



# Имуногенни протеини с туморен произход - потенциални противоракови кандидат- ваксини

**Станислав Сотиров**, докторант в Лаборатория по  
лекарствен дизайн и биоинформатика, Фармацевтичен  
факултет, Медицински университет - София



113660@students.mu-sofia.bg



<http://www.ddg-pharmfac.net>





# Противоракови ваксини



Форма на имунотерапия, целяща да предотврати появата или да елиминира вече развил се рак

- Превантивни ваксини
- Терапевтични ваксини

Антиген – основен компонент на ваксината, индуциращ имунен отговор

- Тумор-асоциирани антигени
- Тумор-специфични антигени (неоантигени)





# Тумор-асоциирани антигени

1. Антигени, свръхекспресирани в туморни клетки, но откриващи се в по-ниски нива и в здравите клетки на организма

- Нормални повърхностно клетъчни антигени с променена експресия (MUC1, HER2/neu, p53)
- Онкофетални антигени (PAP, CEA)
- CT (cancer/testis) антигени (MAGE-A3, NY-ESO-1)

2. Проблеми

- Висок имунологичен толеранс
- Усилване на имунния отговор може да доведе до автоимунна реакция





# Тумор-специфични антигени (неоантигени)

1. Мутиралаи форми на нормални клетъчни гени, специфични само за туморните клетки

2. Предимства

- Отпадат проблемите по отношение на централния имуен толеранс и аутоимунитет
- Притежават по-висок свързващ афинитет към HLA и T-клетъчните рецептори

3. Недостатъци

- Само около **1.2%** от неоантигените биват спонтанно разпознати от T-лимфоцитите







# Противоракови ваксини, получили разрешение за употреба

## BCG

1981

- Терапевтична
- Живи атенюирани *M. bovis*
- Рак на пикочен мехур

2006

- ## Cervivax™
- Превантивна
  - Съдържа пречистени протеини от 4 щама HPV
  - Рак на маточната шийка

2010

## Heptavax-B™

- Превантивна
- Пречистен HBsAg
- Предотвратява хроничен хепатит-Б, следователно и чернодробен рак, причинен от този вирус

1990

## Gardasil™

- Превантивна
- Съдържа пречистени протеини от 4 щама HPV
- Рак на маточната шийка

2009

## Sipuleucel-T

- Терапевтична
- Клетъчно-базирана имунотерапия
- Рак на простата





## Цели и задачи

- ✓ Компилиране на бази данни на имуногенни и неимуногенни протеини с туморен произход
- ✓ Трансформиране на протеиновите секвенции с различна дължина в числови вектори с еднаква дължина
- ✓ Извеждане на модели за разпознаване на имуногенни протеини с туморен произход с помощта на методи за контролирано машинно обучение
- ✓ Включване на модела/ите с най-добра предсказваща способност в сървъра VaxiJen 3.0





# Сегашно състояние – VaxiJen 2.0

01

Сървър за предсказване на имуногенни протеини

02

Настояща версия за предсказване на туморни имуногени – 2.0 (3.0 съществува само за бактериални)

03

През последните 15 години, откакто е създаден VaxiJen, в литературата са се натрупали много нови данни за имуногенни протеини с различен произход.

04

Тези нови данни биха увеличили базата данни от имуногенни протеини, въз основа на която могат да бъдат изведени нови модели с висока предсказваща способност

*VaxiJen v2.0*



*VaxiJen v3.0*





# Сравнителен анализ на VaxiJen v2.0 и VaxiJen v3.0\*\*

	VaxiJen v2.0	VaxiJen v 3.0**
Изходни туморни протеини	100 имуногена + 100 неимуногена	944 имуногена + 52 неимуногена към 20.11.2022
Дескриптори за описване на хим. структура	Z-дескриптори	E-дескриптори
Методи	PLS-DA	Машинно обучение
Класификация	Предварително дефиниран праг	Мажоритарно гласуване

\*\* в процес на разработка







## Използвани ресурси

01

<https://www.cancerresearch.org>

02

<https://www.cancer.gov>

03

<https://nature.com>

04

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>



National  
Center for  
Biotechnology  
Information





15	VLHHNVITL	A wild-type peptide. Negative ELISpot IFNg release.	22267603
16	WSIGVITYI	A wild-type peptide. Negative ELISpot IFNg release.	22267603
17	FLSEHPNVTL	Negative MHC tetramer assay.	23475216
18	AMYVAIQAV	A wild-type peptide. Negative ELISpot IFNg release.	26061065
19	FLEQQNKILL	A wild-type peptide. Negative ELISpot IFNg release.	26061065
20	FLSNGHVTI	Negative ELISpot IFNg release.	26061065

## Резултати\*

6829 литературни източници

Accession	Gene	Protein	Accession	Gene	Protein
P24385	CCND1	MEHQLLCCEVETIRRAYPDANLLNDRVLRAMLKAEETCAPSVSYFKCVQKEVLPMSRKIV ATWMLVECEEQKCEEEVPLAMNLYDRFLSEPVKKSRLQLLGATCMFVASKMKETIPLT AEKLCIYTDNSIRPEELLQMELELLVNLKWNLAAMTPHDFIEHFLSKMPEAEENKQIRK HAQTFVLCATDVKFSINPPSMVAAGSVVAAVQGLNLRSPNFLSYRRLRFLSRVIKCD PDCLRACQEQIEALLLESSLRQAQQNMDPKAAEEEEEEEEVDLACTPTDVRDVIDI	NPPSMVAAGSVAAV	27397612	wild
P06881	CALCA	MGFQKFSPLALSILVLLQAGSLHAAPFRSALESSPADPTLSEARLLLAALVQDYVQ MKASELEQEQEREGSRIIAQKACDTCVTHRLAGLLSRSGGVKNNFVPTNVGSKAFG RRRRDLQA	FLALSILVL	30504837	wild
			VLLQAGSLHA	30504837	wild

5199 човешки туморни антигени

944 доказано имуногенни при  
хора туморни пептиди (T-cell  
assay/immunization  
experiment)

52 пептида, непредизвикващи  
имуноен отговор при хора  
(валидиран  
pMHC комплекс, но негативен  
резултат от T-cell  
assay/immunization experiment)

4188	4187	RNF40	Ring finger protein 40	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4189	4188	RPL18	Ribosomal protein L18	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4190	4189	RPL27A	Ribosomal protein L27A	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4191	4190	RPL37A	Ribosomal protein L37A	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4192	4191	RPS27	Ribosomal protein 27	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4193	4192	SCARF2	Scavenger receptor class F member 2	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4194	4193	SIN3A	Paired amphipathic helix protein Sin3a	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>
4195	4194	SNX6	Sorting Nexin 6	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000238/</a>

\* към 20.11.2022

