGCCCCGACCACUUCUGCGUGUUCG
 CCAACACGGUGGGCCUCACCGACGAGGGGAGCGACGACGAGGGCAUGCCGGAGAACUCCUGCU
 GAUCAUCAUCCUCAGCGUCAUCUUCAUCAAGGGCAACUGCGCCUCCGAGGAGGUGAUCUGGGAG
 GUGCUGAACGCCGUCGGGGUGUACGCGGGCCGCGAGCACUUCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGC
 UGCUCACCAAGGUCUGGGUGCAGGGCCACUACCUGGAGUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCC
 CCCGUACUACGAGUUCUGUGGGGGCCCCCGGGCCACAGCGAGUCCAUCAAGAAGAAGGUCCUC
 GAGUUCUGGCCAAGCUGAACAACACCGUGCCCAGCAGCUUCCCCUCCUGGUACAAGGACGCCC
 UCAAGGACGUCGAGGAGCGCGUGCAGGCCACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACCGUGAUGGC
 CAGCGAGUCCUGAGCGUCAUGUCCAGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGACCACUAGUUAUAAGA
 CUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGCCCUCUCCCCUCCUUGCACCGAGAUUAUAAAAA
 AAUAUUC
 CCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUAGACAAUUGGAAUU

Фиг. 18

MAGE-C2 (GC)-muag-A64-C30-ricronSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUUCGGAACGUGGACAACGAC
 AGCCCCACCUCCGUGGAGCUGGAGGACUGGGUCGACGCCCAGCACCCGACCGACGAGGAG
 GAGGAGGAGGCCAGCUCCGCGAGCUCCACGCUCUACCUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUC
 UCCACCAGCUCCAGCCUGAUCCUCGGGGGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCCGGGGUC
 AUCCCGAACCUGACCGAGAGCAUCCCCUCCAGCCCCCGCAGGGCCCCGCCCCAGGGGGCC
 UCCCAGAGCCCCUGUCCAGCUGCUGCAGCUCCUUCAGCUGGUCCAGCUUCUCCGAGGAG
 AGCUCCAGCCAGAAGGGCGAGGACACCGGCACGUGCCAGGGGCUCCCGGACUCCGAGAGC
 UCCUUCACCUACACCCUGGACGAGAAGGUGGCCGAGCUGGUGGAGUUCUCCUGCUGAAG
 UACGAGGCCGAGGAGCCCGUCACCGAGGCCGAGAUGCUCUAUGAUCGUGAUAAGUACAAG
 GACUACUCCCCGUGAUCCUGAAGCGCGCCCGGGAGUUCAUGGAGCUGCUCUUCGGCCUG
 GCGCUGAUCGAGGUCGGGGCCGACCACUUCUGCGUGUUCGCCAACACGGUGGGCCUCACC
 GACGAGGGGAGCGACGACGAGGGCAUGCCGGAGAACUCCUGCUGAUAUAUCCUCAGC
 GUCAUCUUAUCAAGGGCAACUGCGCCUCCGAGGAGGUGAUCUGGGAGGUGCUGAACGCC
 GUCGGGGUGUACGCGGGCCGCGAGCACUUCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUCACC
 AAGGUCUGGGUGCAGGGCCACUACCUGGAGUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCCCCCG
 UACUACGAGUUCUGUGGGGGCCCCCGGGCCACAGCGAGUCCAUAAGAAGAAGGUCCUC
 GAGUUCUGGCCAAGCUGAACAACACCGUGCCCAGCAGCUUCCCCUCCUGGUACAAGGAC
 GCCCUCAAGGACGUCGAGGAGCGCGUGCAGGCCACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACC
 GUGAUGGCCAGCGAGUCCUGAGCGUCAUGUCCAGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGACCA
 CUAGUUUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCCCCUCCUUGCA
 CCGAGAUUAAUAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAGGCUCU
 UUUCAGAGCCACCAGAAUU

Фиг. 19

MAGE-C2 CDS *дикого типу*

AUGCCUCCCGUUC CAGGCGUUC CAUUCGCAACGUUGACAACGACUCCCCGACCUCAGUUGAGU
 UAGAAGACUGGGUAGAUGCACAGCAUCCACAGAUGAGGAAGAGGAGGAAGCCUCCUCCGCCUC
 UUCCACUUUGUACUUAGUAUUUUCCCCCUCUUCUUUCUCCACAUCCUCUUCUCUGAUUCUUGGU
 GGUCCUGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCUGGUGUGAUACCAAUCUUACCGAGAGCAUUC CAGUA
 GUCCUCCACAGGGUCCUCCACAGGGUCCUUC CAGAGUCCUCUGAGCUCCUGCUGCUCCUCUUU
 UUCAUGGAGCUCAUUCAGUGAGGAGUCCAGCAGCCAGAAAGGGGAGGAUACAGGCACCUGUCAG
 GGCCUGCCAGACAGUGAGUCCUCUUUCACAUUAUACACUAGAUGAAAAGGUGGCCGAGUUAGUGG
 AGUUCUGCUCCUCAAAUACGAAGCAGAGGAGCCUGUAACAGAGGCAGAGAUGCUGAUGAUUGU
 CAUCAAGUACAAAGAUUACUUUCUGUGAUACUCAAGAGAGCCCGUGAGUUCAUGGAGCUUCUU
 UUGGCCUUGCCCUGAUAGAAGUGGGCCUGACCACUUCUGUGUGUUUGCAAACACAGUAGGCC
 UCACCGAUGAGGGUAGUGAUGAUGAGGGCAUGCCCGAGAACAGCCUCCUGAUUAUUAUUCUGAG
 UGUGAUCUUCAUAAAGGGCAACUGUGCCUCUGAGGAGGUCAUCUGGGAAGUGCUGAAUGCAGUA
 GGGGUUAUAGCUGGGAGGGAGCACUUCGUCUAUGGGGAGCCUAGGGAGCUCCUCACUAAAGUUU
 GGGUGCAGGGACAUUACCUGGAGUAUCGGGAGGUGCCCCACAGUUCUCCUCCAUUAUUUGAAUU
 CCUGUGGGGUCCAAGAGCCCAUUCAGAAAGCAUCAAGAAGAAAGUACUAGAGUUUUUAGCCAAG
 CUGAACAAACACUGUUCUAGUUCUUCUCCAUCCUGGUACAAGGAUGCUUUGAAAGAUGUGGAAG
 AGAGAGUCCAGGCCACAAUUGAUACCGCAGAUGGCCACUGUCAUGGCCAGUGAAAGCCUCAG
 UGUCAUGUCCAGCAACGUCUCCUUUUUCUGAGUGA

ФІГ. 20

MAGE-C2 CDS GC-оптимізована

AUGCCCCGGUGCCCGGCGUCCCCUCCGGAACGUGGACAACGACAGCCCCACCUCGUGGAGC
 UGGAGGACUGGGUCGACGCCCAGCACCCGACCGACGAGGAGGAGGAGGAGGCCAGCUCCGCGAG
 CUCCACGCUUACCUUGGUGUUCAGCCCCUCCAGCUUUCUCCACCAGCUCCAGCCUGAUCCUCGGG
 GGCCCCGAGGAGGAGGAGGUGCCCUCGGGGUCAUCCCGAACCUGACCGAGAGCAUCCCCUCCA
 GCCCCCGCAGGGCCCCGCCCCAGGGGGCCUCCAGAGCCCCUGUCCAGCUGCUGCAGCUCCUU
 CAGCUGGUCCAGCUUUCUCCGAGGAGAGCUCCAGCCAGAAGGGCGAGGACACCGGCACGUGCCAG
 GGGCUCCCGGACUCCGAGAGCUCCUUCACCUACACCCUGGACGAGAAGGUGGCCGAGCUGGUGG
 AGUUCCUCCUGCUGAAGUACGAGGCCGAGGAGCCGUCACCGAGGCCGAGAUGCUCAUGAUCGU
 GAUCAAGUACAAGGACUACUUCCCCGUGAUCCUGAAGCGCGCCCGGGAGUUCAUGGAGCUUCUC
 UUCGGCCUGGCGCUGAUCGAGGUCGGGCCGACCACUUCUGCGUGUUCGCCAACACGGUGGGCC
 UCACCGACGAGGGGAGCGACGACGAGGGCAUGCCGGAGAACUCCCUGCUGAUCAUCAUCCUCAG
 CGUCAUCUUAUCAAGGGCAACUGCGCCUCCGAGGAGGUGAUCUGGGAGGUGCUGAACGCCGUC
 GGGGUGUACGCGGGCCGCGAGCACUUCGUGUACGGGGAGCCCCGGGAGCUGCUCACCAAGGUCU
 GGGUGCAGGGCCACUACCUGGAGUACCGCGAGGUGCCGCACAGCUCCCCCCGUACUACGAGUU
 CCUGUGGGGGCCCCGGGCCACAGCGAGUCCAUCAAGAAGAAGGUCCUCGAGUUCUGGCCAAG
 CUGAACAAACACCGUGCCCAGCAGCUUCCCUCCUGGUACAAGGACGCCCUCAAGGACGUCGAGG
 AGCGCGUGCAGGCCACGAUCGACACCGCGGACGACGCCACCGUGAUGGCCAGCGAGUCCCUGAG
 CGUCAUGUCCAGCAACGUGUCCUUCAGCGAGUGA

ФІГ. 21

MUC1 5xVNTR (GC)-muag-A64-C30

GGGAGAAAGCUUACCAUGACCCCCGGCACCCAGAGCCCGUUCUCCUGCUCCUGCUUCU
 ACGGUGCUGACCGUCGUGACCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCCGGGGGCGAGAAG
 GAGACGAGCGCCACCCAGCGGUCCAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAAGCGGGUCUCC
 AUGACCAGCUCCGUGCUGAGCUCCACAGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGC
 CAGGACGUGACCCUCGCCCCGGCCACCGAGCCCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGC
 CAGGACGUCACCAGCGUGCCCGUGACCCGCCCCGCCUUGGGGAGCACACGCCGCCGCC
 CACGACGUCACCUCCGCCCCCCGACAACAAGCCCGCGCCGGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
 CACGGGGUGACCUCCGCCCCCCGACACGCGGCCGGCCCCCGGCAGCACCGCGCCCCCGGCC
 CACGGCGUGACCUCCGCCCCCCGACACCGGCCCGCCCCCGGGAGCACGGCCCCGCCGGCG
 CACGGCGUCACCUCCGCCCCCCGACACCGGCCCGCCCCCGGGAGCACCGCCCCGCCGCC
 CACGGCGUGACGUCGCGCCCCGACACCGGCCCGCCCCCGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
 CACGGGGUGACCUCCGCCCCCCGACACGCGGCCCGCCCCCGGCAGCACCGCCCCGCCGGCC
 CACGGGGUGACCUCCGCGCCCCGACAACCGCCCCGCCUUGGGGAGCACCGCCCCGCCCGUG
 CACAACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCGCGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCGUCCACAAC
 GGCACGUCCGCCCGGGCCACCACACCCCCGCCAGCAAGUCCACGCCCUUACGCAUCCCG
 UCCCAACACAGCGACACCCCCACCACCCUGGCGUCCACAGCACGAAGACCGACGCCUCC
 AGCACCCACCACUCCAGCGUGCCCCCGCUGACCGAUCCAACCACAGCACGUCCCCGAG
 CUCAGCACCGGGGUGUCCUUCUUCUCCUGAGCUCCACAUCUCCAACUGCAGUUAAC
 AGCUCCUCGAGGACCCAGCACCGACUACUACCAGGAGCUGCAGCGGGACAUUCCGAG
 AUGUCCUGCAGAUCAACAAGCAGGGCGGCUUCCUCGGGCUAGCAACAUAAGUUCGCG
 CCCGGCUCCGUCGUGGUGCAGCUGACCCUCGCCUCCGGGAGGGGACGAUACAAGUCCAC
 GACGUGGAGACCCAGUUAACAGUACAAGACCGAGGCCGCCAGCCGCUACAACUGACC
 AUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGUUCAGCGCGCAGUCCGGCGCCGGC
 GUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCUGCUCGUCCUGGUGUGCGUGCUGGUCGCCUCCGCCAUC
 GUGUACCUGAUCGCGCUGGCCGUGUGCCAGUGCCGGCGCAAGAACUACGGGCAGCUCGAC
 AUCUCCCCCGCCGGGACACGUACCACCGAUGAGCGAGUACCCGACCUACCACACCCAC
 GGCCGCUACGUCCCCCCCCAGCUCCACCGACCGAGCCCCUACGAGAAGGUGUCCGCCGGG
 AACGGCGGCAGCUCUCCUGAGCUACACCAACCGGCGGUGGCCGCCGCCUCCGCCAACUG
 UGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGGCCUCCCAACGGGGCCUCCUCCCUU
 CUUGCACCGAGAUUAAUAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUAUUCUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCUUAG

Фиг. 22

MUC1 5xVNTR (GC)-muag-A64-C30-ricronSL

GGGAGAAAGCUUACCAUGACCCCCGGCACCCAGAGCCCGUUCUCCUGCUCCUGCUGCUC
 ACGGUGCUGACCGUCGUGACCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCCGGGGGCGAGAAG
 GAGACGAGCGCCACCCAGCGGUCCAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAAGCGGGUCCUCC
 AUGACCAGCUCCGUGCUGAGCUCCACAGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGC
 CAGGACGUGACCCUCGCCCCGGCCACCGAGCCCCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGC
 CAGGACGUCACCAGCGUGCCCGUGACCCGCCCCGCCUUGGGGAGCACACGCCGCCGCC
 CACGACGUCACCUCCGCCCCGACAACAAGCCCGCGCCGGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
 CACGGGGUGACCUCCGCCCCGACACGCGGCCCGCCCCGGCAGCACCGCGCCCCCCCCGCC
 CACGGCGUGACCUCCGCCCCGACACCCGCCCCGCCCGGGAGCACGGCCCCGCCGGCG
 CACGGCGUCACCUCCGCCCCGACACCCGCCCCGCCCGGGAGCACCGCCCCGCCGCC
 CACGGCGUGACGUCGCGCCGACACCCGCCCCGGCCCCGGCAGCACCGCCCCCCCCGCC
 CACGGGGUGACCUCCGCCCCGACACGCGGCCCGCGCCCCGGCAGCACCGCCCCGCCGGCC
 CACGGGGUACCUCCGCGCCCGACAACCGCCCCGCCUUGGGGAGCACCGCCCCGCCCGUG
 CACAACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCGCGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCCUCCACAAC
 GGCACGUCGCCCCGGGCCACCAACCCCGCCAGCAAGUCCACGCCCUUCAGCAUCCCG
 UCCCACACAGCGACACCCCCACCAACCCUGGCGUCCACAGCACGAAGACCGACGCCUCC
 AGCACCCACCAUCCAGCGUGCCCCCGCUGACCAAGCUCCAAACACAGCACGUCCCCCGAG
 CUCAGCACCGGGGUGUCCUUCUUCUCCUGAGCUCCACAUCUCCAACCUCCAGUUAAC
 AGUCCCUCCGAGGACCCAGCACCGACUACUACCAGGAGCUGCAGCGGGACAUCUCCGAG
 AUGUCCUCCGAGAUCAACAAGCAGGGCGGCUUCCUCCGGGCUAGCAACAUAAGUCCCGC
 CCCGGCUCCGUCGUGGUGCAGCUGACCCUCCGUUCCGGGAGGGGACGAUCAAAGUCCAC
 GACGUGGAGACCCAGUUAACAGUACAAGACCGAGGCCGCCAGCCGUACAACCUAGACC
 AUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGUUCAGCGCGCAGUCCGGCGCCGGC
 GUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCUUGCUGUCCUGGUGUGCGUGCUGGUCGCCUCCGCCAUC
 GUGUACCUGAUCGCGCUGGCCGUGUGCCAGUCCGGCGCAAGAACUACGGGCAGCUCGAC
 AUCUCCCCCGCCGGGACACGUACCACCCGAUGAGCGAGUACCCGACCUACCACACCCAC
 GGCCGCUACGUCCCCCCCAGCUCCACCGACCGGAGCCCCUACGAGAAGGUGUCCGCCGGG
 AACGGCGGCAGCUCCCUAGAGCUACACCAACCCGGCGGUGGCCGCCGCCUCCGCCAACCU
 UGACCACUAGUUAUAAGACUGACUAGCCCGAUGGGGCCUCCCAACGGGGCCCUCCUCCCU
 CUUGCACCGAGAUUAUAUAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAUGCAUCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCAAA
 GGCUCUUUUCAGAGCCACCAGAAU

Фиг. 23

Muc1-5×VNTR CDS дикого типу

AUGACACCGGGCACCCAGUCUCCUUUCUUCUGCUGCUGCUCCUCACAGUGCUUACAGUUGUUA
 CAGGUUCUGGUCAUGCAAGCUCUACCCCAGGUGGAGAAAAGGAGACUUCGGCUACCCAGAGAAG
 UUCAGUGCCCAGCUCUACUGAGAAGAAUGCUGUGAGUAUGACCAGCAGCGUACUCUCCAGCCAC
 AGCCCCGGUUCAGGCUCCUCCACCACUCAGGGACAGGAUGUCACUCUGGCCCCGGCCACGGAAC
 CAGCUUCAGGUUCAGCUGCCACCUGGGGACAGGAUGUCACCUCGGUCCCAGUACCCAGGCCAGC
 CCUGGGCUCCACCACCCCAGCCACGAUGUCACCUCAGCCCCGGACAACAAGCCAGCCCCG
 GGUCCACCGCCCCCCCCAGCCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCU
 CCACCGCCCCCCCCAGCCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCAC
 CGCCCCCCCCAGCCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCC
 CCCCCAGCCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCC
 CAGCCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACACCAGGCCGGCCCCGGGCUCCACCGCCCCCCCCAGC
 CCACGGUGUACCCUCGGCCCCGGACAACAGGCCCGCCUUGGGCUCCACCGCCCCCUCCAGUCCAC
 AAUGUCACCUCGGCCUCAGGCUCUGCAUCAGGCUCAGCUUCUACUCUGGUGCACAACGGCACCU
 CUGCCAGGGCUACCACAACCCCAGCCAGCAAGAGCACUCCAUUCUCAAUCCCAGCCACCACUC
 UGAUACUCCUACCACCCUUGCCAGCCAUAGCACCAAGACUGAUGCCAGUAGCACUCACCAUAGC
 UCGGUACCUCUCCUACCUCCUCCAAUCACAGCACUUCUCCCCAGUUGUCUACUGGGGUCUCUU
 UCUUUUCCUGUCUUUUACAUUUCAAACCUCCAGUUUAAUUCUCUCUGGAAGAUCCCAGCAC
 CGACUACUACCAAGAGCUGCAGAGAGACAUUUCUGAAAUGUUUUUGCAGAUUUUAAACAAGGG
 GGUUUUCUGGGCCUCUCCAAUAUUAAGUUCAGGCCAGGAUCUGUGGUGGUACAUAUUGACUCUGG
 CCUUCGAGAAGGUACCAUCAUUGUCCACGACGUGGAGACACAGUUCAUAGUAUAAAACGGA
 AGCAGCCUCUCGAUAUAACCUGACGAUCUCAGACGUCAGCGUGAGUGAUGUGCCAUUUCCUUUC
 UCUGCCCAGUCUGGGGCUGGGGUGCCAGGCUGGGGCAUCGCGCUGCUGGUGCUGGUUCUGUGUUC
 UGGUUGCGCUGGCCAUUGUCUAUCUCAUUGCCUUGGCUGUCUGUCAGUGCCGCCGAAAGACUA
 CGGGCAGCUGGACAUCUUCCAGCCCAGGAUACCUACCAUCCUAUGAGCGAGUACCCACCUAC
 CACACCAUGGGCGCUAUGUGCCCCCUAGCAGUACCGAUCGUAGCCCCUAUGAGAAGGUUUCUG
 CAGGUAACGGUGGCAGCAGCCUCUCUACACAAACCCAGCAGUGGCAGCCGCUUCUGCCAACUU
 GUAG

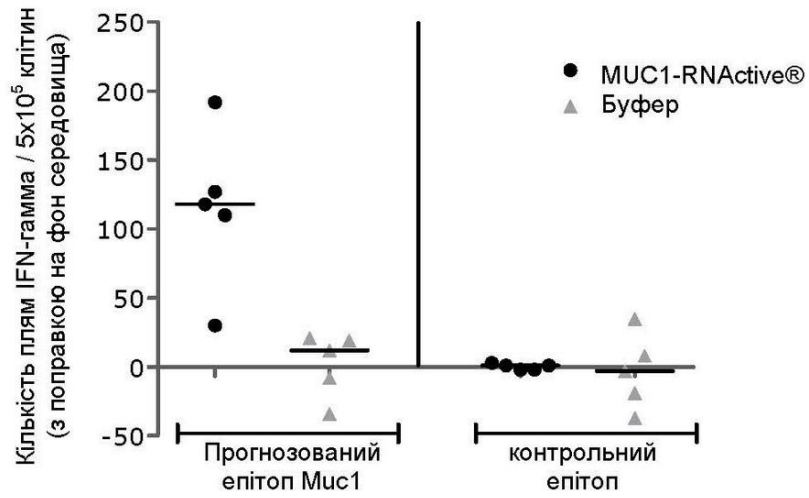
ФІГ. 24

Muc1-5×VNTR CDS GC-оптимізована

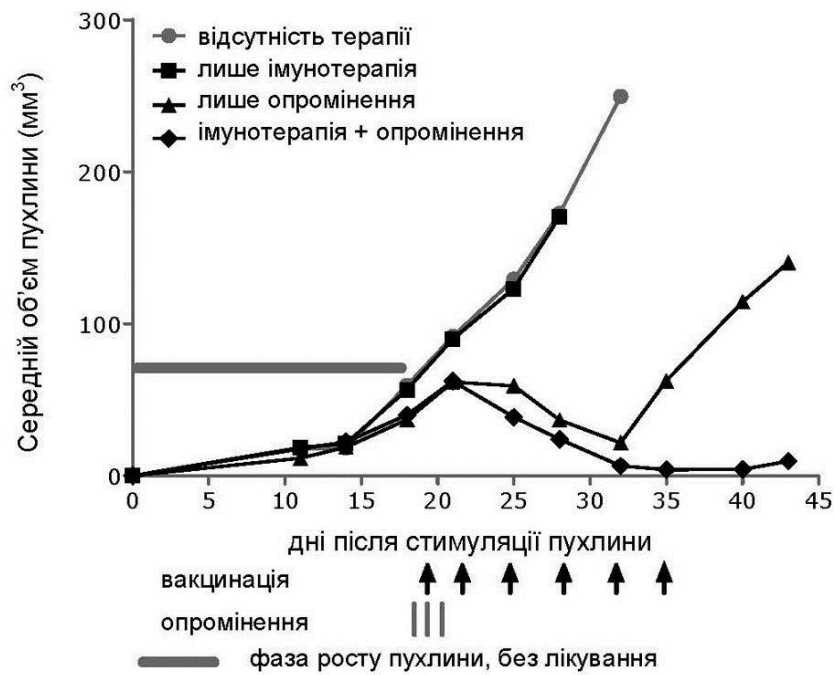
AUGACCCCCGGCACCCAGAGCCGUUCUUCUGCUCCUGCUGCUCACGGUGCUGACCGUCGUGA
 CCGGGUCCGGCCACGCCAGCUCCACCCCGGGGGCGAGAAGGAGACGAGCGCCACCCAGCGGUC
 CAGCGUGCCCUCCAGCACCGAGAAGAACGCGGUCUCCAUGACCAGCUCCGUGCUGAGCUCCAC
 AGCCCCGGGUCCGGCAGCUCCACGACCCAGGGCCAGGACGUGACCCUCGCCCCGGCCACCGAGC
 CCGCCAGCGGGUCCGCCGCGACGUGGGGGCCAGGACGUCACCAGCGUGCCCGUGACCCGCCCGC
 CCUGGGGAGCACCACGCCGCCGCCACGACGUCACCUCGCCCCCGACAACAAGCCCGCGCCG
 GGCAGCACCGCCCCCCCCCGCCCCACGGGGUGACCUCCGCCCCCGACACGCGGGCCGGCCCCCGGCA
 GCACCGCGCCCCCGCCCCACGGCGUGACCUCCGCCCCGGACACCCGCCCGCCCCCGGGAGCAC
 GGCCCCCGCGGCACGGCGUACCUCCGCCCCCGACACCCGGCCCGCCCCCGGGAGCACCGCC
 CCGCCCGCCACGGCGUGACGUCGCGCCCGACACCCGCCCCGGCCCCCGGCAGCACCGCCCCC
 CCGCCACGGGGUGACCUCCGCCCCGGACACCGCGGCCCGCGCCCGGCAGCACCGCCCCCGCGGC
 CCACGGGGUACCUCCGCGCCCGACAACCGCCCCGCCUGGGGAGCACCGCCCCCGCCGUGCAC
 AACGUGACCUCCGCCAGCGGCUCCGCGAGCGGGUCCGCCAGCACCCUCGUCCACAACGGCACGU
 CCGCCCGGGCCACCACCACCCCGCCAGCAAGUCCACGCCCUUCAGCAUCCCGUCCACACAG
 CGACACCCACCACCCUGGCGUCCACAGCACGAAGACCGAGCCUCCAGCACCCACACUCC
 AGCGUGCCCCCGUGACCAAGCUCCAACACAGCACGUCGCCCGAGCUAGCACCGGGGUGUCCU
 UCUUCUUCUGAGCUUCCACAUCUCCAACCUGCAGUUCAACAGCUCCUCGAGGACCCCAGCAC
 CGACUACUACCAGGAGCUGCAGCGGGACAUCUCCGAGAUGUCCUGCAGAUCAACAAGCAGGGC
 GGCUUCCUCGGGCGUGAGCAACAUAAGUUCGCCCCGGCUCCGUGGUGGUGAGCUGACCCUCG
 CCUUCGGGAGGGGACGAUCAACGUCCACGACGUGGAGACCCAGUUAACAGUAACAAGACCGA
 GGCCGCCAGCCGCUACAACCUGACCAUCUCCGACGUGAGCGUCUCCGACGUGCCCUUCCCGUUC
 AGCGCGCAGUCCGGCGCCGGCGUGCCCGGGUGGGGCAUCGCCUGCUCCUGGUGUGCGUGC
 UGGUCGCCCUCCGCAUCGUGUACCUGAUCGCGCUGGGCCGUGUGCCAGUGCCGGCGCAAGAACUA
 CGGGCAGCUCCGACAUCUUCGCCCGCCGGGACACGUACCACCCGAUGAGCGAGUACCCGACCUAC
 CACACCCACGGCCGCUACGUCGCCCGCCAGCUCCACCGACCGGAGCCCCUACGAGAAGGUGUCCG
 CCGGGAACGGCGGCAGCUCCCUAGCUACACCAACCCGGCGUGGGCCGCCGCCUCCGCCAACCU
 GUGA

ФІГ. 25

**Секреція IFN-гамма у спленоцитах мишей,
вакцинованих MUC1-RNActive®**



ФІГ. 26



ФІГ. 27

Білок 5T4 NP_001159864.1:

mpggcsrgpa agdgrlrlar lalvllgwvs sssptssass fsssapflas avsaqpplpd
qcpalcecse aartvkcvnr nltevptdlp ayvrnlfltq nqlavlpaga farrpplael
aalnlgssrl devragafeh lpslrqldls hnpladlspf afsgsnasvs apsplvelil
nhivppeder qnrsfegmvv aallagralq glrrlelasn hflylprdvl aqlpslrhld
lsnslvsit yvsfrnlthl eslhlednal kvlnhgltlae lqglphirvf ldnpwvcdc
hmadmvtwlk etevvqgkdr ltcaypekmr nrvillelnsa dldcdpilpp slqtsyvflg
ivlaligaif llvlylnrkg ikkwmhnird acrdhmegyh yryeinadpr ltnlssnsdv

ФІГ. 28

Білок сурвівіну (BIRC5) O15392:

MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLEGCACTERMAEAGFIHCPTENEPDLAQCFFC
FKELEGWEPDDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDREERAKNKIAKETNNK
KKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD

ФІГ. 29

Білок сурвівіну (BIRC5) NP_001159.2:

mgaptlppaw qpflkdhris tfknwpfleg cactpermae agfihcpten epdlaqcffc
fkelegwepd ddpieehkkh ssgcaflsvk kqfeeltlge flkldrera nkiaketnnk
kkefeetaek vrraieqlaa md

ФІГ. 30

Білок NY-ESO-1 NP_001318.1:

mqaegrgtgg stgdadgpgg pgipdgpggn aggpgeagat ggrgprgaga arasgpggga
prgphggaas glngccrcga rgpesrllef ylampfatpm eaelarrsla qdapplpvpg
vllkeftvsg niltirltaa dhrqlqlsis sclqqlsllm witqcflpvf laqppsgqrr

ФІГ. 31

Блок MAGE-C1 NP_005453.2:

mgdkdmptag mpsllqssse spqscpeged sqsplqipqs spesddtlyp lqspqsrseg
edssdplqrp pegkdsqspl qipqsspegd dtqsplqnsq sspgkdsls pleisqsppe
gedvqsplqn passffssal lsifqsspes tqspfeqfpq svlqipvsaa ssstlvlsifq
sspestqspf egfpqsplqi pvsrsfsstl lsifqssper tqstfegfaq splqipvps
ssstllslfq sfsertqstf egfaqsslqi pvpsfsstl vslfqssper tqstfegfpq
splqipvsss ssstllslfq ssperthstf egfpqsllqi pmtssfsstl lsifqsspes
aqstfegfpq splqipgsp fsstllslfq ssperthstf egfpqsplqi pmtssfsstl
lsilqsspes aqsafegfpq splqipvsss fsytllslfq ssperthstf egfpqsplqi
pvssssssst llslfqsspe ctqstfegfp qsplqipqsp pegenthspl qivpslpewe
dlsphyfpq sppqgedsls phyfpqsppq gedslsphyf pqspqgedsl sphyfpqspp
qgedmsply fpqsplqgee fqsslqspvs icssstpsl pqsfpessqs ppegpvqspl
hspqspegm hsqsplqspe sapegedsls plqipqsple gedslsslhf pqspeweds
lsplhfpqfp pqgedfqssl qspvsicsss tslslpqsfp espqspegp aqsplqrpvs
sffsytlasl lqsshespqs ppegpaqspl qspvssfpss tssslsqssp vssfssstss
slsksspesp lqspvisfss stslspfssee ssspvdeyts ssdtllesds ltdseslies
eplftytlde kvdelarfll lkyqvkqpit kaemltvis rytgyfpvif rkarefieil
fgislrevdp ddsyvfvtl dltsegclsd eqgmsqnrl ililsiifik gtyaseeviw
dvlsgigvra grehfafgep reltkvwvq ehyleyrevp nssppryefl wgprahsevi
krkvveflam lkntvpitfp ssykdkdv eeraqiidt tddstatesa sssvmsspsfs
se

ФІГ. 32

Блок MAGE-C2 NP_057333.1:

mpvpvgvpfr nvdndsptsv eledwvdagh ptdeeeeeas sasstlylvf spssfstsss
lilggpeeee vpsgvipnlt esipssppqg ppqgpsqspl sscssfsws sfseesssqk
gedtgtcqgl pdsessfyt ldekvaelve flllkyeae pvteaemli vikykyfvp
ilkrarefme llfglaliev gpdhfcvfan tvgltdgsd degmpensll iilsvifik
gncaseeviw evlnavgvya grehfygep reltkvwvq ghyleyrevp hssppryefl
wgprahsesi kkkvleflak lnntvpssfp swykdalkdv eervqatidt addatvmase
slsvmssnvs fse

ФІГ. 33

Білок MUC1 J05582.1:

[illegible]

FIG. 34

Білок MUC1 5xVNTR

M T P G T Q S P F F L L L L L T V L T V V T G S G H A S S T P G
G E K E T S A T Q R S S V P S S T E K N A V S M T S S V L S P G H
S P G S G S S T T Q G Q D V T L A P A T E P A S G S A A T W G Q
D V T S V P V T R P A L G S T T P P A H D V T S A P D N K P A P
G S T A P P A H G V T S A P D T R P A P G S T A P P A H G V T S
A P D T R P A P G S T A P P A H G V T S A P D T R P A P G S T A
P P A H G V T S A P D T R P A P G S T A P P A H G V T S A P D T
R P A P G S T A P P A H G V T S A P D N R P A L G S T A P P V H
N V T S A S G S A S G S A S T L V H N G T S A R A T T T P A S K
S T P F S I P S H H S D T P T T L A S H S T K T D A S S T H H S
S V P P L T S S N H S T S P Q Q L S T G V S F F F L S F H I S N L
Q F N S S L E D P S T D Y Y Q E L Q R D I S E M F L Q I Y K Q G
G F L G L S N I K F R P G S V V V Q L T L A F R E G T I N V H D
V E T Q F N Q Y K T E A A S R Y N L T I S D V S V S D V P F P F
S A Q S G A G V P G W G I A L L V L V C V L V A L A I V Y L I A
L A V C Q C R R K N Y G Q L D I F P A R D T Y H P M S E Y P T Y
H T H G R Y V P P S S T D R S P Y E K V S A G N G G S S L S Y T
N P A V A A A S A N L

FIG. 35

MUC1 CDS дикого типу:

[illegible]

FIG. 36

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП “Український інститут інтелектуальної власності”, вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601