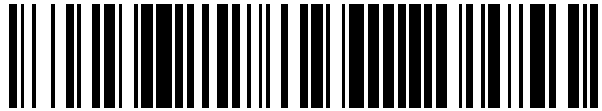


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 517**

51 Int. Cl.:

C07K 14/47 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2014 PCT/EP2014/073588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15063302**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2014 E 14792834 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3066115**

54 Título: **Inmunoterapia personalizada contra diversos tumores cerebrales y neuronales**

30 Prioridad:

04.11.2013 GB 201319446

04.11.2013 US 201361899680 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2019

73 Titular/es:

**IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH (100.0%)
Paul-Ehrlich-Strasse 15
72076 Tübingen, DE**

72 Inventor/es:

**WEINSCHENK, TONI;
FRITSCH, JENS;
WALTER, STEFFEN;
HILF, NORBERT;
SCHOOR, OLIVER;
SINGH, HARPREET;
KUTTRUFF-COQUI, SABRINA y
SONG, COLETTE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 733 517 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inmunoterapia personalizada contra diversos tumores cerebrales y neuronales

La presente invención se refiere a un péptido, a ácidos nucleicos y a células destinados a la utilización en métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a la inmunoterapia contra el cáncer. La presente invención se refiere, además, a epítomos peptídicos para linfocitos T citotóxicos (CTL) asociados a tumores, solos o en combinación con otros péptidos asociados a tumores que pueden servir como principios activos farmacéuticos de composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales. La presente invención se refiere a una secuencia peptídica específica derivada de una molécula HLA de clase I de células tumorales humanas que puede ser utilizada en composiciones vacunales para desencadenar respuestas inmunitarias antitumorales, así como un método para proporcionar vacunas óptimas a las personas que las necesitan.

Antecedentes de la invención

Los gliomas son tumores cerebrales originados en las células gliales del sistema nervioso. Las células gliales, llamadas por lo común neuroglía o simplemente glía, son células no neuronales que proporcionan soporte y nutrición, mantienen la homeostasia, forman la mielina e intervienen en la transmisión de señales en el sistema nervioso. Los dos tipos más importantes de glioma son el astrocitoma y el oligodendroglioma, llamados así por el tipo de célula glial que los origina, esto es, astrocitos y oligodendrocitos. En el grupo de los astrocitomas se encuentra el glioblastoma multiforme (denominado en lo sucesivo glioblastoma) que es el tumor cerebral maligno más frecuente en adultos pues supone alrededor del 40% de los tumores cerebrales malignos y alrededor del 50% de los gliomas. El glioblastoma invade con agresividad el sistema nervioso central y entre todos los gliomas es el que ostenta el nivel más alto de malignidad (grado IV). Pese a los avances en el tratamiento logrados merced a mejoras en las técnicas de neuroimagen, la microcirugía y las opciones terapéuticas como la temozolomida o la radiación, el glioblastoma sigue siendo incurable. La tasa de letalidad de este tumor cerebral es muy alta: la esperanza de vida media varía entre 9 y 12 meses desde el diagnóstico. La supervivencia a 5 años durante el período de observación comprendido entre 1986 y 1990 fue del 8,0%. Hasta la fecha, la supervivencia a cinco años después del tratamiento agresivo que incluye la resección macroscópica del tumor sigue siendo inferior al 10%. A tenor de lo anterior, queda patente la necesidad de nuevos métodos terapéuticos eficaces.

El grado de indiferenciación de las células tumorales del glioblastoma es el más elevado de todos los tumores cerebrales, lo que explica su alto potencial de migración y proliferación y su elevada invasividad y, por ende, su pronóstico funesto. Los glioblastomas provocan la muerte por el crecimiento rápido, agresivo e infiltrante que demuestran en el cerebro. El crecimiento infiltrante es el responsable del carácter inoperable de estos tumores. Los glioblastomas también son relativamente resistentes a la radioterapia y la quimioterapia, por lo que la recurrencia postratamiento es elevada. Además, la respuesta inmunitaria contra las células neoplásicas resulta claramente ineficaz a la hora de lograr su erradicación total después de la resección y la radioterapia.

El glioblastoma se clasifica como primario (*de novo*) o secundario dependiendo de las diferencias en el mecanismo génico de la transformación maligna que experimentan los astrocitos indiferenciados o las células precursoras gliales. El glioblastoma secundario afecta a personas jóvenes menores de 45 años. A lo largo de 4 o 5 años, en promedio, el glioblastoma secundario evoluciona de un astrocitoma de bajo grado a un astrocitoma indiferenciado. Por el contrario, el glioblastoma primario afecta sobre todo a personas más mayores, con una media de edad de 55 años. Por norma general, el glioblastoma primario aparece como un glioblastoma fulminante caracterizado por la progresión del tumor en 3 meses desde el estado sin anomalías clínicas ni patológicas (Pathology and Genetics of the Nervous Systems. 29-39 (IARC Press, Lyon, Francia, 2000)).

El glioblastoma migra a lo largo de los nervios mielinizados y se disemina ampliamente por el sistema nervioso central. En la mayoría de casos, el tratamiento quirúrgico solo consigue un limitado efecto terapéutico sostenible. Las células del glioma maligno eluden la detección por el sistema inmunitario del anfitrión mediante la producción de agentes inmunodepresores que alteran la proliferación de los linfocitos T y la producción por parte de estos de la citocina inmunoestimulante IL-2.

Las neoplasias intracraneales pueden surgir en cualquiera de las estructuras o tipos celulares del SNC: encéfalo, meninges, glándula pituitaria, cráneo, e incluso tejido embrionario residual. La incidencia anual total de tumores cerebrales primarios en Estados Unidos es de 14 casos por 100.000. Los tumores cerebrales primarios más frecuentes son los meningiomas, que representan el 27% de los tumores cerebrales primarios, y los glioblastomas, que suponen otro 23% (los glioblastomas suponen el 40% de los tumores cerebrales malignos en los adultos). Muchos de esos tumores son agresivos y presentan un alto grado. En la población pediátrica los tumores cerebrales primarios son los tumores sólidos más frecuentes y la segunda causa de muerte por cáncer después de la leucemia.

A día de hoy prosigue la búsqueda de un tratamiento eficaz contra el glioblastoma. Para combatir tales células neoplásicas se está estudiando la inmunoterapia, o el tratamiento basado en el reclutamiento del sistema inmunitario.

En este momento hay en curso un ensayo clínico con la vacuna muropeptídica IMA950, que Immatix biotechnologies (Tubinga, Alemania) está efectuando en el Reino Unido. Los péptidos de la vacuna son

exclusivamente péptidos HLA-A*02.

- 5 WO 2011/051278 A1, WO 2011/051276 A1, WO 2012/031122 A2 y Chi-Cheng Huang et al.: «Concurrent Gene Signatures for Han Chinese Breast Cancers», PLoS ONE, vol. 8, n.º 10, 3 de octubre de 2013, página e76421) dan a conocer micromatrices de expresión génica y proteínas que se usaron para obtener firmas genéticas de tumores malignos de mama, entre otros, con fines diagnósticos. WO 2011/051278 A1 y WO 2011/051276 A1 dan a conocer ligandos de afinidad en forma de anticuerpos. WO 2012/031122 A2 da a conocer la reactividad de autoanticuerpos, un mecanismo diferente del sistema MHC.

- 10 Existe la necesidad de nuevas opciones terapéuticas que sean eficaces y seguras contra el glioblastoma y el meduloblastoma y contra otros tumores que sobreexpresan las proteínas de la presente invención, con vistas a mejorar el bienestar de los pacientes portadores de otros alelos HLA o de otras combinaciones de alelos sin recurrir a los antineoplásicos o a otros agentes que pueden provocar graves efectos secundarios.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, la presente invención se refiere a un péptido que consta de la SEQ ID N.º 28, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 15 Las tablas siguientes muestran los péptidos conformes a la presente invención, sus respectivas SEQ ID N.º, y las posibles proteínas originarias de tales péptidos. Todos los péptidos de las Tablas 1a, 1b y 1c se unen al alelo HLA-A*02, en tanto que los péptidos de las Tablas 1d y 1e se unen a alelos HLA-DR.

Los péptidos de clase II de la tabla 1d y 1e son especialmente útiles para el tratamiento de cánceres que sobreexpresan y/o presentan en exceso los polipéptidos BCAN, BIRC5 y/o PTPRZ1.

20

Tabla 1a: Péptidos de la presente invención

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
1	CSRP2-001	RLGIKPESV	CSRP2
2	SLC10A4-001	ALAFKLDEV	SLC10A4
3	ELOVL2-001	YLPTFFLTV	ELOVL2
4	MTSS1L -001	GLPSGAPPGV	MTSS1L
5	PTP-013	MIWEHNVEV	PTPRZ1
6	KIF1A-001	LLWGNAIFL	KIF1A
7	PCDHGC5-001	GLDPSSGAIHV	PCDHGC5
8	GRIK3-001	LLYDAVHIV	GRIK3
9	SEZ6L-001	LLLGSPTAA	SEZ6L
10	ANKRD40-001	ALGDIREV	ANKRD40
11	NLGN4Y-001	SLDTLMITYV	NLGN4Y
12	KCN-002	ALSVRISNV	KCNJ10
13	BCA-003	FLWSDGVPL	BCAN
14	MAGI2-001	AVAPGPWKV	MAGI2
15	PTP-012	FLLPDTDGLTAL	PTPRZ1
16	SCARA3-001	SLGLFLAQV	SCARA3
17	GRI-002	VLIQDVPTL	GRIA4
18	CLU-001	KLFDSDPITVTV	CLU
19	CERS1-001	FLHDISDVQL	CERS1
20	SLC10A4-002	RVADYIVKV	SLC10A4

ES 2 733 517 T3

(continuación)

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
21	GPR98-001	ALFNKGGSVFL	GPR98
22	GYG2-001	KVFDEVIEV	GYG2
23	CPT1C-001	GLMEKIKEL	CPT1C
24	SLC35E1-002	GMMTAILGV	SLC35E1
25	PTP-002	FLYKVVLSL	PTPRZ1
26	PTP-001	ALTTLMHQL	PTPRZ1
27	ASIC4-001	EILDYIYEV	ASIC4
28	COL20-001	FLVDGSWSI	COL20A1
29	EGFR-008	YQDPHSTAV	EGFR
30	JAK-001	KLTDIQIEL	JAKMIP2/JAKMIP3
31	WLS-002	TMMSRPPVL	WLS/MIER1
32	IRS-001	RVAS*PTSGV	IRS2
33	NAT8L-001	SLAERLFFQV	NAT8L
34	TNC-001	AMTQLLAGV	TNC
35	MAP1B-002	GLSEFTEYL	MAP1B
36	NCAN-001	VLCGPPPAV	NCAN
37	ADORA3-001	ALADIAVGV	ADORA3
38	NPAS3-001	LLYTGDLAL	NPAS3
39	NLGN4X-002	GLLDQIQAL	NLGN4Y/NLGN3/NLGN4X/ NLGN2
40	GRI-001	NILEQIVSV	GRIA4
41	DPP3-001	FLYNEALYSL	DPP3/BBS1
S* = serina opcionalmente fosforilada			

Tabla 1b: Péptidos adicionales dados a conocer

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
42	USP11-001	MLFGHPLLVSF	USP11
43	EIF4E-001	RLISKFDTV	EIF4E
44	PLEKHA4-001	LLQDRLVSF	PLEKHA4
45	CCT-001	TLLAAEFLKQV	CCT7
46	NOC4-001	LTAPPEALLMV	NOC4L
47	MAP1B-001	FLDSKFYLL	MAP1B
48	CHCHD2-005	KLCEGFNEV	CHCHD2

(continuación)

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
49	SOX-001	KLADQYPHL	SOX8/ SOX9/ SOX10

Tabla 1c: Péptidos adicionales que están sobreexpresados en el glioblastoma

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
50	PTP-005	KVFAGIPTV	PTPRZ1
51	BCA-002	ALWAWPSEL	BCAN
52	CDK4-001	TLWYRAPEV	CDK4/CDK6
53	MAGEF1-001	ILFPDIIARA	MAGEF1
54	PTP-003	AIIDGVESV	PTPRZ1
55	NLGN4X-001	NLDTLMTYV	NLGN4X
56	VPS13B-001	SLWGGDVVL	VPS13B
57	NRCAM-001	GLWHHQTEV	NRCAM
58	RAD54B-001	SLYKGLLSV	RAD54B
59	FABP7-001	LTFGDVVAV	FABP7
60	CSP-001	TMLARLASA	CSPG4
61	ORMDL1-002	TLTNIHNL	ORMDL1
62	TACC3-001	KLVEFDLGA	TACC3
63	DCA-001	KLGDVGLATVV	DCLK2
64	PCNXL3-001	GVLENIFGV	PCNXL3
65	DPYSL4-001	NLLAEIHGV	DPYSL4
66	IGF2BP3-001	KIQEILTQV	IGF2BP3
67	DROSHA-001	AVVEFLTSV	DROSHA
68	ABCA13-001	ILFEINPKL	ABCA13
69	CCNB1-002	ILIDWLQVQV	CCNB1
70	CNOT1-002	SLADFMQEV	CNOT1

Tabla 1d: Péptidos de MHC de clase II dados a conocer

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
71	BCA-005	VKVNEAYRFRVALP AYPA	BCAN

Tabla 1e: Péptidos adicionales de MHC de clase II

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
72	BIR-002	TLGEFLKLDREERAKN	BIRC5
73	PTP-010	EIGWSYTGALNQKN	PTPRZ1

Las tablas 2a y b muestran los péptidos dados a conocer, sus respectivas SEQ ID N.º y las proteínas originarias de las que pueden surgir dichos péptidos. Todos los péptidos de las tablas 2 se unen a los alelos HLA A*024.

Tabla 2a: Péptidos adicionales dados a conocer

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
74	TMEM255A-001	YYPGVILGF	TMEM255A
75	ST8SIA5-001	VYYFHPQYL	ST8SIA5
76	FAM120C-001	MYPYIYHVL	FAM120C
77	GRIK3-002	YYHFIFTTL	GRIK3
78	PTP-014	YYTVRNFTL	PTPRZ1
79	PTP-019	NYTSLLVTW ⁺⁴	PTPRZ1
80	FABP7-002	EYMKALGVGF	FABP7
81	ZNF3-001	KYNDFGNSF	ZNF3
82	DOCK7-002	LYIYPQSLNF	DOCK7
83	LOC72839-001	IFTYIHLQL	LOC728392
84	PJA2-001	RYQESLGNTVF	PJA2
85	HEATR1-001	KYNEFSVSL	HEATR1
86	GPM-002	TYNYAVLKF	GPM6B
87	CRB1-001	SYFENVHGF	CRB1
88	PTP-016	VYDTMIEKF	PTPRZ1
89	PTP-015	QYVFIHDTL	PTPRZ1
90	PTP-018	NYTSLLVTW	PTPRZ1
91	OLIG2-001	IYGGHHAGF	OLIG2
92	VCAN-003	TYVDSSHTI	VCAN
93	SMOX-001	VYNLTQEFF	SMOX
94	EXOC7-001	YYQIRSSQL	EXOC7
95	LZTS1-001	RYS DGLLR F	LZTS1
96	FADS2-003	QYQIIMTMI	FADS2
97	TMEM231-001	TYIPPLL VAF	TMEM231
98	ASCL1-001	EYIRALQQL	ASCL1
99	UNKN-003	TYI I KSVGF	TXN2

ES 2 733 517 T3

(continuación)

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
100	NKA-001	QWAPILANF	NKAIN1/NKAIN2/NKAIN4
101	PCD-002	RYGPQFTL	PCDHG-Family
102	ARHGAP21-001	RYIPLIVDI	ARHGAP21
103	PNMA2-001	AYVLRLETL	PNMA2
104	FADS2-002	PYNHQHEYF	FADS2
105	APC-001	VLPDADTLLHF	APC
106	WASL-001	FYGPQVNNI	WASL/ASB15
107	SLC-002	KYFSFPGEL	SLC1A3/SLC1A6
108	TENM4-001	AYSDGHFLF	TENM4
109	ZNF749-001	RYPSSVFL	ZNF749
110	EFCAB7-001	VYLTIKPLNL	EFCAB7
111	DOCK7-003	PYLDKFFAL	DOCK7
112	BMP7-001	VYQVLQEHL	BMP7
113	ITGA7-001	AFSPDSHYLLF	ITGA7
114	RPL-001	NYNDRYDEI	RPL7A
115	HS2-001	KYNLINEYF	HS2ST1
116	VIM-002	NYQDTIGRL	VIM
117	IFT17-001	AYLIDIKTI	IFT172
118	GAB-001	AYPRLSLSF	GABRB1/ GABRB3
119	CDCA7L-001	KFAEEFYSF	CDCA7L
120	SCARA3-002	YYLDKSVSI	SCARA3
121	SSR1-001	NYKDLNGNVF	SSR1
122	NR0B1-001	AYLKGTVLF	NR0B1
123	LNx1-001	NYIDNVGNLHF	LNx1
124	EP4-001	PFAKPLPTF	EP400
125	KIF1B-001	VYLKEANAI	KIF1B
126	RHOBTB3-001	KYFGGVLEYF	RHOBTB3
127	KIF7-001	KYFDKVVTL	KIF7
128	KIF1B-002	VYNDIGKEMLL	KIF1B
129	MAPK6-001	TYTSYLDKF	MAPK6

El péptido conforme a la SEQ ID N.º 101 puede derivar de cualquier de las proteínas siguientes: PCDHGA12, PCDHGC3, PCDHGC5, PCDHGC4, PCDHGB7, PCDHGB6, PCDHGB5, PCDHGB3, PCDHGB2, PCDHGB1, PCDHGA11, PCDHGA10, PCDHGA9, PCDHGA7, PCDHGA6, PCDHGA5, PCDHGA4, PCDHGA3, PCDHGA2, PCDHGA, PCDHGB4 o PCDHGA8. El péptido acorde con la SEQ ID N.º 109 es un desplazamiento del marco de

lectura de EVPSKQCVS; cromosoma 19, marco 2+: 57954686-57954712. W⁺: Kynurenina (ácido (S)-2-amino-4-(2-aminofenil)-4-oxo-butanoico). El péptido acorde con la SEQ ID N.º 99 forma parte del primer intrón del gen TXN2 (avalado por una EST coincidente, BG169743). 1).

Tabla 2b: Péptidos adicionales que están sobreexpresados en el glioblastoma

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Secuencia	Proteína(s) originaria(s)
130	ASPM-002	SYNPLWLRI	ASPM
131	SMC4-001	HYKPTPLYF	SMC4

5 **Tabla 2c: Indicaciones adicionales (p. ej., tipos de cáncer que pueden ser tratados) para los péptidos dados a conocer que se sobreexpresan y/o se presentan en exceso en dichas indicaciones**

SEQ ID N.º	Secuencia	Código del péptido	Indicación(es) adicional(es)
1	RLGIKPESV	CSRP2-001	Hígado, próstata
2	ALAFKLDEV	SLC10A4-001	Pulmón
3	YLPTFFLTV	ELOVL2-001	Riñón, hígado
4	GLPSGAPPGV	MTSS1L-001	Riñón, hígado
8	LLYDAVHIV	GRIK3-001	Leucemia
9	LLLGSPAAA	SEZ6L-001	Páncreas
10	ALGDIREV	ANKRD40-001	Riñón, colon, recto, hígado
11	SLDTLMITYV	NLGN4Y-001	Colon, recto, próstata, leucemia
12	ALSVRISNV	KCN-002	Riñón, hígado, páncreas
14	AVAPGPWKV	MAGI2-001	Hígado
18	KLFDSDPITVTV	CLU-001	Hígado
24	GMMTAILGV	SLC35E1-002	Hígado
29	YQDPHSTAV	EGFR-008	Riñón, hígado
30	KLTDIQIEL	JAK-001	Próstata
32	RVASPTSGV	IRS-001	Hígado
34	AMTQLLAGV	TNC-001	Pulmón, colon, recto
35	GLSEFTEYL	MAP1B-002	Riñón, próstata
37	ALADIAVGV	ADORA3-001	Pulmón, riñón, páncreas, próstata
40	NILEQIVSV	GRI-001	Riñón
42	MLFGHPLLVSV	USP11-001	Pulmón, riñón, hígado, páncreas, próstata
43	RLISKFDTV	EIF4E-001	Pulmón, colon, recto, hígado, próstata
44	LLQDRLVSV	PLEKHA4-001	Colon, recto, hígado
45	TLLAAEFLKQV	CCT-001	Pulmón, hígado
46	LTAPPEALLMV	NOC4-001	Pulmón, riñón, colon, recto, hígado, páncreas
47	FLDSKFYLL	MAP1B-001	Riñón, hígado, próstata

ES 2 733 517 T3

(continuación)

SEQ ID N.º	Secuencia	Código del péptido	Indicación(es) adicional(es)
48	KLCEGFNEV	CHCHD2-005	Colon, recto, hígado
52	TLWYRAPEV	CDK4-001	Pulmón, riñón, estómago, colon, recto, hígado
53	ILFPDIIARA	MAGEF1-001	Pulmón, riñón, colon, recto, hígado, leucemia
56	SLWGGDVVL	VPS13B-001	Pulmón, colon, recto, hígado, próstata
58	SLYKGLLSV	RAD54B-001	Pulmón, riñón, colon, recto, próstata
59	LTFGDVVAV	FABP7-001	Estómago
60	TMLARLASA	CSP-001	Riñón
61	TLTNIHNL	ORMDL1-002	Pulmón, riñón, hígado, leucemia
62	KLVEFDLGA	TACC3-001	Pulmón, estómago, colon, recto, hígado
64	GVLENIFGV	PCNXL3-001	Pulmón, riñón, estómago, colon, recto, hígado, próstata
65	NLLAEIHGV	DPYSL4-001	Riñón
66	KIQEILTQV	IGF2BP3-001	Pulmón, riñón, estómago, colon, recto, hígado, páncreas, leucemia
67	AVVEFLTSV	DROSHA-001	Pulmón, riñón, estómago, colon, recto, hígado, páncreas
68	ILFEINPKL	ABCA13-001	Pulmón, leucemia
69	ILIDWLQVQ	CCNB1-002	Pulmón, riñón, estómago, colon, recto, hígado, páncreas
70	SLADFMQEV	CNOT1-002	Pulmón, riñón, colon, recto, páncreas
74	YYPGVILGF	TMEM255A-001	Pulmón
81	KYNDFGNSF	ZNF3-001	Pulmón, hígado
82	LYIYPQSLNF	DOCK7-002	Pulmón, riñón, hígado
83	IFTYIHLQL	LOC72839-001	Hígado
92	TYVDSSHTI	VCAN-003	Pulmón, estómago, hígado
93	VYNLTQEFF	SMOX-001	Pulmón, riñón, estómago
94	YYQIRSSQL	EXOC7-001	Pulmón, estómago, hígado
96	QYQIIMTMI	FADS2-003	Hígado
97	TYIPLLVAF	TMEM231-001	Pulmón, riñón, estómago, hígado
103	AYVLRLETL	PNMA2-001	Pulmón
104	PYNHQHEYF	FADS2-002	Pulmón, hígado
105	VLPDADTLLHF	APC-001	Hígado
108	AYSDBGHFLF	TENM4-001	Pulmón, riñón, estómago, próstata
109	RYLPSSVFL	ZNF749-001	Pulmón, estómago, hígado

(continuación)

SEQ ID N.º	Secuencia	Código del péptido	Indicación(es) adicional(es)
110	VYLTIKPLNL	EFCAB7-001	Pulmón, estómago, hígado
112	VYQVLQEHL	BMP7-001	Estómago
113	AFSPDSHYLLF	ITGA7-001	Pulmón, riñón, hígado
115	KYNLINEYF	HS2-001	Pulmón, riñón, hígado
116	NYQDTIGRL	VIM-002	Riñón
117	AYLIDIKTI	IFT17-001	Pulmón, riñón, hígado
118	AYPRLSLSF	GAB-001	Hígado
119	KFAEEFYF	CDCA7L-001	Pulmón, riñón, estómago
122	AYLKGTVLF	NR0B1-001	Pulmón
124	PFAKPLPTF	EP4-001	Pulmón, riñón, estómago, hígado
126	KYFGGVLEYF	RHOBTB3-001	Pulmón, estómago, hígado
127	KYFDKVVTL	KIF7-001	Pulmón, hígado, próstata
129	TYTSYLDKF	MAPK6-001	Pulmón, hígado
130	SYNPLWLRI	ASPM-002	Pulmón, estómago, hígado
131	HYKPTPLYF	SMC4-001	Pulmón, estómago, hígado, próstata

Así pues, otro aspecto preferido de la presente invención se refiere al uso de los péptidos acordes con la presente invención para la inmunoterapia –preferentemente combinada– contra las enfermedades cancerosas que aparecen indicadas en la Tabla 2c en analogía con los usos descritos en la presente memoria para, por ejemplo, el glioblastoma.

- 5 Los péptidos acordes con la presente invención tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humana (MHC) de clase I.

La presente invención se refiere, además, al péptido conforme a la presente invención, en que dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.

- 10 La presente invención se refiere, además, a un ácido nucleico, que codifica el péptido acorde con la presente invención.

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

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

- 15 La presente invención se refiere, además, a un péptido acorde con la presente invención, un ácido nucleico acorde con la presente invención o un vector de expresión acorde con la presente invención para el uso en el tratamiento de una enfermedad.

La presente invención se refiere, además, a un anticuerpo que reconoce específicamente el péptido acorde con la presente invención.

- 20 La presente invención se refiere, además, a un receptor de linfocito T que es capaz de reaccionar con un ligando de HLA que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 28.

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

La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora acorde con la presente invención que es una

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

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

10 La presente invención se refiere, además, a un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, el cual comprende la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno cualquier péptido conforme a la presente invención.

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

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

20 Se da a conocer un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquier secuencia de aminoácidos conforme a la presente invención, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) conforme a la presente invención.

La presente invención se refiere, además, al péptido, al linfocito T citotóxico activado, al anticuerpo, al receptor de linfocito T, al ácido nucleico o al vector de expresión, o a la célula destinados al tratamiento de una enfermedad, en que dicha enfermedad es un cáncer, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, por ejemplo, una vacuna.

25 Además, la presente invención da a conocer un método para proporcionar y producir vacunas destinadas a un grupo de pacientes portadores de un conjunto concreto de alelos y/o específicas para un paciente.

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

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

35 La presente invención se refiere, además, a un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, el cual comprende la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno cualquier péptido conforme a la presente invención.

40 La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención en que el antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno mediante la puesta en contacto de una cantidad de antígeno suficiente con la célula presentadora de antígeno. La presente invención se refiere, además, al método acorde con la presente invención, en que dicha célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión capaz de expresar dicho péptido que contiene la secuencia de la SEQ ID N.º 28.

45

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

50 Además, la presente invención da a conocer un método para producir una vacuna personalizada contra el cáncer que comprende como mínimo un péptido conforme con la presente invención, un ácido nucleico conforme con la presente invención, un vector de expresión conforme con la presente invención, una célula hospedadora o célula conforme con la presente invención, o un linfocito T citotóxico activado conforme con la presente invención que ha sido diseñada y formulada para el uso en un paciente individual, comprendiendo dicho diseño el uso de una base de datos («archivo») de péptidos asociados a tumores preseleccionados y/o precibados que son específicos de un paciente y/o de un grupo de pacientes y/o de un cáncer.

55

Los péptidos de la presente invención se pueden usar para generar, producir y desarrollar anticuerpos específicos contra los complejos de MHC/péptido de la presente invención (es decir, que comprenden la secuencia de la SEQ ID N.º 28). Estos anticuerpos pueden ser utilizados como terapia, dirigiendo toxinas o sustancias radiactivas contra el tejido enfermo, p. ej. un tumor. Otra aplicación de estos anticuerpos consistiría en dirigir radionúclidos contra el tejido enfermo en aplicaciones de diagnóstico por la imagen como la TEP.

Por tanto, existe otro aspecto de la invención que proporciona un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que está formando un complejo con un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende la secuencia de la SEQ ID N.º 28), método que comprende: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y el aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I unido con dicho antígeno restringido a HLA.

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

Aún existe otro aspecto más de la invención que se refiere a un método para producir un anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que permanece unido a un antígeno restringido a HLA (es decir, que comprende la secuencia de la SEQ ID N.º 28), comprendiendo dicho método: inmunizar un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido a HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo capaz de unirse específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que permanece unido con dicho antígeno restringido a HLA. Métodos respectivos para producir dichos anticuerpos y moléculas monocatenarias del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, así como otros instrumentos.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para producir un receptor de linfocito T soluble que reconoce un complejo de péptido-MHC específico como el dado a conocer. Dichos receptores de linfocitos T solubles se pueden generar a partir de clones de linfocitos T específicos, cuya afinidad se puede incrementar por mutagénesis dirigida a las regiones determinantes de la complementariedad.

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

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

Existen dos clases de moléculas MHC: moléculas del MHC de clase I, que se encuentran en la mayoría de células nucleadas. Las moléculas del MHC están compuestas de una cadena alfa pesada y una beta-2-microglobulina (receptores MHC de clase I), o bien de una cadena alfa y otra beta (receptores MHC de clase II).

Su conformación tridimensional da como resultado una hendidura de unión que interviene en la interacción no covalente con los péptidos. Las moléculas MHC de clase I presentan péptidos procedentes de la proteólisis de proteínas endógenas, DRIP y péptidos grandes. Las moléculas MHC de clase II, presentes mayoritariamente en las células presentadoras de antígeno (APC) especializadas, presentan predominantemente péptidos de proteínas exógenas o transmembrana que son captadas por las APC mediante endocitosis y después procesadas por las mismas. Los complejos constituidos por péptidos y moléculas MHC de clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8-positivos portadores del receptor de linfocito T (TCR) adecuado, mientras que los complejos formados por péptidos y moléculas MHC de clase II son reconocidos por los linfocitos T cooperadores CD4-positivos portadores

del TCR apropiado. Es bien sabido que el TCR, el péptido y el MHC están presentes en una relación estequiométrica de 1:1:1.

5 Los linfocitos T cooperadores CD4-positivos desempeñan un papel importante en la inducción y en el mantenimiento de respuestas eficaces por parte de los linfocitos T citotóxicos CD8-positivos (Wang and Livingstone, 2003; Sun and Bevan, 2003; Shedlock and Shen, 2003). La identificación de los epítomos reconocidos por los linfocitos T CD4-positivos derivados de los antígenos asociados a tumor (TAA) reviste gran importancia para el desarrollo de productos farmacéuticos que desencadenen respuestas inmunitarias antitumorales (Kobayashi et al., 2002; Qin et al., 2003; Gnjatic et al., 2003). Los linfocitos T colaboradores generan en el seno del tumor un entorno de citocinas que es propicio para los CTL (Qin and Blankenstein, 2000; Mortara et al., 2006) y que atrae a las células efectoras, como, por ejemplo, los propios CTL, células NK, macrófagos, etc. (Marzo et al., 2000; Hwang et al., 2007).

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

15 En modelos de mamífero como el ratón se ha demostrado que los linfocitos T CD4-positivos pueden inhibir la manifestación de los tumores sin el concurso de las células efectoras CTL (los linfocitos T CD8-positivos) a través de la inhibición de la angiogénesis mediante la secreción de interferón gamma (IFN- γ).

Además, se ha demostrado que los linfocitos T CD4-positivos pueden contrarrestar la progresión tumoral mediante la inducción de respuestas de anticuerpos al reconocer péptidos de antígenos asociados a tumor presentados por moléculas HLA de clase II (Kennedy et al., 2003).

A diferencia de lo que sucede con los péptidos asociados a tumor reconocidos por moléculas HLA de clase I, hasta la fecha el número descrito de ligandos de clase II derivados de antígenos asociados a tumor (TAA) es pequeño.

25 Dado que la expresión constitutiva de las moléculas HLA de clase II suele ser exclusiva de las células del sistema inmunitario, la posibilidad de aislar péptidos de clase II directamente de tumores primarios no se consideraba factible. Pero Dengjel y cols. descubrieron varios epítomos de MHC de clase II en tumores (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1; (Dengjel et al., 2006).

30 Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor, esto es, los epítomos, pueden ser moléculas derivadas de todo tipo de proteínas, tales como enzimas, receptores, factores de transcripción, etc. que son expresados y que, en comparación con células inalteradas del mismo origen, están regulados al alza en las células del tumor correspondiente.

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

También se da a conocer un péptido de MHC de clase II sumamente útil (véase la SEQ ID N.º 71). Este péptido es útil contra el glioblastoma y otros tipos de cáncer que sobreexpresan y/o presentan en exceso la BCAN.

40 Para que un péptido desencadene una respuesta inmunitaria celular, ha de unirse a una molécula de MHC. Este proceso depende del alelo de la molécula MHC y de los polimorfismos específicos de la secuencia de aminoácidos del péptido. Los péptidos que se unen a las MHC de clase I suelen tener una longitud de 8 a 12 residuos de aminoácidos y suelen contener dos residuos conservados («anclajes») en su secuencia que interaccionan con la hendidura de unión correspondiente de la molécula de MHC. De este modo, cada alelo MHC posee un «motivo de unión» que determina qué péptidos se pueden unir específicamente a la hendidura de unión.

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

50 Los antígenos que son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor, esto es, los epítomos, pueden ser moléculas derivadas de todo tipo de proteínas, tales como enzimas, receptores, factores de transcripción, etc. que son expresados y que, en comparación con células inalteradas del mismo origen, están regulados al alza en las células del tumor correspondiente.

La clasificación actual de los antígenos asociados a tumores comprende los siguientes grupos principales:

a) Antígenos cáncer-testículo: Los primeros TAA descubiertos que pueden ser reconocidos por linfocitos T pertenecen a esta clase, que inicialmente se denominó antígenos cáncer-testículo (CT) porque sus miembros se expresan en tumores humanos histológicamente diferentes y en los tejidos normales solo se encuentran en los

espermatoцитos/espermatogonias del testículo y ocasionalmente en la placenta. Como las células del testículo no expresan moléculas HLA de clase I y II, estos antígenos no pueden ser reconocidos por los linfocitos T de los tejidos normales y, por tanto, se consideran como específicos de tumor desde el punto de vista inmunológico. Ejemplos conocidos de antígenos CT son los miembros de la familia MAGE y el NY-ESO-1.

5 b) Antígenos de diferenciación: Estos TAA están presentes tanto en los tumores como en el tejido normal del que deriva el tumor; la mayoría se encuentran en melanomas y en melanocitos normales. Muchas de esas proteínas relacionadas con el linaje melanocítico participan en la biosíntesis de la melanina y no son específicas de tumor, lo que no impide que sean muy utilizadas en la inmunoterapia contra el cáncer. Algunos ejemplos son, entre otros, la tirosinasa y Melan-A/MART-1 en el melanoma y el PSA en el cáncer de próstata.

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

15 d) Antígenos específicos de tumor: Estos TAA únicos son fruto de mutaciones de genes normales (como β -catenina, CDK4, etc.) Algunos de esos cambios moleculares están relacionados con la transformación neoplásica y/o con su progresión. Los antígenos específicos de tumor generalmente son capaces de inducir potentes respuestas inmunitarias sin riesgo de reacciones autoinmunitarias contra los tejidos normales. Por otro lado, casi siempre estos TAA solo son relevantes para el mismo tumor exacto en el que fueron identificados y normalmente no se encuentran en muchos otros tumores de su tipo.

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

25 f) Proteínas de oncovirus: Estos TAA son proteínas virales que podrían desempeñar un papel crítico en el proceso oncogénico y que, como extrañas a causa de su origen no humano, pueden desencadenar una respuesta de los linfocitos T. Ejemplos de tales proteínas son las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano de tipo 16, que se expresan en el carcinoma de cuello uterino.

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

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

50 Por consiguiente, los TAA son el punto de partida para el desarrollo de una vacuna antitumoral. Los métodos para identificar y caracterizar los TAA están basados en el uso de CTL que pueden aislarse de pacientes o de individuos sanos, o en la generación de perfiles de transcripción diferenciales o patrones de expresión peptídica diferenciales entre los tumores y los tejidos normales.

55 No obstante, la identificación de genes sobreexpresados o expresados selectivamente en tejidos tumorales o en estirpes de células tumorales humanas no aporta información precisa acerca del uso de los antígenos transcritos de esos genes en la inmunoterapia. Ello se explica porque solo una subpoblación individual de epítomos de esos antígenos resulta adecuada para aplicaciones de ese tipo, puesto que ha de haber un linfocito T con el TCR correspondiente y la inmunotolerancia hacia ese epítomo concreto ha de ser mínima o nula. Por tanto, en una forma de realización muy preferida de la invención es importante seleccionar únicamente aquellos péptidos que sean presentados en exceso o de forma selectiva contra los cuales se encuentre un linfocito T funcional y/o proliferativo. Un linfocito T funcional se define como un linfocito T que tras la estimulación con un antígeno específico puede sufrir una expansión clonal y ser capaz de ejecutar funciones efectoras («linfocito T efector»).

En el caso de los TCR y de los anticuerpos conformes a la invención la inmunogenicidad de los péptidos subyacentes es secundaria. En los TCR y en los anticuerpos de la invención la presentación es el factor determinante.

5 Los linfocitos T cooperadores desempeñan un papel importante en la coordinación de la función efectora de los CTL en la inmunidad antitumoral. Los epítomos reconocidos por los linfocitos T cooperadores que desencadenan una respuesta de los linfocitos T cooperadores del tipo T_{H1} apoyan las funciones efectoras de los linfocitos T citotóxicos CD8+, que incluyen funciones citotóxicas dirigidas contra las células tumorales que muestran en su superficie complejos de MHC/péptido asociado a tumor. De esta forma, los epítomos de los péptidos asociados a tumores que
10 pueden servir como principios activos farmacéuticos en composiciones vacunales destinadas a estimular respuestas inmunitarias antitumorales.

En la siguiente descripción de los polipéptidos originarios de los péptidos conformes a la invención se dan a conocer diversos usos contra otros tipos de cáncer.

Colágeno, tipo XX, alfa 1 (COL20A1)

15 El COL20A1 es un gen de colágeno. El gen COL20A1 se ha localizado en el cromosoma 20q13.33 (Deloukas et al., 2001). Su función no se conoce todavía. Recientemente, un estudio identificó subgrupos de genes concurrentes asociados con la recurrencia del cáncer de mama, metástasis, o mortalidad en análisis de supervivencia. Una firma de 16 genes, que incluye al COL20A1, se estableció para la supervivencia sin progresión en pacientes con cáncer de mama de la etnia china Han (Huang et al., 2013a).

20 Se prefiere el péptido acorde con la invención, un linfocito T citotóxico activado acorde con la invención, un receptor de linfocito T acorde con la invención, el ácido nucleico o el vector de expresión acorde con la invención o la célula acorde con la invención para el uso en el tratamiento del cáncer, en que dicho cáncer es seleccionado del grupo consistente en astrocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor neuroepitelial disembrionárico, oligodendrogliomas, ependimoma, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, oligoastrocitomas, meduloblastoma, meduloepitelioma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma, teratoma, gangliogliomas, gangliocitoma, gangliocitoma central, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, p. ej. meduloblastoma, meduloepitelioma, neuroblastoma, retinoblastoma, ependimoblastoma), tumores del parénquima pineal (p. ej. pineocitoma, pineoblastoma), tumores de células ependimarias, tumores del plexo coroideo, tumores neuroepiteliales de origen incierto (p. ej. gliomatosis cerebral, astroblastoma), glioblastoma, tumor de próstata, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales claras, cáncer de pulmón, del SNC, ovario, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma escamocelular, leucemia, meduloblastoma, colon, recto, estómago, riñón, pulmón, páncreas, próstata y piel.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un equipo, que comprende: (a) un envase que contiene una composición farmacéutica que contiene un péptido acorde con la presente invención, el ácido nucleico o el vector de expresión acordes con la presente invención, una célula acorde con la presente invención, o un linfocito T citotóxico activado acorde con la presente invención, en forma de solución o liofilizado; (b) opcionalmente, un segundo envase que contiene un diluyente o una solución de reconstitución para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para el uso de la solución y/o la reconstitución y/o el uso de la formulación liofilizada.

40 Se da a conocer un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II que está formando un complejo con un antígeno restringido por HLA, comprendiendo dicho método: La inmunización de un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I o II unida a dicho antígeno restringido por HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y el
45 aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo capaz de unirse específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II unido con dicho antígeno restringido por HLA.

50 En otro aspecto más de la presente invención ésta se refiere a un anticuerpo que se une específicamente al péptido acorde con la presente invención, preferiblemente que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano de clase I que esté formando un complejo con el antígeno restringido a HLA y/o con el péptido acorde con la presente invención, en que el anticuerpo es preferiblemente un anticuerpo policlonal, un anticuerpo monoclonal y/o un anticuerpo quimérico.

55 El término «péptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Los péptidos tienen preferiblemente 9 aminoácidos de longitud, pero pueden tener solo 8 aminoácidos de longitud, pero también hasta 10, 11, 12, 13 o 14, y en el caso de los péptidos de MHC de clase II pueden tener 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 aminoácidos de longitud.

Además, el término «péptido» incluye sales de una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí

típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Preferiblemente las sales son sales farmacéuticamente aceptables.

5 El término «péptido» incluye también «oligopéptido». El término «oligopéptido» designa aquí una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente mediante enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. Los oligopéptidos suelen tener una longitud inferior a unos 30 aminoácidos y mayor de 15, aproximadamente.

10 El término «polipéptido» designa una serie de residuos de aminoácidos conectados entre sí típicamente por enlaces peptídicos entre los grupos amino-alfa y carbonilo de los aminoácidos adyacentes. En contraste con los términos «péptido» y «oligopéptido», el término «polipéptido» se refiere a las moléculas de más de unos 30 residuos de aminoácidos de longitud.

15 Un péptido, oligopéptido, proteína o polinucleótido que codifique dicha molécula es «inmunogénico» (y, por lo tanto, un «inmunógeno» en la presente descripción), si es capaz de inducir una respuesta inmunitaria. En el caso de la presente invención, la inmunogenicidad se define más específicamente como la capacidad para desatar una respuesta por parte de los linfocitos T. Por lo tanto, un «inmunógeno» sería una molécula que es capaz de inducir una respuesta inmunitaria y, en el caso de la presente invención, una molécula capaz de inducir una respuesta de los linfocitos T.

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

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

Por tanto, a efectos terapéuticos y de diagnóstico sería muy deseable contar con un péptido que se uniese, con la afinidad adecuada, a varios receptores HLA de clase II distintos. Un péptido que se une a varias moléculas HLA de clase II distintas recibe el nombre de ligando promiscuo.

30 En la presente memoria, la referencia a una secuencia de ADN incluye tanto ADN monocatenario como bicatenario. Por lo tanto, la secuencia específica, a menos que el contexto indique otra cosa, se refiere al ADN monocatenario de dicha secuencia, a la doble cadena formada por dicha secuencia con su complementaria (ADN bicatenario) y a la cadena complementaria de dicha secuencia. El término «región codificante» hace referencia a la porción de un gen que, o bien de forma natural o normal, codifica el producto de expresión de dicho gen en su ambiente genómico natural, por ejemplo, la región que codifica *in vivo* el producto de expresión natural del gen.

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

El término «secuencia nucleotídica» hace referencia a un heteropolímero de desoxirribonucleótidos.

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

45 Tal y como se utiliza en la presente memoria el término «un nucleótido que codifica un péptido» se refiere a una secuencia de nucleótidos que codifica el péptido y que incluye codones artificiales (sintetizados por el hombre) de inicio y terminación compatibles con el sistema biológico en el que la secuencia va a expresarse.

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

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

El término «segmento de ADN» hace referencia a un polímero de ADN, en forma de un fragmento separado o como

componente de un constructo de ADN mayor, que deriva de ADN aislado por lo menos una vez en una forma sustancialmente pura, es decir, exento de materiales endógenos contaminantes y en una cantidad o concentración que permite la identificación, la manipulación y la recuperación del segmento y de sus secuencias nucleotídicas constituyentes mediante métodos bioquímicos estándar como, por ejemplo, mediante un vector de clonación. Dichos segmentos se suministran en forma de un marco de lectura abierto sin interrupciones por secuencias internas no traducidas, o intrones, que suelen estar presentes en los genes eucariotas. Las secuencias de ADN no traducidas pueden estar presentes corriente abajo (*downstream*) desde el marco de lectura abierto, donde no interfieren con la manipulación o la expresión de las regiones codificantes.

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

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

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

Los polinucleótidos, y los polipéptidos recombinantes o inmunógenos, descritos de acuerdo con la presente invención también pueden presentarse en forma «purificada». El término «purificado» no implica pureza absoluta; más bien, se utiliza como definición relativa y puede incluir preparaciones altamente purificadas o preparaciones tan solo parcialmente purificadas, tal y como los expertos en la materia entienden dichos términos. Por ejemplo, los clones individuales aislados de una genoteca de ADNc se han purificado de manera convencional hasta obtener una homogeneidad electroforética. Se contempla expresamente la purificación del material de inicio o del material natural hasta, al menos, un orden de magnitud; preferiblemente, dos o tres órdenes de magnitud; y, con mayor preferencia, cuatro o cinco órdenes de magnitud. Además, se contempla expresamente el polipéptido reivindicado que tiene una pureza de, preferiblemente, el 99,999%, o, al menos, del 99,99% o el 99,9%; y, más convenientemente, del 99% por peso o mayor. Los polipéptidos pueden estar en solución acuosa y la pureza queda definida por la pureza del compuesto teniendo en cuenta el agua y los determinantes usados para la solución.

Los productos de expresión de los polipéptidos y los ácidos nucleicos descritos conforme a la presente invención, así como los vectores de expresión que contienen dichos ácidos nucleicos y/o dichos polipéptidos, pueden utilizarse en «forma enriquecida». Tal y como se usa aquí, el término «enriquecido» significa que la concentración del material es, al menos, unas 2, 5, 10, 100 o 1000 veces su concentración natural (por ejemplo), más ventajosamente 0,01% por peso, y, preferiblemente, aproximadamente de 0,1% al menos, por peso. También se contemplan preparaciones enriquecidas de alrededor del 0,5%, 1%, 5%, 10% y 20% en peso. Las secuencias, constructos, vectores, clones y otros materiales que comprenden la presente invención pueden utilizarse, según convenga, en su forma enriquecida o aislada.

El término «fragmento activo» define un fragmento que genera una respuesta inmunitaria (es decir, que posee actividad inmunógena) cuando se administra –solo u, opcionalmente, con un adyuvante adecuado– a un animal, que puede ser un mamífero como, por ejemplo, un conejo o un ratón, sin excluir a un ser humano; dicha respuesta inmunitaria adopta la forma de estimulación de una respuesta de linfocitos T en el animal receptor como, por ejemplo, el ser humano. De forma alternativa, el «fragmento activo» también se puede usar para inducir una respuesta de linfocitos T *in vitro*.

Tal y como se usan en la presente memoria, los términos «porción», «segmento» y «fragmento», cuando se utilizan en relación a los polipéptidos, hacen referencia a una secuencia continua de residuos, como residuos de aminoácidos, secuencia que es un subconjunto de una secuencia mayor. Por ejemplo, si un polipéptido se somete a un tratamiento con cualquiera de las endopeptidasas habituales, como la tripsina o la quimotripsina, los oligopéptidos resultantes de dicho tratamiento representarán porciones, segmentos o fragmentos del polipéptido inicial. Utilizados en relación con los polinucleótidos, estos términos se refieren a los productos producidos por el tratamiento de dichos polinucleótidos con cualquiera de las endonucleasas.

Conforme a la presente invención, el término «identidad porcentual» o «porcentaje de identidad», al referirse a una secuencia, significa que una secuencia se compara con una secuencia reivindicada o descrita después de alinear la secuencia que se va a comparar (la «secuencia comparada») con la secuencia descrita o reivindicada (la «secuencia de referencia»). La identidad porcentual se determina entonces con la siguiente fórmula:

$$\text{Identidad porcentual} = 100 [I - (C/R)]$$

donde C es el número de diferencias entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada a lo largo de la alineación entre la secuencia de referencia y la secuencia comparada, donde

(I) cada base o aminoácido de la secuencia de referencia que no tiene una base o aminoácido alineados en la secuencia comparada y

(II) cada hueco (*gap*) de la secuencia de referencia y

5 (III) cada base o aminoácido alineado de la secuencia de referencia que difiere de una base o aminoácido alineado de la secuencia comparada, constituye una diferencia; y R es el número de bases o aminoácidos de la secuencia de referencia a lo largo de la alineación con la secuencia comparada con cualquier hueco creado en la secuencia de referencia, también contabilizado como una base o un aminoácido.

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

15 Los péptidos originales descritos aquí se pueden modificar mediante la sustitución de uno o más residuos en sitios diferentes, posiblemente selectivos, dentro de la cadena peptídica, si no se especifica de otra manera. Preferentemente tales sustituciones estarían situadas al final de la cadena de aminoácidos. Dichas sustituciones pueden ser de naturaleza conservadora como, por ejemplo, cuando un aminoácido es reemplazado por otro aminoácido de estructura y características similares, como en el caso de un aminoácido hidrofóbico que es sustituido por otro aminoácido hidrofóbico. Aún más conservador sería el reemplazo de aminoácidos de tamaño y naturaleza química igual o similar como, por ejemplo, el reemplazo de una leucina por una isoleucina. En diversos estudios de 20 variaciones de secuencias en familias de proteínas homólogas naturales, determinadas sustituciones de aminoácidos se toleran con más frecuencia que otras, y éstas muestran a menudo una correlación con similitudes de tamaño, carga, polaridad e hidrofobicidad entre el aminoácido original y su reemplazo, siendo ésta la base para la definición de las «sustituciones conservadoras».

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

30 Las sustituciones menos conservadoras pueden implicar el reemplazo de un aminoácido por otro con características similares pero diferenciado de alguna manera en el tamaño, como en el reemplazo de un residuo de isoleucina por alanina. Los reemplazos muy poco o nada conservadores pueden implicar la sustitución de un aminoácido ácido por otro polar, o incluso por uno de carácter básico. Estas sustituciones «radicales» no se pueden descartar, sin embargo, como potencialmente inefectivas, ya que los efectos químicos no son totalmente predecibles y las sustituciones radicales bien pueden provocar efectos inesperados imposibles de predecir de otra forma a partir de 35 principios químicos simples.

40 Naturalmente, dichas sustituciones pueden implicar otras estructuras distintas de los aminoácidos L habituales. De esta forma, aminoácidos D podrían sustituir a los aminoácidos L que habitualmente se encuentran en los péptidos antigénicos de la invención y, aun así, quedar englobados en la descripción del presente documento. Además, los aminoácidos que poseen grupos R no estándar (es decir, grupos R distintos de los presentes en los 20 aminoácidos comunes de las proteínas naturales) también pueden ser utilizados como sustitutos para producir polipéptidos inmunógenos e inmunogénicos de acuerdo con la presente descripción.

45 Si se descubre que las sustituciones en más de una posición resultan en un péptido con actividad antigénica sustancialmente equivalente o mayor, como se define más abajo, entonces las combinaciones de dichas sustituciones se probarán para determinar si las sustituciones combinadas provocan efectos aditivos o sinérgicos en la antigenicidad del péptido. Como máximo, se sustituirán hasta 4 posiciones simultáneamente dentro del péptido.

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

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

(continuación)

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

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

5 El término «respuesta de linfocitos T» define la proliferación y la activación específicas de las funciones efectoras inducidas por un péptido *in vitro* o *in vivo*. En el caso de los linfocitos T citotóxicos (CTL) restringidos a MHC de clase I, las funciones efectoras pueden consistir en la lisis de células diana presentadoras naturales de péptido o bien sensibilizadas de manera repetida con un péptido o con un precursor del mismo; la secreción de citocinas, preferiblemente de interferón gamma, TNF-alfa o IL-2 inducida por péptido; la secreción de moléculas efectoras, preferiblemente granzimas o perforinas inducidas por péptido; o la desgranulación.

10 Preferiblemente, cuando los CTL específicos para un péptido de las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 49, la SEQ ID N.º 71 y las SEQ ID N.º 74 a 129 se prueben comparándolos con los péptidos sustituidos, la concentración de péptido a la cual los péptidos sustituidos consiguen la mitad del aumento máximo de la lisis respecto al valor de fondo es como máximo de alrededor de 1 mM, preferiblemente como máximo de alrededor de 1 µM, más preferiblemente como máximo de alrededor de 1 nM, y aún más preferentemente como máximo de alrededor de 100 pM, y más
15 preferentemente como máximo de alrededor de 10 pM. También se prefiere que el péptido sustituido sea reconocido por los CTL de más de un individuo, de al menos dos, y más preferiblemente de tres individuos.

Así pues, los epítomos dados a conocer pueden ser idénticos a los epítomos específicos de tumor o asociados a tumor naturales o pueden incluir epítomos que difieran como máximo en 4 residuos del péptido de referencia, siempre que conserven básicamente la misma actividad antigénica. Actividad antigénica sustancialmente idéntica
20 significa estimulación de linfocitos T en frecuencias o en números comparables con una avidéz y un fenotipo efector o de memoria comparables o un patrón de respuesta similar.

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

Ciertos elementos de la respuesta inmunitaria celular son capaces de reconocer específicamente y destruir las células tumorales. El aislamiento de linfocitos T citotóxicos (CTL) entre las células infiltradas en los tumores o en la sangre periférica hace pensar en que tales células desempeñan un papel importante en las defensas inmunitarias naturales contra el cáncer. Los linfocitos T CD8-positivos en particular, que reconocen las moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) portadoras de péptidos que suelen tener de 8 a 12 residuos derivados de proteínas o de productos ribosómicos defectuosos (DRIPS) localizados en el citosol, desempeñan un importante papel en esta respuesta. Las moléculas del MHC del ser humano también se denominan antígenos leucocitarios humanos (HLA).
30

Las moléculas MHC de clase I se encuentran en la mayoría de células nucleadas y presentan péptidos derivados de la escisión proteolítica de principalmente proteínas endógenas, citosólicas o nucleares, DRIPS y péptidos grandes. No obstante, los péptidos derivados de compartimentos endosómicos o de fuentes exógenas también se encuentran con frecuencia ligados a moléculas MHC de clase I. Esta vía no clásica de presentación por la clase I se denomina presentación cruzada en la bibliografía.
35

Dado que ambos tipos de respuesta, la dependiente de CD8 y la de CD4, contribuyen conjunta y sinérgicamente al efecto antitumoral, la identificación y la caracterización de los antígenos asociados a tumor reconocidos por los CTL CD8-positivos (moléculas MHC de clase I) o por los CTL CD4-positivos (moléculas MHC de clase II) es importante para el desarrollo de vacunas antitumorales. Por consiguiente, uno de los fines de la presente invención consiste en proveer composiciones de péptidos que contengan péptidos de unión a complejos MHC de cualquiera de las clases.
40

A la luz de los efectos secundarios graves y los gastos que supone el tratamiento contra el cáncer es evidente la urgente necesidad de mejora de los métodos pronósticos y diagnósticos. Así pues, existe la necesidad de descubrir otros factores que puedan servir como biomarcadores para el cáncer en general y el glioblastoma en particular. Existe igualmente la necesidad de identificar factores que puedan ser utilizados en el tratamiento contra el cáncer en general y contra el glioblastoma en particular.

La presente invención proporciona un péptido que es útil para el tratamiento de cánceres/tumores, preferentemente de cerebro, más preferentemente de glioblastomas que sobrepresenten o presenten exclusivamente los péptidos de la invención. Con espectrometría de masas se ha demostrado la presentación natural por moléculas HLA de este péptido en muestras de glioblastoma humano primario (véanse el ejemplo 1 y la figura 1).

Se ha demostrado que el gen o proteína originarios (también denominados «proteína entera» o «proteína subyacente») de la que derivan los péptidos están altamente sobreexpresados en tejido tumoral en comparación con tejidos normales (véanse el ejemplo 2 y la figura 2 para el glioblastoma) lo que demuestra el alto grado de asociación con el tumor de los genes originarios. Además, los propios péptidos están fuertemente sobrepresentados en el tejido tumoral pero no en los tejidos normales (véanse el ejemplo 1 y la figura 3).

Los péptidos de unión a HLA pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario, específicamente por los linfocitos T. Los linfocitos T destruyen las células que presentan el complejo HLA/péptido reconocido, p. ej. células tumorales de glioblastoma que presenten los péptidos derivados.

Los péptidos dados a conocer han demostrado su capacidad para estimular las respuestas de los linfocitos T y/o están sobrepresentados, por lo que pueden ser utilizados para la producción de anticuerpos y/o sTCR acordes con la presente invención (véanse los ejemplos 3 y 1 y las figuras 4 y 3). Así pues, los péptidos son útiles para generar en un paciente una respuesta inmunitaria con la que destruir células tumorales. La respuesta inmunitaria se puede inducir en el paciente con la administración directa de los péptidos descritos o de sustancias precursoras adecuadas (p. ej. péptidos alargados, proteínas o ácidos nucleicos que codifiquen dichos péptidos), idealmente en combinación con un agente que potencie la inmunogenicidad (un adyuvante). Cabe esperar que la respuesta inmunitaria generada por esa vacunación terapéutica sea muy específica contra las células tumorales porque los tejidos normales no contienen los péptidos diana dados a conocer en un número comparable de copias, lo cual evita el riesgo de reacciones autoinmunitarias perjudiciales contra las células normales del paciente.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los péptidos en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Tal y como se utiliza en la presente memoria, «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a un derivado de los péptidos descritos en el que el péptido es modificado para obtener sales ácidas o básicas del agente.

Por ejemplo, las sales ácidas se preparan a partir de la base libre (normalmente la forma neutra del fármaco posee un grupo $-NH_2$ neutro) haciéndola reaccionar con un ácido adecuado. Ácidos adecuados para la preparación de sales ácidas incluyen tanto ácidos orgánicos, p. ej. ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares, como ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. A la inversa, la preparación de sales básicas a partir de grupos ácidos que pueden estar presentes en un péptido se efectúa empleando una base farmacéuticamente aceptable como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trimetilamina o similares.

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

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

Por consiguiente, se da a conocer un método para producir un anticuerpo recombinante que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que está formando un complejo con un antígeno restringido por HLA, comprendiendo dicho método: La inmunización de un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido por HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y el aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo que se une específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I unido con dicho antígeno restringido a HLA.

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

- 5 Se da a conocer un método para producir dicho anticuerpo que se une específicamente a un complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que está formando un complejo con un antígeno restringido por HLA, comprendiendo dicho método: La inmunización de un mamífero no humano genéticamente modificado que comprenda células que expresen dicho complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I o II con una forma soluble de una molécula MHC de clase I unida a dicho antígeno restringido por HLA; aislamiento de moléculas de ARNm a partir de células productoras de anticuerpos de dicho mamífero no humano; producción de una fagoteca que contenga moléculas proteicas codificadas por dichas moléculas de ARNm; y aislamiento de al menos un fago de dicha fagoteca, en que al menos ese fago contenga dicho anticuerpo capaz de unirse específicamente al citado complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I que permanece unido con dicho antígeno restringido a HLA. Métodos pertinentes para la producción de tales anticuerpos y de complejos mayores de histocompatibilidad de clase I monocatenarios, así como de otras herramientas para la producción estos anticuerpos se revelan en WO 03/068201, WO 2004/084798, WO 01/72768, WO 03/070752, y en Cohen CJ, Denkberg G, Lev A, Epel M, Reiter Y. Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity: new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions. *J Mol Recognit*. 2003 Sep-Oct;16(5):324-32.; Denkberg G, Lev A, Eisenbach L, Benhar I, Reiter Y. Selective targeting of melanoma and APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma differentiation antigen. *J Immunol*. 2003 Sep 1;171(5):2197-207; y Cohen CJ, Sarig O, Yamano Y, Tomaru U, Jacobson S, Reiter Y. Direct phenotypic analysis of human MHC class I antigen presentation: visualization, quantitation, and in situ detection of human viral epitopes using peptide-specific, MHC-restricted human recombinant antibodies. *J Immunol*. 2003 Apr 15;170(8):4349-61.
- 10
- 15
- 20
- 25 Preferiblemente el anticuerpo se une al complejo con una afinidad de unión inferior a 20 nanomolar, preferentemente a 10 nanomolar, lo cual se considera «específico» en el contexto de la presente invención.

Se da a conocer un método para producir un receptor de linfocito T soluble que reconoce un complejo de péptido-MHC específico. Dichos receptores de linfocitos T solubles se pueden generar a partir de clones de linfocitos T específicos, cuya afinidad se puede incrementar por mutagénesis dirigida a las regiones determinantes de complementariedad.

- 30 Para la selección del receptor de linfocito T se puede utilizar una fagoteca (US 2010/0113300, Liddy N, Bossi G, Adams KJ, Lissina A, Mahon TM, Hassan NJ, et al. Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing. *Nat Med* 2012 Jun;18(6):980-987). A fin de estabilizar los receptores de linfocito T en la fagoteca y en caso de uso práctico como fármaco, las cadenas alfa y beta se pueden enlazar por ejemplo mediante enlaces disulfuro no nativos, otros enlaces covalentes (receptor de linfocito T monocatenario), o mediante dominios de dimerización (véanse Boulter JM, et al. Stable, soluble T-cell receptor molecules for crystallization and therapeutics. *Protein Eng* 2003 Sep;16(9):707-711.; Card KF, et al. A soluble single-chain T-cell receptor IL-2 fusion protein retains MHC-restricted peptide specificity and IL-2 bioactivity. *Cancer Immunol Immunother* 2004 Apr;53(4):345-357; y Willcox BE, et al. Production of soluble alphabeta T-cell receptor heterodimers suitable for biophysical analysis of ligand binding. *Protein Sci* 1999 Nov; 8 (11):2418-2423). El receptor de linfocito T se puede enlazar con toxinas, fármacos, citocinas (véase US 2013/0115191), dominios que reclutan células efectoras como un dominio anti-CD3, etc., con el fin de ejecutar funciones particulares en células diana. Asimismo, se puede expresar en linfocitos T destinados a la transferencia a un receptor. Se puede encontrar más información en WO 2004/033685A1 y WO 2004/074322A1. Se describe una combinación de sTCR en WO 2012/056407A1. Otros métodos de producción se revelan en WO 2013/057586A1.
- 35
- 40

- 45 Para seleccionar los péptidos sobrerepresentados se calcula un perfil de presentación que muestra la presentación mediana de la muestra, así como la variación de los duplicados. El perfil superpone muestras de la entidad tumoral de interés con muestras de tejido normal de referencia. Cada uno de esos perfiles se puede consolidar después en una puntuación de sobrerepresentación calculando el valor p de un modelo lineal de efectos mixtos (J. Pinheiro, et al. The nlme Package: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. 2008) con ajuste para comparaciones múltiples por la tasa de falsos descubrimientos (Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, Vol.57 (No.1):289-300, 1995).
- 50

- 55 Para la identificación y la cuantificación relativa de los ligandos HLA mediante espectrometría de masas se purificaron moléculas HLA de muestras de tejido criogenizadas y se aislaron los péptidos asociados a HLA. Los péptidos aislados se separaron y se identificaron sus secuencias mediante cromatografía de líquidos-espectrometría de masas con ionización por nano-electronebulización (nanoESI) en línea. Las secuencias peptídicas resultantes se verificaron comparando el patrón de fragmentación de los TUMAP naturales registrados a partir de muestras de glioblastoma con los patrones de fragmentación de péptidos sintéticos de referencia de secuencia idéntica. Dado que los péptidos se identificaron directamente como ligandos de moléculas HLA de tumores primarios, estos resultados proporcionan pruebas directas del procesamiento y la presentación natural de los péptidos identificados en el tejido tumoral primario obtenido de pacientes con glioblastoma.
- 60

- 5 La plataforma para el descubrimiento de fármacos patentada XPRESIDENT® v2.1 (véase, por ejemplo, la solicitud de patente de EE.UU. N.º 13/640.989) permite la identificación y la selección de candidatos a vacuna peptídica que están sobrepresentados en función de la cuantificación relativa de los niveles de péptidos restringidos a HLA en tejidos cancerosos respecto a diversos tejidos y órganos normales. Ello se consiguió mediante el desarrollo de la cuantificación diferencial sin marcaje con los datos adquiridos de CL-EM procesados con una plataforma de análisis de datos patentada que combina algoritmos para la identificación de secuencias, agrupamiento de espectros, recuento iónico, alineamiento del tiempo de retención, deconvolución del estado de carga y normalización.
- 10 Se calcularon los niveles de presentación incluyendo estimaciones de error para cada péptido y cada muestra. Así se han identificado aquellos péptidos que aparecen presentados exclusivamente o bien aparecen sobrepresentados en el tejido tumoral con respecto a los tejidos y órganos no cancerosos.
- Se purificaron los complejos HLA-péptido presentes en 32 muestras criogenizadas de tejido tumoral de glioblastoma restringidas a HLA-A*02 y en 13 muestras más de iguales características, pero restringidas a HLA-A*24, y se aislaron los péptidos asociados a HLA para después analizarlos con CL-EM.
- 15 Todos los TUMAP contenidos en la presente solicitud se identificaron con esta estrategia en muestras tumorales de glioblastoma primario para confirmar su presentación en el glioblastoma primario.
- Los TUMAP identificados en múltiples tejidos tumorales de glioblastoma y normales se cuantificaron con recuento iónico de los datos de CL-EM sin marcador. El método supone que las áreas de señal de CL-EM de un péptido están correlacionadas con su abundancia en la muestra. Todas las señales cuantitativas producidas por cada péptido en varios experimentos de CL-EM se normalizaron con medidas de tendencia central, se promediaron por muestra y se combinaron en un diagrama de barras, llamado perfil de presentación. El perfil de presentación combina diversos métodos de análisis como la búsqueda en bases de datos de proteínas, agrupación de espectros, deconvolución del estado de carga (descarga) y alineamiento del tiempo de retención y normalización.
- 20 La presente invención se refiere, además, con el péptido descrito previamente, dotado de la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I.
- 25 La presente invención se refiere, además, al péptido descrito previamente, en que el péptido incluye enlaces no peptídicos.
- Se da a conocer una proteína de fusión que, en concreto, comprende aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
- La presente invención se refiere, además, a un ácido nucleico, que codifica el péptido descrito previamente.
- 30 La presente invención se refiere, además, al ácido nucleico descrito previamente que es ADN, ADNc, ARN o combinaciones de los anteriores.
- La presente invención se refiere, además, a un vector de expresión que expresa un ácido nucleico descrito previamente.
- 35 La presente invención se refiere, además, a un péptido como el descrito previamente, un ácido nucleico como el descrito antes o un vector de expresión con el descrito antes para el uso en el tratamiento de una enfermedad.
- La presente invención se refiere, además, a una célula hospedadora que contiene un ácido nucleico como el antes descrito o un vector de expresión como el antes descrito.
- La presente invención se refiere, además, a la célula hospedadora descrita que es una célula presentadora de antígeno.
- 40 La presente invención se refiere, además, a la célula hospedadora descrita en que la célula presentadora de antígeno es una célula dendrítica.
- La presente invención se refiere, además, a un método para producir un péptido descrito, método que comprende el cultivo de la célula hospedadora descrita y el aislamiento del péptido de la célula hospedadora o de su medio de cultivo.
- 45 La presente invención se refiere, además, a un método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, el cual comprende la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido como el descrito.
- 50 La presente invención se refiere, además, al método descrito, en que dicho antígeno es cargado en moléculas de MHC de clase I expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno mediante la puesta en contacto de una cantidad suficiente de antígeno con una célula presentadora de antígeno.

La presente invención se refiere, además, al método descrito, en que dicha célula presentadora de antígeno comprende un vector de expresión capaz de expresar dicho péptido que contiene la SEQ ID N.º 28.

5 La presente invención se refiere, además, a linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, producidos con el método descrito, que reconocen selectivamente una célula que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos como las descritas.

Se describe un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresan de forma aberrante un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas, comprendiendo el método la administración al paciente de un número eficaz de linfocitos T citotóxicos (CTL) como los definidos.

10 La presente invención se refiere, además, al uso de cualquiera de los péptidos descritos, de un ácido nucleico como los descritos, de un vector de expresión como los descritos, de una célula como las descritas, o de un linfocito T activado como los descritos como tratamiento del cáncer.

La presente invención se refiere, además, al uso como el descrito, en que dicho cáncer es un glioblastoma u otro tumor cerebral.

15 El término «anticuerpos» se utiliza en la presente memoria en sentido amplio e incluye tanto anticuerpos policlonales como monoclonales. Además de las moléculas de inmunoglobulina intactas, el término «anticuerpos» también incluye fragmentos o polímeros de esas moléculas de inmunoglobulina y versiones humanizadas de moléculas de inmunoglobulina, siempre que posean alguna de las propiedades deseadas (p. ej., unión específica de un polipéptido marcador del glioblastoma, administración de una toxina contra una célula de glioblastoma que exprese un gen marcador del glioblastoma con un nivel elevado, y/o inhibición de la actividad de un polipéptido marcador del glioblastoma) descritos en la presente memoria.

20

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

25

Por ejemplo, un ADNc que codifique PTPRZ1, BCAN y FABP7, o cualquier otro polipéptido acorde con las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 49, la SEQ ID N.º 71 y las SEQ ID N.º 74 a 129 o una secuencia variante de las mismas que sea como mínimo homóloga en un 90% a las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 49, la SEQ ID N.º 71 y las SEQ ID N.º 74 a 129, o un fragmento de las mismas, que se pueda expresar en células procariotas (p. ej., bacterias) o eucariotas (p. ej., células de levadura, insecto o mamífero), a partir del cual purificar la proteína recombinante que se usará para generar una preparación de anticuerpo monoclonal o policlonal que se una específicamente al polipéptido marcador del glioblastoma utilizado para generar el anticuerpo.

30

Una persona versada en la técnica sabrá que la generación de dos o más conjuntos diferentes de anticuerpos monoclonales o policlonales maximiza la probabilidad de obtener un anticuerpo dotado de la especificidad y la afinidad necesarias para el uso previsto (p. ej. ELISA, inmunohistoquímica, técnicas de imagen *in vivo*, tratamiento con inmunotoxinas). Los anticuerpos son analizados para buscar la actividad deseada con métodos conocidos, de acuerdo con el fin previsto para los anticuerpos (p. ej. ELISA, inmunohistoquímica, inmunoterapia, etc.; para más detalles sobre la generación y el análisis de anticuerpos, véase, por ejemplo, Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988). Por ejemplo, los anticuerpos pueden ser analizados con pruebas ELISA, inmunotransferencia (*Western blot*), tinción inmunohistoquímica de cortes de tejido canceroso congelados o fijados en formol. Después de la caracterización inicial *in vitro*, los anticuerpos destinados a uso terapéutico o diagnóstico *in vivo* se analizan con métodos de ensayo clínicos conocidos.

35

40

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

45

50

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

55

Los anticuerpos monoclonales también se pueden fabricar con métodos de ADN recombinante, como los descritos en la Pat. de EE.UU. N.º 4.816.567. El ADN que codifica los anticuerpos monoclonales de la invención puede ser fácilmente aislado y secuenciado con procedimientos convencionales (p. ej. con sondas oligonucleotídicas capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos de ratón).

5 Los métodos *in vitro* también son adecuados para la preparación de anticuerpos monovalentes. La digestión de anticuerpos para producir fragmentos de los mismos, en particular fragmentos Fab, se puede llevar a cabo con técnicas ordinarias conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la digestión se puede realizar con papaína. Ejemplos de la digestión con papaína aparecen descritos en WO 94/29348, publicada el 22 de diciembre de 1994 y en la Pat. de EE. UU. N.º 4.342.566. La digestión de anticuerpos con papaína normalmente produce dos
10 fragmentos de unión a antígeno idénticos llamados fragmentos Fab, cada uno dotado de un sitio de unión al antígeno, así como un fragmento residual Fc. El tratamiento con pepsina da como resultado un fragmento que tiene dos sitios de combinación con antígenos y todavía es capaz de reconocer antígenos de reactividad cruzada.

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

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

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

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

Los anticuerpos de la invención se administran preferentemente a un sujeto incorporándolos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Normalmente a la formulación se le añade una cantidad apropiada de una sal farmacéuticamente aceptable para que sea isotónica. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables son solución salina, solución Ringer y solución de dextrosa. Es preferible que el pH de la solución esté comprendido aproximadamente entre 5 y 8, y más preferiblemente entre 7 y 7,5 aproximadamente. Otros vehículos incluyen preparaciones de liberación prolongada como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que
60

contengan el anticuerpo, en matrices con forma modelada, p. ej. películas, liposomas o micropartículas. Para las personas versadas en la técnica será evidente que son preferibles ciertos vehículos dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y de la concentración del anticuerpo que se va a administrar.

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

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

20 Puesto que los marcadores del glioblastoma PTPRZ1, BCAN, FABP7 como los dados a conocer se expresan con profusión en las células del glioblastoma, pero en cambio lo hacen extremadamente poco en las células normales, la inhibición de la expresión de PTPRZ1, BCAN, FABP7 o de la actividad de sus polipéptidos puede formar parte de una estrategia terapéutica para tratar o prevenir el glioblastoma.

25 En los métodos susodichos, que incluyen la administración y la absorción de ADN exógeno por las células del sujeto (transducción o transfección génica), los ácidos nucleicos de la presente invención pueden ser incorporados a un vector en forma de ADN desnudo o de ácidos nucleicos para suministrar los ácidos nucleicos a las células con los que inhibir la expresión de la proteína marcadora del tumor gástrico. El vector puede estar disponible en una preparación comercial, como un vector adenovirico (Quantum Biotechnologies Inc., Laval, Quebec, Canadá). La liberación del ácido nucleico o del vector en las células se puede materializar a través de varios mecanismos. Como ejemplo, puede ser a través de liposomas con preparaciones comerciales de liposomas como LIPOFECTIN, LIPOFECTAMINE (GIBCO- 25 BRL, Inc., Gaithersburg, Md., EE.UU.), SUPERFECT (Qiagen, Inc. Hilden, Alemania) y TRANSFECTAM (Promega Biotec, Inc., Madison, Wisconsin, EE.UU.), así como otros liposomas desarrollados según los procedimientos habituales en la técnica. Asimismo, el ácido nucleico o el vector de esta invención se pueden suministrar *in vivo* mediante electroporación, una tecnología que ofrece Genetronics, Inc. (San Diego, California, EE.UU.) o mediante un aparato SONOPORATION (ImaRx Pharmaceutical Corp., Tucson, Arizona, EE.UU.).

La presente invención proporciona así un péptido consistente en la secuencia conforme a la SEQ ID N.º 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Los péptidos de la invención tienen la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad humano (MHC) de clase I.

45 En la presente invención el término «homólogo» se refiere al grado de identidad entre las secuencias de dos secuencias de aminoácidos, es decir secuencias peptídicas o polipeptídicas. La susodicha «homología» se determina comparando las dos secuencias alineadas en condiciones óptimas con las secuencias a comparar. Las secuencias que se comparan en la presente memoria pueden tener una adición o delección (por ejemplo, un hueco o similar) en la alineación óptima de las dos secuencias. La homología de secuencia se puede calcular creando una alineación con el algoritmo ClustalW, por ejemplo. Bases de datos públicas proporcionan software para el análisis de secuencias, en concreto, Vector NTI, GENETYX y otras herramientas de análisis.

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

50 Estos CTL pueden después reaccionar con células y matar las que expresen un polipéptido que contenga la secuencia de aminoácidos natural del péptido afin definido en los aspectos de la invención. Como se puede deducir de la bibliografía (Rammensee et al., 1997) y de las bases de datos científicas (Rammensee et al., 1999), ciertas posiciones de los péptidos de unión a HLA son normalmente residuos de anclaje que forman una secuencia central que encaja en el motivo de unión del receptor HLA, que está definida por las propiedades polares, electrofísicas, hidrofóbicas y espaciales de las cadenas polipeptídicas que constituyen la hendidura de unión.

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

Se da a conocer una proteína de fusión que comprende, por ejemplo, los 80 aminoácidos N-terminales de la cadena invariable asociada al antígeno HLA-DR (p33, en lo sucesivo "li") tal y como aparece en el NCBI, número de acceso de GenBank X00497.

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

10 En un enlace peptídico inverso los residuos de aminoácido no están unidos por enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino que el enlace peptídico está invertido. Estos peptidomiméticos retro-inversos pueden sintetizarse con métodos conocidos en la técnica, como por ejemplo los descritos por Meziere et al. (1997) J. Immunol. 159, 3230-3237. Esta estrategia implica la síntesis de seudopéptidos que contengan cambios en la estructura principal, pero no en la orientación de las cadenas laterales. Meziere y cols. (1997) demuestran que estos seudopéptidos resultan útiles para la unión al MHC y las respuestas de los linfocitos T cooperadores. Los péptidos retro-inversos, que contienen enlaces NH-CO en lugar de enlaces peptídicos CO-NH, son mucho más resistentes a la proteólisis.

15 Enlaces no peptídicos son, por ejemplo: -CH₂-NH-, -CH₂S-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -COCH₂-, -CH(OH)CH₂- y -CH₂SO-. La patente de Estados Unidos 4.897.445 proporciona un método para la síntesis en fase sólida de enlaces no peptídicos (-CH₂-NH) en cadenas polipeptídicas que implica la obtención de polipéptidos con procedimientos estándar y la síntesis del enlace no peptídico mediante la reacción de un aminoaldehído y un aminoácido en presencia de NaCNBH₃.

20 El reactivo K de Woodward se puede utilizar para modificar residuos de ácido glutámico concretos. Se puede emplear N-(3-(dimetilamino)propil)-N'-etilcarbodiimida para formar enlaces cruzados intramoleculares entre un residuo de lisina y un residuo de ácido glutámico.

25 Un péptido que incluye enlaces no peptídicos es una forma de realización preferida de la invención. En general, los péptidos (al menos aquellos que contienen enlaces peptídicos entre los residuos de aminoácidos) pueden ser sintetizados utilizando la síntesis de péptidos en fase sólida por el método de Fmoc-poliámida, como muestra Lu et al. (1981) y las referencias que aparecen en el mismo. La protección temporal del grupo N-amino se consigue con el grupo 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc).

30 La escisión repetida de este grupo protector muy sensible al pH básico se lleva a cabo con piperidina al 20% en N,N-dimetilformamida. Los grupos funcionales de las cadenas laterales se podrían proteger si se transformaran en éteres de butilo (en el caso de la serina, treonina y tirosina), ésteres de butilo (en el caso del ácido glutámico y aspártico), derivados butiloxycarbonílicos (en el caso de la lisina y la histidina), derivados tritilados (en el de la cisteína) y derivados 4-metoxi-2,3,6-trimetilbenzenosulfonílicos (en el de la arginina). Cuando los residuos C-terminales son glutamina o asparragina se utiliza el grupo 4,4'-dimetoxibenzhidrido para proteger los grupos funcionales amido de la cadena lateral. El soporte en fase sólida se basa en un polímero de polidimetil-acrilamida constituido por los tres monómeros siguientes: dimetilacrilamida (monómero estructural), bisacriloletilendiamina (entrelazante) y acriloisarcosina metiléster (funcionalizador). El agente escindible que mantiene unido el péptido a la resina es un derivado del ácido 4-hidroximetilfenoxiacético, sensible a pH ácido. Todos los derivados de aminoácidos se añaden en forma de derivados anhídridos simétricos preformados salvo la asparragina y la glutamina, que se añaden utilizando un procedimiento de acoplamiento inverso con N,N-diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxibenzotriazol. Todas las reacciones de acoplamiento y desprotección se controlan con procedimientos de ensayo con ninhidrina, ácido trinitrobenzenosulfónico o isotina. Una vez completada la síntesis, los péptidos se separan del soporte de resina y al mismo tiempo se eliminan los grupos protectores de las cadenas laterales mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético al 95% con una mezcla de capturadores (*scavengers*) al 50%. Los capturadores utilizados normalmente son etanditiol, fenol, anisol y agua, dependiendo de la elección exacta de los aminoácidos constituyentes del péptido que se está sintetizando. La síntesis de péptidos también es posible combinando metodologías de fase sólida y de fase en solución (véase, por ejemplo, (Bruckdorfer et al., 2004) y las referencias citadas en el mismo).

35 El ácido trifluoroacético se elimina por evaporación en vacío y se procede a la trituración en dietiléter para obtener el péptido bruto. Todos los capturadores (*scavengers*) se eliminan con un procedimiento de extracción simple que con la liofilización de la fase acuosa proporciona el péptido bruto exento de ellos. Los reactivos para la síntesis de péptidos se pueden conseguir en general por ejemplo de Calbiochem-Novabiochem (UK) Ltd, Nottingham NG7 2QJ, Reino Unido.

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

45 El análisis de los péptidos puede efectuarse utilizando cromatografía de capa fina, electroforesis, en particular electroforesis capilar, extracción en fase sólida (CSPE), cromatografía de líquidos de alto rendimiento con fase

inversa, análisis de aminoácidos tras hidrólisis ácida y análisis con espectrometría de masas por bombardeo con átomos rápidos (FAB), así como análisis con espectrometría de masas MALDI y ESI-Q-TOF.

- Otro aspecto de la invención proporciona un ácido nucleico (por ejemplo, un polinucleótido) que codifica un péptido de la invención. El polinucleótido puede ser, por ejemplo, ADN, ADNc, ARN o combinaciones de los mismos, monocatenarios y/o bicatenarios, o formas nativas o estabilizadas de polinucleótidos, como, por ejemplo, polinucleótidos con un esqueleto de fosforotioato y que pueden contener intrones siempre que codifique el péptido. Por supuesto, solo los péptidos que contengan residuos de aminoácidos naturales unidos por enlaces peptídicos naturales pueden ser codificados por un polinucleótido. Otro aspecto más de la invención proporciona un vector de expresión capaz de expresar un polipéptido conforme a la invención.
- 5 Se han desarrollado diversos métodos para unir polinucleótidos, especialmente ADN, a vectores, por ejemplo, a través de extremos cohesivos complementarios. Por ejemplo, al segmento de ADN se le pueden añadir prolongaciones de homopolímeros complementarios para insertarlo en el vector de ADN. El vector y el segmento de ADN se unen a continuación por medio de puentes de hidrógeno entre las colas homopoliméricas complementarias para formar moléculas de ADN recombinante.
- 10 Otro método alternativo para unir el segmento de ADN a los vectores son los ligadores sintéticos que contienen uno o más sitios de restricción. Existen ligadores sintéticos comerciales que contienen diversas dianas para las endonucleasas de restricción que facilitan varios proveedores como International Biotechnologies Inc. New Haven, Connecticut, EE.UU.
- Un método deseable para modificar el ADN que codifica el polipéptido de la invención emplea la reacción en cadena de la polimerasa tal y como exponen (Saiki et al., 1988)). Este método puede ser utilizado para introducir el ADN en un vector adecuado, por ejemplo, diseñando las dianas de restricción adecuadas, o puede ser empleado para modificar el ADN de otros modos útiles conocidos en la técnica. Si se opta por vectores virales, son preferibles los vectores poxvíricos o adenovíricos.
- 20 El ADN (o ARN en el caso de los vectores retrovíricos) se puede expresar en un hospedador adecuado para producir un polipéptido que comprenda el péptido de la invención. Así pues, el ADN que codifica el péptido de la invención puede ser utilizado conforme a técnicas conocidas, modificado adecuadamente siguiendo las enseñanzas contenidas en la presente memoria para construir un vector de expresión que se emplee para transformar una célula hospedadora a fin de que exprese y produzca el polipéptido de la invención. Tales técnicas incluyen las dadas a conocer en las patentes de EE.UU. N.º 4.440.859, 4.530.901, 4.582.800, 4.677.063, 4.678.751, 4.704.362, 4.710.463, 4.757.006, 4.766.075 y 4.810.648.
- 25 El ADN (o ARN en el caso de los vectores retrovíricos) que codifica el polipéptido que constituye el compuesto de la invención se puede unir con una amplia variedad de secuencias de ADN distintas para introducirlo en un hospedador adecuado. El ADN acompañante dependerá de la naturaleza del hospedador, el modo de introducir el ADN en su interior y de si se pretende que se integre o que se mantenga como un episoma.
- 30 En general, el ADN se inserta en un vector de expresión, como un plásmido, con la orientación apropiada y el marco de lectura correcto para asegurar la expresión. Si es necesario, el ADN se puede enlazar con secuencias nucleotídicas de control que regulan la transcripción o la traducción y que son reconocidas por el hospedador deseado, aunque en general tales controles ya suelen estar incluidos en el propio vector de expresión. A continuación, el vector se introduce en el hospedador mediante técnicas estándar. En general, el vector no consigue transformar todos los hospedadores, lo que hará necesario seleccionar las células hospedadoras que hayan quedado transformadas. Una técnica de selección consiste en incorporar en el vector de expresión una secuencia de ADN con los elementos de control necesarios que codifique un rasgo seleccionable en la célula transformada, como, por ejemplo, de resistencia a antibióticos.
- 35 Otra alternativa consiste en incorporar el gen de ese rasgo seleccionable en otro vector con el que se cotransforma la célula hospedadora.
- 40 Las células hospedadoras que hayan sido transformadas con el ADN recombinante de la invención se cultivarán durante el tiempo suficiente y en las condiciones apropiadas que las personas versadas en la técnica conocen a la vista de las enseñanzas reveladas en la presente memoria para que el polipéptido pueda expresarse y, finalmente, ser recuperado.
- 45 Son muchos los sistemas de expresión conocidos, como bacterias (*E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.), levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*, etc.), hongos filamentosos (género *Aspergillus*, etc.), células vegetales, animales o de insectos. Preferiblemente el sistema consistirá en células de mamífero, como las células CHO disponibles de la ATCC Cell Biology Collection.
- 50 Un típico vector plasmídico de expresión constitutiva para células de mamífero comprende el promotor del CMV o del SV40 con una cola poli-A adecuada y un marcador de resistencia como la neomicina. Un ejemplo es el pSVL que ofrece Pharmacia, Piscataway, Nueva Jersey, EE.UU. Un ejemplo de vector de expresión inducible para mamífero es el pMSG, también suministrado por Pharmacia. Otros vectores plasmídicos de levadura son pRS403-406 y
- 55

pRS413-416, en general proveídos por Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California 92037, EE.UU. Los plásmidos pRS403, pRS404, pRS405 y pRS406 son plásmidos integrativos de levadura (YIp) que incorporan los marcadores seleccionables de levadura HIS3, TRP1, LEU2 y URA3. Los plásmidos pRS413-416 son plásmidos centroméricos de levadura (Ycp). Los vectores dotados del promotor del CMV (por ejemplo, de Sigma-Aldrich) proporcionan una expresión transitoria o estable, expresión en el citoplasma o secreción, y marcaje de los extremos N-terminal o C-terminal en varias combinaciones de FLAG, 3xFLAG, *c-myc* o MAT. Estas proteínas de fusión permiten la detección, la purificación y el análisis de la proteína recombinante. Las fusiones con doble etiqueta aportan flexibilidad a la detección.

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

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

La transformación de las células hospedadoras adecuadas con el constructo de ADN de la presente invención se consuma con métodos consabidos que normalmente dependen del tipo de vector utilizado. En lo referente a la transformación de células hospedadoras procariotas, véanse por ejemplo Cohen et al. (1972) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, 2110, y Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, EE.UU. La transformación de células de levadura aparece descrita en Sherman et al (1986) Methods In Yeast Genetics, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, Nueva York, EE.UU. El método de Beggs (1978) Nature 275,104-109 también resulta útil. En lo que concierne a los reactivos adecuados para transfectar las células de vertebrados, por ejemplo, el fosfato de calcio y el DEAE-dextrano o las formulaciones con liposomas, se pueden adquirir de Stratagene Cloning Systems, o Life Technologies Inc., Gaithersburg, Maryland 20877, EE.UU. La electroporación también es útil para la transformación y/o la transfección de las células y es perfectamente conocida su aplicación en la transformación de células de levadura, bacteria, insecto y vertebrado.

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

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

En una forma de realización preferida la célula hospedadora es una célula presentadora de antígeno, en particular una célula dendrítica o célula presentadora de antígeno. Las APC cargadas con una proteína de fusión recombinante que contiene fosfatasa ácida prostática (PAP) son en la actualidad objeto de investigación como tratamiento contra el cáncer de próstata (Sipuleucel-T) (Small et al., 2006; Rini et al., 2006).

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

En otra forma de realización el péptido, el ácido nucleico o el vector de expresión de la invención se emplean en medicina. Por ejemplo, el péptido o su variante pueden ser preparados para la inyección por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.), intradérmica (i.d.), intraperitoneal (i.p.) o intramuscular (i.m.). Los métodos preferidos para la inyección del péptido incluyen s.c., i.d., i.p., i.m. e i.v. Los métodos preferidos para la inyección del ADN incluyen i.d., i.m., s.c., i.p. e i.v. Según el péptido o ADN de que se trate se pueden administrar dosis de, por ejemplo, entre 50 µg y 1,5 mg, preferiblemente de 125 µg a 500 µg de péptido o ADN. Dosis en esos intervalos se han empleado con éxito en varios ensayos (Brunsvig et al., 2006; Staehler et al., 2007).

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

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

La estirpe celular humana deficiente en carga de péptidos T2 está disponible en la American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852, EE.UU. con el N.º de catálogo CRL 1992; la estirpe de células de *Drosophila* Schneider line 2 está disponible en la ATCC con el N.º de catálogo CRL 19863; la estirpe de células de ratón RMA-S está descrita en Karre et al 1985.

Preferentemente, la célula hospedadora no expresa sustancialmente moléculas MHC de clase I antes de la transfección. También es preferible que la célula estimuladora exprese una molécula importante que proporcione una señal coestimuladora para los linfocitos T, como cualquiera de las siguientes: B7.1, B7.2, ICAM-1 o LFA 3. Las secuencias de ácidos nucleicos de numerosas moléculas MHC de clase I y de las moléculas coestimuladoras están disponibles públicamente en las bases de datos GenBank y EMBL.

De forma similar, si se utiliza como antígeno un epítipo de MHC de clase I, los linfocitos T serán CTL CD8-positivos.

Si una célula presentadora de antígeno es transfectada para expresar un epítipo de ese tipo, la célula comprenderá preferentemente un vector de expresión capaz de expresar un péptido que contenga la SEQ ID N.º 28.

Existen otros métodos para generar CTL *in vitro*. Por ejemplo, los métodos descritos en Peoples et al. (1995) y Kawakami et al. (1992) emplean linfocitos autólogos infiltrados en el tumor para generar los CTL. Plebanski et al. (1995) recurren a linfocitos autólogos de sangre periférica (PLB) para la preparación de los CTL. Jochmus et al. (1997) describen la producción de CTL autólogos estimulando células dendríticas con el péptido o el polipéptido, o a través de la infección con virus recombinantes. Hill et al. (1995) y Jerome et al. (1993) emplean linfocitos B para la producción de CTL autólogos. Asimismo, para la preparación de CTL autólogos se pueden usar macrófagos estimulados con péptido o polipéptido o infectados con virus recombinantes. S. Walter et al. 2003 describen la sensibilización *in vitro* de linfocitos T mediante células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC), que es otro modo adecuado para generar linfocitos T contra el péptido de elección. En este estudio, las aAPC se generaron adhiriendo complejos MHC:péptido preformados a la superficie de partículas de poliestireno (microperlas) con biotina:estreptavidina. Este sistema permite controlar con exactitud la densidad de MHC en las aAPC, lo que permite desencadenar respuestas de linfocitos T específicas de antígeno con una avidéz alta o baja a partir de muestras de sangre, de una forma selectiva y altamente eficaz. Además de los complejos MHC:péptido, las aAPC deben incorporar acopladas en su superficie otras proteínas con actividad coestimuladora como anticuerpos anti-CD28. Tales sistemas de aAPC también precisan a menudo el concurso de factores solubles adecuados, por ejemplo, citocinas como la interleucina-12.

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

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

Los linfocitos T activados producidos con el susodicho método reconocerán selectivamente una célula que exprese de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 28.

Preferentemente, el linfocito T reconocerá la célula interaccionando a través de su TCR con el complejo

HLA/péptido, por ejemplo, uniéndosele. Los linfocitos T son útiles en un método para destruir células diana en un paciente cuyas células diana expresen de forma aberrante un polipéptido que comprenda una secuencia de aminoácidos de la invención y al cual se le administre un número eficaz de linfocitos T activados. Los linfocitos T que se le administren pueden proceder del mismo paciente y ser activados del modo antes descrito, es decir, ser linfocitos T autólogos. Otra alternativa consiste en que los linfocitos T no sean del paciente y procedan de otro individuo. Por supuesto, es preferible que dicho individuo esté sano. Por «individuo sano» los inventores entienden un individuo que goce de buen estado de salud general, preferentemente con un sistema inmunitario competente y, más preferentemente, no sufra ninguna enfermedad que pueda detectarse mediante análisis.

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el medicamento de la presente invención es una vacuna. La vacuna puede administrarse directamente al paciente, en el órgano afectado o por vía sistémica de forma i.d., i.m, s.c., i.p. e i.v., o aplicarse *ex vivo* a células derivadas del paciente o a una línea celular humana que después se administra al paciente, o utilizarse *in vitro* para seleccionar una subpoblación de células inmunitarias derivadas del paciente que después se le vuelven a administrar. Si el ácido nucleico se administra a células *in vitro*, puede ser útil que estas células sean transfectadas para que expresen simultáneamente citocinas inmunoestimuladoras, como la interleucina-2. El péptido puede ser sustancialmente puro, o combinarse con un adyuvante inmunoestimulador (véase abajo) o utilizarse en combinación con citocinas inmunoestimuladoras, o bien administrarse mediante otro sistema de liberación adecuado, como, por ejemplo, liposomas. Se espera que los péptidos dados a conocer estimulen a los linfocitos T CD4 o CD8. No obstante, la estimulación de los CTL CD8 es más eficiente si cuentan con la ayuda de los linfocitos T cooperadores CD4. Así pues, los epítomos de MHC de clase I que estimulan a los CTL CD8, el compañero de fusión o las secciones de una molécula híbrida adecuada proporcionan epítomos que estimulan a los linfocitos T CD4-positivos. Los epítomos estimuladores de los CD4 y los CD8 son bien conocidos en la técnica e incluyen los identificados en la presente invención.

En un aspecto, la vacuna comprende al menos un péptido consistente en la secuencia de aminoácidos expuesta en las SEQ ID N.º 28, y al menos otro péptido adicional, preferiblemente dos a 50, más preferiblemente dos a 25, incluso más preferiblemente dos a 20 y más preferiblemente aún dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, quince, dieciséis, diecisiete o dieciocho péptidos. El péptido o péptidos pueden derivar de uno o más TAA específicos y se pueden unir a moléculas MHC de clase I.

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

ejemplo, con un epítipo que estimule los linfocitos T para el respectivo CDR opuesto tal y como se ha indicado antes.

El medicamento de la invención también puede incluir uno o varios adyuvantes. Los adyuvantes son sustancias que potencian o estimulan de forma inespecífica la respuesta inmunitaria (p. ej. respuestas inmunitarias mediadas por CTL y linfocitos T cooperadores (T_H) contra un antígeno, y podrían ser considerados útiles en el medicamento de la presente invención. Entre los adyuvantes adecuados se incluyen, entre otros: 1018 ISS, sales de aluminio, AMPLIVAX[®], AS15, BCG, CP-870.893, CpG7909, CyaA, dSLIM, ligandos de flagelina o TLR5 derivados de flagelina, ligando de FLT3, GM-CSF, IC30, IC31, Imiquimod (ALDARA[®]), resiquimod, lmuFact IMP321, interleucinas como IL-2, IL-13, IL-21, interferón alfa o beta o derivados pegilados de los mismos, IS Patch, ISS, ISCOMATRIX, ISCOMs, JuvImmune[®], LipoVac, MALP2, MF59, lípido monofosforilo A, Montanide IMS 1312, Montanide ISA 206, Montanide ISA 50V, Montanide ISA-51, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua, OK-432, OM-174, OM-197-MP-EC, ONTAK, OspA, sistema de vectores PepTel[®], micropartículas de dextrano y poli(láctido co-glicólido) [PLG], talactoferrina SRL172, virosomas y otras partículas similares a virus, YF-17D, VEGF trap, R848, beta-glucano, Pam3Cys, estimulón QS21 de Aquila, que deriva de la saponina, extractos de micobacterias y miméticos sintéticos de la pared bacteriana, y otros adyuvantes patentados como Detox de Ribí, Quil o Superfos. Se prefieren los adyuvantes como el adyuvante de Freund o el GM-CSF. Con anterioridad se han descrito varios adyuvantes inmunológicos (p. ej. MF59) específicos para las células dendríticas, así como la preparación de los mismos (Allison and Krummel, 1995; Allison and Krummel, 1995). También pueden utilizarse citocinas. A varias citocinas se las ha atribuido una influencia directa en la migración de las células dendríticas hacia los tejidos linfoides (p. ej. el TNF- α), como parte de un proceso que acelera su maduración hasta convertirlas en células presentadoras antígeno de los linfocitos T (p. ej. GM-CSF, IL-1 e IL-4) (Patente de EE.UU. N.º 5.849.589) y en el que actúan como inmunoadyuvantes (p. ej. las IL-12, IL-15, IL-23 e IL-7 o los IFN-alfa o IFN-beta) [Gabrilovich 1996].

También se ha descrito que los oligonucleótidos de CpG inmunoestimuladores potencian los efectos de los adyuvantes en las vacunas. Sin limitarse a la teoría, los oligonucleótidos de CpG actúan activando el sistema inmunitario innato (no adaptativo) a través de los receptores de tipo Toll (TLR), principalmente el TLR9. La activación del TLR9 desencadenada por los CpG potencia las respuestas humorales y celulares específicas de antígeno contra una amplia gama de antígenos, incluidos antígenos peptídicos o proteicos, virus vivos o muertos, vacunas de células dendríticas, vacunas de células autólogas y conjugados de polisacáridos, tanto en vacunas profilácticas como terapéuticas. Más importante aún, potencian la maduración y la diferenciación de las células dendríticas, lo cual resulta en una mayor activación de los linfocitos T_{H1} y una generación más potente de linfocitos T citotóxicos (CTL), incluso sin la ayuda de los linfocitos T CD4. La tendencia hacia la respuesta T_{H1} provocada por la estimulación del TLR9 se mantiene incluso en presencia de adyuvantes vacunales como el aluminio o el adyuvante de Freund incompleto (IFA) que normalmente promueven un sesgo hacia la respuesta T_{H2}. Los oligonucleótidos de CpG muestran incluso una mayor actividad adyuvante cuando se formulan o administran conjuntamente con otros adyuvantes o en formulaciones como micropartículas, nanopartículas, emulsiones de lípidos o formulaciones similares, que son especialmente necesarias para inducir una respuesta potente cuando el antígeno es relativamente débil. También aceleran la respuesta inmunitaria y permiten reducir las dosis de antígeno aproximadamente en dos órdenes de magnitud, habiendo obtenido en algunos experimentos respuestas de anticuerpos comparables a las conseguidas con la dosis completa de vacuna sin CpG (Krieg, 2006). La patente de EE. UU. N.º 6.406.705 B1 describe el uso combinado de oligonucleótidos de CpG, adyuvantes sin ácidos nucleicos y un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria específica de antígeno. Un componente preferido de la composición farmacéutica de la presente invención es un antagonista CpG del TLR9 conocido como dSLIM (inmunomodulador en horquilla doble), fabricado por Mologen (Berlín, Alemania). También se pueden utilizar otras moléculas que se unen a los TLR como ARN que se unen a TLR 7, TLR 8 y/o TLR 9.

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

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

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

En una forma de realización preferida, el adyuvante para la composición farmacéutica conforme a la invención es seleccionado del grupo consistente en factores estimuladores de colonias, como el factor estimulador de las colonias

de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, sargramostim), ciclofosfamida, imiquimod y resiquimod.

En otra forma de realización preferida de la composición farmacéutica conforme a la invención, el adyuvante es imiquimod o resiquimod.

5 Esta composición está destinada a la administración parenteral, como por vía subcutánea, intradérmica o intramuscular, o bien para la administración oral. Para ello, los péptidos y opcionalmente otras moléculas se disuelven o se suspenden en un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente acuoso. Además, la composición puede contener excipientes, tales como tampones, aglutinantes, disgregantes, diluyentes, sabores, lubricantes, etc. Los péptidos también se pueden administrar junto con sustancias inmunoestimuladoras, como citocinas. En una composición tal se puede usar una amplia lista de excipientes, como, por ejemplo, los tomados de
10 A. Kibbe, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3th Ed., 2000, American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press. La composición se puede utilizar para la prevención, profilaxis y/o tratamiento de enfermedades adenomatosas o cancerosas. Formulaciones de ejemplo se pueden encontrar en la EP2113253. No obstante, dependiendo del número y de las características fisicoquímicas de los péptidos de la invención se precisa más investigación para ofrecer formulaciones con ciertas combinaciones específicas de péptidos que sean estables
15 durante más de 12 a 18 meses.

La presente invención proporciona un medicamento que es útil para el tratamiento del cáncer, en concreto del carcinoma de pulmón amicrocítico, cáncer gástrico, carcinoma de células renales, cáncer de colon, adenocarcinoma, cáncer de próstata, neoplasia benigna y melanoma maligno.

20 La presente invención incluye, además, un equipo, que comprende: (a) un envase que contiene una composición farmacéutica que a su vez contiene un péptido acorde con la presente invención, un linfocito T citotóxico activado acorde con la presente invención, un anticuerpo acorde con la presente invención, un receptor de linfocito T acorde con la presente invención, el ácido nucleico o el vector de expresión acordes con la presente invención, o la célula acorde con la presente invención, en forma de solución o liofilizado; (b) un segundo envase que contiene un diluyente o una solución de reconstitución para la formulación liofilizada; y (c) opcionalmente, instrucciones para (I) el
25 uso de la solución o (II) reconstitución y/o uso de la formulación liofilizada.

El equipo puede comprender además uno o más de los siguientes componentes: (III) un tampón, (IV) un diluyente, (V) un filtro, (VI) una aguja, o (V) una jeringa, o al menos uno o varios péptidos seleccionados del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a SEQ ID N.º 27, y las SEQ ID N.º 29 a SEQ ID N.º 131. El envase es preferiblemente un frasco, un vial, una jeringa o un tubo de ensayo; puede ser un envase multiusos. Se prefiere que la composición
30 farmacéutica esté liofilizada.

Los equipos de la presente invención comprenden, preferiblemente, una formulación liofilizada de la presente invención en un contenedor adecuado e instrucciones para su reconstitución y/o uso. Los envases adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales (p. ej. viales con doble cámara), jeringas (como jeringas con doble cámara) y tubos de ensayo. El envase puede estar formado por materiales diversos como vidrio o plástico. Preferiblemente el
35 kit y/o envase contienen o van acompañados de instrucciones de reconstitución y/o uso. Por ejemplo, el prospecto puede indicar que la formulación liofilizada debe reconstituirse para obtener ciertas concentraciones de péptidos como las descritas en páginas precedentes. La etiqueta puede indicar, además, que la formulación puede administrarse o está destinada a la administración subcutánea.

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

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

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

Preferiblemente, los equipos de la invención incluyen una formulación de la invención acondicionada para ser utilizada y administrada conjuntamente con un segundo compuesto (como adyuvantes (p. ej., GM-CSF), un agente de quimioterapia, un producto natural, una hormona o un antagonista, un inhibidor o agente anti-angiogénesis, un inductor de la apoptosis o un quelante) o una composición farmacéutica de los mismos. Los componentes del equipo
55 pueden estar preagrupados o cada componente puede estar en un envase separado antes de la administración al paciente. Los componentes del equipo pueden proporcionarse en una o varias soluciones líquidas, preferiblemente en una solución acuosa y, con mayor preferencia, en una solución acuosa estéril. Los componentes del equipo también pueden facilitarse en forma de sólidos, y pueden convertirse en líquidos añadiendo los disolventes

adecuados, que preferiblemente se proporcionan en otro envase distinto.

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

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

Puesto que el péptido de la invención derivado de la SEQ ID N.º 28 se aisló del glioblastoma, el medicamento de la invención debe utilizarse preferentemente para tratar ese tipo de cáncer.

A continuación, se describirá la presente invención con los ejemplos siguientes que muestran las formas de realización preferidas de la misma a título ilustrativo, sin que con ello se pretenda limitar la invención.

Figura 1: Ejemplo de espectro de masas de IGF2BP3-001 que demuestra su presentación en la muestra de tumor primario de glioblastoma. Se llevó a cabo una cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas nanoESI con una mezcla de péptidos eluida de la muestra de glioblastoma número 6010. El cromatograma de masas de m/z $536,3229 \pm 0,001$ Da, $z = 2$ muestra un pico de péptido en el tiempo de retención 48,76 min. B) El pico detectado en el cromatograma de masa a los 48,76 min reveló una señal de m/z 536,3229 en el espectro de EM. C) El espectro de masas resultante de la desintegración inducida por colisiones del precursor seleccionado m/z 536,3229 registrado en el experimento de CL-EM nanoESI en el tiempo de retención indicado confirmó la presencia del IGF2BP3-001 en la muestra tumoral de glioblastoma 6010. D) Para verificar la secuencia se registró el patrón de fragmentación del péptido de referencia sintético IGF2BP3-001 y se comparó con el patrón de fragmentación generado por el TUMAP natural mostrado en C.

Figura 2: Perfiles de expresión de ARNm de proteínas seleccionadas en muestras de tejidos normales y en 22 muestras de glioblastoma. a) CSRFP2 (Probeset ID: 211126_s_at); b) PTPRZ1 (Probeset ID: 204469_at).

Figura 3: Perfiles de presentación de los péptidos HLA de clase I seleccionados. Se calculó un perfil de presentación de cada péptido que mostraba la presentación media de la muestra, así como las variaciones de los duplicados. El perfil superpone muestras de la entidad tumoral de interés con muestras de tejido normal de referencia. a) CSRFP2-001 (HLA-A*02); b) PTP-012 (HLA-A*02); c) TMEM255A-001 (HLA-A*24); d) PJA2-001 (HLA-A*24).

Figura 4: Ejemplos de resultados de la inmunogenicidad *in vitro* específica de péptido de TUMAP de clase I para HLA*A02 y HLA*A24. Linfocitos T CD8+ específicos se tiñeron con multímeros HLA, cada uno de los cuales estaba ligado a dos fluorocromos distintos. Los diagramas de puntos muestran las poblaciones MHC doblemente positivas para el multímero correspondientes a los péptidos estimuladores (recuadros de la izquierda) y las correspondientes estimulaciones del control negativo (recuadros de la derecha).

Ejemplos

Ejemplo 1:

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

Muestras de tejido

Los tejidos tumorales de pacientes fueron facilitados por las universidades alemanas de Heidelberg y Tubinga y por la Universidad de Ginebra, en Suiza. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de la intervención quirúrgica. Los tejidos se criogenizaron en nitrógeno líquido inmediatamente después de la operación y permanecieron a -80°C hasta el aislamiento de los TUMAP.

Aislamiento de los péptidos HLA de las muestras de tejido

Las mezclas de péptidos HLA de las muestras de tejido criogenizadas se obtuvieron por inmunoprecipitación de los tejidos sólidos siguiendo un protocolo ligeramente modificado (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) con el anticuerpo específico de HLA-A*02 BB7.2, el anticuerpo específico de HLA-A, B y C W6/32, sefarosa activada con CNBr, tratamiento con ácido y ultrafiltración.

Métodos

Las mezclas de péptidos HLA se separaron en función de su hidrofobicidad con cromatografía en fase invertida

(sistema Acquity UPLC, Waters) y los péptidos eluidos se analizaron con un espectrómetro de masas híbrido LTQ-Orbitrap (ThermoElectron) equipado con una fuente ESI. Las mezclas de péptidos se cargaron directamente en una columna microcapilar de sílice fundido (75 µm de d.i. x 250 mm) rellena con material de fase invertida C18 de 1,7 µm (Waters) aplicando un caudal de 400 nL por minuto. Posteriormente los péptidos se separaron con un gradiente binario de 180 minutos en dos fases con 10% al 33% de B con un caudal de 300 nL por minuto. El gradiente estaba compuesto por solvente A (ácido fórmico al 0,1% en agua) y solvente B (ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo). Para la introducción en la fuente nano-ESI se empleó un capilar de vidrio recubierto de oro (PicoTip, New Objective). El espectrómetro de masas LTQ-Orbitrap se hizo operar en el modo dependiente de datos con el método TOP5. En resumen, se inició un ciclo de barrido con un barrido completo de alta precisión de masa en el orbitrap (R = 30 000), al que siguieron barridos EM/EM también en el orbitrap (R = 7500) con los 5 iones precursores más abundantes y exclusión dinámica de los iones preseleccionados. Los espectros de masas en tándem se interpretaron con SEQUEST y control manual adicional. La secuencia peptídica identificada se confirmó comparando el patrón de fragmentación generado por el péptido natural con el patrón de fragmentación de un péptido de referencia sintético de idéntica secuencia. La Fig. 1 muestra un ejemplo de espectro obtenido a partir de tejido tumoral correspondiente al péptido asociado a MHC de clase I IGF2BP3-001 y su perfil de elución en el sistema UPLC.

La cuantificación relativa de la CL-EM sin marcaje se efectuó por recuento iónico, es decir por extracción y análisis de las características CL-EM (Mueller et al., 2007). El método supone que las áreas de señal de CL-EM de un péptido están correlacionadas con su abundancia en la muestra. Las características extraídas se procesaron además con deconvolución del estado de carga y alineamiento del tiempo de retención (Mueller et al., 2007). Por último, todas las características CL-EM se cotejaron con los resultados de la identificación de secuencias para combinar los datos cuantitativos de muestras y tejidos diferentes con los perfiles de presentación de péptidos. Los datos cuantitativos se normalizaron en proporción dos tercios de acuerdo con la tendencia central para tener en cuenta la variación entre los duplicados técnicos y biológicos. De ese modo, cada péptido identificado se puede asociar con datos cuantitativos que permiten la cuantificación relativa entre muestras y tejidos. Asimismo, todos los datos cuantitativos adquiridos de los candidatos peptídicos se revisaron manualmente para comprobar la coherencia de los datos y verificar la exactitud del análisis automático. Se calculó un perfil de presentación de cada péptido que mostraba la presentación media de la muestra, así como las variaciones de los duplicados. El perfil superpone muestras de glioblastoma con muestras de tejido normal de referencia.

En la Figura 3 se muestran perfiles de presentación de péptidos sobrepresentados a modo de ejemplo.

30 Ejemplo 2

Perfiles de expresión de genes que codifican los péptidos dados a conocer

No todos los péptidos identificados como presentes en la superficie de las células tumorales a través de las moléculas MHC son adecuados para la inmunoterapia, porque la mayoría de ellos proceden de proteínas celulares normales que se expresan en multitud de tipos de células. Muy pocos de esos péptidos están asociados a tumores y tienen posibilidades de ser capaces de estimular los linfocitos T con una alta especificidad de reconocimiento contra el tumor del cual derivan. A fin de descubrirlos y de minimizar el riesgo de que la vacuna genere autoinmunidad los inventores se centraron en los péptidos derivados de proteínas que aparecen sobreexpresadas en las células tumorales en comparación con la mayoría de los tejidos normales.

El péptido ideal sería el derivado de una proteína que sea exclusiva del tumor y no esté presente en ningún otro tejido. Para identificar los péptidos que derivaban de los genes dotados con un perfil de expresión similar al ideal, los péptidos identificados se asignaron a las proteínas y después a los genes originarios y se generaron los perfiles de expresión de dichos genes.

Fuentes de ARN y preparación

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

El ARN total procedente de tejidos humanos sanos se obtuvo por vía comercial (Ambion, Huntingdon, Reino Unido; Clontech, Heidelberg, Alemania; Stratagene, Amsterdam, Países Bajos; BioChain, Hayward, California, EE.UU.) El ARN de varios individuos (de 2 a 123 individuos) se mezcló de tal modo que el ARN de cada uno de ellos estuviera representado en la misma proporción.

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

Experimentos con micromatrices

El análisis de la expresión génica de todas las muestras de ARN de tejido tumoral y normal se efectuó con micromatrices oligonucleotídicas Affymetrix Human Genome (HG) U133A o HG-U133 Plus 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, California, EE.UU.). Todos los pasos se llevaron a cabo siguiendo el manual de Affymetrix. En resumen, a partir de 5–8 µg de ARN total se sintetizó ADNc bicatenario con SuperScript RTII (Invitrogen) y el cebador oligo-dT-T7 (MWG Biotech, Ebersberg, Alemania) siguiendo las indicaciones del manual. La transcripción *in vitro* se llevó a cabo con el BioArray High Yield RNA Transcript Labelling Kit (ENZO Diagnostics, Inc., Farmingdale, Nueva York, EE. UU.) en el caso de las matrices U133A y con el GeneChip IVT Labelling Kit (Affymetrix) en el de las matrices U133 Plus 2.0, y después se procedió a la fragmentación del ARNc, a su hibridación y tinción con estreptavidina-ficoeritrina y un anticuerpo anti-estreptavidina biotinilado (Molecular Probes, Leiden, Holanda). Las imágenes se analizaron con el Agilent 2500A GeneArray Scanner (U133A) o con el Affymetrix Gene-Chip Scanner 3000 (U133 Plus 2.0), y los datos se analizaron con el software GCOS (Affymetrix), aplicando los ajustes programados en todos los parámetros. Para la normalización se utilizaron 100 genes constitutivos (*housekeeping*) suministrados por Affymetrix. Los valores de expresión relativa se calcularon a partir de los ratios logarítmicos de señal dados por el software y la muestra normal de riñón se ajustó de forma arbitraria en 1,0.

En la Fig. 2 se exponen ejemplos de perfiles de expresión de genes originarios dados a conocer que aparecen muy sobreexpresados o se expresan exclusivamente en el glioblastoma.

Ejemplo 3

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

A fin de recabar información sobre la inmunogenicidad de los TUMAP dados a conocer, llevamos a cabo estudios con un ensayo de sensibilización *in vitro* de linfocitos T basado en estimulaciones reiteradas de linfocitos T CD8+ con células presentadoras de antígeno artificiales (aAPC) cargadas con complejos péptido/MHC y anticuerpo anti-CD28.

De este modo hemos podido demostrar hasta el momento la inmunogenicidad de 69 TUMAP restringidos a HLA-A*0201 y de 58 restringidos a HLA-A*24 dados a conocer, lo cual demuestra que estos péptidos son epítomos de linfocitos T contra los cuales existen linfocitos T precursores CD8+ en humanos.

Sensibilización *in vitro* de linfocitos T CD8+

Para llevar a cabo estimulaciones *in vitro* con células presentadoras de antígeno artificiales cargadas con complejo péptido-MHC (pMHC) y anticuerpo anti-CD28, los inventores primero aislaron linfocitos T CD8+ de productos de leucoféresis HLA-A*02 por selección positiva con microperlas de CD8 (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Alemania) de donantes sanos obtenidas de Transfusion Medicine Tuebingen, Alemania, tras el preceptivo consentimiento informado.

Los linfocitos CD8+ o PBMC aislados se incubaron hasta su utilización en medio para linfocitos T (TCM) consistente en RPMI-Glutamax (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) complementado con suero AB humano termoinactivado al 10% (PAN-Biotech, Aidenbach, Alemania), penicilina 100 U/ml / estreptomycin 100 µg/ml (Cambrex, Colonia, Alemania), piruvato sódico 1 mM (CC Pro, Oberdorla, Alemania), gentamicina 20 µg/ml (Cambrex). En este paso al medio TCM también se le añadieron IL-7 2,5 ng/ml (PromoCell, Heidelberg, Alemania) e IL-2 10 U/ml (Novartis Pharma, Nuremberg, Alemania). La fabricación de las microperlas tapizadas con pMHC/anti-CD28, las estimulaciones de los linfocitos T y la lectura se llevaron a cabo en un sistema *in vitro* muy definido con cuatro moléculas pMHC distintas en cada condición de estimulación y 8 moléculas pMHC distintas en cada condición de lectura. Todos los complejos pMHC usados para cargar las aAPC y las lecturas citométricas se obtuvieron mediante el intercambio de ligandos de MHC inducido por UV con modificaciones pequeñas. Para determinar la cantidad de monómero pMHC obtenida con el intercambio realizamos ensayos ELISA en sándwich con estreptavidina según (Rodenko et al., 2006). El anticuerpo coestimulador purificado Ab 9.3, una IgG2a de ratón anti-CD28 humano (Jung et al., 1987) se biotiniló químicamente con sulfo-N-hidroxisuccinimidobiotina siguiendo las recomendaciones del fabricante (Perbio, Bonn, Alemania). Las microperlas utilizadas consistían en partículas de poliestireno de 5,6 µm de diámetro recubiertas de estreptavidina (Bangs Laboratories, Illinois, EE.UU.).

Los pMHC usados como controles para las estimulaciones de alta y baja inmunogenicidad fueron A*0201/MLA-001 (péptido ELAGIGILTV de Melan-A/MART-1 modificado) y A*0201/DDX5-001 (YLLPAIVHI de DDX5), respectivamente.

Placas de 96 pocillos se tapizaron con 800.000 microperlas / 200 µl en presencia de 4 x 12,5 ng de diferentes pMHC biotinilados, se lavaron y después se les añadió 600 ng de anti-CD28 biotinilado en un volumen de 200 µl. Las estimulaciones se iniciaron en placas de 96 pocillos en las que se incubaron simultáneamente 1x10⁶ linfocitos T CD8+ con 2x10⁵ microperlas recubiertas y lavadas en 200 µl de TCM suplementado con IL-12 5 ng/ml (PromoCell) durante 3 o 4 días a 37 °C. La mitad del medio se renovó con TCM fresco suplementado con IL-2 80 U/ml y la incubación continuó otros 3-4 días a 37 °C. Este ciclo de estimulación se efectuó en total tres veces, con 12 pocillos por condición. Para la lectura de los multímeros pMHC con 8 moléculas pMHC distintas por condición se empleó una

5 estrategia de codificación combinatoria bidimensional según lo descrito en otro lugar (Andersen et al., 2012), con pequeñas modificaciones que comprenden el acoplamiento con 5 fluorocromos distintos. Por último, los análisis de los multímeros se llevaron a cabo tiñendo las células con el colorante vital Live/dead® del IR cercano (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania), con anticuerpo anti-CD8-FITC clon SK1 (BD, Heidelberg, Alemania) y multímeros pMHC fluorescentes. Para el análisis se equipó un citómetro BD LSRII SORP con los filtros y láseres adecuados. Las células específicas de péptido se calcularon en forma de porcentaje respecto al total de linfocitos T CD8+. La evaluación del análisis multimérico se efectuó con el software FlowJo (Tree Star, Oregón, EE. UU.). La sensibilización *in vitro* de los linfocitos CD8+ multímero+ específicos se detectó comparando los resultados con las estimulaciones de control irrelevantes. La inmunogenicidad para un antígeno dado quedaba confirmada si al menos un pocillo estimulado *in vitro* y evaluable de un donante sano contenía una línea de linfocitos T CD8+ específica después de la estimulación *in vitro* (esto es, el pocillo contenía al menos un 1% de multímero+ específico entre los linfocitos T CD8+ y el porcentaje de células multímero+ específicas era al menos 10x de la mediana de las estimulaciones del control negativo).

Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos de glioblastoma

15 En el caso de los péptidos de HLA de clase I analizados, la inmunogenicidad *in vitro* se puede demostrar con la generación de líneas de linfocitos T específicos de ese péptido. En la Figura 4 se muestran a modo de ejemplo los resultados de la citometría de flujo de dos péptidos dados a conocer tras la tinción de multímeros específicos de TUMAP junto con la de los controles negativos correspondientes. Los resultados de 69 péptidos HLA-A*0201 y 58 HLA-A*24 dados a conocer se resumen en la Tabla 5a y b.

20 **Tabla 5a: Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos HLA-A*02 de clase I dados a conocer**

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad *in vitro* llevados a cabo por el solicitante de los péptidos dados a conocer.
 <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
68	ABCA13-001	+	++
37	ADORA3-001	+	++
10	ANKRD40-001	+	+++
27	ASIC4-001	+	++
51	BCA-002	++++	++++(100%)
13	BCA-003	+	++
69	CCNB1-002	+	+++
45	CCT-001	+	+++
52	CDK4-001	++	++++
48	CHCHD2-005	+	+++
18	CLU-001	+	++
70	CNOT1-002	+	++
28	COL20-001	+	++
23	CPT1C-001	+	++
60	CSP-001	+	+++
1	CSRP2-001	++	++++(100%)
63	DCA-001	+	++
41	DPP3-001	+	+++

ES 2 733 517 T3

(continuación)

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad <i>in vitro</i> llevados a cabo por el solicitante de los péptidos dados a conocer. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++			
SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
65	DPYSL4-001	+	++
67	DROSHA-001	+	++
29	EGFR-008	+	++
43	EIF4E-001	+	+++
3	ELOVL2-001	+	++++
59	FABP7-001	+	++++
21	GPR98-001	+	++
40	GRI-001	+	++
17	GRI-002	+	++
8	GRIK3-001	+	++++
22	GYG2-001	+	++
66	IGF2BP3-001	+	+++
32	IRS-001	+	+++
30	JAK-001	+	++
12	KCN-002	+	+++
6	KIF1A-001	++	+++
53	MAGEF1-001	++	++++
14	MAGI2-001	+	++
47	MAP1B-001	+	+++
35	MAP1B-002	+	++
4	MTSS1L-001	+++	++++(100%)
33	NAT8L-001	+	++++
36	NCAN-001	+	++++(100%)
55	NLGN4X-001	++	++++(100%)
39	NLGN4X-002	+	++
11	NLGN4Y-001	+	++++
46	NOC4-001	+	+++
33	NPAS3-001	+	++
57	NRCAM-001	+	++++(100%)
61	ORMDL1-002	+	+++

(continuación)

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad *in vitro* llevados a cabo por el solicitante de los péptidos dados a conocer.
 <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
7	PCDHGC5-001	+	++++(100%)
64	PCNXL3-001	+	++
44	PLEKHA4-001	+	+++
26	PTP-001	+	++
25	PTP-002	+	+++
54	PTP-003	+	++++
50	PTP-005	++	++++
15	PTP-012	+	++
5	PTP-013	+	++++
58	RAD54B-001	++	++++(100%)
16	SCARA3-001	+	++
9	SEZ6L-001	+	++++
2	SLC10A4-001	++	+++
20	SLC10A4-002	+	+++
24	SLC35E1-002	+	++
49	SOX-001	+	++++
62	TACC3-001	+	++
34	TNC-001	+	++
42	USP11-001	++	++++
56	VPS13B-001	++	++++(100%)
31	WLS-002	+	+++

Tabla 5b: Inmunogenicidad *in vitro* de los péptidos HLA-A*24 de clase I de la invención

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad *in vitro* llevados a cabo por los inventores de los péptidos de la invención.
 <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++

SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
74	TMEM255A-001	+	++
75	ST8SIA5-001	++	++++
76	FAM120C-001	++	++++(100%)
77	GRIK3-002	+	++++
78	PTP-014	+	++

(continuación)

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad <i>in vitro</i> llevados a cabo por los inventores de los péptidos de la invención. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++			
SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
79	PTP-019	+	++
80	FABP7-002	+	++
81	ZNF749-001	+	++
82	DOCK7-002	+	+++
83	LOC72839-001	+	+++
84	PJA2-001	+	++
85	HEATR1-001	+	+++
86	GPM-002	+	+++
87	CRB1-001	+	++
88	PTP-016	+	++
89	PTP-015	+	++
90	PTP-018	+	++++
91	OLIG2-001	+	++
92	VCAN-003	+	+++
93	SMOX-001	+	++
94	EXOC7-001	+	++
95	LZTS1-001	+	++
96	FADS2-003	+	+++
97	TMEM231-001	+	+++
98	ASCL1-001	+	++
99	UNKN-003	+	++
100	NKA-001	+	++
101	PCD-002	+	++
102	ARHGAP21-001	+	++
103	PNMA2-001	+	++
104	FADS2-002	+	++++
105	APC-001	+	++
106	WASL-001	+	++++
107	SLC-002	+	++
108	TENM4-001	+	++

(continuación)

Resultados a título de ejemplo de los experimentos de inmunogenicidad <i>in vitro</i> llevados a cabo por los inventores de los péptidos de la invención. <20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 70 % = +++; > 70 % = ++++			
SEQ ID N.º:	Código del péptido	Pocillos	Donantes
109	ZNFS3-001	++	+++
110	EFCAB7-001	+	++
111	DOCK7-003	+	++
112	BMP7-001	+	++
113	ITGA7-001	+	++
114	RPL-001	+	++
115	HS2-001	+	++
116	VIM-002	+	++
117	IFT17-001	+	+++
118	GAB-001	+	++
119	CDCA7L-001	+	++
120	SCARA3-002	+	++
121	SSR1-001	+	++
122	NROB1-001	+	++
123	LNx1-001	+	++
124	EP4-001	+	++
125	KIF1B-001	+	++
126	RHOBTB3-001	+	++
127	KIF7-001	+	++
128	KIF1B-002	+	++
129	MAPK6-001	+	++
130	ASPM-002	+	+++
131	SMC4-001	+	++

Referencias

An CH, et al. (2012). Frameshift mutations of vacuolar protein sorting genes in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *Hum. Pathol.* 43, 40-47.

5 Araki W, et al. (2008). A family of membrane proteins associated with presenilin expression and gamma-secretase function. *FASEB J* 22, 819-827.

Aronica E, et al. (2001). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 27, 223-237.

Aslibekyan S, et al. (2012). Genetic variation in fatty acid elongases is not associated with intermediate cardiovascular phenotypes or myocardial infarction. *Eur. J Clin Nutr.* 66, 353-359.

10 Aylsworth A, Jiang SX, Desbois A, Hou ST (2009). Characterization of the role of full-length CRMP3 and its

- calpain-cleaved product in inhibiting microtubule polymerization and neurite outgrowth. *Exp. Cell Res.* **315**, 2856-2868.
- Bargo S, et al. (2010). Transforming acidic coiled-coil protein-3 (Tacc3) acts as a negative regulator of Notch signaling through binding to CDC10/Ankyrin repeats. *Biochem. Biophys. Res Commun.* **400**, 606-612.
- 5 Bayraktar S, et al. (2013). USP-11 as a predictive and prognostic factor following neoadjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer J* **19**, 10-17.
- Bi J, et al. (2010). Overexpression of clusterin correlates with tumor progression, metastasis in gastric cancer: a study on tissue microarrays. *Neoplasma* **57**, 191-197.
- 10 Bock AJ, et al. (2012). SCARA3 mRNA is overexpressed in ovarian carcinoma compared with breast carcinoma effusions. *Hum. Pathol.* **43**, 669-674.
- Brait M, et al. (2012). Correlation between BRAF mutation and promoter methylation of TIMP3, RARbeta2 and RASSF1A in thyroid cancer. *Epigenetics.* **7**, 710-719.
- Breeden L, Nasmyth K (1987). Similarity between cell-cycle genes of budding yeast and fission yeast and the Notch gene of *Drosophila*. *Nature* **329**, 651-654.
- 15 Brocke KS, et al. (2010). Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol. Ther.* **9**, 455-468.
- Bruchovsky N, et al. (1996). Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate Suppl* **6**, 13-21.
- Burkhardt RA, et al. (2013). Mitoxantrone Targets Human Ubiquitin-Specific Peptidase 11 (USP11) and Is a Potent Inhibitor of Pancreatic Cancer Cell Survival. *Mol. Cancer Res.* **11**, 901-911.
- 20 Canoll PD, et al. (1993). The expression of a novel receptor-type tyrosine phosphatase suggests a role in morphogenesis and plasticity of the nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* **75**, 293-298.
- Carroll M, Borden KL (2013). The Oncogene eIF4E: Using Biochemical Insights to Target Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* **33**, 227-238.
- 25 Casado ME, et al. (2013). Hormone-sensitive lipase deficiency disturbs the fatty acid composition of mouse testis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **88**, 227-233.
- Casati C, et al. (2003). The apoptosis inhibitor protein survivin induces tumor-specific CD8+ and CD4+ T cells in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* **63**, 4507-4515.
- Chaiwatanasirikul KA, Sala A (2011). The tumour-suppressive function of CLU is explained by its localisation and interaction with HSP60. *Cell Death. Dis.* **2**, e219.
- 30 Chakravarti A, et al. (2002). Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas. *J Clin Oncol* **20**, 1063-1068.
- Chan JY, Ong CW, Salto-Tellez M (2011). Overexpression of neurone glial-related cell adhesion molecule is an independent predictor of poor prognosis in advanced colorectal cancer. *Cancer Sci.* **102**, 1855-1861.
- 35 Chekenya M, et al. (2002). NG2 proteoglycan promotes angiogenesis-dependent tumor growth in CNS by sequestering angiostatin. *FASEB J* **16**, 586-588.
- Chekenya M, et al. (2008). The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling. *Oncogene* **27**, 5182-5194.
- Chekenya M, Pilkington GJ (2002). NG2 precursor cells in neoplasia: functional, histogenesis and therapeutic implications for malignant brain tumours. *J Neurocytol.* **31**, 507-521.
- 40 Chekenya M, et al. (1999). The NG2 chondroitin sulfate proteoglycan: role in malignant progression of human brain tumours. *Int J Dev. Neurosci.* **17**, 421-435.
- Chen D, et al. (2012). Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int. J. Mol. Sci.* **13**, 10594-10607.
- 45 Cheung IY, et al. (2008). Exploiting gene expression profiling to identify novel minimal residual disease markers of neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* **14**, 7020-7027.
- Chung FY, et al. (2010). Differential gene expression profile of MAGE family in taiwanese patients with colorectal

- cancer. *J Surg. Oncol* 102, 148-153.
- Claro da ST, Polli JE, Swaan PW (2013). The solute carrier family 10 (SLC10): beyond bile acid transport. *Mol. Aspects Med.* 34, 252-269.
- 5 Coon SW, et al. (2004). Prognostic implications of loss of heterozygosity at 8p21 and 9p21 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 111, 206-212.
- Cui J, et al. (1998). Chromosome 7 abnormalities in prostate cancer detected by dual-color fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.* 107, 51-60.
- Culjkovic-Kraljacic B, et al. (2012). The oncogene eIF4E reprograms the nuclear pore complex to promote mRNA export and oncogenic transformation. *Cell Rep.* 2, 207-215.
- 10 Cunningham JM, et al. (1996). Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 56, 4475-4482.
- De RA, et al. (2012). A Radial Glia Gene Marker, Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7), Is Involved in Proliferation and Invasion of Glioblastoma Cells. *PLoS. ONE.* 7, e52113.
- Demokan S, et al. (2010). KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. *Int. J Cancer* 127, 2351-2359.
- 15 Deng F, et al. (2006). Stargazin and other transmembrane AMPA receptor regulating proteins interact with synaptic scaffolding protein MAGI-2 in brain. *J Neurosci.* 26, 7875-7884.
- Dowler S, et al. (2000). Identification of pleckstrin-homology-domain-containing proteins with novel phosphoinositide-binding specificities. *Biochem. J* 351, 19-31.
- 20 Edelman AM, et al. (2005). Doublecortin kinase-2, a novel doublecortin-related protein kinase associated with terminal segments of axons and dendrites. *J Biol Chem.* 280, 8531-8543.
- Engel M, et al. (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. I. cellular sites of synthesis of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* 366, 34-43.
- Etcheverry A, et al. (2010). DNA methylation in glioblastoma: impact on gene expression and clinical outcome. *BMC. Genomics* 11, 701.
- 25 Frank M, Kemler R (2002). Protocadherins. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14, 557-562.
- Futerman AH, Riezman H (2005). The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol.* 15, 312-318.
- Gallucci M, et al. (2006). Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma. *Cancer Lett.* 237, 76-82.
- 30 Garagnani P, et al. (2012). Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* 11, 1132-1134.
- Gary SC, Kelly GM, Hockfield S (1998). BEHAB/brevican: a brain-specific lectican implicated in gliomas and glial cell motility. *Curr. Opin. Neurobiol.* 8, 576-581.
- 35 Gary SC, et al. (2000). cDNA cloning, chromosomal localization, and expression analysis of human BEHAB/brevican, a brain specific proteoglycan regulated during cortical development and in glioma. *Gene* 256, 139-147.
- Godbout R, Bisgrove DA, Shkolny D, Day RS, III (1998). Correlation of B-FABP and GFAP expression in malignant glioma. *Oncogene* 16, 1955-1962.
- 40 Gorka B, et al. (2007). NrCAM, a neuronal system cell-adhesion molecule, is induced in papillary thyroid carcinomas. *Br. J Cancer* 97, 531-538.
- Gorlov IP, et al. (2007). Seizure 6-like (SEZ6L) gene and risk for lung cancer. *Cancer Res.* 67, 8406-8411.
- Graf F, et al. (2010). Cyclin-dependent kinase 4/6 (cdk4/6) inhibitors: perspectives in cancer therapy and imaging. *Mini. Rev. Med. Chem.* 10, 527-539.
- 45 Grumet M, et al. (1991). Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 113, 1399-1412.
- Grunda JM, et al. (2010). Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and

- radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome. *Clin Cancer Res.* 16, 2890-2898.
- 5 Grunda JM, et al. (2006). Increased expression of thymidylate synthetase (TS), ubiquitin specific protease 10 (USP10) and survivin is associated with poor survival in glioblastoma multiforme (GBM). *J Neurooncol.* 80, 261-274.
- Guerrero-Preston R, et al. (2011). NID2 and HOXA9 promoter hypermethylation as biomarkers for prevention and early detection in oral cavity squamous cell carcinoma tissues and saliva. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 4, 1061-1072.
- 10 Gunther HS, et al. (2008). Glioblastoma-derived stem cell-enriched cultures form distinct subgroups according to molecular and phenotypic criteria. *Oncogene* 27, 2897-2909.
- Guvenc H, et al. (2013). Impairment of Glioma Stem Cell Survival and Growth by a Novel Inhibitor for Survivin-Ran Protein Complex. *Clin Cancer Res.*
- Han HJ, Tokino T, Nakamura Y (1998). CSR, a scavenger receptor-like protein with a protective role against cellular damage caused by UV irradiation and oxidative stress. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1039-1046.
- 15 Hartomo TB, et al. (2013). Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma patients based on the expression of a set of real-time RT-PCR markers in tumor-initiating cells. *Oncol Rep.* 29, 1629-1636.
- He J, et al. (2010). Identification of cell surface glycoprotein markers for glioblastoma-derived stem-like cells using a lectin microarray and LC-MS/MS approach. *J Proteome. Res* 9, 2565-2572.
- 20 Hirao K, et al. (1998). A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *J Biol. Chem.* 273, 21105-21110.
- Hirayama T, Yagi T (2006). The role and expression of the protocadherin-alpha clusters in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 336-342.
- Hirokawa N, Noda Y (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiol Rev.* 88, 1089-1118.
- 25 Hjelmqvist L, et al. (2002). ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins. *Genome Biol.* 3, RESEARCH0027.
- Hood FE, Royle SJ (2011). Pulling it together: The mitotic function of TACC3. *Bioarchitecture.* 1, 105-109.
- Ideguchi H, et al. (2002). Structural and functional characterization of the USP11 deubiquitinating enzyme, which interacts with the RanGTP-associated protein RanBPM. *Biochem. J* 367, 87-95.
- 30 Ingley E, Hemmings BA (1994). Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J Cell Biochem.* 56, 436-443.
- Ishiyuchi S (2009). [New roles of glutamate receptors in glias and gliomas]. *Brain Nerve* 61, 753-764.
- Ishiyuchi S, et al. (2002). Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nat. Med* 8, 971-978.
- 35 Ishwad CS, et al. (1995). Molecular and cytogenetic analysis of chromosome 7 in uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes. Cancer* 14, 51-55.
- Jamain S, et al. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* 34, 27-29.
- 40 Jiang JC, Kirchman PA, Zagulski M, Hunt J, Jazwinski SM (1998). Homologs of the yeast longevity gene LAG1 in *Caenorhabditis elegans* and human. *Genome Res.* 8, 1259-1272.
- Jin F, et al. (2008). Comparison between cells and cancer stem-like cells isolated from glioblastoma and astrocytoma on expression of anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes. *Neuroscience* 154, 541-550.
- 45 Jung CK, Jung JH, Park GS, Lee A, Kang CS, Lee KY (2006). Expression of transforming acidic coiled-coil containing protein 3 is a novel independent prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Pathol. Int* 56, 503-509.
- Kajiwara Y, et al. (2003). Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer* 97, 1077-1083.

- Kallenbach S, et al. (2003). Changes in subcellular distribution of protocadherin gamma proteins accompany maturation of spinal neurons. *J Neurosci. Res.* 72, 549-556.
- 5 Kang GH, Lee S, Cho NY, Gandamihardja T, Long TI, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW (2008). DNA methylation profiles of gastric carcinoma characterized by quantitative DNA methylation analysis. *Lab Invest* 88, 161-170.
- Kaur J, Demokan S, Tripathi SC, Macha MA, Begum S, Califano JA, Ralhan R (2010). Promoter hypermethylation in Indian primary oral squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 127, 2367-2373.
- Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S (2004). GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 127, 150-155.
- 10 Kim DH, Mohapatra G, Bollen A, Waldman FM, Feuerstein BG (1995). Chromosomal abnormalities in glioblastoma multiforme tumors and glioma cell lines detected by comparative genomic hybridization. *Int. J Cancer* 60, 812-819.
- Kim N, Yoo JC, Han JY, Hwang EM, Kim YS, Jeong EY, Sun CH, Yi GS, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Park JY, Choi WS (2012). Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through C-terminal coiled coil domain. *J Cell Physiol* 227, 1157-1167.
- 15 Kimura J, Kudoh T, Miki Y, Yoshida K (2011). Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J Cancer* 128, 1524-1531.
- Kohannim O, et al. (2012). Discovery and Replication of Gene Influences on Brain Structure Using LASSO Regression. *Front Neurosci.* 6, 115.
- 20 Koide T, et al. N (2012). Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS. ONE.* 7, e36836.
- Kolehmainen J, et al. (2003). Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J Hum. Genet.* 72, 1359-1369.
- 25 Kurimoto F, et al. (2001). Unchanged frequency of loss of heterozygosity and size of the deleted region at 8p21-23 during metastasis of lung cancer. *Int. J Mol. Med.* 8, 89-93.
- Laumonnier F, et al. (2004). X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum. Genet.* 74, 552-557.
- 30 Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, Picker J (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur. J Hum. Genet.* 16, 614-618.
- Li H, Liu S, Zhu X, Yang S, Xiang J, Chen H (2010). Clusterin immunoexpression and its clinical significance in patients with non-small cell lung cancer. *Lung* 188, 423-431.
- Li M, Chen D, Shiloh A, Luo J, Nikolaev AY, Qin J, Gu W (2002). Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization. *Nature* 416, 648-653.
- 35 Li X, et al. (2013). MAGI2 enhances the sensitivity of BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cells to staurosporine-induced apoptosis by increasing PTEN stability. *Int. J Mol. Med.*
- Liang Y, et al. (2005). Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 102, 5814-5819.
- 40 Lin C, Meng S, Zhu T, Wang X (2010). PDCD10/CCM3 acts downstream of {gamma}-protocadherins to regulate neuronal survival. *J Biol. Chem.* 285, 41675-41685.
- Liu X, Chen N, Wang X, He Y, Chen X, Huang Y, Yin W, Zhou Q (2006). Apoptosis and proliferation markers in diffusely infiltrating astrocytomas: profiling of 17 molecules. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 905-913.
- Lobas MA, et al. (2012). Molecular heterogeneity in the choroid plexus epithelium: the 22-member gamma-protocadherin family is differentially expressed, apically localized, and implicated in CSF regulation. *J Neurochem.* 120, 913-927.
- 45 Loyo M, et al. (2011). A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J Cancer* 128, 1393-1403.
- Lu KV, et al. (2005). Differential induction of glioblastoma migration and growth by two forms of pleiotrophin. *J Biol Chem.* 280, 26953-26964.

- Luksch H, et al. (2011). Silencing of selected glutamate receptor subunits modulates cancer growth. *Anticancer Res.* 31, 3181-3192.
- Marchand M, et al. (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int. J. Cancer* 80, 219-230.
- 5 Marchand M, et al. (1995). Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int. J. Cancer* 63, 883-885.
- Marei HE, et al. (2012). Gene expression profile of adult human olfactory bulb and embryonic neural stem cell suggests distinct signaling pathways and epigenetic control. *PLoS. ONE.* 7, e33542.
- 10 McManus KJ, Barrett IJ, Nouhi Y, Hieter P (2009). Specific synthetic lethal killing of RAD54B-deficient human colorectal cancer cells by FEN1 silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 106, 3276-3281.
- Mellai M, Caldera V, Patrucco A, Annovazzi L, Schiffer D (2008). Survivin expression in glioblastomas correlates with proliferation, but not with apoptosis. *Anticancer Res.* 28, 109-118.
- 15 Meyer-Puttitz B, Junker E, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. II. Immunocytochemical localization of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* 366, 44-54.
- Midorikawa Y, et al. (2002). Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling analysis. *Jpn. J Cancer Res.* 93, 636-643.
- Milev P, et al. (1994). Interactions of the chondroitin sulfate proteoglycan phosphacan, the extracellular domain of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, with neurons, glia, and neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 127, 1703-1715.
- 20 Min J, et al. (2007). (Dihydro)ceramide synthase 1 regulated sensitivity to cisplatin is associated with the activation of p38 mitogen-activated protein kinase and is abrogated by sphingosine kinase 1. *Mol. Cancer Res.* 5, 801-812.
- 25 Mita R, Coles JE, Glubrecht DD, Sung R, Sun X, Godbout R (2007). B-FABP-expressing radial glial cells: the malignant glioma cell of origin? *Neoplasia.* 9, 734-744.
- Morales G, et al. (1993). Induction of axonal growth by heterophilic interactions between the cell surface recognition proteins F11 and Nr-CAM/Bravo. *Neuron* 11, 1113-1122.
- Morishita H, Yagi T (2007). Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 584-592.
- 30 Mosavi LK, Cammett TJ, Desrosiers DC, Peng ZY (2004). The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Sci.* 13, 1435-1448.
- Mulholland PJ, et al. (2006). Genomic profiling identifies discrete deletions associated with translocations in glioblastoma multiforme. *Cell Cycle* 5, 783-791.
- 35 Muller S, et al. (2003). A role for receptor tyrosine phosphatase zeta in glioma cell migration. *Oncogene* 22, 6661-6668.
- Musacchio A, Gibson T, Rice P, Thompson J, Saraste M (1993). The PH domain: a common piece in the structural patchwork of signalling proteins. *Trends Biochem. Sci.* 18, 343-348.
- Nasr Z, Robert F, Porco JA, Jr., Muller WJ, Pelletier J (2013). eIF4F suppression in breast cancer affects maintenance and progression. *Oncogene* 32, 861-871.
- 40 Nestle FO, et al. (1998). Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* 4, 328-332.
- Nishioka M, Kohno T, Takahashi M, Niki T, Yamada T, Sone S, Yokota J (2000). Identification of a 428-kb homozygously deleted region disrupting the SEZ6L gene at 22q12.1 in a lung cancer cell line. *Oncogene* 19, 6251-6260.
- 45 Niu Z, Li X, Hu B, Li R, Wang L, Wu L, Wang X (2012). Small interfering RNA targeted to secretory clusterin blocks tumor growth, motility, and invasion in breast cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 44, 991-998.
- Ohmae S, et al. (2006). Molecular identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases I/IV. *J Biol. Chem.* 281, 20427-20439.

- Olsen ML, Sontheimer H (2008). Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem.* 107, 589-601.
- Ostrow KL, et al. (2009). Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced genes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 15, 1184-1191.
- 5 Ozerdem U (2006). Targeting of pericytes diminishes neovascularization and lymphangiogenesis in prostate cancer. *Prostate* 66, 294-304.
- Panico F, et al. (2013). Prognostic role of clusterin in resected adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer* 79, 294-299.
- 10 Pattani KM, et al. (2010). Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses is independently associated with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 1093-1103.
- Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET (2001). Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* 30, 707-723.
- 15 Piesche M, Hildebrandt Y, Zettl F, Chapuy B, Schmitz M, Wulf G, Trumper L, Schroers R (2007). Identification of a promiscuous HLA DR-restricted T-cell epitope derived from the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Hum. Immunol.* 68, 572-576.
- Pinheiro PS, Perrais D, Coussen F, Barhanin J, Bettler B, Mann JR, Malva JO, Heinemann SF, Mulle C (2007). GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 12181-12186.
- 20 Prakash S, et al. (2005). Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr. Hematol. Oncol* 27, 179-187.
- Puyol M, et al. (2010). A synthetic lethal interaction between K-Ras oncogenes and Cdk4 unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell* 18, 63-73.
- 25 Raji OY, Agbaje OF, Duffy SW, Cassidy A, Field JK (2010). Incorporation of a genetic factor into an epidemiologic model for prediction of individual risk of lung cancer: the Liverpool Lung Project. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 664-669.
- Rostomily RC, et al. (2010). Quantitative proteomic analysis of oligodendrogliomas with and without 1p/19q deletion. *J Proteome. Res.* 9, 2610-2618.
- 30 Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S (2003). Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumours: immunohistochemical case review. *J Clin Pathol.* 56, 972-975.
- Saarikangas J, Hakanen J, Mattila PK, Grumet M, Salminen M, Lappalainen P (2008). ABBA regulates plasma-membrane and actin dynamics to promote radial glia extension. *J Cell Sci.* 121, 1444-1454.
- Saddoughi SA, Ogretmen B (2013). Diverse functions of ceramide in cancer cell death and proliferation. *Adv. Cancer Res.* 117, 37-58.
- 35 Saito T, et al. (2007). Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J Neurooncol.* 82, 193-198.
- Sakurai T, Friedlander DR, Grumet M (1996). Expression of polypeptide variants of receptor-type protein tyrosine phosphatase beta: the secreted form, phosphacan, increases dramatically during embryonic development and modulates glial cell behavior in vitro. *J Neurosci. Res.* 43, 694-706.
- 40 Sakurai T, et al. (2001). Overlapping functions of the cell adhesion molecules Nr-CAM and L1 in cerebellar granule cell development. *J Cell Biol.* 154, 1259-1273.
- Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M (1997). Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol.* 136, 907-918.
- 45 Sarai N, et al. (2008). Biochemical analysis of the N-terminal domain of human RAD54B. *Nucleic Acids Res.* 36, 5441-5450.
- Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA (2002). Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* 104, 105-109.
- Schoenfeld AR, Apgar S, Dolios G, Wang R, Aaronson SA (2004). BRCA2 is ubiquitinated in vivo and interacts

- with USP11, a deubiquitinating enzyme that exhibits prosurvival function in the cellular response to DNA damage. *Mol. Cell Biol.* 24, 7444-7455.
- Sehgal A, et al. (1998). Cell adhesion molecule Nr-CAM is over-expressed in human brain tumors. *Int J Cancer* 76, 451-458.
- 5 Sehgal A, Ricks S, Warrick J, Boynton AL, Murphy GP (1999). Antisense human neuroglia related cell adhesion molecule hNr-CAM, reduces the tumorigenic properties of human glioblastoma cells. *Anticancer Res.* 19, 4947-4953.
- Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC (2011). Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol. Chem.* 286, 37665-37675.
- 10 Senkal CE, et al. (2007). Role of human longevity assurance gene 1 and C18-ceramide in chemotherapy-induced cell death in human head and neck squamous cell carcinomas. *Mol. Cancer Ther.* 6, 712-722.
- Sentelle RD, et al. (2012). Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem. Biol.* 8, 831-838.
- 15 Separovic D, Breen P, Joseph N, Bielawski J, Pierce JS, VAN BE, Gudz TI (2012). siRNA-mediated down-regulation of ceramide synthase 1 leads to apoptotic resistance in human head and neck squamous carcinoma cells after photodynamic therapy. *Anticancer Res.* 32, 2479-2485.
- Shiota M, et al. (2012). Clusterin mediates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis via Twist1 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 72, 5261-5272.
- 20 Shoji H, Tsuchida K, Kishi H, Yamakawa N, Matsuzaki T, Liu Z, Nakamura T, Sugino H (2000). Identification and characterization of a PDZ protein that interacts with activin type II receptors. *J Biol. Chem.* 275, 5485-5492.
- Siow DL, Wattenberg BW (2012). Mammalian ORMDL proteins mediate the feedback response in ceramide biosynthesis. *J Biol. Chem.* 287, 40198-40204.
- Skaletsky H et al (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423, 825-837.
- 25 Splinter PL, Lazaridis KN, Dawson PA, LaRusso NF (2006). Cloning and expression of SLC10A4, a putative organic anion transport protein. *World J Gastroenterol.* 12, 6797-6805.
- Stepulak A, et al. (2009). Expression of glutamate receptor subunits in human cancers. *Histochem. Cell Biol.* 132, 435-445.
- 30 Stoeckli ET, Landmesser LT (1995). Axonin-1, Nr-CAM, and Ng-CAM play different roles in the in vivo guidance of chick commissural neurons. *Neuron* 14, 1165-1179.
- Suzuki H, Gabrielson E, Chen W, Anbazhagan R, Van EM, Weijnenberg MP, Herman JG, Baylin SB (2002). A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. *Nat Genet.* 31, 141-149.
- 35 Svendsen A et al (2011). Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 122, 495-510.
- Tan G, Sun SQ, Yuan DL (2008). Expression of Kir 4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 743-747.
- 40 Turner B et al (1999). Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp. Med* 190, 1669-1678.
- Tsai JR, et al. (2007). Differential expression profile of MAGE family in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 56, 185-192.
- Tsourlakis MC, et al. (2013). High Nr-CAM expression is associated with favorable phenotype and late PSA recurrence in prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic. Dis.*
- 45 Tuy FP, Saillour Y, Kappeler C, Chelly J, Francis F (2008). Alternative transcripts of Dclk1 and Dclk2 and their expression in doublecortin knockout mice. *Dev. Neurosci.* 30, 171-186.
- Uematsu M, et al. (2005). Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index. *J Neurooncol.* 72, 231-238.

- Ulbricht U, et al. (2003). Expression and function of the receptor protein tyrosine phosphatase zeta and its ligand pleiotrophin in human astrocytomas. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 1265-1275.
- 5 Ulbricht U, Eckerich C, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2006). RNA interference targeting protein tyrosine phosphatase zeta/receptor-type protein tyrosine phosphatase beta suppresses glioblastoma growth in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 98, 1497-1506.
- Valiente M, et al. (2005). Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. *J Biol. Chem.* 280, 28936-28943.
- 10 van AM, Schepens M, de BD, Janssen B, Merx G, Geurts van KA (2000). Construction of a 350-kb sequence-ready 11q13 cosmid contig encompassing the markers D11S4933 and D11S546: mapping of 11 genes and 3 tumor-associated translocation breakpoints. *Genomics* 66, 35-42.
- Vissers JH, Nicassio F, van LM, Di Fiore PP, Citterio E (2008). The many faces of ubiquitinated histone H2A: insights from the DUBs. *Cell Div.* 3, 8.
- 15 Volkmer H, Leuschner R, Zacharias U, Rathjen FG (1996). Neurofascin induces neurites by heterophilic interactions with axonal NrCAM while NrCAM requires F11 on the axonal surface to extend neurites. *J Cell Biol.* 135, 1059-1069.
- Wang J, et al. (2011). Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma. *PLoS. ONE.* 6, e23062.
- Wang X, Su H, Bradley A (2002). Molecular mechanisms governing Pcdh-gamma gene expression: evidence for a multiple promoter and cis-alternative splicing model. *Genes Dev.* 16, 1890-1905.
- 20 Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H (2005). Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K+ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl)* 109, 418-426.
- Weake VM, Workman JL (2008). Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol. Cell* 29, 653-663.
- Weiskirchen R, Erdel M, Utermann G, Bister K (1997). Cloning, structural analysis, and chromosomal localization of the human CSRP2 gene encoding the LIM domain protein CRP2. *Genomics* 44, 83-93.
- 25 Wellstein A (2012). ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol* 2, 192.
- Wheater MJ, Johnson PW, Blaydes JP (2010). The role of MNK proteins and eIF4E phosphorylation in breast cancer cell proliferation and survival. *Cancer Biol. Ther.* 10, 728-735.
- 30 Wiltshire TD, Lovejoy CA, Wang T, Xia F, O'Connor MJ, Cortez D (2010). Sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition identifies ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11) as a regulator of DNA double-strand break repair. *J Biol. Chem.* 285, 14565-14571.
- Wood JD, Yuan J, Margolis RL, Colomer V, Duan K, Kushi J, Kaminsky Z, Kleiderlein JJ, Sharp AH, Ross CA (1998). Atrophin-1, the DRPLA gene product, interacts with two families of WW domain-containing proteins. *Mol. Cell Neurosci.* 11, 149-160.
- 35 Wu A, et al. (2011). Elevated expression of CDK4 in lung cancer. *J Transl. Med.* 9, 38.
- Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Marasa BS, Chen J, Turner DJ, Passaniti A, Wang JY (2007). Induced JunD in intestinal epithelial cells represses CDK4 transcription through its proximal promoter region following polyamine depletion. *Biochem. J* 403, 573-581.
- 40 Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, Guan XY (2006). Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *Br. J Cancer* 94, 108-114.
- Xu C, et al. (2013). Polymorphisms in seizure 6-like gene are associated with bipolar disorder I: evidence of gene x gender interaction. *J Affect. Disord.* 145, 95-99.
- 45 Yamada A, Irie K, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Takai Y (2003). Nectin-dependent localization of synaptic scaffolding molecule (S-SCAM) at the puncta adherentia junctions formed between the mossy fibre terminals and the dendrites of pyramidal cells in the CA3 area of the mouse hippocampus. *Genes Cells* 8, 985-994.
- Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, Cook EH, Jr., Sommer SS (2008). Analysis of the neuroigin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr. Genet.* 18, 204-207.
- Yang GF, Li XM, Xie D (2009). Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J Gynecol. Cancer* 19, 1342-1346.

- Yang H, et al. (2012). In vivo study of breast carcinoma radiosensitization by targeting eIF4E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *423*, 878-883.
- Yasukawa M, et al. (2013). Dpysl4 is involved in tooth germ morphogenesis through growth regulation, polarization and differentiation of dental epithelial cells. *Int. J. Biol. Sci.* *9*, 382-390.
- 5 Ylisaukko-oja T, et al. (2005). Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *Eur. J Hum. Genet.* *13*, 1285-1292.
- Zacharias U, Norenberg U, Rathjen FG (1999). Functional interactions of the immunoglobulin superfamily member F11 are differentially regulated by the extracellular matrix proteins tenascin-R and tenascin-C. *J Biol. Chem.* *274*, 24357-24365.
- 10 Zdravec D, et al. (2011). ELOVL2 controls the level of n-6 28:5 and 30:5 fatty acids in testis, a prerequisite for male fertility and sperm maturation in mice. *J Lipid Res.* *52*, 245-255.
- Zangen I, et al. (2007). Ependymoma gene expression profiles associated with histological subtype, proliferation, and patient survival. *Acta Neuropathol.* *113*, 325-337.
- 15 Zekri AR, et al. (2012). Molecular prognostic profile of Egyptian HCC cases infected with hepatitis C virus. *Asian Pac. J Cancer Prev.* *13*, 5433-5438.
- Zelano J, et al. (2013). The synaptic protein encoded by the gene Slc10A4 suppresses epileptiform activity and regulates sensitivity to cholinergic chemoconvulsants. *Exp. Neurol.* *239*, 73-81.
- Zhen HN, et al. (2005). Survivin expression and its relation with proliferation, apoptosis, and angiogenesis in brain gliomas. *Cancer* *104*, 2775-2783.
- 20 Zheng D, et al. (2010). Abba promotes PDGF-mediated membrane ruffling through activation of the small GTPase Rac1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *401*, 527-532.
- Zhu ZH, Yu YP, Shi YK, Nelson JB, Luo JH (2009). CSR1 induces cell death through inactivation of CPSF3. *Oncogene* *28*, 41-51.
- 25 Aaltonen K, et al. (2009). High cyclin B1 expression is associated with poor survival in breast cancer. *Br. J Cancer* *100*, 1055-1060.
- Abd-Elaziz M, Akahira J, Moriya T, Suzuki T, Yaegashi N, Sasano H (2003). Nuclear receptor DAX-1 in human common epithelial ovarian carcinoma: an independent prognostic factor of clinical outcome. *Cancer Sci.* *94*, 980-985.
- 30 Abe M, Watanabe N, McDonell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T (2008). Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* *74*, 50-60.
- Abraham R, Pagano F, Gomella LG, Baffa R (2007). Chromosomal deletions in bladder cancer: shutting down pathways. *Front Biosci.* *12*, 826-838.
- 35 Abramic M, Simaga S, Osmak M, Cicin-Sain L, Vukelic B, Vlahovicek K, Dolovcak L (2004). Highly reactive cysteine residues are part of the substrate binding site of mammalian dipeptidyl peptidases III. *Int. J Biochem. Cell Biol.* *36*, 434-446.
- Agarwal R, et al. (2009). Integrative analysis of cyclin protein levels identifies cyclin b1 as a classifier and predictor of outcomes in breast cancer. *Clin Cancer Res* *15*, 3654-3662.
- 40 Akita K, et al. (2004). Heparan sulphate proteoglycans interact with neurocan and promote neurite outgrowth from cerebellar granule cells. *Biochem. J* *383*, 129-138.
- Al-Joudi FS, Iskandar ZA, Imran AK (2007). Survivin expression correlates with unfavourable prognoses in invasive ductal carcinoma of the breast. *Med J Malaysia* *62*, 6-8.
- 45 Alarmo EL, Rauta J, Kauraniemi P, Karhu R, Kuukasjarvi T, Kallioniemi A (2006). Bone morphogenetic protein 7 is widely overexpressed in primary breast cancer. *Genes Chromosomes. Cancer* *45*, 411-419.
- Allison JP, Krummel MF (1995). The Yin and Yang of T cell costimulation. *Science* *270*, 932-933.
- Ammar H, Closset JL (2008). Clusterin activates survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol. Chem.* *283*, 12851-12861.

- An CH, Kim YR, Kim HS, Kim SS, Yoo NJ, Lee SH (2012). Frameshift mutations of vacuolar protein sorting genes in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *Hum. Pathol.* **43**, 40-47.
- Andersen RS, et al. (2012). Parallel detection of antigen-specific T cell responses by combinatorial encoding of MHC multimers. *Nat. Protoc.* **7**, 891-902.
- 5 Aoki M, et al. (2011). Expression of BMP-7 in human gastric cancer and its clinical significance. *Br. J Cancer* **104**, 714-718.
- Appay V, et al. (2006). Decreased specific CD8+ T cell cross-reactivity of antigen recognition following vaccination with Melan-A peptide. *Eur. J Immunol.* **36**, 1805-1814.
- 10 Appolloni I, Calzolari F, Barilari M, Terrile M, Daga A, Malatesta P (2012). Antagonistic modulation of gliomagenesis by Pax6 and Olig2 in PDGF-induced oligodendroglioma. *Int. J Cancer* **131**, E1078-E1087.
- Araki W, Takahashi-Sasaki N, Chui DH, Saito S, Takeda K, Shirohani K, Takahashi K, Murayama KS, Kametani F, Shiraishi H, Komano H, Tabira T (2008). A family of membrane proteins associated with presenilin expression and gamma-secretase function. *FASEB J* **22**, 819-827.
- 15 Ariyannur PS, et al. (2010). Methamphetamine-induced neuronal protein NAT8L is the NAA biosynthetic enzyme: implications for specialized acetyl coenzyme A metabolism in the CNS. *Brain Res.* **1335**, 1-13.
- Aronica E, et al. (2001). Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **27**, 223-237.
- Aslibekyan S, et al. (2012). Genetic variation in fatty acid elongases is not associated with intermediate cardiovascular phenotypes or myocardial infarction. *Eur. J Clin Nutr.* **66**, 353-359.
- 20 Augustin I, et al. (2012). The Wnt secretion protein Evi/Gpr177 promotes glioma tumorigenesis. *EMBO Mol. Med.* **4**, 38-51.
- Axelson H (2004). The Notch signaling cascade in neuroblastoma: role of the basic helix-loop-helix proteins HASH-1 and HES-1. *Cancer Lett.* **204**, 171-178.
- 25 Aylsworth A, Jiang SX, Desbois A, Hou ST (2009). Characterization of the role of full-length CRMP3 and its calpain-cleaved product in inhibiting microtubule polymerization and neurite outgrowth. *Exp. Cell Res.* **315**, 2856-2868.
- Azari AA et al (2006). Retinal disease expression in Bardet-Biedl syndrome-1 (BBS1) is a spectrum from maculopathy to retina-wide degeneration. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* **47**, 5004-5010.
- 30 Azuma M, Toyama R, Laver E, Dawid IB (2006). Perturbation of rRNA synthesis in the bap28 mutation leads to apoptosis mediated by p53 in the zebrafish central nervous system. *J Biol. Chem.* **281**, 13309-13316.
- Ball DW (2004). Achaete-scute homolog-1 and Notch in lung neuroendocrine development and cancer. *Cancer Lett.* **204**, 159-169.
- Balzeau J, Peterson A, Eyer J (2012). The vimentin-tubulin binding site peptide (Vim-TBS.58-81) crosses the plasma membrane and enters the nuclei of human glioma cells. *Int. J Pharm.* **423**, 77-83.
- 35 Bar-Yehuda S, Stemmer SM, Madi L, Castel D, Ochaion A, Cohen S, Barer F, Zabutti A, Perez-Liz G, Del VL, Fishman P (2008). The A3 adenosine receptor agonist CF102 induces apoptosis of hepatocellular carcinoma via de-regulation of the Wnt and NF-kappaB signal transduction pathways. *Int. J Oncol* **33**, 287-295.
- Bargo S, Raafat A, McCurdy D, Amirjazi I, Shu Y, Traicoff J, Plant J, Vonderhaar BK, Callahan R (2010). Transforming acidic coiled-coil protein-3 (Tacc3) acts as a negative regulator of Notch signaling through binding to CDC10/Ankyrin repeats. *Biochem. Biophys. Res Commun.* **400**, 606-612.
- 40 Barnett M, et al. (2001). Paraneoplastic brain stem encephalitis in a woman with anti-Ma2 antibody. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **70**, 222-225.
- Bartsch S, et al. (1992). Expression of tenascin in the developing and adult cerebellar cortex. *J Neurosci.* **12**, 736-749.
- 45 Bayraktar S, Gutierrez Barrera AM, Liu D, Pusztai L, Litton J, Valero V, Hunt K, Hortobagyi GN, Wu Y, Symmans F, Arun B (2013). USP-11 as a predictive and prognostic factor following neoadjuvant therapy in women with breast cancer. *Cancer J* **19**, 10-17.
- Beljan PR, Durdov MG, Capkun V, Ivcevic V, Pavlovic A, Soljic V, Peric M (2012). IMP3 can predict aggressive behaviour of lung adenocarcinoma. *Diagn. Pathol.* **7**, 165.

- Berthold J, Schenkova K, Ramos S, Miura Y, Furukawa M, Aspenstrom P, Rivero F (2008a). Characterization of RhoBTB-dependent Cul3 ubiquitin ligase complexes--evidence for an autoregulatory mechanism. *Exp. Cell Res.* 314, 3453-3465.
- 5 Berthold J, Schenkova K, Rivero F (2008b). Rho GTPases of the RhoBTB subfamily and tumorigenesis. *Acta Pharmacol. Sin.* 29, 285-295.
- Bi J, et al. (2010). Overexpression of clusterin correlates with tumor progression, metastasis in gastric cancer: a study on tissue microarrays. *Neoplasma* 57, 191-197.
- Bigarella CL, Borges L, Costa FF, Saad ST (2009). ARHGAP21 modulates FAK activity and impairs glioblastoma cell migration. *Biochim. Biophys. Acta* 1793, 806-816.
- 10 Bigarella et al. (2012). Post-translational modification of the RhoGTPase activating protein 21, ARHGAP21, by SUMO2/3. *FEBS Lett.* 586, 3522-3528.
- Bikeye SN, et al. (2010). ASPM-associated stem cell proliferation is involved in malignant progression of gliomas and constitutes an attractive therapeutic target. *Cancer Cell Int* 10, 1.
- 15 Bikeye SN, et al. (2011). Correction: ASPM-associated stem cell proliferation is involved in malignant progression of gliomas and constitutes an attractive therapeutic target. *Cancer Cell Int.* 11, 10.
- Bivona TG, et al. (2011). FAS and NF-kappaB signalling modulate dependence of lung cancers on mutant EGFR. *Nature* 471, 523-526.
- Blom T, Roselli A, Tanner M, Nupponen NN (2008). Mutation and copy number analysis of LNX1 and Numb1 in nervous system tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 186, 103-109.
- 20 Bocciardi R, et al. (2005). Molecular characterization of a t(2;6) balanced translocation that is associated with a complex phenotype and leads to truncation of the TCBA1 gene. *Hum. Mutat.* 26, 426-436.
- Bock AJ, Nymoer DA, Brenne K, Kaern J, Davidson B (2012). SCARA3 mRNA is overexpressed in ovarian carcinoma compared with breast carcinoma effusions. *Hum. Pathol.* 43, 669-674.
- 25 Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J (2004). Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Mol. Aspects Med.* 25, 495-520.
- Borges M, Linnoila RI, van de Velde HJ, Chen H, Nelkin BD, Mabry M, Baylin SB, Ball DW (1997). An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung. *Nature* 386, 852-855.
- Bourdon MA, Wikstrand CJ, Furthmayr H, Matthews TJ, Bigner DD (1983). Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody. *Cancer Res.* 43, 2796-2805.
- 30 Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P (2007). Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. *Mol. Biol. Evol.* 24, 203-216.
- Bozinov O, Kohler S, Samans B, Benes L, Miller D, Ritter M, Sure U, Bertalanffy H (2008). Candidate genes for the progression of malignant gliomas identified by microarray analysis. *Neurosurg. Rev.* 31, 83-89.
- 35 Brait M, et al. (2012). Correlation between BRAF mutation and promoter methylation of TIMP3, RARbeta2 and RASSF1A in thyroid cancer. *Epigenetics.* 7, 710-719.
- Breeden L, Nasmyth K (1987). Similarity between cell-cycle genes of budding yeast and fission yeast and the Notch gene of *Drosophila*. *Nature* 329, 651-654.
- Bret C, et al. (2009). Expression of genes encoding for proteins involved in heparan sulphate and chondroitin sulphate chain synthesis and modification in normal and malignant plasma cells. *Br. J Haematol.* 145, 350-368.
- 40 Brocke KS, et al. (2010). Glutamate receptors in pediatric tumors of the central nervous system. *Cancer Biol. Ther.* 9, 455-468.
- Bruchovsky N, Snoek R, Rennie PS, Akakura K, Goldenberg LS, Gleave M (1996). Control of tumor progression by maintenance of apoptosis. *Prostate Suppl* 6, 13-21.
- 45 Bruckdorfer T, Marder O, Albericio F (2004). From production of peptides in milligram amounts for research to multi-tons quantities for drugs of the future. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 5, 29-43.
- Bruning-Richardson A, et al. (2011). ASPM and microcephalin expression in epithelial ovarian cancer correlates with tumour grade and survival. *Br. J Cancer* 104, 1602-1610.

- Brunskill EW, Witte DP, Shreiner AB, Potter SS (1999). Characterization of npas3, a novel basic helix-loop-helix PAS gene expressed in the developing mouse nervous system. *Mech. Dev.* 88, 237-241.
- Brunsvig PF, et al. (2006). Telomerase peptide vaccination: a phase I/II study in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 55, 1553-1564.
- 5 Budreck EC, Scheiffle P (2007). Neuroligin-3 is a neuronal adhesion protein at GABAergic and glutamatergic synapses. *Eur. J Neurosci.* 26, 1738-1748.
- Burch TC, Watson MT, Nyalwidhe JO (2013). Variable metastatic potentials correlate with differential plectin and vimentin expression in syngeneic androgen independent prostate cancer cells. *PLoS. ONE.* 8, e65005.
- 10 Burkhart RA, et al. (2013). Mitoxantrone Targets Human Ubiquitin-Specific Peptidase 11 (USP11) and Is a Potent Inhibitor of Pancreatic Cancer Cell Survival. *Mol. Cancer Res.* 11, 901-911.
- Burris TP, Nawaz Z, Tsai MJ, O'Malley BW (1995). A nuclear hormone receptor-associated protein that inhibits transactivation by the thyroid hormone and retinoic acid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 92, 9525-9529.
- Cabeza-Arvelaiz Y, Sepulveda JL, Lebovitz RM, Thompson TC, Chinault AC (2001). Functional identification of LZTS1 as a candidate prostate tumor suppressor gene on human chromosome 8p22. *Oncogene* 20, 4169-4179.
- 15 Calboli FC, et al. (2010). A genome-wide association study of neuroticism in a population-based sample. *PLoS. ONE.* 5, e11504.
- Camoses MJ, et al. (2012). Potential downstream target genes of aberrant ETS transcription factors are differentially affected in Ewing's sarcoma and prostate carcinoma. *PLoS. ONE.* 7, e49819.
- 20 Canoll PD, Barnea G, Levy JB, Sap J, Ehrlich M, Silvennoinen O, Schlessinger J, Musacchio JM (1993). The expression of a novel receptor-type tyrosine phosphatase suggests a role in morphogenesis and plasticity of the nervous system. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 75, 293-298.
- Cantara S, D'Angeli F, Toti P, Lignitto L, Castagna MG, Capuano S, Prabhakar BS, Feliciello A, Pacini F (2012). Expression of the ring ligase PRAJA2 in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol. Metab* 97, 4253-4259.
- 25 Caren H, Ejeskar K, Fransson S, Hesson L, Latif F, Sjoberg RM, Krona C, Martinsson T (2005). A cluster of genes located in 1p36 are down-regulated in neuroblastomas with poor prognosis, but not due to CpG island methylation. *Mol. Cancer* 4, 10.
- Cargnello M, Roux PP (2011). Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 75, 50-83.
- 30 Carinci F, et al. (2005). Potential markers of tongue tumor progression selected by cDNA microarray. *Int. J Immunopathol. Pharmacol.* 18, 513-524.
- Carney ME, O'Reilly RC, Sholevar B, Buiakova OI, Lowry LD, Keane WM, Margolis FL, Rothstein JL (1995). Expression of the human Achaete-scute 1 gene in olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma). *J Neurooncol.* 26, 35-43.
- 35 Carroll M, Borden KL (2013). The Oncogene eIF4E: Using Biochemical Insights to Target Cancer. *J Interferon Cytokine Res.* 33, 227-238.
- Casado ME, et al. (2013). Hormone-sensitive lipase deficiency disturbs the fatty acid composition of mouse testis. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 88, 227-233.
- Casati C, et al. (2003). The apoptosis inhibitor protein survivin induces tumor-specific CD8+ and CD4+ T cells in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 63, 4507-4515.
- 40 Casper M, Grunhage F, Lammert F (2011). Cancer risk in chronic hepatitis B: Do genome-wide association studies hit the mark? *Hepatology* 53, 1390-1392.
- Cayan F, Tok E, Aras-Ates N, Ayaz L, Akbay E, Gen R, Karakas S, Dilek S (2010). Insulin receptor substrate-2 gene polymorphism: is it associated with endometrial cancer? *Gynecol. Endocrinol.* 26, 378-382.
- 45 Cervantes MD, Coyne RS, Xi X, Yao MC (2006). The condensin complex is essential for amitotic segregation of bulk chromosomes, but not nucleoli, in the ciliate *Tetrahymena thermophila*. *Mol. Cell Biol.* 26, 4690-4700.
- Cervelli M, Amendola R, Polticelli F, Mariottini P (2012). Spermine oxidase: ten years after. *Amino. Acids* 42, 441-450.
- Cervelli M et al (2010). Spermine oxidase (SMO) activity in breast tumor tissues and biochemical analysis of the

- anticancer spermine analogues BENSpm and CPENSpm. *BMC. Cancer* 10, 555.
- Chae SW, Sohn JH, Kim DH, Choi YJ, Park YL, Kim K, Cho YH, Pyo JS, Kim JH (2011). Overexpressions of Cyclin B1, cdc2, p16 and p53 in human breast cancer: the clinicopathologic correlations and prognostic implications. *Yonsei Med. J* 52, 445-453.
- 5 Chaiwatanasirikul KA, Sala A (2011). The tumour-suppressive function of CLU is explained by its localisation and interaction with HSP60. *Cell Death. Dis.* 2, e219.
- Chakravarti A, Noll E, Black PM, Finkelstein DF, Finkelstein DM, Dyson NJ, Loeffler JS (2002). Quantitatively determined survivin expression levels are of prognostic value in human gliomas. *J Clin Oncol* 20, 1063-1068.
- 10 Chan JY, Ong CW, Salto-Tellez M (2011). Overexpression of neurone glial-related cell adhesion molecule is an independent predictor of poor prognosis in advanced colorectal cancer. *Cancer Sci.* 102, 1855-1861.
- Chanock SJ, Foster CB, Miller FW, O'Hanlon TP (2004). HLA-A, -B, -Cw, -DQA1 and -DRB1 Alleles in a Caucasian Population from Bethesda, USA. *Hum. Immunol.* 65, 1211-1223.
- 15 Charfi C, Voisin V, Levros LC, Jr., Edouard E, Rassart E (2011). Gene profiling of Graffi murine leukemia virus-induced lymphoid leukemias: identification of leukemia markers and Fmn2 as a potential oncogene. *Blood* 117, 1899-1910.
- Chekenya M, Hjelstuen M, Enger PO, Thorsen F, Jacob AL, Probst B, Haraldseth O, Pilkington G, Butt A, Levine JM, Bjerkvig R (2002). NG2 proteoglycan promotes angiogenesis-dependent tumor growth in CNS by sequestering angiostatin. *FASEB J* 16, 586-588.
- 20 Chekenya M, et al. (2008). The progenitor cell marker NG2/MPG promotes chemoresistance by activation of integrin-dependent PI3K/Akt signaling. *Oncogene* 27, 5182-5194.
- Chekenya M, Pilkington GJ (2002). NG2 precursor cells in neoplasia: functional, histogenesis and therapeutic implications for malignant brain tumours. *J Neurocytol.* 31, 507-521.
- Chekenya M, Rooprai HK, Davies D, Levine JM, Butt AM, Pilkington GJ (1999). The NG2 chondroitin sulfate proteoglycan: role in malignant progression of human brain tumours. *Int J Dev. Neurosci.* 17, 421-435.
- 25 Chen C, Bartenhagen C, Gombert M, Okpanyi V, Binder V, Rottgers S, Bradtke J, Teigler-Schlegel A, Harbott J, Ginzl S, Thiele R, Fischer U, Dugas M, Hu J, Borkhardt A (2013a). Next-generation-sequencing-based risk stratification and identification of new genes involved in structural and sequence variations in near haploid lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes. Cancer* 52, 564-579.
- 30 Chen D, Wang Y, Zhang K, Jiao X, Yan B, Liang J (2012a). Antisense oligonucleotide against clusterin regulates human hepatocellular carcinoma invasion through transcriptional regulation of matrix metalloproteinase-2 and e-cadherin. *Int. J Mol. Sci.* 13, 10594-10607.
- Chen J, Xu J, Zhao W, Hu G, Cheng H, Kang Y, Xie Y, Lu Y (2005). Characterization of human LNX, a novel ligand of Numb protein X that is downregulated in human gliomas. *Int. J Biochem. Cell Biol.* 37, 2273-2283.
- 35 Chen JC, Chen Y, Wu JM, Su YH, Tai KF, Tseng SH (2006). Effects of irradiated tumor vaccine and infusion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-12 on established gliomas in rats. *Cancer Immunol. Immunother.* 55, 873-883.
- Chen L, Zhu YY, Zhang XJ, Wang GL, Li XY, He S, Zhang JB, Zhu JW (2009). TSPAN1 protein expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 15, 2270-2276.
- 40 Chen P, Wang SJ, Wang HB, Ren P, Wang XQ, Liu WG, Gu WL, Li DQ, Zhang TG, Zhou CJ (2012b). The distribution of IGF2 and IMP3 in osteosarcoma and its relationship with angiogenesis. *J Mol. Histol.* 43, 63-70.
- Chen ST, et al. (2011). Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression predicts unfavorable prognosis in patients with neuroblastoma. *Cancer Sci.* 102, 2191-2198.
- 45 Chen YW, Chu HC, Ze-Shiang L, Shiah WJ, Chou CP, Klimstra DS, Lewis BC (2013b). p16 Stimulates CDC42-dependent migration of hepatocellular carcinoma cells. *PLoS. ONE.* 8, e69389.
- Cheng YC, Lee CJ, Badge RM, Orme AT, Scotting PJ (2001). Sox8 gene expression identifies immature glial cells in developing cerebellum and cerebellar tumours. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 92, 193-200.
- Cheung IY, Feng Y, Gerald W, Cheung NK (2008). Exploiting gene expression profiling to identify novel minimal residual disease markers of neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 14, 7020-7027.

- Chih B, Afridi SK, Clark L, Scheiffele P (2004). Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. *Hum. Mol. Genet.* **13**, 1471-1477.
- Chih B, Liu P, Chinn Y, Chalouni C, Komuves LG, Hass PE, Sandoval W, Peterson AS (2012). A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nat Cell Biol.* **14**, 61-72.
- 5 Chiquet-Ehrismann R (1993). Tenascin and other adhesion-modulating proteins in cancer. *Semin. Cancer Biol.* **4**, 301-310.
- Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M (2003). Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol.* **200**, 488-499.
- 10 Chirasani SR, et al. (2010). Bone morphogenetic protein-7 release from endogenous neural precursor cells suppresses the tumourigenicity of stem-like glioblastoma cells. *Brain* **133**, 1961-1972.
- Choi CH, Lee JS, Kim SR, Lee YY, Kim CJ, Lee JW, Kim TJ, Lee JH, Kim BG, Bae DS (2011). Direct inhibition of eIF4E reduced cell growth in endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res. Clin Oncol* **137**, 463-469.
- Chubykin AA, Atasoy D, Etherton MR, Brose N, Kavalali ET, Gibson JR, Sudhof TC (2007). Activity-dependent validation of excitatory versus inhibitory synapses by neuroligin-1 versus neuroligin-2. *Neuron* **54**, 919-931.
- 15 Chung FY, et al. (2010). Differential gene expression profile of MAGE family in taiwanese patients with colorectal cancer. *J Surg. Oncol* **102**, 148-153.
- Cillo C, et al. (2011). The HOX gene network in hepatocellular carcinoma. *Int. J Cancer* **129**, 2577-2587.
- 20 Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Elwood H, Warzecha HN, Sharma R, Park BH, Taube JM, Illei PB, Argani P (2013). Neural crest transcription factor Sox10 is preferentially expressed in triple-negative and metaplastic breast carcinomas. *Hum. Pathol.* **44**, 959-965.
- Clark JL, Dresser K, Hsieh CC, Sabel M, Kleer CG, Khan A, Shaw LM (2011). Membrane localization of insulin receptor substrate-2 (IRS-2) is associated with decreased overall survival in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **130**, 759-772.
- 25 Claro da ST, Polli JE, Swaan PW (2013). The solute carrier family 10 (SLC10): beyond bile acid transport. *Mol. Aspects Med.* **34**, 252-269.
- Clements JA, Mercer FC, Paterno GD, Gillespie LL (2012). Differential splicing alters subcellular localization of the alpha but not beta isoform of the MIER1 transcriptional regulator in breast cancer cells. *PLoS. ONE.* **7**, e32499.
- 30 Colombetti S, Basso V, Mueller DL, Mondino A (2006). Prolonged TCR/CD28 engagement drives IL-2-independent T cell clonal expansion through signaling mediated by the mammalian target of rapamycin. *J Immunol.* **176**, 2730-2738.
- Coon SW, Savera AT, Zarbo RJ, Benninger MS, Chase GA, Rybicki BA, Van Dyke DL (2004). Prognostic implications of loss of heterozygosity at 8p21 and 9p21 in head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* **111**, 206-212.
- 35 Cooper WA, Kohonen-Corish MR, McCaughan B, Kennedy C, Sutherland RL, Lee CS (2009). Expression and prognostic significance of cyclin B1 and cyclin A in non-small cell lung cancer. *Histopathology* **55**, 28-36.
- 40 Coppieters F, Casteels I, Meire F, De JS, Hooghe S, van RN, Van EH, Matuleviciene A, Nunes L, Meererschaut V, Walraedt S, Standaert L, Coucke P, Hoeben H, Kroes HY, Vande WJ, de RT, Leroy BP, De BE (2010). Genetic screening of LCA in Belgium: predominance of CEP290 and identification of potential modifier alleles in AHI1 of CEP290-related phenotypes. *Hum. Mutat.* **31**, E1709-E1766.
- Coppola D, Fu L, Nicosia SV, Kounelis S, Jones M (1998). Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin, and S100 protein-positive Langerhans cells in endometrial carcinoma. *Hum. Pathol.* **29**, 455-462.
- 45 Cruz-Garcia D, Diaz-Ruiz A, Rabanal-Ruiz Y, Peinado JR, Gracia-Navarro F, Castano JP, Montero-Hadjadje M, Tonon MC, Vaudry H, Anouar Y, Vazquez-Martinez R, Malagon MM (2012). The Golgi-associated long coiled-coil protein NECC1 participates in the control of the regulated secretory pathway in PC12 cells. *Biochem. J* **443**, 387-396.
- Cruz-Garcia D, Vazquez-Martinez R, Peinado JR, Anouar Y, Tonon MC, Vaudry H, Castano JP, Malagon MM (2007). Identification and characterization of two novel (neuro)endocrine long coiled-coil proteins. *FEBS Lett.* **581**, 3149-3156.
- 50 Cui J, Deubler DA, Rohr LR, Zhu XL, Maxwell TM, Changus JE, Brothman AR (1998). Chromosome 7

- abnormalities in prostate cancer detected by dual-color fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet. Cytogenet.* *107*, 51-60.
- Culjkovic-Kraljacic B, Baguet A, Volpon L, Amri A, Borden KL (2012). The oncogene eIF4E reprograms the nuclear pore complex to promote mRNA export and oncogenic transformation. *Cell Rep.* *2*, 207-215.
- 5 Cunningham JM, Shan A, Wick MJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Tester DJ, Qian J, Takahashi S, Jenkins RB, Bostwick DG, Thibodeau SN (1996). Allelic imbalance and microsatellite instability in prostatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* *56*, 4475-4482.
- Dallosso AR, Oster B, Greenhough A, Thorsen K, Curry TJ, Owen C, Hancock AL, Szemes M, Paraskeva C, Frank M, Andersen CL, Malik K (2012). Long-range epigenetic silencing of chromosome 5q31 protocadherins is involved in early and late stages of colorectal tumorigenesis through modulation of oncogenic pathways. *Oncogene* *31*, 4409-4419.
- 10 de Blaquiére GE, May FE, Westley BR (2009). Increased expression of both insulin receptor substrates 1 and 2 confers increased sensitivity to IGF-1 stimulated cell migration. *Endocr. Relat Cancer* *16*, 635-647.
- De BA, Hendrix A, Maynard D, Van BM, Daniels A, Pauwels P, Gespach C, Bracke M, De WO (2013). Differential secretome analysis of cancer-associated fibroblasts and bone marrow-derived precursors to identify microenvironmental regulators of colon cancer progression. *Proteomics.* *13*, 379-388.
- 15 De FS, Russo G, Angiolillo A, Pietropaolo C (1993). Human L7a ribosomal protein: sequence, structural organization, and expression of a functional gene. *Gene* *126*, 227-235.
- de HT, Hasselt N, Troost D, Caron H, Popovic M, Zdravec-Zaletel L, Grajkowska W, Perek M, Osterheld MC, Ellison D, Baas F, Versteeg R, Kool M (2008). Molecular risk stratification of medulloblastoma patients based on immunohistochemical analysis of MYC, LDHB, and CCNB1 expression. *Clin Cancer Res* *14*, 4154-4160.
- 20 De RA, Pellegatta S, Rossi M, Tunici P, Magnoni L, Speranza MC, Malusa F, Miragliotta V, Mori E, Finocchiaro G, Bakker A (2012). A Radial Glia Gene Marker, Fatty Acid Binding Protein 7 (FABP7), Is Involved in Proliferation and Invasion of Glioblastoma Cells. *PLoS. ONE.* *7*, e52113.
- 25 Deloukas P et al (2001). The DNA sequence and comparative analysis of human chromosome 20. *Nature* *414*, 865-871.
- Demokan S, Chang X, Chuang A, Mydlarz WK, Kaur J, Huang P, Khan Z, Khan T, Ostrow KL, Brait M, Hoque MO, Liegeois NJ, Sidransky D, Koch W, Califano JA (2010). KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. *Int. J Cancer* *127*, 2351-2359.
- 30 den Hollander AI, Johnson K, de Kok YJ, Klebes A, Brunner HG, Knust E, Cremers FP (2001). CRB1 has a cytoplasmic domain that is functionally conserved between human and *Drosophila*. *Hum. Mol. Genet.* *10*, 2767-2773.
- den Hollander AI, van Driel MA, de Kok YJ, van de Pol DJ, Hoyng CB, Brunner HG, Deutman AF, Cremers FP (1999). Isolation and mapping of novel candidate genes for retinal disorders using suppression subtractive hybridization. *Genomics* *58*, 240-249.
- 35 Deng F, Price MG, Davis CF, Mori M, Burgess DL (2006). Stargazin and other transmembrane AMPA receptor regulating proteins interact with synaptic scaffolding protein MAGI-2 in brain. *J Neurosci.* *26*, 7875-7884.
- Deng R, Wang X, Liu Y, Yan M, Hanada S, Xu Q, Zhang J, Han Z, Chen W, Zhang P (2013). A new gamboge derivative Compound 2 inhibits cancer stem-like cells via suppressing EGFR tyrosine phosphorylation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cell Mol. Med.*
- 40 Deng X, Shibata H, Takeuchi N, Rachi S, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y (2007). Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am. J Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* *144B*, 271-278.
- Dengjel J, Nastke MD, Gouttefangeas C, Gitsioudis G, Schoor O, Altenberend F, Muller M, Kramer B, Missiou A, Sauter M, Hennenlotter J, Wernet D, Stenzl A, Rammensee HG, Klingel K, Stevanovic S (2006). Unexpected Abundance of HLA Class II Presented Peptides in Primary Renal Cell Carcinomas. *Clin Cancer Res.* *12*, 4163-4170.
- 45 Denli AM, Tops BB, Plasterk RH, Ketting RF, Hannon GJ (2004). Processing of primary microRNAs by the Microprocessor complex. *Nature* *432*, 231-235.
- 50 Donati D, Di BC, Lucarelli E, Dozza B, Frisoni T, Aldini NN, Giardino R (2008). OP-1 application in bone allograft integration: preliminary results in sheep experimental surgery. *Injury* *39 Suppl 2*, S65-S72.

- Dondeti VR, Wubbenhorst B, Lal P, Gordan JD, D'Andrea K, Attiyeh EF, Simon MC, Nathanson KL (2012). Integrative genomic analyses of sporadic clear cell renal cell carcinoma define disease subtypes and potential new therapeutic targets. *Cancer Res.* 72, 112-121.
- 5 Dong Y, Sui L, Watanabe Y, Sugimoto K, Tokuda M (2002). Clinical relevance of cyclin B1 overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Lett.* 177, 13-19.
- Dong Z, Xu X, Du L, Yang Y, Cheng H, Zhang X, Li Z, Wang L, Li J, Liu H, Qu X, Wang C (2013). Leptin-mediated regulation of MT1-MMP localization is KIF1B dependent and enhances gastric cancer cell invasion. *Carcinogenesis* 34, 974-983.
- 10 Donson AM, Erwin NS, Kleinschmidt-DeMasters BK, Madden JR, Addo-Yobo SO, Foreman NK (2007). Unique molecular characteristics of radiation-induced glioblastoma. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 66, 740-749.
- Dowler S, Currie RA, Campbell DG, Deak M, Kular G, Downes CP, Alessi DR (2000). Identification of pleckstrin-homology-domain-containing proteins with novel phosphoinositide-binding specificities. *Biochem. J* 351, 19-31.
- 15 Dubois T, Paleotti O, Mironov AA, Fraissier V, Stradal TE, De Matteis MA, Franco M, Chavrier P (2005). Golgi-localized GAP for Cdc42 functions downstream of ARF1 to control Arp2/3 complex and F-actin dynamics. *Nat Cell Biol.* 7, 353-364.
- Ebermann I, Wiesen MH, Zrenner E, Lopez I, Pigeon R, Kohl S, Lowenheim H, Koenekoop RK, Bolz HJ (2009). GPR98 mutations cause Usher syndrome type 2 in males. *J Med. Genet.* 46, 277-280.
- Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A, Ingber D, Merckling A, Langa F, Aumailley M, Delouvee A, Koteliensky V, Babinet C, Krieg T (1998). Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts. *J Cell Sci.* 111 (Pt 13), 1897-1907.
- 20 Eckes B, Zigrino P, Kessler D, Holtkotter O, Shephard P, Mauch C, Krieg T (2000). Fibroblast-matrix interactions in wound healing and fibrosis. *Matrix Biol.* 19, 325-332.
- Edelman AM, Kim WY, Higgins D, Goldstein EG, Oberdoerster M, Sigurdson W (2005). Doublecortin kinase-2, a novel doublecortin-related protein kinase associated with terminal segments of axons and dendrites. *J Biol Chem.* 280, 8531-8543.
- 25 Edwards MC, Liegeois N, Horecka J, Depinho RA, Sprague GF, Jr., Tyers M, Elledge SJ (1997). Human CPR (cell cycle progression restoration) genes impart a Far- phenotype on yeast cells. *Genetics* 147, 1063-1076.
- Egland KA, Liu XF, Squires S, Nagata S, Man YG, Bera TK, Onda M, Vincent JJ, Strausberg RL, Lee B, Pastan I (2006). High expression of a cytokeratin-associated protein in many cancers. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103, 5929-5934.
- 30 Ellinger J, El KN, Heukamp LC, Matthews S, Cubukluoz F, Kahl P, Perabo FG, Muller SC, Von RA, Bastian PJ (2008). Hypermethylation of cell-free serum DNA indicates worse outcome in patients with bladder cancer. *J Urol.* 179, 346-352.
- Engel M, Maurel P, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. I. cellular sites of synthesis of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* 366, 34-43.
- 35 Erbel-Sieler C, Dudley C, Zhou Y, Wu X, Estill SJ, Han T, Diaz-Arrastia R, Brunskill EW, Potter SS, McKnight SL (2004). Behavioral and regulatory abnormalities in mice deficient in the NPAS1 and NPAS3 transcription factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 101, 13648-13653.
- Escudero-Esparza A, Jiang WG, Martin TA (2012). Claudin-5 is involved in breast cancer cell motility through the N-WASP and ROCK signalling pathways. *J Exp. Clin Cancer Res.* 31, 43.
- 40 Etcheverry A, Aubry M, de TM, Vauleon E, Boniface R, Guenot F, Saikali S, Hamlat A, Riffaud L, Menei P, Quillien V, Mosser J (2010). DNA methylation in glioblastoma: impact on gene expression and clinical outcome. *BMC. Genomics* 11, 701.
- Falk K, Rotzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG (1991). Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351, 290-296.
- 45 Ferguson BW, Datta S (2011). Role of heparan sulfate 2-o-sulfotransferase in prostate cancer cell proliferation, invasion, and growth factor signaling. *Prostate Cancer* 2011, 893208.
- Feyoux M, Bourgois-Rocha F, Redfern A, Giles P, Lefort N, Aubert S, Bonnefond C, Bugi A, Ruiz M, Deglon N, Jones L, Peschanski M, Allen ND, Perrier AL (2012). Early transcriptional changes linked to naturally occurring Huntington's disease mutations in neural derivatives of human embryonic stem cells. *Hum. Mol. Genet.* 21, 3883-
- 50

3895.

Findeis-Hosey JJ, Xu H (2012). Insulin-like growth factor II-messenger RNA-binding protein-3 and lung cancer. *Biotech. Histochem.* *87*, 24-29.

5 Findeis-Hosey JJ, Yang Q, Spaulding BO, Wang HL, Xu H (2010). IMP3 expression is correlated with histologic grade of lung adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* *41*, 477-484.

Fishman P, Bar-Yehuda S, Madi L, Cohn I (2002). A3 adenosine receptor as a target for cancer therapy. *Anticancer Drugs* *13*, 437-443.

Fjorback AW, Muller HK, Wiborg O (2009). Membrane glycoprotein M6B interacts with the human serotonin transporter. *J Mol. Neurosci.* *37*, 191-200.

10 Flammiger A, Besch R, Cook AL, Maier T, Sturm RA, Berking C (2009). SOX9 and SOX10 but not BRN2 are required for nestin expression in human melanoma cells. *J Invest Dermatol.* *129*, 945-953.

Flinterman MB, Mymryk JS, Klanrit P, Yousef AF, Lowe SW, Caldas C, Gaken J, Farzaneh F, Tavassoli M (2007). p400 function is required for the adenovirus E1A-mediated suppression of EGFR and tumour cell killing. *Oncogene* *26*, 6863-6874.

15 Fode C, Ma Q, Casarosa S, Ang SL, Anderson DJ, Guillemot F (2000). A role for neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons. *Genes Dev.* *14*, 67-80.

Fong L, Hou Y, Rivas A, Benike C, Yuen A, Fisher GA, Davis MM, Engleman EG (2001). Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *98*, 8809-8814.

20 Frank M, Kemler R (2002). Protocadherins. *Curr. Opin. Cell Biol.* *14*, 557-562.

Fu J, Koul D, Yao J, Wang S, Yuan Y, Colman H, Sulman EP, Lang FF, Yung WK (2013). Novel HSP90 inhibitor NVP-HSP990 targets cell-cycle regulators to ablate Olig2-positive glioma tumor-initiating cells. *Cancer Res.* *73*, 3062-3074.

25 Fukasawa KM, Fukasawa K, Harada M (2000). Assignment of the dipeptidyl peptidase III gene (DPP3) to human chromosome 11 band q12-->q13.1 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.* *88*, 99-100.

Fukunaga-Kalabis M, Martinez G, Nguyen TK, Kim D, Santiago-Walker A, Roesch A, Herlyn M (2010). Tenascin-C promotes melanoma progression by maintaining the ABCB5-positive side population. *Oncogene* *29*, 6115-6124.

30 Furic L, Rong L, Larsson O, Koumakpayi IH, Yoshida K, Brueschke A, Petroulakis E, Robichaud N, Pollak M, Gaboury LA, Pandolfi PP, Saad F, Sonenberg N (2010). eIF4E phosphorylation promotes tumorigenesis and is associated with prostate cancer progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *107*, 14134-14139.

Futerman AH, Riezman H (2005). The ins and outs of sphingolipid synthesis. *Trends Cell Biol.* *15*, 312-318.

Galan SR, Kann PH (2013). Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol. (Oxf)* *78*, 165-175.

35 Gallucci M, Merola R, Farsetti A, Orlandi G, Sentinelli S, De CP, Leonardo C, Carlini P, Guadagni F, Sperduti I, Cianciulli AM (2006). Cytogenetic profiles as additional markers to pathological features in clinically localized prostate carcinoma. *Cancer Lett.* *237*, 76-82.

40 Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Gori D, Giuliani C, Mari D, Di Blasio AM, Gentilini D, Vitale G, Collino S, Rezzi S, Castellani G, Capri M, Salvioli S, Franceschi C (2012). Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging Cell* *11*, 1132-1134.

Garrison KR, Shemilt I, Donell S, Ryder JJ, Mugford M, Harvey I, Song F, Alt V (2010). Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* CD006950.

Gary SC, Kelly GM, Hockfield S (1998). BEHAB/brevican: a brain-specific lectican implicated in gliomas and glial cell motility. *Curr. Opin. Neurobiol.* *8*, 576-581.

45 Gary SC, Zerillo CA, Chiang VL, Gaw JU, Gray G, Hockfield S (2000). cDNA cloning, chromosomal localization, and expression analysis of human BEHAB/brevican, a brain specific proteoglycan regulated during cortical development and in glioma. *Gene* *256*, 139-147.

Gasnereau I, Herr P, Chia PZ, Basler K, Gleeson PA (2011). Identification of an endocytosis motif in an intracellular loop of Wntless protein, essential for its recycling and the control of Wnt protein signaling. *J Biol.*

Chem. 286, 43324-43333.

Gattinoni L, Powell DJ, Jr., Rosenberg SA, Restifo NP (2006). Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 383-393.

5 Geesink RG, Hoefnagels NH, Bulstra SK (1999). Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *J Bone Joint Surg. Br.* 81, 710-718.

Gerhard DS et al (2004). The status, quality, and expansion of the NIH full-length cDNA project: the Mammalian Gene Collection (MGC). *Genome Res.* 14, 2121-2127.

10 Gessi S, Cattabriga E, Avitabile A, Gafa' R, Lanza G, Cavazzini L, Bianchi N, Gambari R, Feo C, Liboni A, Gullini S, Leung E, Mac-Lennan S, Borea PA (2004). Elevated expression of A3 adenosine receptors in human colorectal cancer is reflected in peripheral blood cells. *Clin Cancer Res.* 10, 5895-5901.

Gessi S, Merighi S, Varani K, Leung E, Mac LS, Borea PA (2008). The A3 adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology. *Pharmacol. Ther.* 117, 123-140.

Ghosh S, Albitar L, LeBaron R, Welch WR, Samimi G, Birrer MJ, Berkowitz RS, Mok SC (2010). Up-regulation of stromal versican expression in advanced stage serous ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 119, 114-120.

15 Gilles C, Polette M, Mestdagt M, Nawrocki-Raby B, Ruggeri P, Birembaut P, Foidart JM (2003). Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 63, 2658-2664.

Gilles C, Polette M, Piette J, Delvigne AC, Thompson EW, Foidart JM, Birembaut P (1996). Vimentin expression in cervical carcinomas: association with invasive and migratory potential. *J Pathol.* 180, 175-180.

20 Giri A, Bajpai S, Trenton N, Jayatilaka H, Longmore GD, Wirtz D (2013). The Arp2/3 complex mediates multigeneration dendritic protrusions for efficient 3-dimensional cancer cell migration. *FASEB J.*

Girotti MR, Pedersen M, Sanchez-Laorden B, Viros A, Turajlic S, Niculescu-Duvaz D, Zamboni A, Sinclair J, Hayes A, Gore M, Lorigan P, Springer C, Larkin J, Jorgensen C, Marais R (2013). Inhibiting EGF receptor or SRC family kinase signaling overcomes BRAF inhibitor resistance in melanoma. *Cancer Discov.* 3, 158-167.

25 Gnajtic S, Atanackovic D, Jager E, Matsuo M, Selvakumar A, Altorki NK, Maki RG, Dupont B, Ritter G, Chen YT, Knuth A, Old LJ (2003). Survey of naturally occurring CD4+ T cell responses against NY-ESO-1 in cancer patients: correlation with antibody responses. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 8862-8867.

Godbout R, Bisgrove DA, Shkolny D, Day RS, III (1998). Correlation of B-FABP and GFAP expression in malignant glioma. *Oncogene* 16, 1955-1962.

30 Gong D, Ferrell JE, Jr. (2010). The roles of cyclin A2, B1, and B2 in early and late mitotic events. *Mol. Biol. Cell* 21, 3149-3161.

Goodwin AC, Jadallah S, Toubaji A, Lecksell K, Hicks JL, Kowalski J, Bova GS, De Marzo AM, Netto GJ, Casero RA, Jr. (2008). Increased spermine oxidase expression in human prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia tissues. *Prostate* 68, 766-772.

35 Gorivodsky M, Mukhopadhyay M, Wilsch-Braeuning M, Phillips M, Teufel A, Kim C, Malik N, Huttner W, Westphal H (2009). Intraflagellar transport protein 172 is essential for primary cilia formation and plays a vital role in patterning the mammalian brain. *Dev. Biol.* 325, 24-32.

Gorka B, Skubis-Zegadlo J, Mikula M, Bardadin K, Paliczka E, Czarnocka B (2007). NrCAM, a neuronal system cell-adhesion molecule, is induced in papillary thyroid carcinomas. *Br. J. Cancer* 97, 531-538.

40 Gorlov IP, Meyer P, Liloglou T, Myles J, Boettger MB, Cassidy A, Girard L, Minna JD, Fischer R, Duffy S, Spitz MR, Haeussinger K, Kammerer S, Cantor C, Dierkesmann R, Field JK, Amos CI (2007). Seizure 6-like (SEZ6L) gene and risk for lung cancer. *Cancer Res.* 67, 8406-8411.

Gorokhova S, Bibert S, Geering K, Heintz N (2007). A novel family of transmembrane proteins interacting with beta subunits of the Na,K-ATPase. *Hum. Mol. Genet.* 16, 2394-2410.

45 Goto Y, Matsuzaki Y, Kurihara S, Shimizu A, Okada T, Yamamoto K, Murata H, Takata M, Aburatani H, Hoon DS, Saida T, Kawakami Y (2006). A new melanoma antigen fatty acid-binding protein 7, involved in proliferation and invasion, is a potential target for immunotherapy and molecular target therapy. *Cancer Res.* 66, 4443-4449.

Graf F, Mosch B, Koehler L, Bergmann R, Wuest F, Pietzsch J (2010). Cyclin-dependent kinase 4/6 (cdk4/6) inhibitors: perspectives in cancer therapy and imaging. *Mini. Rev. Med. Chem.* 10, 527-539.

Grimwood J et al (2004). The DNA sequence and biology of human chromosome 19. *Nature* 428, 529-535.

- Grumet M, Mauro V, Burgoon MP, Edelman GM, Cunningham BA (1991). Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 113, 1399-1412.
- 5 Grumet M, Milev P, Sakurai T, Karthikeyan L, Bourdon M, Margolis RK, Margolis RU (1994). Interactions with tenascin and differential effects on cell adhesion of neurocan and phosphacan, two major chondroitin sulfate proteoglycans of nervous tissue. *J Biol. Chem.* 269, 12142-12146.
- Grunda JM, Fiveash J, Palmer CA, Cantor A, Fathallah-Shaykh HM, Nabors LB, Johnson MR (2010). Rationally designed pharmacogenomic treatment using concurrent capecitabine and radiotherapy for glioblastoma; gene expression profiles associated with outcome. *Clin Cancer Res.* 16, 2890-2898.
- 10 Grunda JM, Nabors LB, Palmer CA, Chhieng DC, Steg A, Mikkelsen T, Diasio RB, Zhang K, Allison D, Grizzle WE, Wang W, Gillespie GY, Johnson MR (2006). Increased expression of thymidylate synthetase (TS), ubiquitin specific protease 10 (USP10) and survivin is associated with poor survival in glioblastoma multiforme (GBM). *J Neurooncol.* 80, 261-274.
- 15 Grunder S, Geisler HS, Rainier S, Fink JK (2001). Acid-sensing ion channel (ASIC) 4 gene: physical mapping, genomic organisation, and evaluation as a candidate for paroxysmal dystonia. *Eur. J Hum. Genet.* 9, 672-676.
- Grunder S, Geissler HS, Bassler EL, Ruppertsberg JP (2000). A new member of acid-sensing ion channels from pituitary gland. *Neuroreport* 11, 1607-1611.
- 20 Gu L, Shigemasa K, Ohama K (2004). Increased expression of IGF II mRNA-binding protein 1 mRNA is associated with an advanced clinical stage and poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Int. J Oncol* 24, 671-678.
- Guerrero-Preston R, et al (2011). NID2 and HOXA9 promoter hypermethylation as biomarkers for prevention and early detection in oral cavity squamous cell carcinoma tissues and saliva. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 4, 1061-1072.
- 25 Guillemot F, Lo LC, Johnson JE, Auerbach A, Anderson DJ, Joyner AL (1993). Mammalian achaete-scute homolog 1 is required for the early development of olfactory and autonomic neurons. *Cell* 75, 463-476.
- Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmaj J (2000). Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 123 (Pt 7), 1481-1494.
- 30 Gunther HS, Schmidt NO, Phillips HS, Kemming D, Kharbanda S, Soriano R, Modrusan Z, Meissner H, Westphal M, Lamszus K (2008). Glioblastoma-derived stem cell-enriched cultures form distinct subgroups according to molecular and phenotypic criteria. *Oncogene* 27, 2897-2909.
- Gustmann C, Altmannsberger M, Osborn M, Griesser H, Feller AC (1991). Cytokeratin expression and vimentin content in large cell anaplastic lymphomas and other non-Hodgkin's lymphomas. *Am. J Pathol.* 138, 1413-1422.
- 35 Guvenc H, Pavlyukov MS, Joshi K, Kurt H, Banasavadi-Siddegowda YK, Mao P, Hong C, Yamada R, Kwon CH, Bhasin D, Chettiar S, Kitange G, Park IH, Sarkaria JN, Li C, Shakhparonov MI, Nakano I (2013). Impairment of Glioma Stem Cell Survival and Growth by a Novel Inhibitor for Survivin-Ran Protein Complex. *Clin Cancer Res.*
- Hagemann C, Anacker J, Gergras S, Kuhnel S, Said HM, Patel R, Kammerer U, Vordermark D, Roosen K, Vince GH (2008). Expression analysis of the autosomal recessive primary microcephaly genes MCPH1 (microcephalin) and MCPH5 (ASPM, abnormal spindle-like, microcephaly associated) in human malignant gliomas. *Oncol Rep.* 20, 301-308.
- 40 Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, Krush AJ, Berk T, Cohen Z, Tetu B, . (1995). The molecular basis of Turcot's syndrome. *N. Engl. J Med.* 332, 839-847.
- Han HJ, Tokino T, Nakamura Y (1998). CSR, a scavenger receptor-like protein with a protective role against cellular damage caused by UV irradiation and oxidative stress. *Hum. Mol. Genet.* 7, 1039-1046.
- 45 Han J, Lee Y, Yeom KH, Nam JW, Heo I, Rhee JK, Sohn SY, Cho Y, Zhang BT, Kim VN (2006). Molecular basis for the recognition of primary microRNAs by the Drosha-DGCR8 complex. *Cell* 125, 887-901.
- Han Y, Liu Y, Gui Y, Cai Z (2013). Inducing cell proliferation inhibition and apoptosis via silencing Dicer, Drosha, and Exportin 5 in urothelial carcinoma of the bladder. *J Surg. Oncol* 107, 201-205.
- 50 Harada H, Omura K, Nakajima Y, Hasegawa S, Mogi S (2006). Cyclin B1 is useful to predict occult cervical lymph node metastases in tongue carcinoma. *J Exp. Clin Cancer Res.* 25, 351-356.

- Harada T, Chelala C, Bhakta V, Chaplin T, Caulee K, Baril P, Young BD, Lemoine NR (2008). Genome-wide DNA copy number analysis in pancreatic cancer using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *Oncogene* 27, 1951-1960.
- 5 Harris ML, Baxter LL, Loftus SK, Pavan WJ (2010). Sox proteins in melanocyte development and melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 23, 496-513.
- Harrison Pitner MK, Saavedra HI (2013). Cdk4 and nek2 signal binucleation and centrosome amplification in a her2+ breast cancer model. *PLoS. ONE.* 8, e65971.
- 10 Hartomo TB, Kozaki A, Hasegawa D, Van Huyen PT, Yamamoto N, Saitoh A, Ishida T, Kawasaki K, Kosaka Y, Ohashi H, Yamamoto T, Morikawa S, Hirase S, Kubokawa I, Mori T, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Iijima K, Matsuo M, Nishio H, Nishimura N (2013). Minimal residual disease monitoring in neuroblastoma patients based on the expression of a set of real-time RT-PCR markers in tumor-initiating cells. *Oncol Rep.* 29, 1629-1636.
- Harville HM, Held S, Diaz-Font A, Davis EE, Diplas BH, Lewis RA, Borochoowitz ZU, Zhou W, Chaki M, MacDonald J, Kayserili H, Beales PL, Katsanis N, Otto E, Hildebrandt F (2010). Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med. Genet.* 47, 262-267.
- 15 Hawkins GA, Mychaleckyj JC, Zheng SL, Faith DA, Kelly B, Isaacs SD, Wiley KE, Chang BL, Ewing CM, Bujnovszky P, Bleecker ER, Walsh PC, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J (2002). Germline sequence variants of the LZTS1 gene are associated with prostate cancer risk. *Cancer Genet. Cytogenet.* 137, 1-7.
- Hay N (2010). Mnk earmarks eIF4E for cancer therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 107, 13975-13976.
- 20 Hayashi YK, Chou FL, Engvall E, Ogawa M, Matsuda C, Hirabayashi S, Yokochi K, Ziober BL, Kramer RH, Kaufman SJ, Ozawa E, Goto Y, Nonaka I, Tsukahara T, Wang JZ, Hoffman EP, Arahata K (1998). Mutations in the integrin alpha7 gene cause congenital myopathy. *Nat Genet.* 19, 94-97.
- He C, Qu X, Wan J, Rong R, Huang L, Cai C, Zhou K, Gu Y, Qian SY, Kang JX (2012). Inhibiting delta-6 desaturase activity suppresses tumor growth in mice. *PLoS. ONE.* 7, e47567.
- 25 He J, Liu Y, Xie X, Zhu T, Soules M, Dimeco F, Vescovi AL, Fan X, Lubman DM (2010). Identification of cell surface glycoprotein markers for glioblastoma-derived stem-like cells using a lectin microarray and LC-MS/MS approach. *J Proteome. Res* 9, 2565-2572.
- Hendrix MJ, Seftor EA, Chu YW, Seftor RE, Nagle RB, McDaniel KM, Leong SP, Yohem KH, Leibovitz AM, Meyskens FL, Jr., . (1992). Coexpression of vimentin and keratins by human melanoma tumor cells: correlation with invasive and metastatic potential. *J Natl. Cancer Inst.* 84, 165-174.
- 30 Heni M, Hennenlotter J, Scharpf M, Lutz SZ, Schwentner C, Todenhofer T, Schilling D, Kuhs U, Gerber V, Machicao F, Staiger H, Haring HU, Stenzl A (2012). Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer. *PLoS. ONE.* 7, e50953.
- 35 Higgins J, Midgley C, Bergh AM, Bell SM, Askham JM, Roberts E, Binns RK, Sharif SM, Bennett C, Glover DM, Woods CG, Morrison EE, Bond J (2010). Human ASPM participates in spindle organisation, spindle orientation and cytokinesis. *BMC. Cell Biol.* 11, 85.
- Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N (2011). Ciliopathies. *N. Engl. J Med.* 364, 1533-1543.
- Hirama T, Miller CW, Koeffler HP (1999). Translocon-associated protein alpha transcripts are induced by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and exhibit complex alternative polyadenylation. *FEBS Lett.* 455, 223-227.
- 40 Hirao K, Hata Y, Ide N, Takeuchi M, Irie M, Yao I, Deguchi M, Toyoda A, Sudhof TC, Takai Y (1998). A novel multiple PDZ domain-containing molecule interacting with N-methyl-D-aspartate receptors and neuronal cell adhesion proteins. *J Biol. Chem.* 273, 21105-21110.
- Hirayama T, Yagi T (2006). The role and expression of the protocadherin-alpha clusters in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 336-342.
- 45 Hirokawa N, Noda Y (2008). Intracellular transport and kinesin superfamily proteins, KIFs: structure, function, and dynamics. *Physiol Rev.* 88, 1089-1118.
- Hjelmqvist L, Tuson M, Marfany G, Herrero E, Balcells S, Gonzalez-Duarte R (2002). ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins. *Genome Biol.* 3, RESEARCH0027.
- 50 Hlavac V, Brynychova V, Vaclavikova R, Ehrlichova M, Vrana D, Pecha V, Kozevnikovova R, Trnkova M, Gatek J, Kopperova D, Gut I, Soucek P (2013). The expression profile of ATP-binding cassette transporter genes in breast

- carcinoma. *Pharmacogenomics*. 14, 515-529.
- Hlavata I, Mohelnikova-Duchonova B, Vaclavikova R, Liska V, Pitule P, Novak P, Bruha J, Vycital O, Holubec L, Treska V, Vodicka P, Soucek P (2012). The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer. *Mutagenesis* 27, 187-196.
- 5 Holden S, Raymond FL (2003). The human gene CXorf17 encodes a member of a novel family of putative transmembrane proteins: cDNA cloning and characterization of CXorf17 and its mouse ortholog orf34. *Gene* 318, 149-161.
- Holtkamp N, Ziegenhagen N, Malzer E, Hartmann C, Giese A, von DA (2007). Characterization of the amplicon on chromosomal segment 4q12 in glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 9, 291-297.
- 10 Hood FE, Royle SJ (2011). Pulling it together: The mitotic function of TACC3. *Bioarchitecture*. 1, 105-109.
- Hookham MB, O'Donovan HC, Church RH, Mercier-Zuber A, Luzi L, Curran SP, Carew RM, Droguett A, Mezzano S, Schubert M, White MF, Crean JK, Brazil DP (2013). Insulin receptor substrate-2 is expressed in kidney epithelium and up-regulated in diabetic nephropathy. *FEBS J* 280, 3232-3243.
- 15 Horvath S, Zhang B, Carlson M, Lu KV, Zhu S, Felciano RM, Laurance MF, Zhao W, Qi S, Chen Z, Lee Y, Scheck AC, Liao LM, Wu H, Geschwind DH, Febbo PG, Kornblum HI, Cloughesy TF, Nelson SF, Mischel PS (2006). Analysis of oncogenic signaling networks in glioblastoma identifies ASPM as a molecular target. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103, 17402-17407.
- Hu C, Xiong J, Zhang L, Huang B, Zhang Q, Li Q, Yang M, Wu Y, Wu Q, Shen Q, Gao Q, Zhang K, Sun Z, Liu J, Jin Y, Tan J (2004). PEG10 activation by co-stimulation of CXCR5 and CCR7 essentially contributes to resistance to apoptosis in CD19+CD34+ B cells from patients with B cell lineage acute and chronic lymphocytic leukemia. *Cell Mol. Immunol.* 1, 280-294.
- 20 Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Huang CS, Huang CJ, Lai LC, Chuang EY (2013a). Concurrent gene signatures for han chinese breast cancers. *PLoS. ONE*. 8, e76421.
- Huang FW, Hodis E, Xu MJ, Kryukov GV, Chin L, Garraway LA (2013b). Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science* 339, 957-959.
- 25 Huang XP, Rong TH, Wu QL, Fu JH, Yang H, Zhao JM, Fang Y (2005). MCM4 expression in esophageal cancer from southern China and its clinical significance. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 131, 677-682.
- Huxley C, Fried M (1990). The mouse rpL7a gene is typical of other ribosomal protein genes in it's 5' region but differs in being located in a tight cluster of CpG-rich islands. *Nucleic Acids Res.* 18, 5353-5357.
- 30 Hwang ML, Lukens JR, Bullock TN (2007). Cognate memory CD4+ T cells generated with dendritic cell priming influence the expansion, trafficking, and differentiation of secondary CD8+ T cells and enhance tumor control. *J Immunol.* 179, 5829-5838.
- Hwang YS, Park KK, Cha IH, Kim J, Chung WY (2012). Role of insulin-like growth factor-II mRNA-binding protein-3 in invadopodia formation and the growth of oral squamous cell carcinoma in athymic nude mice. *Head Neck* 34, 1329-1339.
- 35 Ideguchi H, Ueda A, Tanaka M, Yang J, Tsuji T, Ohno S, Hagiwara E, Aoki A, Ishigatsubo Y (2002). Structural and functional characterization of the USP11 deubiquitinating enzyme, which interacts with the RanGTP-associated protein RanBPM. *Biochem. J* 367, 87-95.
- 40 Ikenberg K et al (2010). Insulin-like growth factor II mRNA binding protein 3 (IMP3) is overexpressed in prostate cancer and correlates with higher Gleason scores. *BMC. Cancer* 10, 341.
- Ikuero SO, Kuczyk MA, Mengel M, van der Heyde E, Shittu OB, Vaske B, Jonas U, Machtens S, Serth J (2006). Alteration of subcellular and cellular expression patterns of cyclin B1 in renal cell carcinoma is significantly related to clinical progression and survival of patients. *Int. J Cancer* 119, 867-874.
- 45 Ingley E, Hemmings BA (1994). Pleckstrin homology (PH) domains in signal transduction. *J Cell Biochem.* 56, 436-443.
- Ishida N, Kawakita M (2004). Molecular physiology and pathology of the nucleotide sugar transporter family (SLC35). *Pflugers Arch.* 447, 768-775.
- Ishii H, Baffa R, Numata SI, Murakumo Y, Rattan S, Inoue H, Mori M, Fidanza V, Alder H, Croce CM (1999). The FEZ1 gene at chromosome 8p22 encodes a leucine-zipper protein, and its expression is altered in multiple human tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 96, 3928-3933.
- 50

- Ishii H, Vecchione A, Murakumo Y, Baldassarre G, Numata S, Trapasso F, Alder H, Baffa R, Croce CM (2001). FEZ1/LZTS1 gene at 8p22 suppresses cancer cell growth and regulates mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**, 10374-10379.
- Ishiuuchi S (2009). [New roles of glutamate receptors in glias and gliomas]. *Brain Nerve* **61**, 753-764.
- 5 Ishiuuchi S, Tsuzuki K, Yoshida Y, Yamada N, Hagimura N, Okado H, Miwa A, Kurihara H, Nakazato Y, Tamura M, Sasaki T, Ozawa S (2002). Blockage of Ca(2+)-permeable AMPA receptors suppresses migration and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Nat. Med* **8**, 971-978.
- Ishwad CS, Ferrell RE, Davare J, Meloni AM, Sandberg AA, Surti U (1995). Molecular and cytogenetic analysis of chromosome 7 in uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes. Cancer* **14**, 51-55.
- 10 Ito K, Takahashi A, Morita M, Suzuki T, Yamamoto T (2011). The role of the CNOT1 subunit of the CCR4-NOT complex in mRNA deadenylation and cell viability. *Protein Cell* **2**, 755-763.
- Jackson M, Song W, Liu MY, Jin L, Dykes-Hoberg M, Lin CI, Bowers WJ, Federoff HJ, Sternweis PC, Rothstein JD (2001). Modulation of the neuronal glutamate transporter EAAT4 by two interacting proteins. *Nature* **410**, 89-93.
- 15 Jacobson SG, Cideciyan AV, Aleman TS, Pianta MJ, Sumaroka A, Schwartz SB, Smilko EE, Milam AH, Sheffield VC, Stone EM (2003). Crumbs homolog 1 (CRB1) mutations result in a thick human retina with abnormal lamination. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 1073-1078.
- Jahr H, van DM, van Osch GJ, Weinans H, van Leeuwen JP (2005). Identification of acid-sensing ion channels in bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **337**, 349-354.
- 20 Jajoo S, Mukherjea D, Watabe K, Ramkumar V (2009). Adenosine A(3) receptor suppresses prostate cancer metastasis by inhibiting NADPH oxidase activity. *Neoplasia*. **11**, 1132-1145.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat. Genet.* **34**, 27-29.
- 25 Jeng YM, Wang TH, Lu SH, Yuan RH, Hsu HC (2009). Prognostic significance of insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression in gastric adenocarcinoma. *Br. J Surg* **96**, 66-73.
- Jiang JC, Kirchman PA, Zagulski M, Hunt J, Jazwinski SM (1998). Homologs of the yeast longevity gene LAG1 in *Caenorhabditis elegans* and human. *Genome Res.* **8**, 1259-1272.
- 30 Jiang SX, Kameya T, Asamura H, Umezawa A, Sato Y, Shinada J, Kawakubo Y, Igarashi T, Nagai K, Okayasu I (2004). hASH1 expression is closely correlated with endocrine phenotype and differentiation extent in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod. Pathol.* **17**, 222-229.
- Jiang W, Ren L, Jin N (2007). HIV-1 DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with plasmid encoding IFN-alpha. *J Virol. Methods* **146**, 266-273.
- 35 Jiang Z, Chu PG, Woda BA, Rock KL, Liu Q, Hsieh CC, Li C, Chen W, Duan HO, McDougal S, Wu CL (2006). Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol* **7**, 556-564.
- Jin F, Zhao L, Zhao HY, Guo SG, Feng J, Jiang XB, Zhang SL, Wei YJ, Fu R, Zhao JS (2008). Comparison between cells and cancer stem-like cells isolated from glioblastoma and astrocytoma on expression of anti-apoptotic and multidrug resistance-associated protein genes. *Neuroscience* **154**, 541-550.
- 40 Jin J, Kim JM, Hur YS, Cho WP, Lee KY, Ahn SI, Hong KC, Park IS (2012). Clinical significance of clusterin expression in pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg. Oncol* **10**, 146.
- Jin KM, Lu M, Liu FF, Gu J, Du XJ, Xing BC (2013). N-WASP is highly expressed in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis. *Surgery* **153**, 518-525.
- 45 Jin L, Seys AR, Zhang S, Erickson-Johnson MR, Roth CW, Evers BR, Oliveira AM, Lloyd RV (2010). Diagnostic utility of IMP3 expression in thyroid neoplasms: a quantitative RT-PCR study. *Diagn. Mol. Pathol.* **19**, 63-69.
- Jogl G, Tong L (2003). Crystal structure of carnitine acetyltransferase and implications for the catalytic mechanism and fatty acid transport. *Cell* **112**, 113-122.
- 50 Johnson MD, O'Connell MJ, Silberstein H, Korones D (2013). Differential Expression of Somatostatin Receptors, P44/42 MAPK, and mTOR Activation in Medulloblastomas and Primitive Neuroectodermal Tumors. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*

- Jung CK, Jung JH, Park GS, Lee A, Kang CS, Lee KY (2006). Expression of transforming acidic coiled-coil containing protein 3 is a novel independent prognostic marker in non-small cell lung cancer. *Pathol. Int* 56, 503-509.
- 5 Jung G, Ledbetter JA, Muller-Eberhard HJ (1987). Induction of cytotoxicity in resting human T lymphocytes bound to tumor cells by antibody heteroconjugates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84, 4611-4615.
- Jung HM, Choi SJ, Kim JK (2009). Expression profiles of SV40-immortalization-associated genes upregulated in various human cancers. *J Cell Biochem.* 106, 703-713.
- 10 Kabbarah O, Nogueira C, Feng B, Nazarian RM, Bosenberg M, Wu M, Scott KL, Kwong LN, Xiao Y, Cordon-Cardo C, Granter SR, Ramaswamy S, Golub T, Duncan LM, Wagner SN, Brennan C, Chin L (2010). Integrative genome comparison of primary and metastatic melanomas. *PLoS. ONE.* 5, e10770.
- Kajiwara Y, Yamasaki F, Hama S, Yahara K, Yoshioka H, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K (2003). Expression of survivin in astrocytic tumors: correlation with malignant grade and prognosis. *Cancer* 97, 1077-1083.
- 15 Kallenbach S, Khantane S, Carroll P, Gayet O, Alonso S, Henderson CE, Dudley K (2003). Changes in subcellular distribution of protocadherin gamma proteins accompany maturation of spinal neurons. *J Neurosci. Res.* 72, 549-556.
- Kamalakaran S, Varadan V, Giercksky Russnes HE, Levy D, Kendall J, Janevski A, Riggs M, Banerjee N, Synnestvedt M, Schlichting E, Karesen R, Shama PK, Rotti H, Rao R, Rao L, Eric Tang MH, Satyamoorthy K, Lucito R, Wigler M, Dimitrova N, Naume B, Borresen-Dale AL, Hicks JB (2011). DNA methylation patterns in luminal breast cancers differ from non-luminal subtypes and can identify relapse risk independent of other clinical variables. *Mol. Oncol* 5, 77-92.
- 20 Kamnasaran D, Muir WJ, Ferguson-Smith MA, Cox DW (2003). Disruption of the neuronal PAS3 gene in a family affected with schizophrenia. *J Med. Genet.* 40, 325-332.
- Kang GH, Lee S, Cho NY, Gandamihardja T, Long TI, Weisenberger DJ, Campan M, Laird PW (2008). DNA methylation profiles of gastric carcinoma characterized by quantitative DNA methylation analysis. *Lab Invest* 88, 161-170.
- 25 Kang Y, Massague J (2004). Epithelial-mesenchymal transitions: twist in development and metastasis. *Cell* 118, 277-279.
- Kastan MB, Schlaffer E, Russo JE, Colvin OM, Civin CI, Hilton J (1990). Direct demonstration of elevated aldehyde dehydrogenase in human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 75, 1947-1950.
- 30 Katoh Y, Katoh M (2005). Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. *Cancer Biol. Ther.* 4, 1050-1054.
- Kaur J, Demokan S, Tripathi SC, Macha MA, Begum S, Califano JA, Ralhan R (2010). Promoter hypermethylation in Indian primary oral squamous cell carcinoma. *Int. J Cancer* 127, 2367-2373.
- Kawahara Y, Ito K, Sun H, Ito M, Kanazawa I, Kwak S (2004). GluR4c, an alternative splicing isoform of GluR4, is abundantly expressed in the adult human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 127, 150-155.
- 35 Kee Y, Yoo JS, Hazuka CD, Peterson KE, Hsu SC, Scheller RH (1997). Subunit structure of the mammalian exocyst complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 94, 14438-14443.
- Kennedy RC, Shearer MH, Watts AM, Bright RK (2003). CD4+ T lymphocytes play a critical role in antibody production and tumor immunity against simian virus 40 large tumor antigen. *Cancer Res.* 63, 1040-1045.
- 40 Kenzelmann-Broz D, Tucker RP, Leachman NT, Chiquet-Ehrismann R (2010). The expression of teneurin-4 in the avian embryo: potential roles in patterning of the limb and nervous system. *Int. J Dev. Biol.* 54, 1509-1516.
- Kettunen E, Anttila S, Seppanen JK, Karjalainen A, Edgren H, Lindstrom I, Salovaara R, Nissen AM, Salo J, Mattson K, Hollmen J, Knuutila S, Wikman H (2004). Differentially expressed genes in nonsmall cell lung cancer: expression profiling of cancer-related genes in squamous cell lung cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.* 149, 98-106.
- 45 Khalil BD, El-Sibai M (2012). Rho GTPases in primary brain tumor malignancy and invasion. *J Neurooncol.* 108, 333-339.
- Kikuno R, Nagase T, Ishikawa K, Hirose M, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O (1999). Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XIV. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res.* 6, 197-205.
- 50 Kim CH, Bak KH, Kim YS, Kim JM, Ko Y, Oh SJ, Kim KM, Hong EK (2000). Expression of tenascin-C in astrocytic

- tumors: its relevance to proliferation and angiogenesis. *Surg Neurol.* **54**, 235-240.
- Kim DH, Mohapatra G, Bollen A, Waldman FM, Feuerstein BG (1995). Chromosomal abnormalities in glioblastoma multiforme tumors and glioma cell lines detected by comparative genomic hybridization. *Int. J Cancer* **60**, 812-819.
- 5 Kim EJ, Eom SJ, Hong JE, Lee JY, Choi MS, Park JH (2012a). Benzyl isothiocyanate inhibits basal and hepatocyte growth factor-stimulated migration of breast cancer cells. *Mol. Cell Biochem.* **359**, 431-440.
- Kim J, Reber HA, Hines OJ, Kazanjian KK, Tran A, Ye X, Amersi FF, Martinez SR, Dry SM, Bilchik AJ, Hoon DS (2006). The clinical significance of MAGEA3 expression in pancreatic cancer. *Int. J Cancer* **118**, 2269-2275.
- 10 Kim KK, Park KS, Song SB, Kim KE (2010). Up regulation of GW112 Gene by NF kappaB promotes an antiapoptotic property in gastric cancer cells. *Mol. Carcinog.* **49**, 259-270.
- Kim N, Yoo JC, Han JY, Hwang EM, Kim YS, Jeong EY, Sun CH, Yi GS, Roh GS, Kim HJ, Kang SS, Cho GJ, Park JY, Choi WS (2012b). Human nuclear clusterin mediates apoptosis by interacting with Bcl-XL through C-terminal coiled coil domain. *J Cell Physiol* **227**, 1157-1167.
- 15 Kim TY, Bang YJ, Kim WS, Kang SH, Lee KU, Choe KJ, Kim NK (1997). Mutation of ras oncogene in gastric adenocarcinoma: association with histological phenotype. *Anticancer Res* **17**, 1335-1339.
- Kimchi ET, Posner MC, Park JO, Darga TE, Kocherginsky M, Karrison T, Hart J, Smith KD, Mezhir JJ, Weichselbaum RR, Khodarev NN (2005). Progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma is associated with the suppression of the transcriptional programs of epidermal differentiation. *Cancer Res.* **65**, 3146-3154.
- 20 Kimura J, Kudoh T, Miki Y, Yoshida K (2011). Identification of dihydropyrimidinase-related protein 4 as a novel target of the p53 tumor suppressor in the apoptotic response to DNA damage. *Int. J Cancer* **128**, 1524-1531.
- Kinsey M, Smith R, Lessnick SL (2006). NR0B1 is required for the oncogenic phenotype mediated by EWS/FLI in Ewing's sarcoma. *Mol. Cancer Res.* **4**, 851-859.
- Klejnot M, Kozielski F (2012). Structural insights into human Kif7, a kinesin involved in Hedgehog signalling. *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* **68**, 154-159.
- 25 Klekner A, Varga I, Bogнар L, Hutoczki G, Kenyeres A, Toth J, Hanzely Z, Scholtz B (2010). [Extracellular matrix of cerebral tumors with different invasiveness]. *Ideggyogy. Sz* **63**, 38-43.
- Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF, Condie A, White A, Hawkins W, McGhee K, van BM, MacIntyre DJ, Starr JM, Deary IJ, Visscher PM, Porteous DJ, Cannon RE, St CD, Muir WJ, Blackwood DH (2009). A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Hum. Genet.* **85**, 833-846.
- 30 Kobayashi A, Okuda H, Xing F, Pandey PR, Watabe M, Hirota S, Pai SK, Liu W, Fukuda K, Chambers C, Wilber A, Watabe K (2011). Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. *J Exp. Med.* **208**, 2641-2655.
- 35 Kobayashi H, Omiya R, Ruiz M, Huarte E, Sarobe P, Lasarte JJ, Herraiz M, Sangro B, Prieto J, Borrás-Cuesta F, Celis E (2002). Identification of an antigenic epitope for helper T lymphocytes from carcinoembryonic antigen. *Clin Cancer Res.* **8**, 3219-3225.
- Kobayashi K, Nishioka M, Kohno T, Nakamoto M, Maeshima A, Aoyagi K, Sasaki H, Takenoshita S, Sugimura H, Yokota J (2004). Identification of genes whose expression is upregulated in lung adenocarcinoma cells in comparison with type II alveolar cells and bronchiolar epithelial cells in vivo. *Oncogene* **23**, 3089-3096.
- 40 Kohannim O, Hibar DP, Stein JL, Jahanshad N, Hua X, Rajagopalan P, Toga AW, Jack CR, Jr., Weiner MW, de Zubicaray GI, McMahon KL, Hansell NK, Martin NG, Wright MJ, Thompson PM (2012). Discovery and Replication of Gene Influences on Brain Structure Using LASSO Regression. *Front Neurosci.* **6**, 115.
- 45 Koide T, Banno M, Aleksic B, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Okada T, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N (2012). Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS. ONE.* **7**, e36836.
- 50 Kolehmainen J, Black GC, Saarinen A, Chandler K, Clayton-Smith J, Traskelin AL, Perveen R, Kivitie-Kallio S, Norio R, Warburg M, Fryns JP, de la Chapelle A, Lehesjoki AE (2003). Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am. J Hum. Genet.* **72**, 1359-1369.

- Koon N, Schneider-Stock R, Sarlomo-Rikala M, Lasota J, Smolkin M, Petroni G, Zaika A, Boltze C, Meyer F, Andersson L, Knuutila S, Miettinen M, El-Rifai W (2004). Molecular targets for tumour progression in gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 53, 235-240.
- 5 Kordes U, Cheng YC, Scotting PJ (2005). Sox group E gene expression distinguishes different types and maturational stages of glial cells in developing chick and mouse. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 157, 209-213.
- Korn T, Magnus T, Jung S (2005). Autoantigen specific T cells inhibit glutamate uptake in astrocytes by decreasing expression of astrocytic glutamate transporter GLAST: a mechanism mediated by tumor necrosis factor-alpha. *FASEB J* 19, 1878-1880.
- 10 Kosari F, Parker AS, Kube DM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Vasmataz G (2005). Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res.* 11, 5128-5139.
- Kostenko S, Dumitriu G, Moens U (2012). Tumour promoting and suppressing roles of the atypical MAP kinase signalling pathway ERK3/4-MK5. *J Mol. Signal.* 7, 9.
- 15 Kovacs EM, Verma S, Ali RG, Ratheesh A, Hamilton NA, Akhmanova A, Yap AS (2011). N-WASP regulates the epithelial junctional actin cytoskeleton through a non-canonical post-nucleation pathway. *Nat Cell Biol.* 13, 934-943.
- Kraker J (2009). Treatment of anti-Ma2/Ta paraneoplastic syndrome. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 11, 46-51.
- Kramer RH, McDonald KA, Vu MP (1989). Human melanoma cells express a novel integrin receptor for laminin. *J Biol. Chem.* 264, 15642-15649.
- 20 Kramer RH, Vu M, Cheng YF, Ramos DM (1991a). Integrin expression in malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 10, 49-59.
- Kramer RH, Vu MP, Cheng YF, Ramos DM, Timpl R, Waleh N (1991b). Laminin-binding integrin alpha 7 beta 1: functional characterization and expression in normal and malignant melanocytes. *Cell Regul.* 2, 805-817.
- 25 Krepela E, Dankova P, Moravcikova E, Krepelova A, Prochazka J, Cermak J, Schutzner J, Zatloukal P, Benkova K (2009). Increased expression of inhibitor of apoptosis proteins, survivin and XIAP, in non-small cell lung carcinoma. *Int. J Oncol* 35, 1449-1462.
- Krieg AM (2006). Therapeutic potential of Toll-like receptor 9 activation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5, 471-484.
- 30 Kroes RA, Jastrow A, McLone MG, Yamamoto H, Colley P, Kersey DS, Yong VW, Mkrdichian E, Cerullo L, Leestma J, Moskal JR (2000). The identification of novel therapeutic targets for the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Lett.* 156, 191-198.
- Kunisada M, Yogianti F, Sakumi K, Ono R, Nakabeppu Y, Nishigori C (2011). Increased Expression of Versican in the Inflammatory Response to UVB- and Reactive Oxygen Species-Induced Skin Tumorigenesis. *Am J Pathol.* 179, 3056-3065.
- 35 Kurimoto F, Gemma A, Hosoya Y, Seike M, Takenaka K, Uematsu K, Yoshimura A, Shibuya M, Kudoh S (2001). Unchanged frequency of loss of heterozygosity and size of the deleted region at 8p21-23 during metastasis of lung cancer. *Int. J Mol. Med.* 8, 89-93.
- Kwak DH, Jin JW, Ryu JS, Ko K, Lee SD, Lee JW, Kim JS, Jung KY, Ko K, Ma JY, Hwang KA, Chang KT, Choo YK (2011). Regulatory roles of ganglioside GQ1b in neuronal cell differentiation of mouse embryonic stem cells. *BMB. Rep.* 44, 799-804.
- 40 Kwak JM, Min BW, Lee JH, Choi JS, Lee SI, Park SS, Kim J, Um JW, Kim SH, Moon HY (2007). The prognostic significance of E-cadherin and liver intestine-cadherin expression in colorectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 50, 1873-1880.
- 45 Lamers F, van dP, I, Schild L, Ebus ME, Koster J, Hansen BR, Koch T, Versteeg R, Caron HN, Molenaar JJ (2011). Knockdown of survivin (BIRC5) causes apoptosis in neuroblastoma via mitotic catastrophe. *Endocr. Relat Cancer* 18, 657-668.
- Lane J, Mansel RE, Jiang WG (2003). Expression of human delta-6-desaturase is associated with aggressiveness of human breast cancer. *Int. J Mol. Med.* 12, 253-257.
- 50 Langley RR, Fan D, Guo L, Zhang C, Lin Q, Brantley EC, McCarty JH, Fidler IJ (2009). Generation of an immortalized astrocyte cell line from H-2Kb-tsA58 mice to study the role of astrocytes in brain metastasis. *Int. J Oncol* 35, 665-672.

- Laumonier F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Blanc R, David A, Moizard MP, Raynaud M, Ronce N, Lemonnier E, Calvas P, Laudier B, Chelly J, Fryns JP, Ropers HH, Hamel BC, Andres C, Barthelemy C, Moraine C, Briault S (2004). X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum. Genet.* *74*, 552-557.
- 5 Lavedan C, Licamele L, Volpi S, Hamilton J, Heaton C, Mack K, Lannan R, Thompson A, Wolfgang CD, Polymeropoulos MH (2009). Association of the NPAS3 gene and five other loci with response to the antipsychotic iloperidone identified in a whole genome association study. *Mol. Psychiatry* *14*, 804-819.
- Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S, Picker J (2008). Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur. J Hum. Genet.* *16*, 614-618.
- 10 Lazarini M, Traina F, Machado-Neto JA, Barcellos KS, Moreira YB, Brandao MM, Verjovski-Almeida S, Ridley AJ, Saad ST (2013). ARHGAP21 is a RhoGAP for RhoA and RhoC with a role in proliferation and migration of prostate adenocarcinoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* *1832*, 365-374.
- Lee SY, Kim JW, Jeong MH, An JH, Jang SM, Song KH, Choi KH (2008a). Microtubule-associated protein 1B light chain (MAP1B-LC1) negatively regulates the activity of tumor suppressor p53 in neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* *582*, 2826-2832.
- 15 Lee WR, Pan TL, Wang PW, Zhuo RZ, Huang CM, Fang JY (2008b). Erbium:YAG laser enhances transdermal peptide delivery and skin vaccination. *J Control Release* *128*, 200-208.
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Radmark O, Kim S, Kim VN (2003). The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* *425*, 415-419.
- 20 Leja J, Essaghiri A, Essand M, Wester K, Oberg K, Totterman TH, Lloyd R, Vasmatzis G, Demoulin JB, Giandomenico V (2009). Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Mod. Pathol.* *22*, 261-272.
- Leung E, Lim SP, Berg R, Yang Y, Ni J, Wang SX, Krissansen GW (1998). A novel extracellular domain variant of the human integrin alpha 7 subunit generated by alternative intron splicing. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *243*, 317-325.
- 25 Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev. Neurosci.* *6*, 312-324.
- Li A, Walling J, Ahn S, Kotliarov Y, Su Q, Quezado M, Oberholtzer JC, Park J, Zenklusen JC, Fine HA (2009). Unsupervised analysis of transcriptomic profiles reveals six glioma subtypes. *Cancer Res* *69*, 2091-2099.
- 30 Li C, Zota V, Woda BA, Rock KL, Fraire AE, Jiang Z, Lu D, Xu B, Dresser K, Lutman CV, Fischer AH (2007). Expression of a novel oncofetal mRNA-binding protein IMP3 in endometrial carcinomas: diagnostic significance and clinicopathologic correlations. *Mod. Pathol.* *20*, 1263-1268.
- Li H, Liu S, Zhu X, Yang S, Xiang J, Chen H (2010). Clusterin immunoexpression and its clinical significance in patients with non-small cell lung cancer. *Lung* *188*, 423-431.
- 35 Li HG, Han JJ, Huang ZQ, Wang L, Chen WL, Shen XM (2011a). IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of tongue squamous cell carcinoma. *J Craniofac. Surg.* *22*, 2022-2025.
- Li J, Neumann I, Volkmer I, Staeger MS (2011b). Down-regulation of achaete-scute complex homolog 1 (ASCL1) in neuroblastoma cells induces up-regulation of insulin-like growth factor 2 (IGF2). *Mol. Biol. Rep.* *38*, 1515-1521.
- 40 Li JQ, Kubo A, Wu F, Usuki H, Fujita J, Bandoh S, Masaki T, Saoo K, Takeuchi H, Kobayashi S, Imaida K, Maeta H, Ishida T, Kuriyama S (2003). Cyclin B1, unlike cyclin G1, increases significantly during colorectal carcinogenesis and during later metastasis to lymph nodes. *Int. J Oncol* *22*, 1101-1110.
- Li M, Chen D, Shiloh A, Luo J, Nikolaev AY, Qin J, Gu W (2002). Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization. *Nature* *416*, 648-653.
- 45 Li WQ, Hu N, Hyland PL, Gao Y, Wang ZM, Yu K, Su H, Wang CY, Wang LM, Chanock SJ, Burdett L, Ding T, Qiao YL, Fan JH, Wang Y, Xu Y, Shi JX, Gu F, Wheeler W, Xiong XQ, Giffen C, Tucker MA, Dawsey SM, Freedman ND, Abnet CC, Goldstein AM, Taylor PR (2013a). Genetic variants in DNA repair pathway genes and risk of esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma in a Chinese population. *Carcinogenesis*.
- 50 Li X, Li Z, Li N, Qi J, Fan K, Yin P, Zhao C, Liu Y, Yao W, Cai X, Wang L, Zha X (2013b). MAGI2 enhances the sensitivity of BEL-7404 human hepatocellular carcinoma cells to staurosporine-induced apoptosis by increasing PTEN stability. *Int. J Mol. Med.*

- Li Y, Fan S, Koo J, Yue P, Chen ZG, Owonikoko TK, Ramalingam SS, Khuri FR, Sun SY (2012a). Elevated expression of eukaryotic translation initiation factor 4E is associated with proliferation, invasion and acquired resistance to erlotinib in lung cancer. *Cancer Biol. Ther.* *13*, 272-280.
- 5 Li ZJ, Nieuwenhuis E, Nien W, Zhang X, Zhang J, Puvindran V, Wainwright BJ, Kim PC, Hui CC (2012b). Kif7 regulates Gli2 through Sufu-dependent and -independent functions during skin development and tumorigenesis. *Development* *139*, 4152-4161.
- Liang Y, Diehn M, Watson N, Bollen AW, Aldape KD, Nicholas MK, Lamborn KR, Berger MS, Botstein D, Brown PO, Israel MA (2005). Gene expression profiling reveals molecularly and clinically distinct subtypes of glioblastoma multiforme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *102*, 5814-5819.
- 10 Liao B, Hu Y, Brewer G (2011). RNA-binding protein insulin-like growth factor mRNA-binding protein 3 (IMP-3) promotes cell survival via insulin-like growth factor II signaling after ionizing radiation. *J Biol. Chem.* *286*, 31145-31152.
- Liao B, Hu Y, Herrick DJ, Brewer G (2005). The RNA-binding protein IMP-3 is a translational activator of insulin-like growth factor II leader-3 mRNA during proliferation of human K562 leukemia cells. *J Biol. Chem.* *280*, 18517-18524.
- 15 Lignitto L, Arcella A, Sepe M, Rinaldi L, Delle DR, Gallo A, Stefan E, Bachmann VA, Oliva MA, Tiziana SC, L'Abbate A, Brunetti A, Gargiulo S, Gramanzini M, Insabato L, Garbi C, Gottesman ME, Feliciello A (2013). Proteolysis of MOB1 by the ubiquitin ligase praja2 attenuates Hippo signalling and supports glioblastoma growth. *Nat Commun.* *4*, 1822.
- 20 Ligon KL, Huillard E, Mehta S, Kesari S, Liu H, Alberta JA, Bachoo RM, Kane M, Louis DN, Depinho RA, Anderson DJ, Stiles CD, Rowitch DH (2007). Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma. *Neuron* *53*, 503-517.
- Lin C, Meng S, Zhu T, Wang X (2010a). PDCD10/CCM3 acts downstream of {gamma}-protocadherins to regulate neuronal survival. *J Biol. Chem.* *285*, 41675-41685.
- 25 Lin L, Zhang J, Wang Y, Zheng L, Lin Z, Cai Y (2013). [Expression of insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3 expression and analysis of prognosis in the patients with lung squamous cell carcinoma]. *Xi. Bao. Yu Fen. Zi. Mian. Yi. Xue. Za Zhi.* *29*, 694-697.
- Lin SY, Pan HW, Liu SH, Jeng YM, Hu FC, Peng SY, Lai PL, Hsu HC (2008). ASPM is a novel marker for vascular invasion, early recurrence, and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* *14*, 4814-4820.
- 30 Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA (2010b). Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc. Health Risk Manag.* *6*, 73-85.
- 35 Liu J, Yue P, Artym VV, Mueller SC, Guo W (2009). The role of the exocyst in matrix metalloproteinase secretion and actin dynamics during tumor cell invadopodia formation. *Mol. Biol. Cell* *20*, 3763-3771.
- Liu RZ, Graham K, Glubrecht DD, Lai R, Mackey JR, Godbout R (2012a). A fatty acid-binding protein 7/RXRbeta pathway enhances survival and proliferation in triple-negative breast cancer. *J Pathol.* *228*, 310-321.
- Liu X, Chen N, Wang X, He Y, Chen X, Huang Y, Yin W, Zhou Q (2006). Apoptosis and proliferation markers in diffusely infiltrating astrocytomas: profiling of 17 molecules. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* *65*, 905-913.
- 40 Liu Y, Li Q, Zhu L (2012b). Expression of the hepatocyte growth factor and c-Met in colon cancer: correlation with clinicopathological features and overall survival. *Tumori* *98*, 105-112.
- Lo ML, Staibano S, Pannone G, Mignogna MD, Mariggio A, Salvatore G, Chieffi P, Tramontano D, De RG, Altieri DC (2001). Expression of the apoptosis inhibitor survivin in aggressive squamous cell carcinoma. *Exp. Mol. Pathol.* *70*, 249-254.
- 45 Lobas MA, Helsper L, Vernon CG, Schreiner D, Zhang Y, Holtzman MJ, Thedens DR, Weiner JA (2012). Molecular heterogeneity in the choroid plexus epithelium: the 22-member gamma-protocadherin family is differentially expressed, apically localized, and implicated in CSF regulation. *J Neurochem.* *120*, 913-927.
- Losada A, Hirano T (2005). Dynamic molecular linkers of the genome: the first decade of SMC proteins. *Genes Dev.* *19*, 1269-1287.
- 50 Lossie AC, Nakamura H, Thomas SE, Justice MJ (2005). Mutation of I7Rn3 shows that Odz4 is required for mouse gastrulation. *Genetics* *169*, 285-299.

- Loyo M, Brait M, Kim MS, Ostrow KL, Jie CC, Chuang AY, Califano JA, Liegeois NJ, Begum S, Westra WH, Hoque MO, Tao Q, Sidransky D (2011). A survey of methylated candidate tumor suppressor genes in nasopharyngeal carcinoma. *Int. J Cancer* 128, 1393-1403.
- 5 Lu D, Yang X, Jiang NY, Woda BA, Liu Q, Dresser K, Mercurio AM, Rock KL, Jiang Z (2011). IMP3, a new biomarker to predict progression of cervical intraepithelial neoplasia into invasive cancer. *Am. J Surg. Pathol.* 35, 1638-1645.
- Lu KV, Jong KA, Kim GY, Singh J, Dia EQ, Yoshimoto K, Wang MY, Cloughesy TF, Nelson SF, Mischel PS (2005). Differential induction of glioblastoma migration and growth by two forms of pleiotrophin. *J Biol Chem.* 280, 26953-26964.
- 10 Lu QR, Park JK, Noll E, Chan JA, Alberta J, Yuk D, Alzamora MG, Louis DN, Stiles CD, Rowitch DH, Black PM (2001). Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human glial brain tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 98, 10851-10856.
- Lu QR, Yuk D, Alberta JA, Zhu Z, Pawlitzky I, Chan J, McMahon AP, Stiles CD, Rowitch DH (2000). Sonic hedgehog--regulated oligodendrocyte lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system. *Neuron* 25, 317-329.
- 15 Lu Y, Lemon W, Liu PY, Yi Y, Morrison C, Yang P, Sun Z, Szoke J, Gerald WL, Watson M, Govindan R, You M (2006). A gene expression signature predicts survival of patients with stage I non-small cell lung cancer. *PLoS. Med.* 3, e467.
- 20 Luksch H, Uckermann O, Stepulak A, Hendrusch S, Marzahn J, Bastian S, Staufner C, Temme A, Ikonomidou C (2011). Silencing of selected glutamate receptor subunits modulates cancer growth. *Anticancer Res.* 31, 3181-3192.
- Mackie EJ, Halfter W, Liverani D (1988). Induction of tenascin in healing wounds. *J Cell Biol.* 107, 2757-2767.
- Mahlamaki EH, Barlund M, Tanner M, Gorunova L, Hoglund M, Karhu R, Kallioniemi A (2002). Frequent amplification of 8q24, 11q, 17q, and 20q-specific genes in pancreatic cancer. *Genes Chromosomes. Cancer* 35, 353-358.
- 25 Malagon MM, Cruz-Garcia D, Diaz-Ruiz A, Peinado JR, Pulido MR, Araujo J, Garcia-Navarro S, Gracia-Navarro F, Castano JP, Vazquez-Martinez R (2009). Identification of novel genes involved in the plasticity of pituitary melanotropes in amphibians. *Ann N. Y. Acad. Sci.* 1163, 233-240.
- Mao X, Boyd LK, Yanez-Munoz RJ, Chaplin T, Xue L, Lin D, Shan L, Berney DM, Young BD, Lu YJ (2011). Chromosome rearrangement associated inactivation of tumour suppressor genes in prostate cancer. *Am. J Cancer Res.* 1, 604-617.
- 30 Marchand M, Van BN, Weynants P, Brichard V, Dreno B, Tessier MH, Rankin E, Parmiani G, Arienti F, Humblet Y, Boursolme A, Vanwijck R, Lienard D, Beauduin M, Dietrich PY, Russo V, Kerger J, Masucci G, Jager E, De GJ, Atzpodien J, Brasseur F, Coulie PG, van der BP, Boon T (1999). Tumor regressions observed in patients with metastatic melanoma treated with an antigenic peptide encoded by gene MAGE-3 and presented by HLA-A1. *Int. J. Cancer* 80, 219-230.
- 35 Marchand M, Weynants P, Rankin E, Arienti F, Belli F, Parmiani G, Cascinelli N, Boursolme A, Vanwijck R, Humblet Y, . (1995). Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int. J Cancer* 63, 883-885.
- 40 Mardilovich K, Pankratz SL, Shaw LM (2009). Expression and function of the insulin receptor substrate proteins in cancer. *Cell Commun. Signal.* 7, 14.
- Marei HE, Ahmed AE, Michetti F, Pescatori M, Pallini R, Casalbore P, Cenciarelli C, Elhadidy M (2012). Gene expression profile of adult human olfactory bulb and embryonic neural stem cell suggests distinct signaling pathways and epigenetic control. *PLoS. ONE.* 7, e33542.
- 45 Marie SK, Okamoto OK, Uno M, Hasegawa AP, Oba-Shinjo SM, Cohen T, Camargo AA, Kosoy A, Carlotti CG, Jr., Toledo S, Moreira-Filho CA, Zago MA, Simpson AJ, Caballero OL (2008). Maternal embryonic leucine zipper kinase transcript abundance correlates with malignancy grade in human astrocytomas. *Int J Cancer* 122, 807-815.
- 50 Marie Y, Sanson M, Mokhtari K, Leuraud P, Kujas M, Delattre JY, Poirier J, Zalc B, Hoang-Xuan K (2001). OLIG2 as a specific marker of oligodendroglial tumour cells. *Lancet* 358, 298-300.
- Marquardt A, Stohr H, White K, Weber BH (2000). cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. *Genomics* 66, 175-183.

- Martineau Y, Azar R, Muller D, Lasfargues C, El KS, Anesia R, Pelletier J, Bousquet C, Pyronnet S (2013). Pancreatic tumours escape from translational control through 4E-BP1 loss. *Oncogene*.
- Marzo AL, Kinnear BF, Lake RA, Frelinger JJ, Collins EJ, Robinson BW, Scott B (2000). Tumor-specific CD4+ T cells have a major "post-licensing" role in CTL mediated anti-tumor immunity. *J Immunol*. *165*, 6047-6055.
- 5 Masuda H, Fukabori Y, Nakano K, Shimizu N, Yamanaka H (2004). Expression of bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) in human prostate. *Prostate* *59*, 101-106.
- Mathew RM, Vandenberghe R, Garcia-Merino A, Yamamoto T, Landolfi JC, Rosenfeld MR, Rossi JE, Thiessen B, Dropcho EJ, Dalmau J (2007). Orchiectomy for suspected microscopic tumor in patients with anti-Ma2-associated encephalitis. *Neurology* *68*, 900-905.
- 10 Mattera L, Escaffit F, Pillaire MJ, Selves J, Tyteca S, Hoffmann JS, Gourraud PA, Chevillard-Briet M, Cazaux C, Trouche D (2009). The p400/Tip60 ratio is critical for colorectal cancer cell proliferation through DNA damage response pathways. *Oncogene* *28*, 1506-1517.
- McCarthy PL, Mercer FC, Savicky MW, Carter BA, Paterno GD, Gillespie LL (2008). Changes in subcellular localisation of MI-ER1 alpha, a novel oestrogen receptor-alpha interacting protein, is associated with breast cancer progression. *Br. J Cancer* *99*, 639-646.
- 15 McInroy L, Maatta A (2007). Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *360*, 109-114.
- McManus KJ, Barrett IJ, Nouhi Y, Hieter P (2009). Specific synthetic lethal killing of RAD54B-deficient human colorectal cancer cells by FEN1 silencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* *106*, 3276-3281.
- 20 McMillan DR, Kayes-Wandover KM, Richardson JA, White PC (2002). Very large G protein-coupled receptor-1, the largest known cell surface protein, is highly expressed in the developing central nervous system. *J Biol. Chem.* *277*, 785-792.
- Megumi K, Ishigami S, Uchikado Y, Kita Y, Okumura H, Matsumoto M, Uenosono Y, Arigami T, Kijima Y, Kitazono M, Shinchi H, Ueno S, Natsugoe S (2012). Clinicopathological significance of BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg. Oncol* *19*, 2066-2071.
- 25 Mehrle A, Rosenfelder H, Schupp I, del VC, Arit D, Hahne F, Bechtel S, Simpson J, Hofmann O, Hide W, Glatting KH, Huber W, Pepperkok R, Poustka A, Wiemann S (2006). The LIFEdb database in 2006. *Nucleic Acids Res.* *34*, D415-D418.
- Mellai M, Caldera V, Patrucco A, Annovazzi L, Schiffer D (2008). Survivin expression in glioblastomas correlates with proliferation, but not with apoptosis. *Anticancer Res.* *28*, 109-118.
- 30 Melrose J, Numata Y, Ghosh P (1996). Biotinylated hyaluronan: a versatile and highly sensitive probe capable of detecting nanogram levels of hyaluronan binding proteins (hyaladherins) on electroblots by a novel affinity detection procedure. *Electrophoresis* *17*, 205-212.
- Mendez MG, Kojima S, Goldman RD (2010). Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. *FASEB J* *24*, 1838-1851.
- 35 Mendiola M, Carrillo J, Garcia E, Lalli E, Hernandez T, de AE, Tirode F, Delattre O, Garcia-Miguel P, Lopez-Barea F, Pestana A, Alonso J (2006). The orphan nuclear receptor DAX1 is up-regulated by the EWS/FLI1 oncoprotein and is highly expressed in Ewing tumors. *Int. J Cancer* *118*, 1381-1389.
- Merighi S, Mirandola P, Varani K, Gessi S, Leung E, Baraldi PG, Tabrizi MA, Borea PA (2003). A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy. *Pharmacol. Ther.* *100*, 31-48.
- 40 Merritt WM, et al. (2008). Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N. Engl. J Med.* *359*, 2641-2650.
- Meunier L, Puiffe ML, Le PC, Filali-Mouhim A, Chevrette M, Tonin PN, Provencher DM, Mes-Masson AM (2010). Effect of ovarian cancer ascites on cell migration and gene expression in an epithelial ovarian cancer in vitro model. *Transl. Oncol* *3*, 230-238.
- 45 Meyer-Puttlitz B, Junker E, Margolis RU, Margolis RK (1996). Chondroitin sulfate proteoglycans in the developing central nervous system. II. Immunocytochemical localization of neurocan and phosphacan. *J Comp Neurol.* *366*, 44-54.
- 50 Midorikawa Y, Tsutsumi S, Taniguchi H, Ishii M, Kobune Y, Kodama T, Makuuchi M, Aburatani H (2002). Identification of genes associated with dedifferentiation of hepatocellular carcinoma with expression profiling

- analysis. *Jpn. J Cancer Res.* 93, 636-643.
- Miki M, Ball DW, Linnoila RI (2012). Insights into the achaete-scute homolog-1 gene (hASH1) in normal and neoplastic human lung. *Lung Cancer* 75, 58-65.
- 5 Milev P, Friedlander DR, Sakurai T, Karthikeyan L, Flad M, Margolis RK, Grumet M, Margolis RU (1994). Interactions of the chondroitin sulfate proteoglycan phosphacan, the extracellular domain of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, with neurons, glia, and neural cell adhesion molecules. *J Cell Biol.* 127, 1703-1715.
- Milkereit P, Strauss D, Bassler J, Gadal O, Kuhn H, Schutz S, Gas N, Lechner J, Hurt E, Tschochner H (2003). A Noc complex specifically involved in the formation and nuclear export of ribosomal 40 S subunits. *J Biol. Chem.* 278, 4072-4081.
- 10 Min J, Mesika A, Sivaguru M, Van Veldhoven PP, Alexander H, Futerman AH, Alexander S (2007). (Dihydro)ceramide synthase 1 regulated sensitivity to cisplatin is associated with the activation of p38 mitogen-activated protein kinase and is abrogated by sphingosine kinase 1. *Mol. Cancer Res.* 5, 801-812.
- Minde DP, Anvarian Z, Rudiger SG, Maurice MM (2011). Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? *Mol. Cancer* 10, 101.
- 15 Mita R, Coles JE, Glubrecht DD, Sung R, Sun X, Godbout R (2007). B-FABP-expressing radial glial cells: the malignant glioma cell of origin? *Neoplasia.* 9, 734-744.
- Miyamoto K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Asahara T, Sugimura T, Ushijima T (2005). Identification of 20 genes aberrantly methylated in human breast cancers. *Int. J Cancer* 116, 407-414.
- 20 Mobius W, Patzig J, Nave KA, Werner HB (2008). Phylogeny of proteolipid proteins: divergence, constraints, and the evolution of novel functions in myelination and neuroprotection. *Neuron Glia Biol.* 4, 111-127.
- Mohamed A, Gonzalez RS, Lawson D, Wang J, Cohen C (2012). SOX10 Expression in Malignant Melanoma, Carcinoma, and Normal Tissues. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*
- Morales G, Hubert M, Brummendorf T, Treubert U, Tarnok A, Schwarz U, Rathjen FG (1993). Induction of axonal growth by heterophilic interactions between the cell surface recognition proteins F11 and Nr-CAM/Bravo. *Neuron* 11, 1113-1122.
- 25 Moreira F, Kiehl TR, So K, Ajeawung NF, Honculada C, Gould P, Pieper RO, Kamnasan D (2011). NPAS3 demonstrates features of a tumor suppressive role in driving the progression of Astrocytomas. *Am. J Pathol.* 179, 462-476.
- Morello S, Petrella A, Festa M, Popolo A, Monaco M, Vuttariello E, Chiappetta G, Parente L, Pinto A (2008). Cl-IB-MECA inhibits human thyroid cancer cell proliferation independently of A3 adenosine receptor activation. *Cancer Biol. Ther.* 7, 278-284.
- 30 Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Topalian SL, Kammula US, Restifo NP, Zheng Z, Nahvi A, de Vries CR, Rogers-Freezer LJ, Mavroukakis SA, Rosenberg SA (2006). Cancer Regression in Patients After Transfer of Genetically Engineered Lymphocytes. *Science.*
- 35 Mori M, Beatty PG, Graves M, Boucher KM, Milford EL (1997). HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. *Transplantation* 64, 1017-1027.
- Morishita H, Yagi T (2007). Protocadherin family: diversity, structure, and function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 19, 584-592.
- 40 Mortara L, Castellani P, Meazza R, Tosi G, De Lerma BA, Procopio FA, Comes A, Zardi L, Ferrini S, Accolla RS (2006). CIITA-induced MHC class II expression in mammary adenocarcinoma leads to a Th1 polarization of the tumor microenvironment, tumor rejection, and specific antitumor memory. *Clin Cancer Res.* 12, 3435-3443.
- Mosavi LK, Cammett TJ, Desrosiers DC, Peng ZY (2004). The ankyrin repeat as molecular architecture for protein recognition. *Protein Sci.* 13, 1435-1448.
- 45 Motoyama K, Tanaka F, Kosaka Y, Mimori K, Uetake H, Inoue H, Sugihara K, Mori M (2008). Clinical significance of BMP7 in human colorectal cancer. *Ann Surg. Oncol* 15, 1530-1537.
- Mu J, Roach PJ (1998). Characterization of human glycogenin-2, a self-glucosylating initiator of liver glycogen metabolism. *J Biol. Chem.* 273, 34850-34856.
- Mueller LN, Rinner O, Schmidt A, Letarte S, Bodenmiller B, Brusniak MY, Vitek O, Aebersold R, Muller M (2007). SuperHirn - a novel tool for high resolution LC-MS-based peptide/protein profiling. *Proteomics.* 7, 3470-3480.

- Muir K, Hazim A, He Y, Peyressatre M, Kim DY, Song X, Beretta L (2013). Proteomic and Lipidomic Signatures of Lipid Metabolism in NASH-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* *73*, 4722-4731.
- Mulholland PJ, Fiegler H, Mazzanti C, Gorman P, Sasieni P, Adams J, Jones TA, Babbage JW, Vatcheva R, Ichimura K, East P, Poullikas C, Collins VP, Carter NP, Tomlinson IP, Sheer D (2006). Genomic profiling identifies discrete deletions associated with translocations in glioblastoma multiforme. *Cell Cycle* *5*, 783-791.
- Muller S, Kunkel P, Lamszus K, Ulbricht U, Lorente GA, Nelson AM, von SD, Chin DJ, Lohr SC, Westphal M, Melcher T (2003). A role for receptor tyrosine phosphatase zeta in glioma cell migration. *Oncogene* *22*, 6661-6668.
- Murray-Stewart T, Wang Y, Devereux W, Casero RA, Jr. (2002). Cloning and characterization of multiple human polyamine oxidase splice variants that code for isoenzymes with different biochemical characteristics. *Biochem. J* *368*, 673-677.
- Musacchio A, Gibson T, Rice P, Thompson J, Saraste M (1993). The PH domain: a common piece in the structural patchwork of signalling proteins. *Trends Biochem. Sci.* *18*, 343-348.
- Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, Beck G, Bugge K, Haines HL, Cornier AS, Cox GF, Fulton AB, Cami R, Iannaccone A, Jacobson SG, Weleber RG, Wright AF, Riise R, Hennekam RC, Luleci G, Berker-Karauzum S, Biesecker LG, Stone EM, Sheffield VC (2003). Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). *Am. J Hum. Genet.* *72*, 429-437.
- Myung PS, Takeo M, Ito M, Atit RP (2013). Epithelial Wnt ligand secretion is required for adult hair follicle growth and regeneration. *J Invest Dermatol.* *133*, 31-41.
- Na YR, Seok SH, Kim DJ, Han JH, Kim TH, Jung H, Lee BH, Park JH (2009). Bone morphogenetic protein 7 induces mesenchymal-to-epithelial transition in melanoma cells, leading to inhibition of metastasis. *Cancer Sci.* *100*, 2218-2225.
- Nagai M, Ichimiya S, Ozaki T, Seki N, Mihara M, Furuta S, Ohira M, Tomioka N, Nomura N, Sakiyama S, Kubo O, Takakura K, Hori T, Nakagawara A (2000). Identification of the full-length KIAA0591 gene encoding a novel kinesin-related protein which is mapped to the neuroblastoma suppressor gene locus at 1p36.2. *Int. J Oncol* *16*, 907-916.
- Nakada Y, Hunsaker TL, Henke RM, Johnson JE (2004). Distinct domains within Mash1 and Math1 are required for function in neuronal differentiation versus neuronal cell-type specification. *Development* *131*, 1319-1330.
- Nakamura Y, Suzuki T, Arai Y, Sasano H (2009). Nuclear receptor DAX1 in human prostate cancer: a novel independent biological modulator. *Endocr. J* *56*, 39-44.
- Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, Aoki T, Maki T, Kikuchi M, Migita T, Ohto T, Yokouchi Y, Tanaka R, Hasegawa M, Matsui A, Hamaguchi H, Arinami T (2000). Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum. Mol. Genet.* *9*, 87-91.
- Nakayama M, Miyake T, Gahara Y, Ohara O, Kitamura T (1995). A novel RING-H2 motif protein downregulated by axotomy: its characteristic localization at the postsynaptic density of axosomatic synapse. *J Neurosci.* *15*, 5238-5248.
- Nara Y, Kato Y, Torii Y, Tsuji Y, Nakagaki S, Goto S, Isobe H, Nakashima N, Takeuchi J (1997). Immunohistochemical localization of extracellular matrix components in human breast tumours with special reference to PG-M/versican. *Histochem. J* *29*, 21-30.
- Nasr Z, Robert F, Porco JA, Jr., Muller WJ, Pelletier J (2013). eIF4F suppression in breast cancer affects maintenance and progression. *Oncogene* *32*, 861-871.
- Need AC, Keefe RS, Ge D, Grossman I, Dickson S, McEvoy JP, Goldstein DB (2009). Pharmacogenetics of antipsychotic response in the CATIE trial: a candidate gene analysis. *Eur. J Hum. Genet.* *17*, 946-957.
- Nestle FO, Alijagic S, Gilliet M, Sun Y, Grabbe S, Dummer R, Burg G, Schadendorf D (1998). Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat Med.* *4*, 328-332.
- Niakan KK, McCabe ER (2005). DAX1 origin, function, and novel role. *Mol. Genet. Metab* *86*, 70-83.
- Nibbe RK, Markowitz S, Myeroff L, Ewing R, Chance MR (2009). Discovery and scoring of protein interaction subnetworks discriminative of late stage human colon cancer. *Mol. Cell Proteomics.* *8*, 827-845.
- Nichols AC, Chan-Seng-Yue M, Yoo J, Xu W, Dhaliwal S, Basmaji J, Szeto CC, Dowthwaite S, Todorovic B, Starmans MH, Lambin P, Palma DA, Fung K, Franklin JH, Wehrli B, Kwan K, Koropatnick J, Mymryk JS, Boutros

- P, Barrett JW (2012). A Pilot Study Comparing HPV-Positive and HPV-Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinomas by Whole Exome Sequencing. *ISRN. Oncol* 2012, 809370.
- Nigg EA, Raff JW (2009). Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *Cell* 139, 663-678.
- 5 Nikkila H, McMillan DR, Nunez BS, Pascoe L, Curnow KM, White PC (2000). Sequence similarities between a novel putative G protein-coupled receptor and Na⁺/Ca²⁺ exchangers define a cation binding domain. *Mol. Endocrinol.* 14, 1351-1364.
- Nishioka M, Kohno T, Takahashi M, Niki T, Yamada T, Sone S, Yokota J (2000). Identification of a 428-kb homozygously deleted region disrupting the SEZ6L gene at 22q12.1 in a lung cancer cell line. *Oncogene* 19, 6251-6260.
- 10 Niu Z, Li X, Hu B, Li R, Wang L, Wu L, Wang X (2012). Small interfering RNA targeted to secretory clusterin blocks tumor growth, motility, and invasion in breast cancer. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 44, 991-998.
- Novak P, Jensen T, Oshiro MM, Watts GS, Kim CJ, Futscher BW (2008). Agglomerative epigenetic aberrations are a common event in human breast cancer. *Cancer Res.* 68, 8616-8625.
- 15 Nurmi EL, Dowd M, Tadevosyan-Leyfer O, Haines JL, Folstein SE, Sutcliffe JS (2003). Exploratory subsetting of autism families based on savant skills improves evidence of genetic linkage to 15q11-q13. *J Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 42, 856-863.
- Nwankwo JO, Spector AA, Domann FE (2003). A nucleotide insertion in the transcriptional regulatory region of FADS2 gives rise to human fatty acid delta-6-desaturase deficiency. *J Lipid Res.* 44, 2311-2319.
- 20 Oda T, Tian T, Inoue M, Ikeda J, Qiu Y, Okumura M, Aozasa K, Morii E (2009). Tumorigenic role of orphan nuclear receptor NR0B1 in lung adenocarcinoma. *Am. J Pathol.* 175, 1235-1245.
- Ohira M, et al. (2000). Identification and characterization of a 500-kb homozygously deleted region at 1p36.2-p36.3 in a neuroblastoma cell line. *Oncogene* 19, 4302-4307.
- 25 Ohmae S, Takemoto-Kimura S, Okamura M, Adachi-Morishima A, Nonaka M, Fuse T, Kida S, Tanji M, Furuyashiki T, Arakawa Y, Narumiya S, Okuno H, Bito H (2006). Molecular identification and characterization of a family of kinases with homology to Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases I/IV. *J Biol. Chem.* 281, 20427-20439.
- Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima AM, Akazawa C, Watabe Y, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, Tsuda H (2013). SOX10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumors: a clue to the histogenesis for tumor diagnosis. *Mod. Pathol.* 26, 1041-1050.
- 30 Okada K, Fujiwara Y, Nakamura Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, Doki Y (2012). Oncofetal protein, IMP-3, a potential marker for prediction of postoperative peritoneal dissemination in gastric adenocarcinoma. *J Surg. Oncol* 105, 780-785.
- Olsen ML, Sontheimer H (2008). Functional implications for Kir4.1 channels in glial biology: from K⁺ buffering to cell differentiation. *J Neurochem.* 107, 589-601.
- 35 Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Horio Y, Takahashi T (2005). ASH1 gene is a specific therapeutic target for lung cancers with neuroendocrine features. *Cancer Res.* 65, 10680-10685.
- Ostrow KL, Park HL, Hoque MO, Kim MS, Liu J, Argani P, Westra W, Van CW, Sidransky D (2009). Pharmacologic unmasking of epigenetically silenced genes in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 15, 1184-1191.
- 40 Otey CA, Pavalko FM, Burridge K (1990). An interaction between alpha-actinin and the beta 1 integrin subunit in vitro. *J Cell Biol.* 111, 721-729.
- Ou XM, Chen K, Shih JC (2006). Monoamine oxidase A and repressor R1 are involved in apoptotic signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103, 10923-10928.
- 45 Ozerdem U (2006). Targeting of pericytes diminishes neovascularization and lymphangiogenesis in prostate cancer. *Prostate* 66, 294-304.
- Panico F, Casali C, Rossi G, Rizzi F, Morandi U, Bettuzzi S, Davalli P, Corbetta L, Storelli ES, Corti A, Fabbri LM, Astancole S, Luppi F (2013). Prognostic role of clusterin in resected adenocarcinomas of the lung. *Lung Cancer* 79, 294-299.
- 50 Pannuti A, Lanfrancone L, Pascucci A, Pelicci PG, La MG, Lania L (1988). Isolation of cDNAs encoding finger proteins and measurement of the corresponding mRNA levels during myeloid terminal differentiation. *Nucleic*

Acids Res. 16, 4227-4237.

Papachristou DJ, Korpetinou A, Giannopoulou E, Antonacopoulou AG, Papadaki H, Grivas P, Scopa CD, Kalofonos HP (2011). Expression of the ribonucleases Drosha, Dicer, and Ago2 in colorectal carcinomas. *Virchows Arch.* 459, 431-440.

5 Parisi M, Glass I (1993). Joubert Syndrome and Related Disorders.

Park WJ, Kothapalli KS, Lawrence P, Brenna JT (2011). FADS2 function loss at the cancer hotspot 11q13 locus diverts lipid signaling precursor synthesis to unusual eicosanoid fatty acids. *PLoS. ONE.* 6, e28186.

10 Paron I, Berchtold S, Voros J, Shamarla M, Erkan M, Hofler H, Esposito I (2011). Tenascin-C enhances pancreatic cancer cell growth and motility and affects cell adhesion through activation of the integrin pathway. *PLoS. ONE.* 6, e21684.

Pascolo S, Ginhoux F, Laham N, Walter S, Schoor O, Probst J, Rohrlich P, Obermayr F, Fisch P, Danos O, Ehrlich R, Lemonnier FA, Rammensee HG (2005). The non-classical HLA class I molecule HFE does not influence the NK-like activity contained in fresh human PBMCs and does not interact with NK cells. *Int. Immunol.* 17, 117-122.

15 Passon N, Gerometta A, Puppini C, Lavarone E, Puglisi F, Tell G, Di LC, Damante G (2012). Expression of Dicer and Drosha in triple-negative breast cancer. *J Clin Pathol.* 65, 320-326.

Paterno GD, Ding Z, Lew YY, Nash GW, Mercer FC, Gillespie LL (2002). Genomic organization of the human mi-r1 gene and characterization of alternatively spliced isoforms: regulated use of a facultative intron determines subcellular localization. *Gene* 295, 79-88.

20 Paterno GD, Li Y, Luchman HA, Ryan PJ, Gillespie LL (1997). cDNA cloning of a novel, developmentally regulated immediate early gene activated by fibroblast growth factor and encoding a nuclear protein. *J Biol. Chem.* 272, 25591-25595.

25 Pattani KM, et al. (2010). Endothelin receptor type B gene promoter hypermethylation in salivary rinses is independently associated with risk of oral cavity cancer and premalignancy. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 1093-1103.

Pattyn A, Guillemot F, Brunet JF (2006). Delays in neuronal differentiation in Mash1/Ascl1 mutants. *Dev. Biol.* 295, 67-75.

30 Pegoraro E, Cepollaro F, Prandini P, Marin A, Fanin M, Trevisan CP, El-Messlemani AH, Tarone G, Engvall E, Hoffman EP, Angelini C (2002). Integrin alpha 7 beta 1 in muscular dystrophy/myopathy of unknown etiology. *Am. J Pathol.* 160, 2135-2143.

Pelikka M, Tanentzapf G, Pinto M, Smith C, McGlade CJ, Ready DF, Tepass U (2002). Crumbs, the Drosophila homologue of human CRB1/RP12, is essential for photoreceptor morphogenesis. *Nature* 416, 143-149.

35 Pender-Cudlip MC, Krag KJ, Martini D, Yu J, Guidi A, Skinner SS, Zhang Y, Qu X, He C, Xu Y, Qian SY, Kang JX (2013). Delta-6-desaturase activity and arachidonic acid synthesis are increased in human breast cancer tissue. *Cancer Sci.* 104, 760-764.

Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET (2001). Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* 30, 707-723.

40 Piesche M, Hildebrandt Y, Zettl F, Chapuy B, Schmitz M, Wulf G, Trumper L, Schroers R (2007). Identification of a promiscuous HLA DR-restricted T-cell epitope derived from the inhibitor of apoptosis protein survivin. *Hum. Immunol.* 68, 572-576.

Pinheiro PS, Perrais D, Coussen F, Barhanin J, Bettler B, Mann JR, Malva JO, Heinemann SF, Mülle C (2007). GluR7 is an essential subunit of presynaptic kainate autoreceptors at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 12181-12186.

45 Poomsawat S, Buajeew W, Khovidhunkit SO, Punyasingh J (2010). Alteration in the expression of cdk4 and cdk6 proteins in oral cancer and premalignant lesions. *J Oral Pathol. Med.* 39, 793-799.

Populo H, Lopes JM, Soares P (2012). The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. *Int. J Mol. Sci.* 13, 1886-1918.

50 Prades C, Arnould I, Annilo T, Shulenin S, Chen ZQ, Orosco L, Triunfol M, Devaud C, Maintoux-Larois C, Lafargue C, Lemoine C, Deneffe P, Rosier M, Dean M (2002). The human ATP binding cassette gene ABCA13, located on chromosome 7p12.3, encodes a 5058 amino acid protein with an extracellular domain encoded in part

- by a 4.8-kb conserved exon. *Cytogenet. Genome Res* 98, 160-168.
- Prajapati SC, Chauhan SS (2011). Dipeptidyl peptidase III: a multifaceted oligopeptide N-end cutter. *FEBS J* 278, 3256-3276.
- 5 Prakash S, Sarran L, Socci N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, Maki RG, Wexler LH, LaQuaglia MP, Besmer P, Antonescu CR (2005). Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr. Hematol. Oncol* 27, 179-187.
- Prieto JL, McStay B (2007). Recruitment of factors linking transcription and processing of pre-rRNA to NOR chromatin is UBF-dependent and occurs independent of transcription in human cells. *Genes Dev.* 21, 2041-2054.
- 10 Pritchett J, Athwal V, Roberts N, Hanley NA, Hanley KP (2011). Understanding the role of SOX9 in acquired diseases: lessons from development. *Trends Mol. Med.* 17, 166-174.
- Pryor JG, Bourne PA, Yang Q, Spaulding BO, Scott GA, Xu H (2008). IMP-3 is a novel progression marker in malignant melanoma. *Mod. Pathol.* 21, 431-437.
- 15 Puyol M, Martin A, Dubus P, Mulero F, Pizcueta P, Khan G, Guerra C, Santamaria D, Barbacid M (2010). A synthetic lethal interaction between K-Ras oncogenes and Cdk4 unveils a therapeutic strategy for non-small cell lung carcinoma. *Cancer Cell* 18, 63-73.
- Qiao Y, Liu X, Harvard C, Hildebrand MJ, Rajcan-Separovic E, Holden JJ, Lewis ME (2008). Autism-associated familial microdeletion of Xp11.22. *Clin Genet.* 74, 134-144.
- 20 Qin Z, Blankenstein T (2000). CD4+ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN gamma receptor expression by nonhematopoietic cells. *Immunity.* 12, 677-686.
- Qin Z, Schwartzkopff J, Pradera F, Kammertoens T, Seliger B, Pircher H, Blankenstein T (2003). A critical requirement of interferon gamma-mediated angiostasis for tumor rejection by CD8+ T cells. *Cancer Res.* 63, 4095-4100.
- 25 Raji OY, Agbaje OF, Duffy SW, Cassidy A, Field JK (2010). Incorporation of a genetic factor into an epidemiologic model for prediction of individual risk of lung cancer: the Liverpool Lung Project. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 3, 664-669.
- Rammensee HG, Bachmann J, Emmerich NP, Bachor OA, Stevanovic S (1999). SYFPEITHI: database for MHC ligands and peptide motifs. *Immunogenetics* 50, 213-219.
- 30 Rammensee HG, Bachmann J, Stevanovic S (1997). *MHC Ligands and Peptide Motifs.* (Heidelberg, Germany: Springer-Verlag).
- Ramos S, Khademi F, Somesh BP, Rivero F (2002). Genomic organization and expression profile of the small GTPases of the RhoBTB family in human and mouse. *Gene* 298, 147-157.
- Rao P, Fuller GN, Prieto VG (2010). Expression of Sox-9 in metastatic melanoma—a potential diagnostic pitfall. *Am. J Dermatopathol.* 32, 262-266.
- 35 Rapa I, Ceppi P, Bollito E, Rosas R, Cappia S, Bacillo E, Porpiglia F, Berruti A, Papotti M, Volante M (2008). Human ASH1 expression in prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Mod. Pathol.* 21, 700-707.
- Rauch U (2004). Extracellular matrix components associated with remodeling processes in brain. *Cell Mol. Life Sci.* 61, 2031-2045.
- 40 Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E, Jan M, Lachuer J, Trouillas J (2010). Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long postoperative follow-up. *J Clin Endocrinol. Metab* 95, 1708-1716.
- Reamy AA, Wolfgang MJ (2011). Carnitine palmitoyltransferase-1c gain-of-function in the brain results in postnatal microencephaly. *J Neurochem.* 118, 388-398.
- 45 Reilly PT, Mak TW (2012). Molecular pathways: tumor cells Co-opt the brain-specific metabolism gene CPT1C to promote survival. *Clin Cancer Res.* 18, 5850-5855.
- Reinert T, Modin C, Castano FM, Lamy P, Wojdacz TK, Hansen LL, Wiuf C, Borre M, Dyrskjot L, ORntoft TF (2011). Comprehensive genome methylation analysis in bladder cancer: identification and validation of novel methylated genes and application of these as urinary tumor markers. *Clin Cancer Res.* 17, 5582-5592.

- Ren B, Yu YP, Tseng GC, Wu C, Chen K, Rao UN, Nelson J, Michalopoulos GK, Luo JH (2007). Analysis of integrin alpha7 mutations in prostate cancer, liver cancer, glioblastoma multiforme, and leiomyosarcoma. *J Natl. Cancer Inst.* 99, 868-880.
- 5 Renkonen S, Heikkila P, Haglund C, Makitie AA, Hagstrom J (2012). Tenascin-C, GLUT-1, and syndecan-2 expression in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Correlations to vessel density and tumor stage. *Head Neck.*
- Rheinbay E, Suva ML, Gillespie SM, Wakimoto H, Patel AP, Shahid M, Oksuz O, Rabkin SD, Martuza RL, Rivera MN, Louis DN, Kasif S, Chi AS, Bernstein BE (2013). An aberrant transcription factor network essential for Wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma. *Cell Rep.* 3, 1567-1579.
- 10 Richiardi L, Fiano V, Grasso C, Zugna D, Delsedime L, Gillio-Tos A, Merletti F (2013). Methylation of APC and GSTP1 in Non-Neoplastic Tissue Adjacent to Prostate Tumour and Mortality from Prostate Cancer. *PLoS. ONE.* 8, e68162.
- Richter P, Umbreit C, Franz M, Berndt A, Grimm S, Uecker A, Bohmer FD, Kosmehl H, Berndt A (2011). EGF/TGFbeta1 co-stimulation of oral squamous cell carcinoma cells causes an epithelial-mesenchymal transition cell phenotype expressing laminin 332. *J Oral Pathol. Med.* 40, 46-54.
- 15 Riener MO (2011). [Diagnosis of tumours of the liver and the biliary tract: new tissue and serum markers]. *Pathologie* 32 *Suppl* 2, 304-309.
- Righi L, Rapa I, Votta A, Papotti M, Sapino A (2012). Human achaete-scute homolog-1 expression in neuroendocrine breast carcinoma. *Virchows Arch.* 460, 415-421.
- 20 Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix AL, Theisen J, Mages J, Becker K, Nekarda H, Rosenberg R, Janssen KP, Siewert JR (2008). Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal cancer. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 6, 53-61.
- Rini BI, Weinberg V, Fong L, Conry S, Hershberg RM, Small EJ (2006). Combination immunotherapy with prostatic acid phosphatase pulsed antigen-presenting cells (provenge) plus bevacizumab in patients with serologic progression of prostate cancer after definitive local therapy. *Cancer* 107, 67-74.
- 25 Rivero F, Dislich H, Glockner G, Noegel AA (2001). The Dictyostelium discoideum family of Rho-related proteins. *Nucleic Acids Res.* 29, 1068-1079.
- Rodenko B, Toebes M, Hadrup SR, van Esch WJ, Molenaar AM, Schumacher TN, Ovaa H (2006). Generation of peptide-MHC class I complexes through UV-mediated ligand exchange. *Nat. Protoc.* 1, 1120-1132.
- 30 Rodriguez-Martinez A, Alarmo EL, Saarinen L, Ketolainen J, Nousiainen K, Hautaniemi S, Kallioniemi A (2011). Analysis of BMP4 and BMP7 signaling in breast cancer cells unveils time-dependent transcription patterns and highlights a common synexpression group of genes. *BMC. Med. Genomics* 4, 80.
- Rodriguez-Pineiro AM, Garcia-Lorenzo A, Blanco-Prieto S, Alvarez-Chaver P, Rodriguez-Berrocal FJ, Cadena MP, Martinez-Zorzano VS (2012). Secreted clusterin in colon tumor cell models and its potential as diagnostic marker for colorectal cancer. *Cancer Invest* 30, 72-78.
- 35 Rose A, Meier I (2004). Scaffolds, levers, rods and springs: diverse cellular functions of long coiled-coil proteins. *Cell Mol. Life Sci.* 61, 1996-2009.
- Rose A, Schraegle SJ, Stahlberg EA, Meier I (2005). Coiled-coil protein composition of 22 proteomes--differences and common themes in subcellular infrastructure and traffic control. *BMC. Evol. Biol.* 5, 66.
- Ross MT, et al (2005). The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature* 434, 325-337.
- 40 Rostomily RC, Born DE, Beyer RP, Jin J, Alvord EC, Jr., Mikheev AM, Matthews RT, Pan C, Khorasani L, Sonnen JA, Montine TJ, Shi M, Zhang J (2010). Quantitative proteomic analysis of oligodendrogliomas with and without 1p/19q deletion. *J Proteome. Res.* 9, 2610-2618.
- 45 Rothhammer T, Wild PJ, Meyer S, Bataille F, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M, Hein R, Hofstaedter F, Bosserhoff AK (2007). Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) expression is a potential novel prognostic marker for recurrence in patients with primary melanoma. *Cancer Biomark.* 3, 111-117.
- Rotunno M, Hu N, Su H, Wang C, Goldstein AM, Bergen AW, Consonni D, Pesatori AC, Bertazzi PA, Wacholder S, Shih J, Caporaso NE, Taylor PR, Landi MT (2011). A gene expression signature from peripheral whole blood for stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Prev. Res (Phila)* 4, 1599-1608.
- 50 Rotunno M, Zhao Y, Bergen AW, Koshiol J, Burdette L, Rubagotti M, Linnoila RI, Marincola FM, Bertazzi PA, Pesatori AC, Caporaso NE, McShane LM, Wang E, Landi MT (2010). Inherited polymorphisms in the RNA-

- mediated interference machinery affect microRNA expression and lung cancer survival. *Br. J Cancer* 103, 1870-1874.
- Rousseau A, Nutt CL, Betensky RA, Iafrate AJ, Han M, Ligon KL, Rowitch DH, Louis DN (2006). Expression of oligodendroglial and astrocytic lineage markers in diffuse gliomas: use of YKL-40, ApoE, ASCL1, and NKX2-2. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 1149-1156.
- Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P (1993). Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 262, 1731-1734.
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S (2003). Water transport becomes uncoupled from K⁺ siphoning in brain contusion, bacterial meningitis, and brain tumours: immunohistochemical case review. *J Clin Pathol.* 56, 972-975.
- Saarikangas J, Hakanen J, Mattila PK, Grumet M, Salminen M, Lappalainen P (2008). ABBA regulates plasma-membrane and actin dynamics to promote radial glia extension. *J Cell Sci.* 121, 1444-1454.
- Saddoughi SA, Ogretmen B (2013). Diverse functions of ceramide in cancer cell death and proliferation. *Adv. Cancer Res.* 117, 37-58.
- Sadeque A, Seroo NV, Southey BR, Delfino KR, Rodriguez-Zas SL (2012). Identification and characterization of alternative exon usage linked glioblastoma multiforme survival. *BMC. Med. Genomics* 5, 59.
- Sahashi K, Sakai K, Mano K, Hirose G (2003). Anti-Ma2 antibody related paraneoplastic limbic/brain stem encephalitis associated with breast cancer expressing Ma1, Ma2, and Ma3 mRNAs. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 1332-1335.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA (1988). Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 239, 487-491.
- Saito S, Ito K, Suzuki T, Utsunomiya H, Akahira J, Sugihashi Y, Niikura H, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H (2005). Orphan nuclear receptor DAX-1 in human endometrium and its disorders. *Cancer Sci.* 96, 645-652.
- Saito T, Arifin MT, Hama S, Kajiwara Y, Sugiyama K, Yamasaki F, Hidaka T, Arita K, Kurisu K (2007). Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker. *J Neurooncol.* 82, 193-198.
- Sakurai T, Friedlander DR, Grumet M (1996). Expression of polypeptide variants of receptor-type protein tyrosine phosphatase beta: the secreted form, phosphacan, increases dramatically during embryonic development and modulates glial cell behavior in vitro. *J Neurosci. Res.* 43, 694-706.
- Sakurai T, Lustig M, Babiarz J, Furley AJ, Tait S, Brophy PJ, Brown SA, Brown LY, Mason CA, Grumet M (2001). Overlapping functions of the cell adhesion molecules Nr-CAM and L1 in cerebellar granule cell development. *J Cell Biol.* 154, 1259-1273.
- Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M (1997). Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol.* 136, 907-918.
- Salsano E, Paterra R, Figus M, Menghi F, Maderna E, Pollo B, Solero CL, Massimi L, Finocchiaro G (2012). Expression profile of frizzled receptors in human medulloblastomas. *J Neurooncol.* 106, 271-280.
- Samanta S, Sharma VM, Khan A, Mercurio AM (2012). Regulation of IMP3 by EGFR signaling and repression by ERbeta: implications for triple-negative breast cancer. *Oncogene* 31, 4689-4697.
- Samuelson AV, Narita M, Chan HM, Jin J, de SE, McCurrach ME, Narita M, Fuchs M, Livingston DM, Lowe SW (2005). p400 is required for E1A to promote apoptosis. *J Biol. Chem.* 280, 21915-21923.
- Sarai N, Kagawa W, Fujikawa N, Saito K, Hikiba J, Tanaka K, Miyagawa K, Kurumizaka H, Yokoyama S (2008). Biochemical analysis of the N-terminal domain of human RAD54B. *Nucleic Acids Res.* 36, 5441-5450.
- Sarria AJ, Panini SR, Evans RM (1992). A functional role for vimentin intermediate filaments in the metabolism of lipoprotein-derived cholesterol in human SW-13 cells. *J Biol. Chem.* 267, 19455-19463.
- Sasaki A, Masuda Y, Iwai K, Ikeda K, Watanabe K (2002a). A RING finger protein Praja1 regulates Dlx5-dependent transcription through its ubiquitin ligase activity for the Dlx/Msx-interacting MAGE/Necdin family protein, Dlxin-1. *J Biol. Chem.* 277, 22541-22546.
- Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA (2002b). Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol.* 104, 105-109.

- Satish L, O'Gorman DB, Johnson S, Raykha C, Gan BS, Wang JH, Kathju S (2013). Increased CCT-eta expression is a marker of latent and active disease and a modulator of fibroblast contractility in Dupuytren's contracture. *Cell Stress. Chaperones.* *18*, 397-404.
- 5 Sato F, Abraham JM, Yin J, Kan T, Ito T, Mori Y, Hamilton JP, Jin Z, Cheng Y, Paun B, Berki AT, Wang S, Shimada Y, Meltzer SJ (2006). Polo-like kinase and survivin are esophageal tumor-specific promoters. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* *342*, 465-471.
- Schaefer C, Grouse L, Buetow K, Strausberg RL (2001). A new cancer genome anatomy project web resource for the community. *Cancer J* *7*, 52-60.
- 10 Schaeffer DF, Owen DR, Lim HJ, Buczkowski AK, Chung SW, Scudamore CH, Huntsman DG, Ng SS, Owen DA (2010). Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 3 (IGF2BP3) overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma correlates with poor survival. *BMC. Cancer* *10*, 59.
- Schietke R, Brohl D, Wedig T, Mucke N, Herrmann H, Magin TM (2006). Mutations in vimentin disrupt the cytoskeleton in fibroblasts and delay execution of apoptosis. *Eur. J Cell Biol.* *85*, 1-10.
- 15 Schoenfeld AR, Apgar S, Dolios G, Wang R, Aaronson SA (2004). BRCA2 is ubiquitinated in vivo and interacts with USP11, a deubiquitinating enzyme that exhibits prosurvival function in the cellular response to DNA damage. *Mol. Cell Biol.* *24*, 7444-7455.
- Scholey JM, Anderson KV (2006). Intraflagellar transport and cilium-based signaling. *Cell* *125*, 439-442.
- Schuller M, Jenne D, Voltz R (2005). The human PNMA family: novel neuronal proteins implicated in paraneoplastic neurological disease. *J Neuroimmunol.* *169*, 172-176.
- 20 Seeger FH, Schirle M, Gatfield J, Arnold D, Keilholz W, Nickolaus P, Rammensee HG, Stevanovic S (1999). The HLA-A*6601 peptide motif: prediction by pocket structure and verification by peptide analysis. *Immunogenetics* *49*, 571-576.
- Sehgal A, Boynton AL, Young RF, Vermeulen SS, Yonemura KS, Kohler EP, Aldape HC, Simrell CR, Murphy GP (1998). Cell adhesion molecule Nr-CAM is over-expressed in human brain tumors. *Int J Cancer* *76*, 451-458.
- 25 Sehgal A, Ricks S, Warrick J, Boynton AL, Murphy GP (1999). Antisense human neuroglia related cell adhesion molecule hNr-CAM, reduces the tumorigenic properties of human glioblastoma cells. *Anticancer Res.* *19*, 4947-4953.
- Seifert W, Kuhnisch J, Maritzen T, Horn D, Haucke V, Hennies HC (2011). Cohen syndrome-associated protein, COH1, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol. Chem.* *286*, 37665-37675.
- 30 Seki N, Ohira M, Nagase T, Ishikawa K, Miyajima N, Nakajima D, Nomura N, Ohara O (1997). Characterization of cDNA clones in size-fractionated cDNA libraries from human brain. *DNA Res.* *4*, 345-349.
- Senkal CE, Ponnusamy S, Rossi MJ, Bialewski J, Sinha D, Jiang JC, Jazwinski SM, Hannun YA, Ogretmen B (2007). Role of human longevity assurance gene 1 and C18-ceramide in chemotherapy-induced cell death in human head and neck squamous cell carcinomas. *Mol. Cancer Ther.* *6*, 712-722.
- 35 Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, Ponnusamy S, Gencer S, Selvam SP, Ramshesh VK, Peterson YK, Lemasters JJ, Szulc ZM, Bielawski J, Ogretmen B (2012). Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. *Nat Chem. Biol.* *8*, 831-838.
- Seo M, Lee WH, Suk K (2010). Identification of novel cell migration-promoting genes by a functional genetic screen. *FASEB J* *24*, 464-478.
- 40 Separovic D, Breen P, Joseph N, Bielawski J, Pierce JS, VAN BE, Gudz TI (2012). siRNA-mediated down-regulation of ceramide synthase 1 leads to apoptotic resistance in human head and neck squamous carcinoma cells after photodynamic therapy. *Anticancer Res.* *32*, 2479-2485.
- Shaw LM (2011). The insulin receptor substrate (IRS) proteins: at the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle* *10*, 1750-1756.
- 45 Shedlock DJ, Shen H (2003). Requirement for CD4 T cell help in generating functional CD8 T cell memory. *Science* *300*, 337-339.
- Shida T, Furuya M, Nikaido T, Kishimoto T, Koda K, Oda K, Nakatani Y, Miyazaki M, Ishikura H (2005). Aberrant expression of human achaete-scute homologue gene 1 in the gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res.* *11*, 450-458.
- 50 Shiota M, Zardan A, Takeuchi A, Kumano M, Beraldi E, Naito S, Zoubeidi A, Gleave ME (2012). Clusterin

- mediates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis via Twist1 in prostate cancer cells. *Cancer Res.* 72, 5261-5272.
- Shirahata A, Sakata M, Sakuraba K, Goto T, Mizukami H, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y, Hibi K (2009). Vimentin methylation as a marker for advanced colorectal carcinoma. *Anticancer Res.* 29, 279-281.
- 5 Shiras A, Bhosale A, Shepal V, Shukla R, Baburao VS, Prabhakara K, Shastry P (2003). A unique model system for tumor progression in GBM comprising two developed human neuro-epithelial cell lines with differential transforming potential and coexpressing neuronal and glial markers. *Neoplasia.* 5, 520-532.
- Shoji H, Tsuchida K, Kishi H, Yamakawa N, Matsuzaki T, Liu Z, Nakamura T, Sugino H (2000). Identification and characterization of a PDZ protein that interacts with activin type II receptors. *J Biol. Chem.* 275, 5485-5492.
- 10 Simaga S, Abramic M, Osmak M, Babic D, Ilic-Forko J (2008). Total tissue lactate dehydrogenase activity in endometrial carcinoma. *Int. J Gynecol. Cancer* 18, 1272-1278.
- Simaga S, Babic D, Osmak M, Ilic-Forko J, Vitale L, Milicic D, Abramic M (1998). Dipeptidyl peptidase III in malignant and non-malignant gynaecological tissue. *Eur. J Cancer* 34, 399-405.
- 15 Simaga S, Babic D, Osmak M, Sprem M, Abramic M (2003). Tumor cytosol dipeptidyl peptidase III activity is increased with histological aggressiveness of ovarian primary carcinomas. *Gynecol. Oncol* 91, 194-200.
- Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB (2004). Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 432, 396-401.
- Singh-Jasuja H, Emmerich NP, Rammensee HG (2004). The Tubingen approach: identification, selection, and validation of tumor-associated HLA peptides for cancer therapy. *Cancer Immunol. Immunother.* 53, 187-195.
- 20 Siow DL, Wattenberg BW (2012). Mammalian ORMDL proteins mediate the feedback response in ceramide biosynthesis. *J Biol. Chem.* 287, 40198-40204.
- Siu A, Lee C, Pham E, Ramos DM (2012). Revisiting epithelial-to-mesenchymal transition through adenoid cystic carcinoma. *Anticancer Res.* 32, 3683-3688.
- 25 Sivasankaran B, Degen M, Ghaffari A, Hegi ME, Hamou MF, Ionescu MC, Zweifel C, Tolnay M, Wasner M, Mergenthaler S, Miserez AR, Kiss R, Lino MM, Merlo A, Chiquet-Ehrismann R, Boulay JL (2009). Tenascin-C is a novel RBPJkappa-induced target gene for Notch signaling in gliomas. *Cancer Res* 69, 458-465.
- Skaletsky H, et al. (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 423, 825-837.
- Slack FJ, Weidhaas JB (2008). MicroRNA in cancer prognosis. *N. Engl. J Med.* 359, 2720-2722.
- 30 Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM (2006). Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 24, 3089-3094.
- Smith JA, White EA, Sowa ME, Powell ML, Ottinger M, Harper JW, Howley PM (2010). Genome-wide siRNA screen identifies SMCX, EP400, and Brd4 as E2-dependent regulators of human papillomavirus oncogene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 107, 3752-3757.
- 35 Soderholm H, Ortoft E, Johansson I, Ljungberg J, Larsson C, Axelson H, Pahlman S (1999). Human achaete-scute homologue 1 (HASH-1) is downregulated in differentiating neuroblastoma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 256, 557-563.
- 40 Somasundaram K, Reddy SP, Vinnakota K, Britto R, Subbarayan M, Nambiar S, Hebbar A, Samuel C, Shetty M, Sreepathi HK, Santosh V, Hegde AS, Hegde S, Kondaiah P, Rao MR (2005). Upregulation of ASCL1 and inhibition of Notch signaling pathway characterize progressive astrocytoma. *Oncogene* 24, 7073-7083.
- Song Y, Zhao C, Dong L, Fu M, Xue L, Huang Z, Tong T, Zhou Z, Chen A, Yang Z, Lu N, Zhan Q (2008). Overexpression of cyclin B1 in human esophageal squamous cell carcinoma cells induces tumor cell invasive growth and metastasis. *Carcinogenesis* 29, 307-315.
- 45 Soon PS, Gill AJ, Benn DE, Clarkson A, Robinson BG, McDonald KL, Sidhu SB (2009). Microarray gene expression and immunohistochemistry analyses of adrenocortical tumors identify IGF2 and Ki-67 as useful in differentiating carcinomas from adenomas. *Endocr. Relat Cancer* 16, 573-583.
- Span PN, Sweep FC, Wiegerinck ET, Tjan-Heijnen VC, Manders P, Beex LV, de Kok JB (2004). Survivin is an independent prognostic marker for risk stratification of breast cancer patients. *Clin Chem.* 50, 1986-1993.

- Splinter PL, Lazaridis KN, Dawson PA, LaRusso NF (2006). Cloning and expression of SLC10A4, a putative organic anion transport protein. *World J Gastroenterol.* 12, 6797-6805.
- 5 Srour M, Hamdan FF, Schwartzenruber JA, Patry L, Ospina LH, Shevell MI, Desilets V, Dobrzeniecka S, Mathonnet G, Lemyre E, Massicotte C, Labuda D, Amrom D, Andermann E, Sebire G, Maranda B, Rouleau GA, Majewski J, Michaud JL (2012). Mutations in TMEM231 cause Joubert syndrome in French Canadians. *J Med. Genet.* 49, 636-641.
- 10 Staehler M, Stenzl A, Dietrich PY, Eisen T, Haferkamp A, Beck J, Mayer A, Walter S, Singh-Jasuja H, Stief C (2007). A phase I study to evaluate safety, immunogenicity and anti-tumor activity of the multi-peptide vaccine IMA901 in renal cell carcinoma patients (RCC). *Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5098 (Abstract).*
- Stepulak A, Luksch H, Gebhardt C, Uckermann O, Marzahn J, Sifringer M, Rzeski W, Stauffer C, Brocke KS, Turski L, Ikonomidou C (2009). Expression of glutamate receptor subunits in human cancers. *Histochem. Cell Biol.* 132, 435-445.
- 15 Stoeckli ET, Landmesser LT (1995). Axonin-1, Nr-CAM, and Ng-CAM play different roles in the in vivo guidance of chick commissural neurons. *Neuron* 14, 1165-1179.
- Stolt CC, Lommes P, Friedrich RP, Wegner M (2004). Transcription factors Sox8 and Sox10 perform non-equivalent roles during oligodendrocyte development despite functional redundancy. *Development* 131, 2349-2358.
- 20 Sugito N, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitsui A, Kurehara H, Ando T, Mori R, Takashima N, Ogawa R, Fujii Y (2006). RNA SEN regulates cell proliferation and affects survival in esophageal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 12, 7322-7328.
- Sugiyama T, Sadzuka Y, Tanaka K, Sonobe T (2001). Inhibition of glutamate transporter by theanine enhances the therapeutic efficacy of doxorubicin. *Toxicol. Lett.* 121, 89-96.
- 25 Sulzbacher I, Birner P, Trieb K, Pichlbauer E, Lang S (2002). The expression of bone morphogenetic proteins in osteosarcoma and its relevance as a prognostic parameter. *J Clin Pathol.* 55, 381-385.
- Sun C, Cheng MC, Qin R, Liao DL, Chen TT, Koong FJ, Chen G, Chen CH (2011). Identification and functional characterization of rare mutations of the neuroligin-2 gene (NLGN2) associated with schizophrenia. *Hum. Mol. Genet.* 20, 3042-3051.
- 30 Sun JC, Bevan MJ (2003). Defective CD8 T cell memory following acute infection without CD4 T cell help. *Science* 300, 339-342.
- Sunavala-Dossabhoj G, Palaniyandi S, Clark C, Nathan CO, Abreo FW, Caldito G (2011). Analysis of eIF4E and 4EBP1 mRNAs in head and neck cancer. *Laryngoscope* 121, 2136-2141.
- 35 Suvasini R, Shruti B, Thota B, Shinde SV, Friedmann-Morvinski D, Nawaz Z, Prasanna KV, Thennarasu K, Hegde AS, Arivazhagan A, Chandramouli BA, Santosh V, Somasundaram K (2011). Insulin growth factor-2 binding protein 3 (IGF2BP3) is a glioblastoma-specific marker that activates phosphatidylinositol 3-kinase/mitogen-activated protein kinase (PI3K/MAPK) pathways by modulating IGF-2. *J Biol. Chem.* 286, 25882-25890.
- 40 Suzuki H, Gabrielson E, Chen W, Anbazhagan R, Van EM, Weijnenberg MP, Herman JG, Baylin SB (2002). A genomic screen for genes upregulated by demethylation and histone deacetylase inhibition in human colorectal cancer. *Nat Genet.* 31, 141-149.
- Suzuki N, Fukushi M, Kosaki K, Doyle AD, de VS, Yoshizaki K, Akazawa C, Arikawa-Hirasawa E, Yamada Y (2012). Teneurin-4 is a novel regulator of oligodendrocyte differentiation and myelination of small-diameter axons in the CNS. *J Neurosci.* 32, 11586-11599.
- 45 Suzuki T, Urano T, Miki Y, Moriya T, Akahira J, Ishida T, Horie K, Inoue S, Sasano H (2007). Nuclear cyclin B1 in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Sci.* 98, 644-651.
- Svensden A, et al. (2011). Expression of the progenitor marker NG2/CSPG4 predicts poor survival and resistance to ionising radiation in glioblastoma. *Acta Neuropathol.* 122, 495-510.
- Tagawa H, Miura I, Suzuki R, Suzuki H, Hosokawa Y, Seto M (2002). Molecular cytogenetic analysis of the breakpoint region at 6q21-22 in T-cell lymphoma/leukemia cell lines. *Genes Chromosomes. Cancer* 34, 175-185.
- 50 Takebayashi H, Yoshida S, Sugimori M, Kosako H, Kominami R, Nakafuku M, Nabeshima Y (2000). Dynamic expression of basic helix-loop-helix Olig family members: implication of Olig2 in neuron and oligodendrocyte

- differentiation and identification of a new member, Olig3. *Mech. Dev.* 99, 143-148.
- Tan G, Sun SQ, Yuan DL (2008). Expression of Kir 4.1 in human astrocytic tumors: correlation with pathologic grade. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 367, 743-747.
- 5 Tan HY, Liu J, Wu SM, Luo HS (2005). Expression of a novel apoptosis inhibitor-survivin in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 11, 4689-4692.
- Tatenhorst L, Senner V, Puttmann S, Paulus W (2004). Regulators of G-protein signaling 3 and 4 (RGS3, RGS4) are associated with glioma cell motility. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 63, 210-222.
- Taylor TE, Furnari FB, Cavenee WK (2012). Targeting EGFR for treatment of glioblastoma: molecular basis to overcome resistance. *Curr. Cancer Drug Targets.* 12, 197-209.
- 10 Tchernitsa O, Kasajima A, Schafer R, Kuban RJ, Ungethum U, Gyorffy B, Neumann U, Simon E, Weichert W, Ebert MP, Rocken C (2010). Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression. *J Pathol.* 222, 310-319.
- Teratani T, Domoto T, Kuriki K, Kageyama T, Takayama T, Ishikawa A, Ozono S, Nozawa R (2007). Detection of transcript for brain-type fatty Acid-binding protein in tumor and urine of patients with renal cell carcinoma. *Urology* 69, 236-240.
- 15 Thompson DM, Gill GN (1985). The EGF receptor: structure, regulation and potential role in malignancy. *Cancer Surv.* 4, 767-788.
- Thomson S, Buck E, Petti F, Griffin G, Brown E, Ramnarine N, Iwata KK, Gibson N, Haley JD (2005). Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. *Cancer Res.* 65, 9455-9462.
- 20 Thurner B, et al. (1999). Vaccination with mage-3A1 peptide-pulsed mature, monocyte-derived dendritic cells expands specific cytotoxic T cells and induces regression of some metastases in advanced stage IV melanoma. *J Exp. Med.* 190, 1669-1678.
- Tina E, Lindqvist BM, Gabrielson M, Lubovac Z, Wegman P, Wingren S (2012). The mitochondrial transporter SLC25A43 is frequently deleted and may influence cell proliferation in HER2-positive breast tumors. *BMC. Cancer* 12, 350.
- 25 Torres A, Torres K, Paszkowski T, Jodlowska-Jedrych B, Radomanski T, Ksiazek A, Maciejewski R (2011). Major regulators of microRNAs biogenesis Dicer and Drosha are down-regulated in endometrial cancer. *Tumour. Biol.* 32, 769-776.
- 30 Toyooka S, Fukuyama Y, Wistuba II, Tockman MS, Minna JD, Gazdar AF (2002). Differential expression of FEZ1/LZTS1 gene in lung cancers and their cell cultures. *Clin Cancer Res.* 8, 2292-2297.
- Tsai JR, Chong IW, Chen YH, Yang MJ, Sheu CC, Chang HC, Hwang JJ, Hung JY, Lin SR (2007). Differential expression profile of MAGE family in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 56, 185-192.
- 35 Tsavachidou-Fenner D, Tannir N, Tamboli P, Liu W, Petillo D, Teh B, Mills GB, Jonasch E (2010). Gene and protein expression markers of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21, 1599-1606.
- Tsourlakis MC, Walter E, Quaas A, Graefen M, Huland H, Simon R, Sauter G, Steurer S, Schlomm T, Minner S (2013). High Nr-CAM expression is associated with favorable phenotype and late PSA recurrence in prostate cancer treated by prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic. Dis.*
- 40 Tsuritani K, Irie T, Yamashita R, Sakakibara Y, Wakaguri H, Kanai A, Mizushima-Sugano J, Sugano S, Nakai K, Suzuki Y (2007). Distinct class of putative "non-conserved" promoters in humans: comparative studies of alternative promoters of human and mouse genes. *Genome Res.* 17, 1005-1014.
- Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R (2006). Teneurins: a conserved family of transmembrane proteins involved in intercellular signaling during development. *Dev. Biol.* 290, 237-245.
- 45 Turashvili G, Bouchal J, Baumforth K, Wei W, Dziechciarkova M, Ehrmann J, Klein J, Fridman E, Skarda J, Srovnal J, Hajdich M, Murray P, Kolar Z (2007). Novel markers for differentiation of lobular and ductal invasive breast carcinomas by laser microdissection and microarray analysis. *BMC. Cancer* 7, 55.
- Tuy FP, Saillour Y, Kappeler C, Chelly J, Francis F (2008). Alternative transcripts of Dclk1 and Dclk2 and their expression in doublecortin knockout mice. *Dev. Neurosci.* 30, 171-186.
- 50 Uematsu M, Ohsawa I, Aokage T, Nishimaki K, Matsumoto K, Takahashi H, Asoh S, Teramoto A, Ohta S (2005).

- Prognostic significance of the immunohistochemical index of survivin in glioma: a comparative study with the MIB-1 index. *J Neurooncol.* 72, 231-238.
- Ulbricht U, Brockmann MA, Aigner A, Eckerich C, Muller S, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2003). Expression and function of the receptor protein tyrosine phosphatase zeta and its ligand pleiotrophin in human astrocytomas. *J Neuropathol. Exp. Neurol.* 62, 1265-1275.
- 5 Ulbricht U, Eckerich C, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K (2006). RNA interference targeting protein tyrosine phosphatase zeta/receptor-type protein tyrosine phosphatase beta suppresses glioblastoma growth in vitro and in vivo. *J Neurochem.* 98, 1497-1506.
- 10 Unger T, Lakowa N, Bette S, Engele J (2012). Transcriptional regulation of the GLAST/EAAT-1 gene in rat and man. *Cell Mol. Neurobiol.* 32, 539-547.
- Upton MP, Hirohashi S, Tome Y, Miyazawa N, Suemasu K, Shimosato Y (1986). Expression of vimentin in surgically resected adenocarcinomas and large cell carcinomas of lung. *Am. J Surg. Pathol.* 10, 560-567.
- Urban P, Bilecova-Rabajdova M, Stefekova Z, Ostro A, Marekova M (2011). [Overview of potential oncomarkers for detection of early stages of ovarian cancer]. *Klin. Onkol.* 24, 106-111.
- 15 Usadel H, Brabender J, Danenberg KD, Jeronimo C, Harden S, Engles J, Danenberg PV, Yang S, Sidransky D (2002). Quantitative adenomatous polyposis coli promoter methylation analysis in tumor tissue, serum, and plasma DNA of patients with lung cancer. *Cancer Res.* 62, 371-375.
- Utreras E, Jimenez-Mateos EM, Contreras-Vallejos E, Tortosa E, Perez M, Rojas S, Saragoni L, Maccioni RB, Avila J, Gonzalez-Billault C (2008). Microtubule-associated protein 1B interaction with tubulin tyrosine ligase contributes to the control of microtubule tyrosination. *Dev. Neurosci.* 30, 200-210.
- 20 Vaarala MH, Porvari KS, Kyllonen AP, Mustonen MV, Lukkarinen O, Vihko PT (1998). Several genes encoding ribosomal proteins are over-expressed in prostate-cancer cell lines: confirmation of L7a and L37 over-expression in prostate-cancer tissue samples. *Int. J Cancer* 78, 27-32.
- Valiente M, Andres-Pons A, Gomar B, Torres J, Gil A, Tapparel C, Antonarakis SE, Pulido R (2005). Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. *J Biol. Chem.* 280, 28936-28943.
- 25 van de Pavert SA, Sanz AS, Aartsen WM, Vos RM, Versteeg I, Beck SC, Klooster J, Seeliger MW, Wijnholds J (2007). Crb1 is a determinant of retinal apical Muller glia cell features. *Glia* 55, 1486-1497.
- van AM, Schepens M, de BD, Janssen B, Merckx G, Geurts van KA (2000). Construction of a 350-kb sequence-ready 11q13 cosmid contig encompassing the markers D11S4933 and D11S546: mapping of 11 genes and 3 tumor-associated translocation breakpoints. *Genomics* 66, 35-42.
- 30 Van CE, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, Michael M, DiBartolomeo M, Mazier MA, Canon JL, Georgoulas V, Peeters M, Bridgewater J, Cunningham D (2009). Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 20, 1842-1847.
- 35 Van dA, I, et al. (2008). Aberrant methylation of the Adenomatous Polyposis Coli (APC) gene promoter is associated with the inflammatory breast cancer phenotype. *Br. J Cancer* 99, 1735-1742.
- Varga I, Hutoczkai G, Petras M, Scholtz B, Miko E, Kenyeres A, Toth J, Zahuczky G, Bognar L, Hanzely Z, Klekner A (2010). Expression of invasion-related extracellular matrix molecules in human glioblastoma versus intracerebral lung adenocarcinoma metastasis. *Cent. Eur. Neurosurg.* 71, 173-180.
- 40 Varga I, Hutoczkai G, Szemcsak CD, Zahuczky G, Toth J, Adamecz Z, Kenyeres A, Bognar L, Hanzely Z, Klekner A (2012). Brevican, neurocan, tenascin-C and versican are mainly responsible for the invasiveness of low-grade astrocytoma. *Pathol. Oncol Res.* 18, 413-420.
- Vasquez K, Kuizon S, Junaid M, Idrissi AE (2013). The effect of folic acid on GABA(A)-B 1 receptor subunit. *Adv. Exp. Med. Biol.* 775, 101-109.
- 45 Vecchione A, Ishii H, Baldassarre G, Bassi P, Trapasso F, Alder H, Pagano F, Gomella LG, Croce CM, Baffa R (2002). FEZ1/LZTS1 is down-regulated in high-grade bladder cancer, and its restoration suppresses tumorigenicity in transitional cell carcinoma cells. *Am. J Pathol.* 160, 1345-1352.
- 50 Vecchione A, Ishii H, Shiao YH, Trapasso F, Rugge M, Tamburrino JF, Murakumo Y, Alder H, Croce CM, Baffa R (2001). Fez1/lzts1 alterations in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res.* 7, 1546-1552.

- Vignier N, Moghadaszadeh B, Gary F, Beckmann J, Mayer U, Guicheney P (1999). Structure, genetic localization, and identification of the cardiac and skeletal muscle transcripts of the human integrin alpha7 gene (ITGA7). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 260, 357-364.
- 5 Visnyei K, Onodera H, Damoiseaux R, Saigusa K, Petrosyan S, De VD, Ferrari D, Saxe J, Panosyan EH, Masterman-Smith M, Mottahedeh J, Bradley KA, Huang J, Sabatti C, Nakano I, Kornblum HI (2011). A molecular screening approach to identify and characterize inhibitors of glioblastoma stem cells. *Mol. Cancer Ther.* 10, 1818-1828.
- Vissers JH, Nicassio F, van LM, Di Fiore PP, Citterio E (2008). The many faces of ubiquitinated histone H2A: insights from the DUBs. *Cell Div.* 3, 8.
- 10 Volkmer H, Leuschner R, Zacharias U, Rathjen FG (1996). Neurofascin induces neurites by heterophilic interactions with axonal NrCAM while NrCAM requires F11 on the axonal surface to extend neurites. *J Cell Biol.* 135, 1059-1069.
- Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, Gerstner E, Eichen J, Posner JB, Dalmau J (1999). A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N. Engl. J Med.* 340, 1788-1795.
- 15 Vranic S, Gurjeva O, Frkovic-Grazio S, Palazzo J, Tawfik O, Gatalica Z (2011). IMP3, a proposed novel basal phenotype marker, is commonly overexpressed in adenoid cystic carcinomas but not in apocrine carcinomas of the breast. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 19, 413-416.
- 20 Vulcani-Freitas TM, Saba-Silva N, Cappellano A, Cavalheiro S, Marie SK, Oba-Shinjo SM, Malheiros SM, de Toledo SR (2011). ASPM gene expression in medulloblastoma. *Childs Nerv. Syst.* 27, 71-74.
- Wachter DL, Kristiansen G, Soll C, Hellerbrand C, Breuhahn K, Fritzsche F, Agaimy A, Hartmann A, Riener MO (2012). Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) expression in hepatocellular carcinoma. A clinicopathological analysis with emphasis on diagnostic value. *Histopathology* 60, 278-286.
- 25 Wachter DL, Schlabrakowski A, Hoegel J, Kristiansen G, Hartmann A, Riener MO (2011). Diagnostic value of immunohistochemical IMP3 expression in core needle biopsies of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am. J Surg. Pathol.* 35, 873-877.
- Walia S, Fishman GA, Jacobson SG, Aleman TS, Koenekoop RK, Traboulsi EI, Weleber RG, Pennesi ME, Heon E, Drack A, Lam BL, Allikmets R, Stone EM (2010). Visual acuity in patients with Leber's congenital amaurosis and early childhood-onset retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 117, 1190-1198.
- 30 Wang J, Svendsen A, Kmiecik J, Immervoll H, Skafnesmo KO, Planaguma J, Reed RK, Bjerkvig R, Miletic H, Enger PO, Rygh CB, Chekenya M (2011a). Targeting the NG2/CSPG4 proteoglycan retards tumour growth and angiogenesis in preclinical models of GBM and melanoma. *PLoS. ONE.* 6, e23062.
- Wang JC, Livingstone AM (2003). Cutting edge: CD4+ T cell help can be essential for primary CD8+ T cell responses in vivo. *J Immunol.* 171, 6339-6343.
- 35 Wang KS, Liu X, Aragam N, Jian X, Mullersman JE, Liu Y, Pan Y (2011b). Family-based association analysis of alcohol dependence in the COGA sample and replication in the Australian twin-family study. *J Neural Transm.* 118, 1293-1299.
- Wang L, He S, Yuan J, Mao X, Cao Y, Zong J, Tu Y, Zhang Y (2012a). Oncogenic role of SOX9 expression in human malignant glioma. *Med. Oncol* 29, 3484-3490.
- 40 Wang L, Li HG, Xia ZS, Lu J, Peng TS (2010). IMP3 is a novel biomarker to predict metastasis and prognosis of gastric adenocarcinoma: a retrospective study. *Chin Med. J (Engl.)* 123, 3554-3558.
- Wang R, Ferrell LD, Faouzi S, Maher JJ, Bishop JM (2001). Activation of the Met receptor by cell attachment induces and sustains hepatocellular carcinomas in transgenic mice. *J. Cell Biol.* 153, 1023-1034.
- 45 Wang S, Pang T, Gao M, Kang H, Ding W, Sun X, Zhao Y, Zhu W, Tang X, Yao Y, Hu X (2013). HPV E6 induces eIF4E transcription to promote the proliferation and migration of cervical cancer. *FEBS Lett.* 587, 690-697.
- Wang X, Su H, Bradley A (2002). Molecular mechanisms governing Pcdh-gamma gene expression: evidence for a multiple promoter and cis-alternative splicing model. *Genes Dev.* 16, 1890-1905.
- Wang XL, Cai HP, Ge JH, Su XF (2012b). Detection of eukaryotic translation initiation factor 4E and its clinical significance in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 18, 2540-2544.
- 50 Wang XZ, Kuroda M, Sok J, Batchvarova N, Kimmel R, Chung P, Zinszner H, Ron D (1998). Identification of

- novel stress-induced genes downstream of chop. *EMBO J* 17, 3619-3630.
- Wang Y, Cheong D, Chan S, Hooi SC (2000). Ribosomal protein L7a gene is up-regulated but not fused to the tyrosine kinase receptor as chimeric trk oncogene in human colorectal carcinoma. *Int. J Oncol* 16, 757-762.
- 5 Warth A, Mittelbronn M, Wolburg H (2005). Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K⁺ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl)* 109, 418-426.
- Watabe-Uchida M, John KA, Janas JA, Newey SE, Van AL (2006). The Rac activator DOCK7 regulates neuronal polarity through local phosphorylation of stathmin/Op18. *Neuron* 51, 727-739.
- Weake VM, Workman JL (2008). Histone ubiquitination: triggering gene activity. *Mol. Cell* 29, 653-663.
- 10 Wegner AM, Nebhan CA, Hu L, Majumdar D, Meier KM, Weaver AM, Webb DJ (2008). N-wasp and the arp2/3 complex are critical regulators of actin in the development of dendritic spines and synapses. *J Biol. Chem.* 283, 15912-15920.
- Weiskirchen R, Erdel M, Utermann G, Bister K (1997). Cloning, structural analysis, and chromosomal localization of the human CSRP2 gene encoding the LIM domain protein CRP2. *Genomics* 44, 83-93.
- 15 Wellstein A (2012). ALK receptor activation, ligands and therapeutic targeting in glioblastoma and in other cancers. *Front Oncol* 2, 192.
- Werner H, Dimou L, Klugmann M, Pfeiffer S, Nave KA (2001). Multiple splice isoforms of proteolipid M6B in neurons and oligodendrocytes. *Mol. Cell Neurosci.* 18, 593-605.
- Wheater MJ, Johnson PW, Blaydes JP (2010). The role of MNK proteins and eIF4E phosphorylation in breast cancer cell proliferation and survival. *Cancer Biol. Ther.* 10, 728-735.
- 20 White MF (2002). IRS proteins and the common path to diabetes. *Am. J Physiol Endocrinol. Metab* 283, E413-E422.
- Wiame E, Tyteca D, Pierrot N, Collard F, Amyere M, Noel G, Desmedt J, Nassogne MC, Vikkula M, Octave JN, Vincent MF, Courtoy PJ, Boltshauser E, van SE (2010). Molecular identification of aspartate N-acetyltransferase and its mutation in hypocacetylaspartia. *Biochem. J* 425, 127-136.
- 25 Wiemann S, Arlt D, Huber W, Wellenreuther R, Schlegel S, Mehrle A, Bechtel S, Saueremann M, Korf U, Pepperkok R, Sultmann H, Poustka A (2004). From ORFeome to biology: a functional genomics pipeline. *Genome Res.* 14, 2136-2144.
- Wikman H, Kettunen E, Seppanen JK, Karjalainen A, Hollmen J, Anttila S, Knuutila S (2002). Identification of differentially expressed genes in pulmonary adenocarcinoma by using cDNA array. *Oncogene* 21, 5804-5813.
- 30 Williams AA, Higgins JP, Zhao H, Ljunberg B, Brooks JD (2009). CD 9 and vimentin distinguish clear cell from chromophobe renal cell carcinoma. *BMC. Clin Pathol.* 9, 9.
- Williamson SM, Silva DA, Richey E, Qin H (2012). Probing the role of IFT particle complex A and B in flagellar entry and exit of IFT-dynein in *Chlamydomonas*. *Protoplasma* 249, 851-856.
- 35 Willoughby V, Sonawala A, Werlang-Perurena A, Donner LR (2008). A comparative immunohistochemical analysis of small round cell tumors of childhood: utility of peripherin and alpha-internexin as markers for neuroblastomas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 16, 344-348.
- Wiltshire TD, Lovejoy CA, Wang T, Xia F, O'Connor MJ, Cortez D (2010). Sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition identifies ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11) as a regulator of DNA double-strand break repair. *J Biol. Chem.* 285, 14565-14571.
- 40 Winkler GS, Mulder KW, Bardwell VJ, Kalkhoven E, Timmers HT (2006). Human Ccr4-Not complex is a ligand-dependent repressor of nuclear receptor-mediated transcription. *EMBO J* 25, 3089-3099.
- Wolfgang MJ, Kurama T, Dai Y, Suwa A, Asaumi M, Matsumoto S, Cha SH, Shimokawa T, Lane MD (2006). The brain-specific carnitine palmitoyltransferase-1c regulates energy homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 103, 7282-7287.
- 45 Wood JD, Yuan J, Margolis RL, Colomer V, Duan K, Kushi J, Kaminsky Z, Kleiderlein JJ, Sharp AH, Ross CA (1998). Atrophin-1, the DRPLA gene product, interacts with two families of WW domain-containing proteins. *Mol. Cell Neurosci.* 11, 149-160.
- Wool IG (1996). Extraribosomal functions of ribosomal proteins. *Trends Biochem. Sci.* 21, 164-165.

- Wu A, Wu B, Guo J, Luo W, Wu D, Yang H, Zhen Y, Yu X, Wang H, Zhou Y, Liu Z, Fang W, Yang Z (2011). Elevated expression of CDK4 in lung cancer. *J Transl. Med.* 9, 38.
- Wu H, Xu H, Miraglia LJ, Crooke ST (2000). Human RNase III is a 160-kDa protein involved in preribosomal RNA processing. *J Biol. Chem.* 275, 36957-36965.
- 5 Wu M, Liu Y, Di X, Kang H, Zeng H, Zhao Y, Cai K, Pang T, Wang S, Yao Y, Hu X (2013). EIF4E over-expresses and enhances cell proliferation and cell cycle progression in nasopharyngeal carcinoma. *Med. Oncol* 30, 400.
- Xiao L, Rao JN, Zou T, Liu L, Marasa BS, Chen J, Turner DJ, Passaniti A, Wang JY (2007). Induced JunD in intestinal epithelial cells represses CDK4 transcription through its proximal promoter region following polyamine depletion. *Biochem. J* 403, 573-581.
- 10 Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, Guan XY (2006). Expression of cytoplasmic and nuclear Survivin in primary and secondary human glioblastoma. *Br. J Cancer* 94, 108-114.
- Xin WJ, Weng HR, Dougherty PM (2009). Plasticity in expression of the glutamate transporters GLT-1 and GLAST in spinal dorsal horn glial cells following partial sciatic nerve ligation. *Mol. Pain* 5, 15.
- 15 Xu C, Mullersman JE, Wang L, Bin SB, Mao C, Posada Y, Camarillo C, Mao Y, Escamilla MA, Wang KS (2013). Polymorphisms in seizure 6-like gene are associated with bipolar disorder I: evidence of gene x gender interaction. *J Affect. Disord.* 145, 95-99.
- Yamada A, Irie K, Deguchi-Tawarada M, Ohtsuka T, Takai Y (2003). Nectin-dependent localization of synaptic scaffolding molecule (S-SCAM) at the puncta adherentia junctions formed between the mossy fibre terminals and the dendrites of pyramidal cells in the CA3 area of the mouse hippocampus. *Genes Cells* 8, 985-994.
- 20 Yamamoto K, Murata H, Putranto EW, Kataoka K, Motoyama A, Hibino T, Inoue Y, Sakaguchi M, Huh NH (2013). DOCK7 is a critical regulator of the RAGE-Cdc42 signaling axis that induces formation of dendritic pseudopodia in human cancer cells. *Oncol Rep.* 29, 1073-1079.
- Yamamoto Y, Izumi K, Otsuka H (1992). An immunohistochemical study of epithelial membrane antigen, cytokeratin, and vimentin in papillary thyroid carcinoma. Recognition of lethal and favorable prognostic types. *Cancer* 70, 2326-2333.
- 25 Yamashita S, Masuda Y, Kurizaki T, Haga Y, Murayama T, Ikei S, Kamei M, Takeno S, Kawahara K (2007). Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. *Anticancer Res.* 27, 2803-2808.
- Yamauchi J, Miyamoto Y, Chan JR, Tanoue A (2008). ErbB2 directly activates the exchange factor Dock7 to promote Schwann cell migration. *J Cell Biol.* 181, 351-365.
- 30 Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, Cook EH, Jr., Sommer SS (2008). Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr. Genet.* 18, 204-207.
- Yan Y, Lagenaur C, Narayanan V (1993). Molecular cloning of M6: identification of a PLP/DM20 gene family. *Neuron* 11, 423-431.
- 35 Yang GF, Li XM, Xie D (2009). Overexpression of clusterin in ovarian cancer is correlated with impaired survival. *Int. J Gynecol. Cancer* 19, 1342-1346.
- Yang H, Li LW, Shi M, Wang JH, Xiao F, Zhou B, Diao LQ, Long XL, Liu XL, Xu L (2012a). In vivo study of breast carcinoma radiosensitization by targeting eIF4E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 423, 878-883.
- Yang HY, Lieska N, Shao D, Kriho V, Pappas GD (1994). Proteins of the intermediate filament cytoskeleton as markers for astrocytes and human astrocytomas. *Mol. Chem. Neuropathol.* 21, 155-176.
- 40 Yang HY, Xue LY, Xing LX, Wang J, Wang JL, Yan X, Zhang XH (2013). Putative role of the mTOR/4E-BP1 signaling pathway in the carcinogenesis and progression of gastric cardiac adenocarcinoma. *Mol. Med. Rep.* 7, 537-542.
- Yang Y, Wang F, Shi C, Zou Y, Qin H, Ma Y (2012b). Cyclin D1 G870A Polymorphism Contributes to Colorectal Cancer Susceptibility: Evidence from a Systematic Review of 22 Case-Control Studies. *PLoS. ONE.* 7, e36813.
- 45 Yantiss RK, Cosar E, Fischer AH (2008). Use of IMP3 in identification of carcinoma in fine needle aspiration biopsies of pancreas. *Acta Cytol.* 52, 133-138.
- Yasukawa M, Ishida K, Yuge Y, Hanaoka M, Minami Y, Ogawa M, Sasaki T, Saito M, Tsuji T (2013). Dpysl4 is involved in tooth germ morphogenesis through growth regulation, polarization and differentiation of dental epithelial cells. *Int. J Biol. Sci.* 9, 382-390.

- Yau C, Esserman L, Moore DH, Waldman F, Sninsky J, Benz CC (2010). A multigene predictor of metastatic outcome in early stage hormone receptor-negative and triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 12, R85.
- 5 Yeh IT, Lenci RE, Qin Y, Buddavarapu K, Ligon AH, Leteurtre E, Do CC, Cardot-Bauters C, Pigny P, Dahia PL (2008). A germline mutation of the KIF1B beta gene on 1p36 in a family with neural and nonneural tumors. *Hum. Genet.* 124, 279-285.
- Yi HJ, Zhang BQ, Guo W, Zhao LD, Yang SM (2012). The role of molecular margins as prognostic factors in laryngeal carcinoma in Chinese patients. *Acta Otolaryngol.* 132, 874-878.
- 10 Ylisaukko-oja T, Rehnstrom K, Auranen M, Vanhala R, Alen R, Kempas E, Ellonen P, Turunen JA, Makkonen I, Riikonen R, Nieminen-von WT, von WL, Peltonen L, Jarvela I (2005). Analysis of four neuroligin genes as candidates for autism. *Eur. J Hum. Genet.* 13, 1285-1292.
- Yokoi K, Thaker PH, Yazici S, Rebhun RR, Nam DH, He J, Kim SJ, Abbruzzese JL, Hamilton SR, Fidler IJ (2005). Dual inhibition of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation by AEE788 reduces growth and metastasis of human colon carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Cancer Res.* 65, 3716-3725.
- 15 Yokota S, Yanagi H, Yura T, Kubota H (2001). Cytosolic chaperonin-containing t-complex polypeptide 1 changes the content of a particular subunit species concomitant with substrate binding and folding activities during the cell cycle. *Eur. J Biochem.* 268, 4664-4673.
- Yoon H, Liyanarachchi S, Wright FA, Davuluri R, Lockman JC, de la CA, Pellegata NS (2002). Gene expression profiling of isogenic cells with different TP53 gene dosage reveals numerous genes that are affected by TP53 dosage and identifies CSPG2 as a direct target of p53. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A* 99, 15632-15637.
- 20 Yue Y, Stout K, Grossmann B, Zechner U, Brinckmann A, White C, Pilz DT, Haaf T (2006). Disruption of TCBA1 associated with a de novo t(1;6)(q32.2;q22.3) presenting in a child with developmental delay and recurrent infections. *J Med. Genet.* 43, 143-147.
- 25 yuso-Sacido A, Graham C, Greenfield JP, Boockvar JA (2006). The duality of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling and neural stem cell phenotype: cell enhancer or cell transformer? *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 1, 387-394.
- Zacharias U, Norenberg U, Rathjen FG (1999). Functional interactions of the immunoglobulin superfamily member F11 are differentially regulated by the extracellular matrix proteins tenascin-R and tenascin-C. *J Biol. Chem.* 274, 24357-24365.
- 30 Zadavec D, Tvrdik P, Guillou H, Haslam R, Kobayashi T, Napier JA, Capecchi MR, Jacobsson A (2011). ELOVL2 controls the level of n-6 28:5 and 30:5 fatty acids in testis, a prerequisite for male fertility and sperm maturation in mice. *J Lipid Res.* 52, 245-255.
- Zangen I, Kneitz S, Monoranu CM, Rutkowski S, Hinkes B, Vince GH, Huang B, Roggendorf W (2007). Ependymoma gene expression profiles associated with histological subtype, proliferation, and patient survival. *Acta Neuropathol.* 113, 325-337.
- 35 Zaremba S, Barzaga E, Zhu M, Soares N, Tsang KY, Schlom J (1997). Identification of an enhancer agonist cytotoxic T lymphocyte peptide from human carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.* 57, 4570-4577.
- Zekri AR, Hassan ZK, Bahnassy AA, Sherif GM, ELdahshan D, Abouelhoda M, Ali A, Hafez MM (2012). Molecular prognostic profile of Egyptian HCC cases infected with hepatitis C virus. *Asian Pac. J Cancer Prev.* 13, 5433-5438.
- 40 Zelano J, Mikulovic S, Patra K, Kuhnemund M, Larhammar M, Emilsson L, Leao R, Kullander K (2013). The synaptic protein encoded by the gene Slc10A4 suppresses epileptiform activity and regulates sensitivity to cholinergic chemoconvulsants. *Exp. Neurol.* 239, 73-81.
- Zhai L, Mu J, Zong H, DePaoli-Roach AA, Roach PJ (2000). Structure and chromosomal localization of the human glycogenin-2 gene GYG2. *Gene* 242, 229-235.
- 45 Zhang H, Baader SL, Sixt M, Kappler J, Rauch U (2004). Neurocan-GFP fusion protein: a new approach to detect hyaluronan on tissue sections and living cells. *J Histochem. Cytochem.* 52, 915-922.
- Zhang QW, Liu L, Gong CY, Shi HS, Zeng YH, Wang XZ, Zhao YW, Wei YQ (2012). Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS. ONE.* 7, e50946.
- 50 Zhao C, Ma H, Bu X, Wang W, Zhang N (2012a). SFRP5 inhibits gastric epithelial cell migration induced by macrophage-derived Wnt5a. *Carcinogenesis.*

- Zhao J, He H, Zhou K, Ren Y, Shi Z, Wu Z, Wang Y, Lu Y, Jiao J (2012b). Neuronal transcription factors induce conversion of human glioma cells to neurons and inhibit tumorigenesis. *PLoS. ONE.* 7, e41506.
- Zhao M, Kim YT, Yoon BS, Kim SW, Kang MH, Kim SH, Kim JH, Kim JW, Park YW (2006). Expression profiling of cyclin B1 and D1 in cervical carcinoma. *Exp. Oncol* 28, 44-48.
- 5 Zhao W, Yue L, Zhou F, Xu C, Liang W, Sui A, Ding A, Qiu W (2013). Clinical significance of vimentin expression and Her-2 status in patients with gastric carcinoma. *Clin Transl. Sci.* 6, 184-190.
- Zhen HN, Zhang X, Hu PZ, Yang TT, Fei Z, Zhang JN, Fu LA, He XS, Ma FC, Wang XL (2005). Survivin expression and its relation with proliferation, apoptosis, and angiogenesis in brain gliomas. *Cancer* 104, 2775-2783.
- 10 Zheng D, Gu S, Li Y, Ji C, Xie Y, Mao Y (2011). A global genomic view on LNX siRNA-mediated cell cycle arrest. *Mol. Biol. Rep.* 38, 2771-2783.
- Zheng D, Niu S, Yu D, Zhan XH, Zeng X, Cui B, Chen Y, Yoon J, Martin SS, Lu X, Zhan X (2010). Abba promotes PDGF-mediated membrane ruffling through activation of the small GTPase Rac1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 401, 527-532.
- 15 Zheng PS, Wen J, Ang LC, Sheng W, Vilorio-Petit A, Wang Y, Wu Y, Kerbel RS, Yang BB (2004). Versican/PG-M G3 domain promotes tumor growth and angiogenesis. *FASEB J* 18, 754-756.
- Zheng SE, Yao Y, Dong Y, Lin F, Zhao H, Shen Z, Sun YJ, Tang LN (2009). Down-regulation of ribosomal protein L7A in human osteosarcoma. *J Cancer Res. Clin Oncol* 135, 1025-1031.
- 20 Zhou D, Yang L, Zheng L, Ge W, Li D, Zhang Y, Hu X, Gao Z, Xu J, Huang Y, Hu H, Zhang H, Zhang H, Liu M, Yang H, Zheng L, Zheng S (2013). Exome capture sequencing of adenoma reveals genetic alterations in multiple cellular pathways at the early stage of colorectal tumorigenesis. *PLoS. ONE.* 8, e53310.
- Zhou L, Picard D, Ra YS, Li M, Northcott PA, Hu Y, Stearns D, Hawkins C, Taylor MD, Rutka J, Der SD, Huang A (2010). Silencing of thrombospondin-1 is critical for myc-induced metastatic phenotypes in medulloblastoma. *Cancer Res.* 70, 8199-8210.
- 25 Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, Colapietro AM, Sampath J, Morris JJ, Lagutina I, Grosveld GC, Osawa M, Nakauchi H, Sorrentino BP (2001). The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat. Med* 7, 1028-1034.
- Zhu ZH, Yu YP, Shi YK, Nelson JB, Luo JH (2009). CSR1 induces cell death through inactivation of CPSF3. *Oncogene* 28, 41-51.
- 30 Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, Heitz PU (1994). [Expression of the extracellular matrix proteoglycan, versican, in human skin]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 78, 481-484.
- Zimmermann G, Moghaddam A, Wagner C, Vock B, Wentzensen A (2006). [Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones]. *Unfallchirurg* 109, 528-537.
- 35 Zindy P, Berge Y, Allal B, Filleron T, Pierredon S, Cammas A, Beck S, Mhamdi L, Fan L, Favre G, Delord JP, Roche H, Dalenc F, Lacroix-Triki M, Vagner S (2011). Formation of the eIF4F translation-initiation complex determines sensitivity to anticancer drugs targeting the EGFR and HER2 receptors. *Cancer Res.* 71, 4068-4073.
- Zody MC, et al. (2006). DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature* 440, 1045-1049.
- 40 Zou JX, Revenko AS, Li LB, Gemo AT, Chen HW (2007). ANCCA, an estrogen-regulated AAA+ ATPase coactivator for ERalpha, is required for coregulator occupancy and chromatin modification. *Proc Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 18067-18072.
- Zuo L, Wang K, Zhang XY, Krystal JH, Li CS, Zhang F, Zhang H, Luo X (2013). NKAIN1-SERINC2 is a functional, replicable and genome-wide significant risk gene region specific for alcohol dependence in subjects of European descent. *Drug Alcohol Depend.* 129, 254-264.
- 45 Zuo X, Zhang J, Zhang Y, Hsu SC, Zhou D, Guo W (2006). Exo70 interacts with the Arp2/3 complex and regulates cell migration. *Nat Cell Biol.* 8, 1383-1388.
- Seibold P, Hein R, Schmezer P, Hall P, Liu J, Dahmen N, Flesch-Janys D, Popanda O, Chang-Claude J (2011). Polymorphisms in oxidative stress-related genes and postmenopausal breast cancer risk. *Int. J Cancer* 129, 1467-1476.
- 50 Song JS, Cho HH, Lee BJ, Bae YC, Jung JS (2011). Role of thioredoxin 1 and thioredoxin 2 on proliferation of

human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 20, 1529-1537.

Tanaka T, Hosoi F, Yamaguchi-Iwai Y, Nakamura H, Masutani H, Ueda S, Nishiyama A, Takeda S, Wada H, Spyrou G, Yodoi J (2002). Thioredoxin-2 (TRX-2) is an essential gene regulating mitochondria-dependent apoptosis. *EMBO J* 21, 1695-1703.

5 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Immatix biotechnologies GmbH

<120> Inmunoterapia personalizada contra diversos tumores cerebrales y neuronales

<130> I32419WO

10 <150> US 61/899,680

<151> 04-11-2013

<150> GB 1319446.9

<151> 04-11-2013

<160> 131

<170> PatentIn versión 3.5

15 <210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 1

Arg Leu Gly Ile Lys Pro Glu Ser Val
1 5

20

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

25 <400> 2

Ala Leu Ala Phe Lys Leu Asp Glu Val
1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

30 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

Tyr Leu Pro Thr Phe Phe Leu Thr Val
1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

35 <213> *Homo sapiens*

<400> 4

Gly Leu Pro Ser Gly Ala Pro Pro Gly Val
1 5 10

40 <210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

ES 2 733 517 T3

Met Ile Trp Glu His Asn Val Glu Val
 1 5

5 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 6

Leu Leu Trp Gly Asn Ala Ile Phe Leu
 1 5

10 <210> 7
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 7

Gly Leu Asp Pro Ser Ser Gly Ala Ile His Val
 1 5 10

15 <210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 8

Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val
 1 5

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

Leu Leu Leu Gly Ser Pro Ala Ala Ala
 1 5

25 <210> 10
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 10

Ala Leu Gly Asp Ile Arg Glu Val
 1 5

35 <210> 11
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 11

Ser Leu Asp Thr Leu Met Thr Tyr Val
 1 5

40 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 12

ES 2 733 517 T3

Ala Leu Ser Val Arg Ile Ser Asn Val
1 5

5 <210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 13

Phe Leu Trp Ser Asp Gly Val Pro Leu
1 5

10 <210> 14
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 14

Ala Val Ala Pro Gly Pro Trp Lys Val
1 5

15 <210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 15

Phe Leu Leu Pro Asp Thr Asp Gly Leu Thr Ala Leu
1 5 10

20 <210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 16

Ser Leu Gly Leu Phe Leu Ala Gln Val
1 5

25 <210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 17

Val Leu Ile Gln Asp Val Pro Thr Leu
1 5

30 <210> 18
<211> 12
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 18

Lys Leu Phe Asp Ser Asp Pro Ile Thr Val Thr Val
1 5 10

35 <210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 19

40 <210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 19

ES 2 733 517 T3

		Phe	Leu	His	Asp	Ile	Ser	Asp	Val	Gln	Leu	
		1				5					10	
	<210>	20										
	<211>	9										
5	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
	<400>	20										
		Arg	Val	Ala	Asp	Tyr	Ile	Val	Lys	Val		
		1				5						
	<210>	21										
	<211>	11										
10	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
	<400>	21										
		Ala	Leu	Phe	Asn	Lys	Gly	Gly	Ser	Val	Phe	Leu
		1				5						10
	<210>	22										
	<211>	9										
15	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
	<400>	22										
		Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Val	Ile	Glu	Val		
		1				5						
	<210>	23										
	<211>	9										
20	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
	<400>	23										
		Gly	Leu	Met	Glu	Lys	Ile	Lys	Glu	Leu		
		1				5						
	<210>	24										
	<211>	9										
	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
30	<400>	24										
		Gly	Met	Met	Thr	Ala	Ile	Leu	Gly	Val		
		1				5						
	<210>	25										
	<211>	9										
	<212>	PRT										
35	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
	<400>	25										
		Phe	Leu	Tyr	Lys	Val	Ile	Leu	Ser	Leu		
		1				5						
	<210>	26										
	<211>	9										
	<212>	PRT										
	<213>	<i>Homo sapiens</i>										
40	<400>	26										

ES 2 733 517 T3

Ala Leu Thr Thr Leu Met His Gln Leu
 1 5

5 <210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 27

Glu Ile Leu Asp Tyr Ile Tyr Glu Val
 1 5

10 <210> 28
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 28

Phe Leu Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile
 1 5

15 <210> 29
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 29

Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val
 1 5

20 <210> 30
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 30

Lys Leu Thr Asp Ile Gln Ile Glu Leu
 1 5

25 <210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 30 <400> 31

Thr Met Met Ser Arg Pro Pro Val Leu
 1 5

35 <210> 32
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 32

Arg Val Ala Ser Pro Thr Ser Gly Val
 1 5

40 <210> 33
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 33

ES 2 733 517 T3

Ser Leu Ala Glu Arg Leu Phe Phe Gln Val
1 5 10

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
5 <213> *Homo sapiens*
<400> 34

Ala Met Thr Gln Leu Leu Ala Gly Val
1 5

<210> 35
<211> 9
10 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 35

Gly Leu Ser Glu Phe Thr Glu Tyr Leu
1 5

<210> 36
<211> 9
15 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 36

Val Leu Cys Gly Pro Pro Pro Ala Val
1 5

<210> 37
<211> 9
20 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 37

Ala Leu Ala Asp Ile Ala Val Gly Val
1 5

<210> 38
<211> 10
25 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
30 <400> 38

Leu Leu Tyr Thr Gly Asp Leu Glu Ala Leu
1 5 10

<210> 39
<211> 9
35 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 39

Gly Leu Leu Asp Gln Ile Gln Ala Leu
1 5

<210> 40
<211> 9
40 <212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 40

ES 2 733 517 T3

		Asn Ile Leu Glu Gln Ile Val Ser Val
		1 5
	<210> 41	
	<211> 10	
	<212> PRT	
5	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 41	
		Phe Leu Tyr Asn Glu Ala Leu Tyr Ser Leu
		1 5 10
	<210> 42	
	<211> 11	
10	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 42	
		Met Leu Phe Gly His Pro Leu Leu Val Ser Val
		1 5 10
	<210> 43	
	<211> 9	
15	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 43	
		Arg Leu Ile Ser Lys Phe Asp Thr Val
		1 5
20	<210> 44	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 44	
		Leu Leu Gln Asp Arg Leu Val Ser Val
25		1 5
	<210> 45	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
30	<400> 45	
		Thr Leu Leu Ala Ala Glu Phe Leu Lys Gln Val
		1 5 10
	<210> 46	
	<211> 11	
	<212> PRT	
35	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 46	
		Leu Thr Ala Pro Pro Glu Ala Leu Leu Met Val
		1 5 10
	<210> 47	
	<211> 9	
40	<212> PRT	
	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 47	

ES 2 733 517 T3

		Phe Leu Asp Ser Lys Phe Tyr Leu Leu
		1 5
5	<210> 48 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 48	
		Lys Leu Cys Glu Gly Phe Asn Glu Val
		1 5
10	<210> 49 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 49	
		Lys Leu Ala Asp Gln Tyr Pro His Leu
		1 5
15	<210> 50 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 50	
		Lys Val Phe Ala Gly Ile Pro Thr Val
		1 5
20	<210> 51 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 51	
		Ala Leu Trp Ala Trp Pro Ser Glu Leu
		1 5
30	<210> 52 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 52	
		Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Val
		1 5
35	<210> 53 <211> 10 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i> <400> 53	
		Ile Leu Phe Pro Asp Ile Ile Ala Arg Ala
		1 5 10
40	<210> 54 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 733 517 T3

	<400> 54		Ala Ile Ile Asp Gly Val Glu Ser Val
			1 5
	<210> 55		
	<211> 9		
5	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 55		Asn Leu Asp Thr Leu Met Thr Tyr Val
			1 5
	<210> 56		
	<211> 9		
10	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 56		Ser Leu Trp Gly Gly Asp Val Val Leu
			1 5
	<210> 57		
	<211> 9		
15	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 57		Gly Leu Trp His His Gln Thr Glu Val
			1 5
	<210> 58		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
25	<400> 58		Ser Leu Tyr Lys Gly Leu Leu Ser Val
			1 5
	<210> 59		
	<211> 9		
	<212> PRT		
30	<213> <i>Homo sapiens</i>		
	<400> 59		Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val
			1 5
	<210> 60		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
35	<400> 60		Thr Met Leu Ala Arg Leu Ala Ser Ala
			1 5
	<210> 61		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> <i>Homo sapiens</i>		
40	<400> 61		

ES 2 733 517 T3

Thr Leu Thr Asn Ile Ile His Asn Leu
1 5

5
<210> 62
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 62

Lys Leu Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Ala
1 5 10

10
<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 63

Lys Leu Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Val Val
1 5 10

15
<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 64

Gly Val Leu Glu Asn Ile Phe Gly Val
1 5

20
<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 65

Asn Leu Leu Ala Glu Ile His Gly Val
1 5

30
<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 66

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1 5

35
<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 67

Ala Val Val Glu Phe Leu Thr Ser Val
1 5

40
<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 68

ES 2 733 517 T3

Ile Leu Phe Glu Ile Asn Pro Lys Leu
1 5

5 <210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 69

Ile Leu Ile Asp Trp Leu Val Gln Val
1 5

10 <210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 70

Ser Leu Ala Asp Phe Met Gln Glu Val
1 5

15 <210> 71
<211> 18
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 71

Val Lys Val Asn Glu Ala Tyr Arg Phe Arg Val Ala Leu Pro Ala Tyr
1 5 10 15

Pro Ala

20 <210> 72
<211> 15
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 72

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn
1 5 10 15

30 <210> 73
<211> 14
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 73

Glu Ile Gly Trp Ser Tyr Thr Gly Ala Leu Asn Gln Lys Asn
1 5 10

35 <210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*
<400> 74

Tyr Tyr Pro Gly Val Ile Leu Gly Phe
1 5

40 <210> 75
<211> 9
<212> PRT

ES 2 733 517 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 75								
		Val Tyr Tyr Phe His Pro Gln Tyr Leu							
		1		5					
5	<210> 76								
	<211> 9								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 76								
		Met Tyr Pro Tyr Ile Tyr His Val Leu							
		1		5					
10	<210> 77								
	<211> 9								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 77								
		Tyr Tyr His Phe Ile Phe Thr Thr Leu							
15		1		5					
	<210> 78								
	<211> 9								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								
20	<400> 78								
		Tyr Tyr Thr Val Arg Asn Phe Thr Leu							
		1		5					
	<210> 79								
	<211> 9								
	<212> PRT								
25	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 79								
		Asn Tyr Thr Ser Leu Leu Val Thr Trp							
		1		5					
	<210> 80								
	<211> 10								
	<212> PRT								
30	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 80								
		Glu Tyr Met Lys Ala Leu Gly Val Gly Phe							
		1		5					10
	<210> 81								
	<211> 9								
	<212> PRT								
35	<213> <i>Homo sapiens</i>								
	<400> 81								
		Lys Tyr Asn Asp Phe Gly Asn Ser Phe							
		1		5					
40	<210> 82								
	<211> 10								
	<212> PRT								
	<213> <i>Homo sapiens</i>								

ES 2 733 517 T3

<400> 82
 Leu Tyr Ile Tyr Pro Gln Ser Leu Asn Phe
 1 5 10

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

5 <400> 83
 Ile Phe Thr Tyr Ile His Leu Gln Leu
 1 5

<210> 84
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10 <400> 84
 Arg Tyr Gln Glu Ser Leu Gly Asn Thr Val Phe
 1 5 10

15 <210> 85
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

<400> 85
 Lys Tyr Asn Glu Phe Ser Val Ser Leu
 1 5

20 <210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25 <400> 86
 Thr Tyr Asn Tyr Ala Val Leu Lys Phe
 1 5

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30 <400> 87
 Ser Tyr Phe Glu Asn Val His Gly Phe
 1 5

<210> 88
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35 <400> 88
 Val Tyr Asp Thr Met Ile Glu Lys Phe
 1 5

<210> 89
 <211> 9
 <212> PRT

40

ES 2 733 517 T3

	<213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 89	Gln Tyr Val Phe Ile His Asp Thr Leu 1 5
5	<210> 90 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 90	Asn Tyr Thr Ser Leu Leu Val Thr Trp 1 5
10	<210> 91 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 91	Ile Tyr Gly Gly His His Ala Gly Phe 1 5
15	<210> 92 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 92	Thr Tyr Val Asp Ser Ser His Thr Ile 1 5
20	<210> 93 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 93	Val Tyr Asn Leu Thr Gln Glu Phe Phe 1 5
25	<210> 94 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 94	Tyr Tyr Gln Ile Arg Ser Ser Gln Leu 1 5
30	<210> 95 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 95	Arg Tyr Ser Asp Gly Leu Leu Arg Phe 1 5
35	<210> 96 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	
	<400> 96	
40	<210> 96 <211> 9 <212> PRT <213> <i>Homo sapiens</i>	

ES 2 733 517 T3

<400> 96
 Gln Tyr Gln Ile Ile Met Thr Met Ile
 1 5

<210> 97
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

5
 <400> 97
 Thr Tyr Ile Pro Pro Leu Leu Val Ala Phe
 1 5 10

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

10
 <400> 98
 Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln Gln Leu
 1 5

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

15
 <400> 99
 Thr Tyr Ile Ile Lys Ser Val Gly Phe
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

20
 <400> 100
 Gln Trp Ala Pro Ile Leu Ala Asn Phe
 1 5

<210> 101
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

25
 <400> 101
 Arg Tyr Gly Pro Gln Phe Thr Leu
 1 5

<210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

30
 <400> 102
 Arg Tyr Ile Pro Leu Ile Val Asp Ile
 1 5

<210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

35
 <400> 103

40

ES 2 733 517 T3

Ala Tyr Val Leu Arg Leu Glu Thr Leu
 1 5

<210> 104
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> *Homo sapiens*
 <400> 104

Pro Tyr Asn His Gln His Glu Tyr Phe
 1 5

<210> 105
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 105

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

<210> 106
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 106

Phe Tyr Gly Pro Gln Val Asn Asn Ile
 1 5

<210> 107
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 107

Lys Tyr Phe Ser Phe Pro Gly Glu Leu
 1 5

<210> 108
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 108

Ala Tyr Ser Asp Gly His Phe Leu Phe
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 109

Arg Tyr Leu Pro Ser Ser Val Phe Leu
 1 5

<210> 110
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 110

<210> 110
 <211> 10
 40 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 110

ES 2 733 517 T3

Ala Tyr Leu Ile Asp Ile Lys Thr Ile
1 5

5 <210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 118

Ala Tyr Pro Arg Leu Ser Leu Ser Phe
1 5

10 <210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 119

Lys Phe Ala Glu Glu Phe Tyr Ser Phe
1 5

15 <210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 120

Tyr Tyr Leu Asp Lys Ser Val Ser Ile
1 5

20 <210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 121

Asn Tyr Lys Asp Leu Asn Gly Asn Val Phe
1 5 10

25 <210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

30 <400> 122

Ala Tyr Leu Lys Gly Thr Val Leu Phe
1 5

35 <210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 123

Asn Tyr Ile Asp Asn Val Gly Asn Leu His Phe
1 5 10

40 <210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 124

ES 2 733 517 T3

Pro Phe Ala Lys Pro Leu Pro Thr Phe
 1 5

<210> 125
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 125

Val Tyr Leu Lys Glu Ala Asn Ala Ile
 1 5

<210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 126

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

<210> 127
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 127

Lys Tyr Phe Asp Lys Val Val Thr Leu
 1 5

<210> 128
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 128

Val Tyr Asn Asp Ile Gly Lys Glu Met Leu Leu
 1 5 10

<210> 129
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 129

Thr Tyr Thr Ser Tyr Leu Asp Lys Phe
 1 5

<210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 130

Ser Tyr Asn Pro Leu Trp Leu Arg Ile
 1 5

<210> 131
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 131

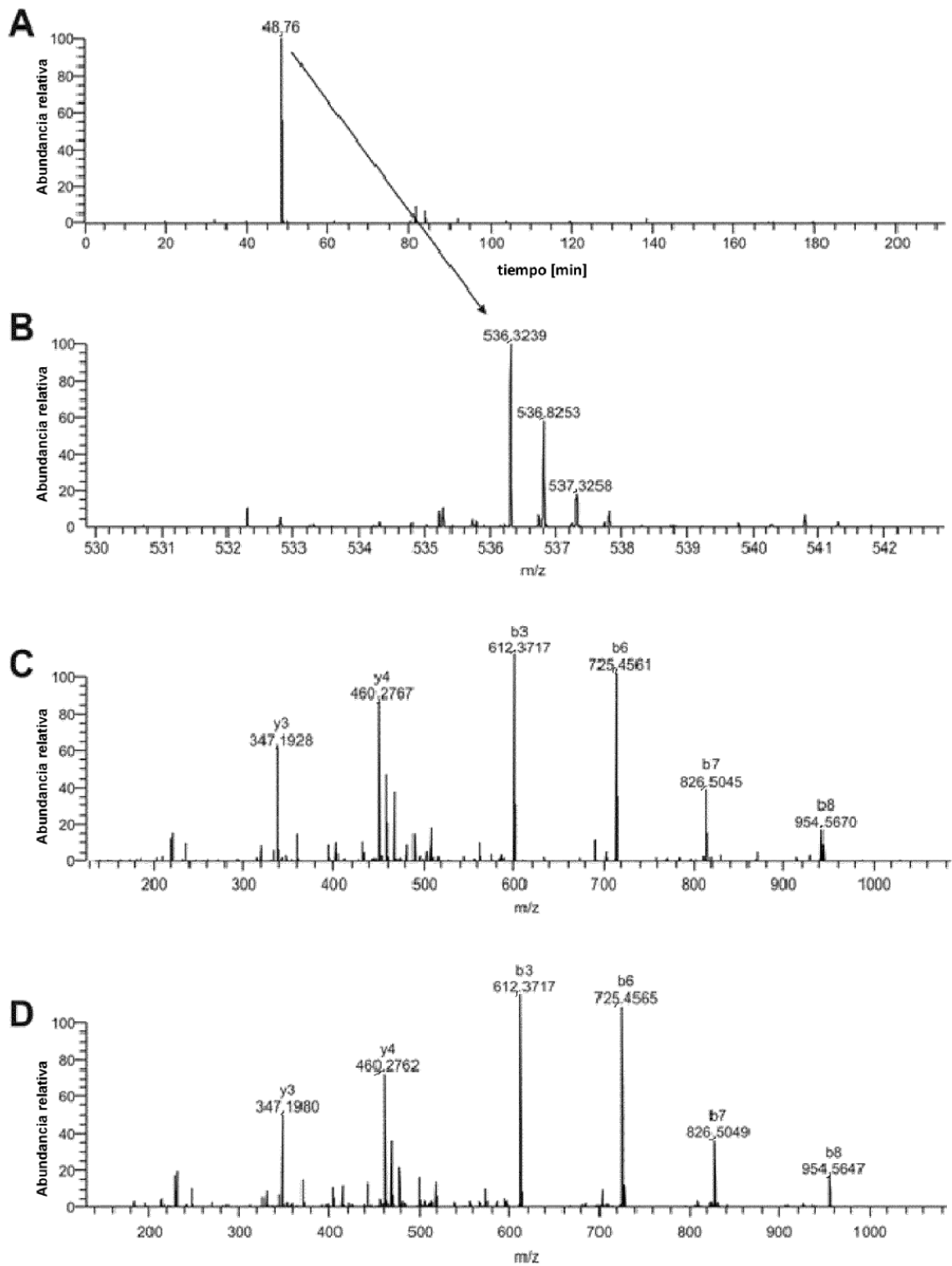
ES 2 733 517 T3

His Tyr Lys Pro Thr Pro Leu Tyr Phe
1 5

REIVINDICACIONES

1. Péptido consistente en la SEQ ID N.º 28, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El péptido conforme a la reivindicación 1, en la que dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
- 5 3. Método *in vitro* para producir linfocitos T citotóxicos (CTL) activados, el cual comprende la puesta en contacto en condiciones *in vitro* de CTL con moléculas MHC de clase I humanas cargadas con antígeno expresadas en la superficie de una célula presentadora de antígeno o un constructo artificial que imite a una célula presentadora de antígeno durante un periodo de tiempo suficiente para activar dichos CTL de una manera específica de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido conforme a la reivindicación 1.
- 10 4. Linfocito T citotóxico (CTL) activado, producido con el método acorde con la reivindicación 3, que reconoce selectivamente una célula que expresa de forma aberrante un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos dada en la reivindicación 1.
- 5 5. Anticuerpo que reconoce específicamente el péptido acorde con las reivindicaciones 1 o 2, o dicho péptido cuando permanece unido a una molécula MHC.
- 15 6. Receptor de linfocito T que es capaz de reaccionar con un ligando de HLA que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID N.º 28.
7. Ácido nucleico, que codifica un péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, un linfocito T citotóxico activado acorde con la reivindicación 4, un anticuerpo acorde con la reivindicación 5, o un receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 6, opcionalmente enlazado a una secuencia promotora heteróloga, o un vector de expresión que exprese dicho ácido nucleico.
- 20 8. Célula hospedadora que comprende el ácido nucleico o el vector de expresión acordes con la reivindicación 7.
9. La célula hospedadora acorde con la reivindicación 8, en que dicha célula hospedadora es una célula presentadora de antígeno o una célula dendrítica.
- 25 10. Péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, un linfocito T citotóxico activado acorde con la reivindicación 4, un anticuerpo acorde con la reivindicación 5, un receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 6, el ácido nucleico o el vector de expresión acordes con la reivindicación 7, o la célula acorde con la reivindicación 8 o 9, para el uso en el tratamiento de una enfermedad.
- 30 11. El péptido, el linfocito T citotóxico activado, el anticuerpo, el receptor de linfocito T, el ácido nucleico o el vector de expresión, o la célula para el uso acorde con la reivindicación 10, en que dicha enfermedad es un cáncer, preferentemente en forma de una composición farmacéutica, por ejemplo, una vacuna.
- 35 12. La composición farmacéutica para el uso acorde con la reivindicación 11, en que dicho cáncer es seleccionado del grupo consistente en astrocitoma, astrocitoma pilocítico, tumor neuroepitelial disembrionárico, oligodendrogliomas, ependimoma, glioblastoma multiforme, gliomas mixtos, oligoastrocitomas, meduloblastoma, retinoblastoma, neuroblastoma, germinoma, teratoma, gangliogliomas, gangliocitoma, gangliocitoma central, tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET, p. ej. meduloblastoma, meduloepitelioma, neuroblastoma, retinoblastoma, ependimoblastoma), tumores del parénquima pineal (p. ej. pineocitoma, pineoblastoma), tumores de células ependimarias, tumores del plexo coroideo, tumores neuroepiteliales de origen incierto (p. ej. gliomatosis cerebral, astroblastoma), glioblastoma, tumor de próstata, cáncer de mama, cáncer de esófago, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales claras, cáncer de pulmón, del SNC, de ovario, melanoma, cáncer de páncreas, carcinoma escamocelular, leucemia y meduloblastoma, colon, recto, estómago, riñón, pulmón, páncreas y piel.
- 40 13. Un equipo que comprende:
 - (a) un envase que comprende una composición farmacéutica que contiene un péptido acorde con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, un linfocito T citotóxico activado acorde con la reivindicación 4, un anticuerpo acorde con la reivindicación 5, un receptor de linfocito T acorde con la reivindicación 6, el ácido nucleico o el vector de expresión acordes con la reivindicación 7, o la célula acorde con la reivindicación 8 o 9, en solución o en forma liofilizada;
 - 45 (b) un segundo envase que contiene un diluyente o solución de reconstitución para la formulación liofilizada; y
 - (c) opcionalmente, instrucciones de (I) uso de la solución o (II) de la reconstitución y/o uso de la formulación liofilizada.
- 50 14. El equipo acorde con la reivindicación 13, que además comprende:
 - (d) al menos uno o más péptidos seleccionados del grupo consistente en las SEQ ID N.º 1 a la SEQ ID N.º 27, y de la SEQ ID N.º 29 a la SEQ ID N.º 131.

Figura 1:



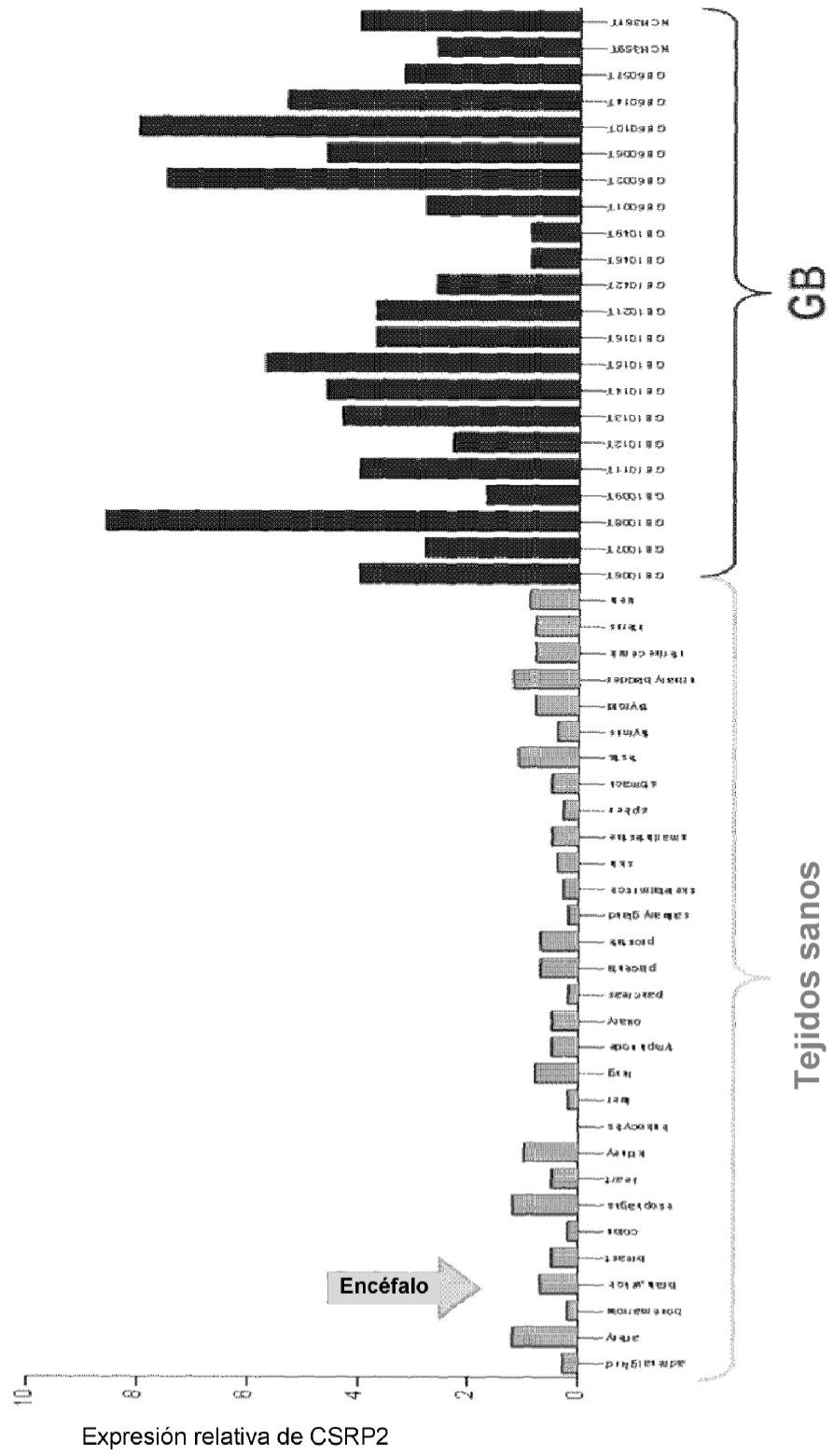


Figura 2a)

Figura 3a)

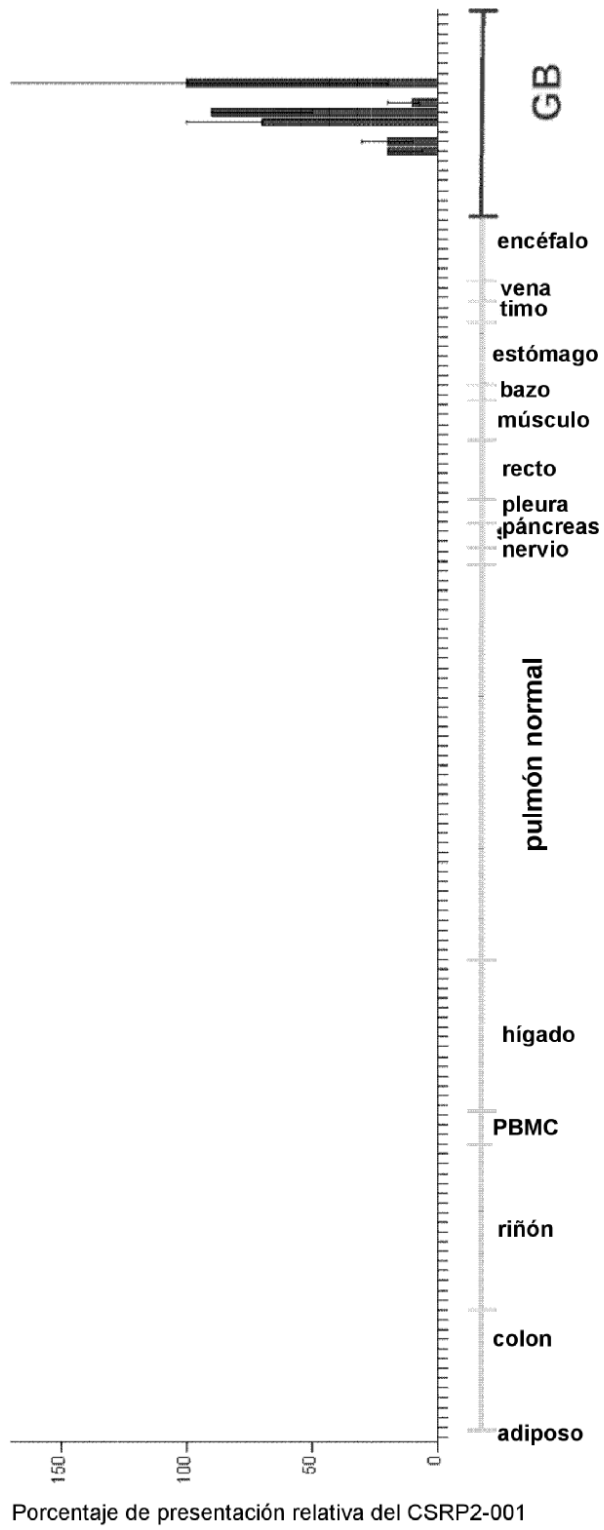
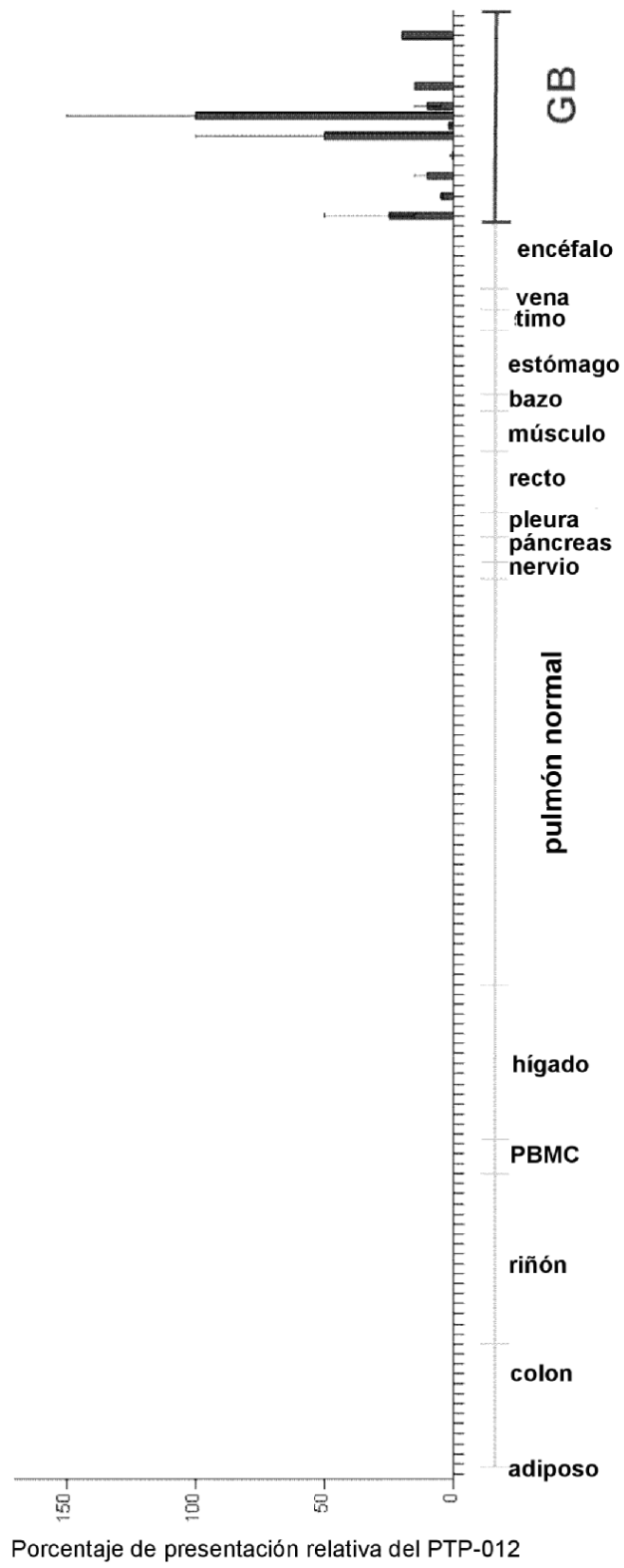
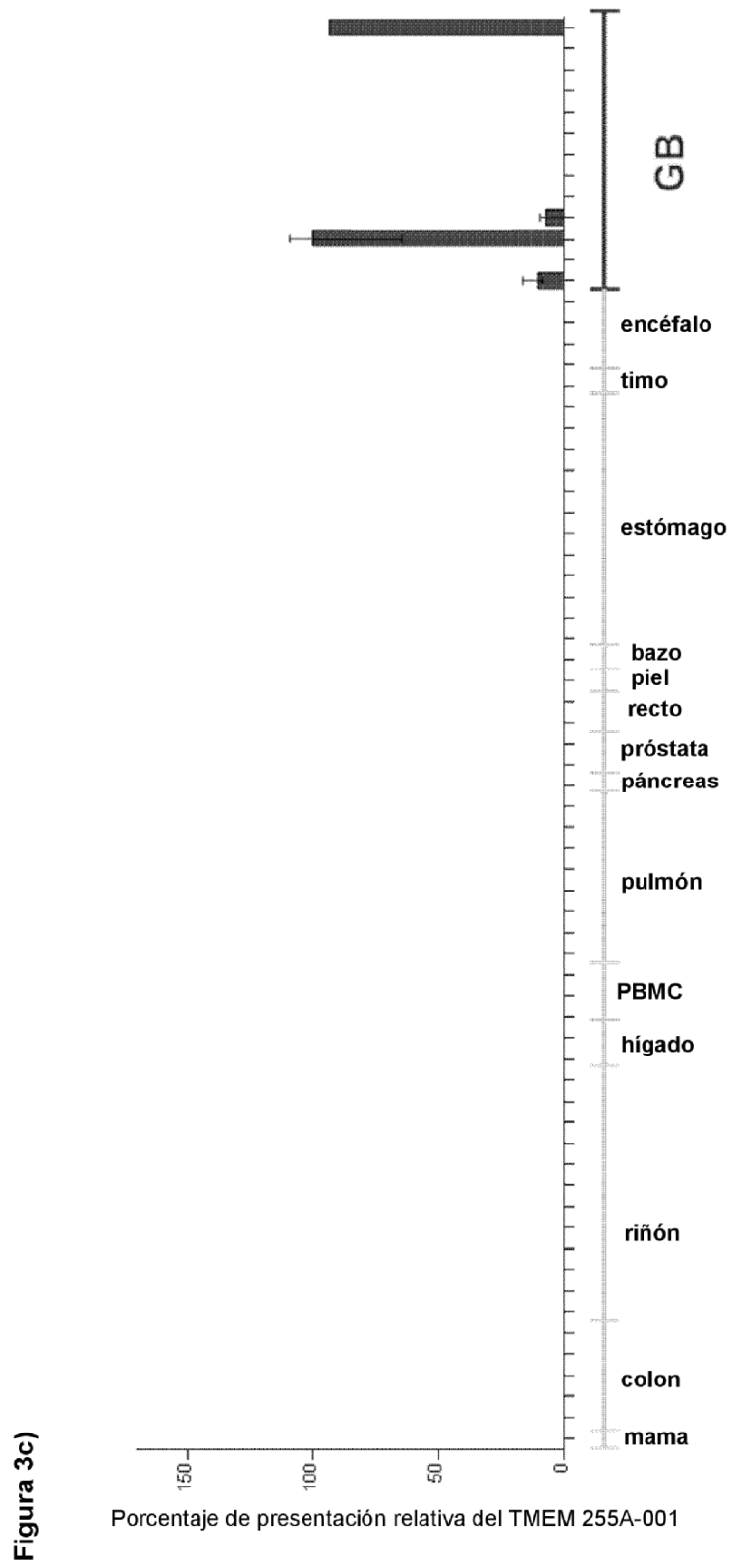


Figura 3b)





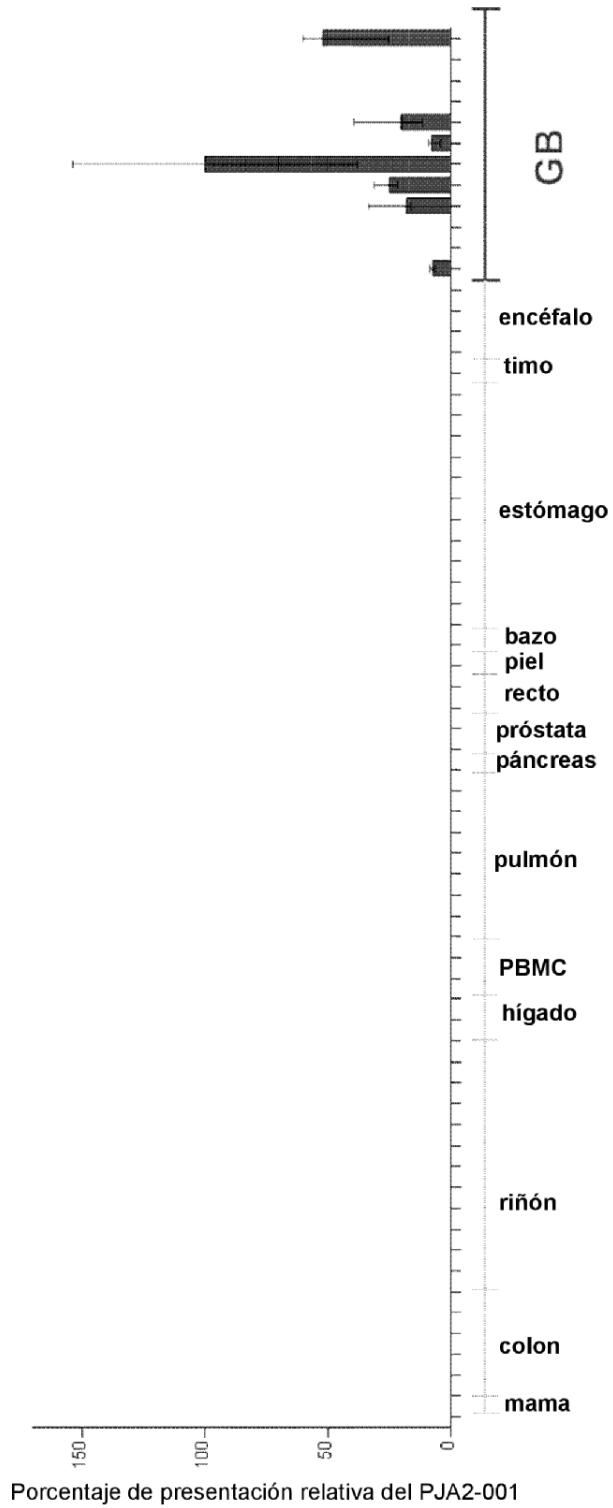


Figura 3d)

Figura 4

