202227126

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202227126 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：110134259 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 09 月 14 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/00 (2006.01)* *A61K39/385 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/09/14 歐洲專利局 20195872.5

2020/11/30 歐洲專利局 20210671.2

2021/02/08 歐洲專利局 21155814.3

2021/05/27 歐洲專利局 21176373.5

(71)申請人：德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
德國

(72)發明人：沃爾曼 圭多 WOLLMANN, GUIDO (DE)；達斯 克里希納 DAS, KRISHNA (IN)；德魯亞齊 馬迪哈 DEROUAZI, MADIHA (CH)；貝爾諾 艾洛迪 BELNOUE, ELODIE (FR)；埃爾伯斯 克努特 ELBERS, KNUT (DE)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：127 項 圖式數：21 共 372 頁

(54)名稱

異源初免加強疫苗

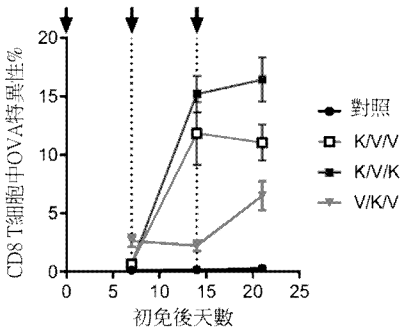
(57)摘要

本發明涉及提供一種包含第一組分（K）和第二組分（V）的疫苗，其中所述第一組分（K）包含複合物，在所述複合物中細胞穿透性肽、抗原域和 TLR 促效劑功能性連接，並且所述第二組分（V）包含表現抗原域的溶瘤性重組水泡性口炎病毒。本發明進一步涉及本發明之疫苗在治療癌症中的用途。本發明還提供表現抗原域的重組水泡性口炎病毒和其在癌症疫苗中的用途。

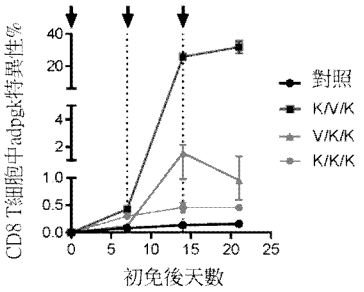
The present invention pertains to the provision of a vaccine comprising a first component (K) and a second component (V), wherein the first component (K) comprises a complex in which a cell penetrating peptide, an antigenic domain and a TLR agonist are functionally linked and the second component (V) comprises an oncolytic recombinant vesicular stomatitis virus expressing an antigenic domain. The invention further pertains to the use of the inventive vaccine in the treatment of cancer. The invention also provides a recombinant vesicular stomatitis virus expressing an antigenic domain and its use in cancer vaccines.

指定代表圖：

A


CD8 T細胞中OVA特異性%
初免後天數
對照
K/V/V
K/V/K
V/K/V

B


CD8 T細胞中adpgk特異性%
初免後天數
對照
K/V/K
V/K/K
K/K/K

C

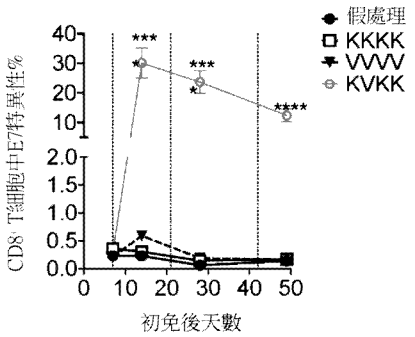

CD8 T細胞中E7特異性%
初免後天數
假處理
KKKK
VVVV
KVKK

圖2

20222712
專利案號：110134259

【發明摘要】

【中文發明名稱】　異源初免加強疫苗

【英文發明名稱】　Heterologous Prime Boost Vaccine

【中文】

本發明涉及提供一種包含第一組分（K）和第二組分（V）的疫苗，其中所述第一組分（K）包含複合物，在所述複合物中細胞穿透性肽、抗原域和TLR促效劑功能性連接，並且所述第二組分（V）包含表現抗原域的溶瘤性重組水泡性口炎病毒。本發明進一步涉及本發明之疫苗在治療癌症中的用途。本發明還提供表現抗原域的重組水泡性口炎病毒和其在癌症疫苗中的用途。

【英文】

The present invention pertains to the provision of a vaccine comprising a first component (K) and a second component (V), wherein the first component (K) comprises a complex in which a cell penetrating peptide, an antigenic domain and a TLR agonist are functionally linked and the second component (V) comprises an oncolytic recombinant vesicular stomatitis virus expressing an antigenic domain. The invention further pertains to the use of the inventive vaccine in the treatment of cancer. The invention also provides a recombinant vesicular stomatitis virus expressing an antigenic domain and its use in cancer vaccines.

【指定代表圖】　圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　異源初免加強疫苗

【英文發明名稱】　Heterologous Prime Boost Vaccine

【技術領域】

【0001】　本發明係關於以下領域：癌症疫苗，尤其是異源初免加強疫苗，所述異源初免加強疫苗包含作為第一組分的由細胞穿透性肽、抗原域和TLR促效劑組成的複合物以及在其基因組中編碼抗原域的重組棒狀病毒。本發明進一步關於所述異源初免加強疫苗在治療癌症中的用途，並且提供供於異源初免加強疫苗中使用的重組棒狀病毒。

【先前技術】

【0002】　開發中的大部分疫苗策略需要用相同藥劑（如編碼腫瘤抗原的病毒載體）進行多次致免疫。最近，已在非人類靈長類動物模型中使用用於疫苗接種的表現SVmne gp160的重組疫苗病毒以及作為加強免疫的重組表現的gp160測試了異源初免加強致免疫的概念（Science 1992年1月24日;255(5043):456-9）。此策略涉及編碼相同重組抗原的不同疫苗平臺的依序施用。最初，異源初免加強的有效性在傳染病（如瘧疾和HIV-1）的動物研究中得到證實。最近，正開發供於腫瘤患者中使用的初免加強技術：舉例而言，已使用表現截短人類表皮生長因子受體2（human epidermal growth factor receptor 2，HER2）和顆粒球巨噬細胞集落刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulation factor，GM-CSF）作為雙順反子訊息的質粒DNA以及僅含有相同的經修飾HER2序列的腺病毒載體來治療罹患HER2表現型乳癌的患者。（Molecular Therapy - Methods & Clinical Development (2015) 2, 15031）

【0003】 異源初免加強技術的原理是通過避免在同源初免加強方案中使用相同抗原攜載體（carrier）或遞送系統依序施用之後出現針對抗原攜載體或遞送系統的免疫反應，從而迫使免疫系統將其反應集中於特定重組抗原上。在異源初免加強中，第一免疫原的施用使對重組抗原具有特異性的細胞毒性T淋巴細胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）初免，然而，抗原攜載體或遞送系統也發生了初免。通過在「加強」階段中施用不相關的第二抗原攜載體或遞送系統（如病毒載體），免疫系統面臨大量新抗原。因為第二抗原攜載體或遞送系統還編碼重組抗原而對於重組抗原而言初免細胞已經存在，所以免疫系統會產生強烈的記憶反應，使對重組抗原具有特異性的先前初免CTL擴增。

【0004】 最近已在腫瘤的治療和預防中探索各種形式的異源初免加強疫苗接種，並且此等形式正在臨床前測試以及臨床試驗兩者中進行測試（參見例如：Biomedicines 2017, 5, 3）。

【0005】 能夠誘導腫瘤特異性免疫反應的治療性癌症疫苗在腫瘤學中變成有前景的治療方法。然而，克服自身耐受性和腫瘤免疫逃脫以誘導能夠辨認出腫瘤細胞並殺死其等的穩固長期細胞免疫反應仍具有挑戰性。目前正在開發靶向多種腫瘤特異性抗原的多個癌症疫苗，以對抗腫瘤免疫逃脫並且能夠誘導穩固細胞免疫反應。

【0006】 其它異源初免加強方法採用了在使用溶瘤水泡性口炎病毒（vesicular stomatitis virus，VSV）治療之前使用腺病毒疫苗進行致免疫的組合，此二種病毒均表現相同腫瘤相關抗原（Bridle等人 Molecular Therapy 18.8 (2010): 1430-1439）。然而，此種類型的異源初免加強疫苗接種需要產生表現相應腫瘤相關抗原（tumor-associated antigen，TAA）的兩種重組病毒，此在技術上具有挑戰性。此外，已展示腺病毒（adenovirus，Ad）衍生載體在齧齒動物、非人類靈長類動物（non-human primate，NHP）以及人類中在單次注射後成功地引發強烈

的細胞和體液免疫反應（參見例如Molecular Therapy 第10卷（4）, 2004年10月, 第616-629頁），此可能會由於在後續施用中對載體有強烈的免疫反應而妨礙第二次施用相同的腺病毒載體。另外，預先存在的針對腺病毒載體的免疫性可能妨礙某些腺病毒血清型（如hAd5）的臨床使用。另一種基於腺病毒的異源初免加強方法利用了基於HPV16和18的E6和E7蛋白質的四價突變轉基因，所述轉基因被選殖到腺病毒和Maraba MG1病毒中（Atherton等人, Cancer Immunol Res 2017年10月;5(10):847-859）。然而，此方法需要產生兩種病毒，此在技術上具有挑戰性。

【0007】 因此，在所屬技術領域中存在對於以下者的需要：避免併入有兩種病毒的異源初免加強疫苗的生產技術挑戰，且同時通過減少抗病毒CD8+ CTL的數目同時且增加抗腫瘤相關抗原CD8+ CTL的數目和記憶免疫性來改善基於VSV的異源初免加強疫苗的抗腫瘤效果，從而改善異源初免加強疫苗的抗腫瘤功效。

【發明內容】

【0008】 本發明通過提供一種疫苗來解決以上需要，所述疫苗包含兩種組分，其中第一組分（K）包含有由以下者組成或包含以下者的複合物：（i）細胞穿透性肽；（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；以及（iii）至少一種TLR肽促效劑，其中組分（i）-（iii）共價連接，並且其中第二組分（V）包含棒狀病毒，尤其溶瘤性棒狀病毒。

【0009】 應理解，與特定方面相關的任何實施方式也可與亦與所述特定方面相關的另一實施方式組合，即使在包含對於所述特定方面的數個實施方式的多個層次和組合中亦如此。

【0010】 根據第一實施方式，本發明提供一種疫苗，其包含兩種組分，其

中第一組分（K）包含有由以下者組成或包含以下者的複合物：（i）細胞穿透性肽；（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和（iii）至少一種TLR肽促效劑，其中組分（i）-（iii）共價連接，並且其中第二組分（V）包含棒狀病毒，尤其溶瘤性棒狀病毒。

【0011】 根據一個實施方式，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的細胞穿透性肽包含根據SEQ ID NO: 2（Z13）、SEQ ID NO: 3（Z14）、SEQ ID NO: 4（Z15）、或SEQ ID NO: 5（Z18）中的一者的胺基酸序列。

【0012】 根據一個實施方式，本發明之疫苗的第一組分包含多於一種TLR肽促效劑，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多種TLR肽促效劑，其中本發明之疫苗的至少一種TLR促效劑較佳為TLR2肽促效劑和／或TLR4肽促效劑。

【0013】 在一個實施方式中，本發明之疫苗的TLR2促效劑包含根據SEQ ID NO: 6或7的胺基酸序列或由其組成，TLR4促效劑包含根據SEQ ID NO: 8的胺基酸序列、和／或SEQ ID NO: 6或7和／或SEQ ID NO: 8的功能性序列變體。

【0014】 在一個實施方式中，本發明的疫苗的TLR2促效劑是膜聯蛋白（annexin）II或其免疫調節片段。

【0015】 在一個實施方式中，本發明之疫苗的TLR2促效劑包含根據膜聯蛋白II編碼序列SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 7的胺基酸序列或其片段和／或功能片段或由其組成，或其可以包含根據SEQ ID NO: 9的胺基酸序列（高速泳動族盒1蛋白（High mobility group box 1 protein））或其至少一個免疫調節片段或由其組成。

【0016】 在一些實施方式中，TLR2肽促效劑可以包含根據SEQ ID NO: 9的胺基酸序列（高速泳動族盒1蛋白）或其至少一個免疫調節片段或由其組成。

【0017】 在一個實施方式中，本發明的TLR4促效劑由根據SEQ ID NO: 8的胺基酸序列（EDA）組成或包含。

【0018】 根據一個實施方式，本發明之疫苗的所述第一組分的抗原域的至少一種抗原或抗原表位選自由肽、多肽、或蛋白質組成的群組，其中所述第一組分（K）的複合物的抗原域較佳地包含多於一種抗原或抗原表位，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種抗原或抗原表位，其較佳地於所述複合物中被連續安置。

【0019】 在一些實施方式中，至少一種抗原或抗原表位包含至少一種腫瘤或癌症表位或由其組成。根據一個實施方式，根據本發明的至少一種抗原或抗原表位包含至少一種腫瘤表位或由其組成，所述腫瘤表位較佳地選自腫瘤相關抗原、腫瘤特異性抗原、或腫瘤新抗原。

【0020】 在一個實施方式中，所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤表位選自包含以下者的腫瘤的群組：內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、乳癌、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤。更特定言之，本發明的所述第一組分的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位可以選自以下者的腫瘤或癌症的群組：包含肛門癌、闌尾癌、膽管癌、類癌瘤、胃腸結腸癌、肝外膽管癌、膽囊癌、胃（gastric/stomach）癌、胃腸類癌瘤、胃腸間質瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）、肝細胞癌、胰臟癌、直腸癌、結直腸癌、或轉移性結直腸癌的胃腸腫瘤。較佳地，所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位選自結直腸癌或轉移性結直腸癌的腫瘤相關抗原、腫瘤特異性抗原、或腫瘤新抗原的群組。

【0021】 根據一個實施方式，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素（survivin）、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART、IL13Rα2、ASCL2、NY-ESO-1、MAGE-A3、間皮素（mesothelin）、PRAME、

WT1。

【0022】 根據一個較佳實施方式，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3和IL13Rα2，較佳地，所述至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas和MAGE-A3，更佳地，所述至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素和CEA；甚至更佳地，所述至少一種腫瘤表位為選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、存活素和CEA；再更佳地，所述至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ACSL2、存活素和CEA。

【0023】 在一個實施方式中，本發明之疫苗的所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含存活素的表位，其較佳地包含具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。更佳地，本發明之疫苗的所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的肽。甚至更佳地，本發明之疫苗的所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0024】 在一個實施方式中，本發明之疫苗的所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含CEA的表位，其較佳地包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體，更佳地，根據SEQ ID NO: 26和或SEQ ID NO: 27的胺基酸序列，更佳地根據SEQ ID NO: 25的胺基

酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0025】 在一個實施方式中，本發明之疫苗的所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含ASCL2的表位，其較佳地包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體，更佳地，根據SEQ ID NO: 16和或SEQ ID NO: 17的胺基酸序列，更佳地根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0026】 根據一較佳實施方式，本發明的疫苗的抗原域在N端到C端方向上包含CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；以及ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【0027】 根據一個較佳實施方式，根據本發明的疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域在N端到C端方向上包含具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）的肽；具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）的肽；和具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）的肽。較佳地，由根據SEQ ID NO: 24的胺基酸組成的肽直接連接到由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列組成的肽的N端，後者直接連接到由根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列組成的肽的N端。

【0028】 根據一個較佳實施方式，本發明的疫苗的第一組分（K）的複合

物的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）組成的肽；由根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）組成的肽；和由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）組成的肽，較佳地其中所述肽如上文揭示地連接。

【0029】 根據更佳實施方式，本發明的疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 45的胺基酸序列或其功能性序列變體（尤其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性者）組成的肽。

【0030】 在本發明的一個較佳實施方式中，第一組分（K）的複合物在N端到C端方向上包含細胞穿透性肽、抗原域和TLR促效劑，其中所述複合物包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0031】 在一個實施方式中，本發明的疫苗的第二組分（V）包含重組棒狀病毒，較佳地為選自水泡病毒科（vesiculoviridae），較佳水泡病毒（vesiculovirus）屬，更佳水泡性口炎病毒的重組溶瘤性棒狀病毒。

【0032】 在一個實施方式中，如上文所揭示的本發明的重組水泡病毒，尤其溶瘤性重組水泡病毒選自包含以下者的群組：阿拉哥亞斯水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis alagoas virus，VSAV）、卡拉哈斯病毒（Carajás virus，CJSV）、章地埔拉病毒（Chandipura virus，CHPV）、科卡爾病毒（Cocal virus，COCV）、印第安納水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis Indiana virus，VSIV）、伊斯法罕病毒（Isfahan virus，ISFV）、馬拉巴病毒（Maraba virus，MARAV）、新澤西水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis New Jersey virus，VSNJV）、或皮理病毒（Piry virus，PIRYV），較佳地，本發明的重組水泡病毒（尤其溶瘤性重組

水泡病毒）是水泡性口炎病毒，更佳地，本發明的重組水泡病毒（尤其溶瘤性重組水泡病毒）是印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）中的一者。

【0033】 在一個實施方式中，本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒，如印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV））缺乏編碼醣蛋白G的（功能性）基因和／或缺乏（功能性）醣蛋白G，其可以被編碼另一種病毒的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述醣蛋白G被另一種病毒的醣蛋白GP替換。在一些實施方式中，編碼醣蛋白G的基因被編碼沙粒狀病毒的醣蛋白GP的基因替換；和／或醣蛋白G被沙粒狀病毒的醣蛋白GP替換。在其它實施方式中，編碼醣蛋白G的基因被編碼丹德農病毒或莫佩亞病毒的醣蛋白GP的基因替換；和／或醣蛋白G被丹德農病毒或莫佩亞病毒的醣蛋白GP替換。較佳地，編碼醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【0034】 根據一個較佳實施方式，如上文所揭示的根據本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒，如印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV））包含編碼LCMV的醣蛋白GP的基因和／或LCMV的醣蛋白GP，其中LCMV的醣蛋白GP包含以下者或由以下者組成：根據SEQ ID NO: 46的胺基酸序列或與其至少80%、85%、90%、95%一致的序列。此外，第二組分（V）的本發明的重組水泡性口炎病毒較佳地在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（large protein，L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和如上文所揭示的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種抗原或抗原表位。

【0035】 在一些實施方式中，第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較

佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)在其基因組中編碼如本文所描述的第一組分(K)的複合物的至少一種抗原或抗原表位,其中編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)的醣蛋白GP的基因替換,和/或水泡性口炎病毒的醣蛋白G的被LCMV的醣蛋白GP替換。在一些實施方式中,第二組分(V)的重組水泡性口炎病毒(較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白(N)、大蛋白(L)、磷蛋白(P)、基質蛋白(M)、醣蛋白(G)和如本文所述的第一組分(K)的複合物的至少一種抗原或抗原表位,其中編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒(LCMV)的醣蛋白GP的基因替換,和/或醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【0036】 在一些實施方式中,第二組分(V)的重組水泡性口炎病毒(較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)在其基因組中編碼由第一組分(K)的抗原域的胺基酸序列(尤其如本文所描述者)組成的第二抗原域。

【0037】 根據一個實施方式,本發明之疫苗的第二組分(V)的本發明的重組水泡性口炎病毒(較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)在其基因組中編碼第二抗原域,所述第二抗原域包含至少一種選自包含以下者的群組的抗原或抗原表位:CEA(SEQ ID NO: 24)、存活素(SEQ ID NO: 12)、ASCL2(SEQ ID NO: 15)、MUC-1(SEQ ID NO: 19)、EpCAM(SEQ ID NO: 40)、KRas(SEQ ID NO: 30)、和MAGE-A3(SEQ ID NO: 10)。較佳地,如上文所揭示的本發明的重組水泡性口炎病毒(較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)的(第二)抗原域(於基因組中編碼)包含CEA(SEQ ID NO: 24)的至少一種抗原或抗原表位。還較佳地是,如上文所揭示的本發明的重組水泡性口炎病毒(較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒)的(第二)抗原域(於基因組中編碼)包含存活素(SEQ ID NO: 12)的至少一種抗原或抗原表位。還較佳地是,如上文所揭示的本發明的重組水泡

性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的（第二）抗原域（於基因組中編碼）包含ASCL2（SEQ ID NO: 15）的至少一種抗原或抗原表位。

【0038】 根據一個較佳實施方式，本發明的第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼抗原域，所述抗原域在N端到C端方向上包含CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體、存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體和ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。較佳地是，如本文所揭示的在根據本發明的第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的基因組中編碼的抗原域包含由SEQ ID NO: 45組成的胺基酸序列。

【0039】 根據一個實施方式，如上文所揭示的本發明的疫苗用於治療和／或預防（prevention或prophylaxis）有需要的患者的腫瘤或癌症。因此，如本文所揭示的本發明之疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）較佳地施用至少一次，較佳地按（K）-（V）順序，更佳地按K-V-K順序施用。較佳地是，本發明之疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）以彼此相隔14天到約30天之間依序施用。為實現針對如本文所揭示的抗原域的抗原的持久T細胞記憶，本發明的第一組分（K）可以重複施用，例如在最後一次施用如本文所揭示的本發明之疫苗的第一組分（K）之後14天、21天、60天、180天時重複施用，例如按K-V-K-K的順序施用。

【0040】 根據本發明的疫苗可以（在醫藥中）與治療活性劑（如化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物）組合使用。在一個實施方式中，如上文所揭示的本發明之疫苗與治療活性劑（如化療劑、免疫檢查點抑制劑、免疫治療劑、或標靶藥物）組合施用。（在醫藥中）與本發明之疫苗組合使用的免疫檢查點抑制劑較佳為PD-1／PD-L1路徑的抑制劑，其中所述PD-1／PD-L1路徑抑制劑可以例如與所述疫苗的第一組分（K）和／或第二組分（V）

同時、依序或交替施用。

【0041】 在一個實施方式中，本發明提供一種增加腫瘤抗原特異性T細胞對腫瘤的浸潤的方法，其中所述方法包含向哺乳動物（較佳地人類）施用如上文所揭示的根據本發明的疫苗。尤其，本發明提供一種在患者中增加腫瘤抗原特異性T細胞對腫瘤的浸潤的方法，所述方法包含向患者（罹患腫瘤或癌症）施用根據本發明的疫苗。

【0042】 在一個實施方式中，本發明進一步提供一種如本文中所定義的重組水泡性口炎病毒，較佳地為溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其在其基因組中編碼第二抗原域，所述第二抗原域包含第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種、兩種、三種或較佳地所有抗原或抗原表位。本發明進一步涉及如本文所定義的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在調節針對哺乳動物腫瘤的細胞毒性免疫反應中的用途以及其在本發明的疫苗中的用途。

【0043】 在一個實施方式中，本發明提供一種治療罹患腫瘤的有需要的患者的方法，其中所述方法包含向所述患者施用如本文所揭示的本發明之疫苗。如本文所揭示，所述治療方法例如還包含施用本發明的疫苗和至少一種其它藥物活性劑，如免疫檢查點抑制劑和／或化療。

【0044】 在一個實施方式中，本發明提供一種用於疫苗接種以治療、預防和／或穩定結直腸癌的套組，其包含用於預防和／或治療結直腸癌的如本文所揭示的疫苗和如本文所揭示的其它藥物活性劑。

【0045】 根據另一實施方式，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。因此，本發明之疫苗的第二組分（V）的棒狀病

毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）可以是水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0046】 在一較佳實施方式中，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。因此，本發明之疫苗的第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）可以是水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的

胺基酸序列的抗原域。

【0047】 在另一較佳實施方式中，本發明提供一種疫苗，其包含兩種組分，其中第一組分（K）包含有由以下者組成或包含以下者的複合物：（i）細胞穿透性肽；（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和（iii）至少一種TLR肽促效劑，其中組分（i）-（iii）共價連接，並且其中第二組分（V）包含棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒，其中第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）是水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0048】 在一個更佳實施方式中，本發明提供一種疫苗，其包含兩種組分，其中第一組分（K）包含有由以下者組成或包含以下者的複合物：細胞穿透性肽；抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和至少一種TLR肽促效劑，並且其中第二組分（V）包含棒狀病毒，較佳地溶瘤性棒狀病毒，其中第二組分（V）的棒狀病毒（較佳地溶瘤性棒狀病毒）是水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0049】 在另一方面，本發明提供一種包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽，所述多肽用於醫藥中，尤其用於致免疫方案中，與水泡性口炎病毒組合，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0050】 在一較佳實施方式中，本發明提供一種包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽，所述多肽用於醫藥中，尤其用於致免疫方案中，與水泡性口炎病毒組合，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0051】 在另一個相關方面，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，所述水泡性口炎病毒用於醫藥中，尤其用於致免疫方案中，與包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽組合。

【0052】 在一個較佳實施方式中，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中

所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，所述水泡性口炎病毒用於醫藥中，尤其用於致免疫方案中，與包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽組合，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0053】 在又另一個相關方面，本發明提供一種包含多肽和水泡性口炎病毒的部件套組（kit of parts），其中所述多肽包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，並且其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，較佳地進一步包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗（pembrolizumab）；納武單抗（nivolumab）；匹立珠單抗（pidilizumab）；西米普利單抗（cemiplimab）；PDR-001；阿特珠單抗（atezolizumab）；阿維魯單抗（avelumab）；度伐單抗（durvalumab）；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ

ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0054】 在一較佳實施方式中，本發明提供一種包含多肽和水泡性口炎病毒的部件套組，其中所述多肽包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，並且其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【圖式簡單說明】

【0055】 [**圖1**]：A）本發明之疫苗的水泡性口炎病毒的基因組組織的草圖，其中醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換，其表現一種或多種作為額外轉基因的腫瘤抗原。（B）包含以下者的疫苗的第一組分（K）的草圖：細胞穿透性肽（CPP）、多抗原域（Mad）和TLR促效劑（TLRag）。

【0056】 [**圖2**]：***根據本發明的使用第一組分（K）和第二組分（V，「VSV-GP-TAA」）的異源初免加強疫苗接種優於使用任一疫苗平臺的同源疫苗接種。***（**A-C**）使不攜有腫瘤的C57BL/6小鼠針對以下者致免疫：（**A**）卵白蛋白（Ova，模型抗原）、（**B**）Adpgk和Reps1（新抗原，MC38腫瘤模型，Mad24；Mad24含有兩個第I類新表位，即adpgk和reps1（描述於Yadav等人，2014中）或

（**C**）E7（病毒抗原，Tc1腫瘤模型），其在由箭頭所指示的日子使用皮下給予的2 nmol第一組分（K）或（**A**）肌肉內或（**B**、**C**）靜脈內施用的靶向相應腫瘤抗原的10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-TAA（第二組分（V））致免疫。在每次使用MHC-多聚體疫苗接種後7天時，測量經致免疫小鼠的周邊血液中對（**A**）Ova、（**B**）Adppgk和（**C**）E7具有特異性的$CD8^+$ T細胞的比率。

【0057】 [**圖3**]：***根據本發明的使用第一組分（K）和第二組分（V，「VSV-GP-TAA」）的異源初免加強疫苗接種優於使用任一疫苗平臺的同源疫苗接種。***如箭頭所指示，使小鼠在第0天和第14天使用2 nmol編碼OVA作為本發明之疫苗的抗原域中的抗原的第一組分（K）（即Mad5（SEQ ID NO: 74））致免疫（皮下），且在第7天肌肉內或靜脈內施用1×10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-Ova作為第二組分（V）。（**A**）在初免後第4天、第14天、第21天、第44天、第72天、第98天和第134天評估循環中$CD8^+$ T細胞之中Ova反應性CTL的頻率。在初免後19週時，測量經致免疫小鼠的（**B**）脾臟和（**C**）骨髓中的Ova反應性CTL數目。在第一次疫苗接種後134天時，在（**D**）周邊血液、（**E**）脾臟和（**F**）骨髓內估計具有效應細胞表型（$KLRG1^+$）和記憶前驅細胞表型（$CD127^+$）的Ova特異性細胞毒性T細胞的數目。Mad5多抗原構築體含有四種小鼠特異性抗原表位：來源於卵白蛋白的第I類和第II類表位（分別為OVA257-264和OVA323-339）、來源於自體抗原醣蛋白100的第I類表位（gp10025-33）和來自I-E第II類分子的α鏈的第II類表位（Eα52-68）。

【0058】 [**圖4**]：***使用第一組分（K）的初免改善周邊抗原特異性CTL的功能性。***（**A**）實驗規劃的示意圖。使具有摸得出的TC-1腫瘤的小鼠在第7天疫苗接種2 nmol第一組分（K）（包含Mad25的抗原域，皮下施用），且在第14天疫苗接種1×10^7 $TCID_{50}$的第二組分（V）（VSV-HPV，靜脈內施用），或在第7天和第14天疫苗接種2 nmol第一組分（K）兩次，或在第7天和第14天疫苗接種第二組分

（V）兩次。在植入TC-1腫瘤之後第21天收集脾臟以用於分析CD8淋巴細胞。VSV-HPV含有編碼三種來源於HPV16的不同抗原E2、E6*和E7*（包含Mad25的相同抗原域）的全長基因。使原始E6和E7序列突變以攜帶消除其等之致癌性的點突變。**（B）**經由胞內流動式細胞測量術染色測量的離體（ex vivo）再刺激HPV特異性CD8 T細胞的細胞介素產量。**（C）**經由流動式細胞測量術測量的脾臟CD8 T細胞的顆粒酶B表現。顆粒酶B為去顆粒化標記。

【0059】 [圖5]：使用疫苗的第一組分（K）的初免改善腫瘤內抗原特異性CTL的功能性。（A）實驗規劃的示意圖。在TC-1腫瘤植入後，使具有摸得出的TC-1腫瘤的小鼠在第7天疫苗接種2 nmol疫苗的第一組分（K）（抗原域：Mad25，皮下），且在第14天疫苗接種1×10^7 $TCID_{50}$的第二組分（V）（VSV-HPV，包含相同抗原域Mad25，靜脈內施用），或在TC-1腫瘤植入後在第7天和第14天疫苗接種第二組分（V）（VSV-HPV，靜脈內施用）兩次。在植入後第21天收集腫瘤以用於分析腫瘤浸潤淋巴細胞（tumor-infiltrating lymphocyte，TIL）。VSV-HPV含有編碼三種來源於HPV16的不同抗原E2、E6*和E7*（包含Mad25的相同抗原域）的全長基因。使原始E6和E7序列突變以攜帶消除其等之致癌性的點突變。**（B）**經由流動式細胞測量術測量HPV特異性CD8 T細胞的活化和耗盡標記表現（PD1、Tim3、KLRG1）的頻率。**（C）**經由胞內流動式細胞測量術染色測量離體再刺激HPV特異性CD8 T細胞的細胞介素產量。

【0060】 [圖6]：在異源疫苗接種之後免疫抑制腫瘤微環境（tumor microenvironment，TME）之重塑。使攜有摸得出的Tc1腫瘤的小鼠分別在第7天和第14天使用2nmol第一組分（K）（抗原域：Mad25，其包含根據SEQ ID NO: 75的胺基酸序列，皮下施用）和第二組分（V）（VSV-GP-HPV，其包含抗原域Mad25（SEQ ID NO 75），靜脈內施用）致免疫。在第21天收集腫瘤並且用流動式細胞測量術界定腫瘤浸潤免疫細胞的特徵。展示**（A）**所有白血球中各種免疫

細胞亞群的比例和（**B**）所有DC中不同樹突細胞（dendritic cell，DC）亞群的比率。

【0061】 [**圖7**]：***KVKK疫苗在表現卵白蛋白的同基因腫瘤模型中的治療效果。***向C57BL/6小鼠注射3×10^{5}個EG.7細胞。小鼠用以下者處理：2 nmol第一組分（K）（其包含有包含根據SEQ ID NO: 77的胺基酸序列的抗原域Mad39，（皮下給予，虛線））、靜脈內給予的1×10^7 TCID$_{50}$ VSV-GP-OVA（其在其基因組中包含抗原域Mad39和編碼卵白蛋白的全長基因）（虛線）或靜脈內給予的200 μg αPD-1抗體。在疫苗接種之後7天時抽取血液以用於四聚體分析。在腫瘤植入後第5天、第12天、第19天和第26天進行第一組分（K）或第二組分（V）（VSV-GP-OVA）的施用。在腫瘤植入後第7天、第11天、第15天、第19天、第23天以及第27天進行αPD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。描繪處理後的（**A**）腫瘤生長和（**B**）存活率。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中完全反應者（灰色）（即無腫瘤小鼠）的數目。展示周邊血液中Ova四聚物陽性細胞中（**C**）Ova特異性CTL的頻率和（**D**）PD-1陽性的比例。（**E**）針對三個不同處理組描繪Ova反應規模（第26天）與腫瘤尺寸（第25天）之間的相關性。

【0062】 [**圖8**]：***在靶向新表位的同基因腫瘤模型中使用疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）（VSV-GP-TAA）的治療性癌症疫苗接種的功效。***向C57BL/6小鼠右側腹皮下注射2×10^{5}個MC-38細胞。在指示日（虛線）使用皮下施用的2 nmol包含Mad24的第一組分（K）或1×10^7 TCID$_{50}$的第二組分（V）（VSV-GP-TAA，包含Mad24，靜脈內施用）針對Adpgk和Reps1（MC-38新表位，抗原域Mad24，SEQ ID NO: 76）疫苗接種小鼠。另外，小鼠在指示日（虛線）腹膜內接受200 μg aPD-L1抗體。在MC-38細胞注射後第3天、第10天、第17天和第24天進行第一組

分（K）或第二組分（V）（VSV-GP-TAA）的施用。在MC-38細胞注射後第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天進行α PD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。描繪動物的（**A**）腫瘤生長曲線和（**B**）存活率。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中完全反應者（灰色）（即無腫瘤小鼠）的數目。（**C**）在每次疫苗接種後7天時，通過流動式細胞測量術評估循環Adpgk特異性CD8 T細胞的頻率。

【0063】 [**圖9**]：***在靶向致癌病毒抗原的同基因腫瘤模型中使用第一組分（K）和第二組分（V）VSV-GP-TAA的治療性癌症疫苗接種的功效。***作為概念驗證，向C57BL/6小鼠右側腹皮下注射1.5×10^5個Tc-1細胞。在指示日（紅虛線）使用皮下2 nmol包含抗原域Mad25（SEQ ID NO: 75）的第一組分（K）和靜脈內1×10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-TAA針對E7（在TC-1細胞中表現的HPV衍生癌蛋白）疫苗接種小鼠。另外，小鼠在指示日（黑虛線）靜脈內接受200 μg αPD-1抗體。在TC-1細胞注射後第7天、第14天、第28天和第49天進行第一組分（K）或第二組分（V）（VSV-GP-TAA）的施用。在TC-1細胞注射後第7天、第14天及第28天進行αPD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。描繪動物的（**A**）腫瘤生長曲線和（**B**）存活率。（**C**）在每次疫苗接種後7天時，通過流動式細胞測量術評估循環HPV-E7特異性CD8 T細胞的頻率。（**D**）展示抗原特異性CTL的比例與腫瘤尺寸之間的相關性。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中完全反應者（灰色）的數目。

【0064】 [**圖10**]：***經疫苗接種小鼠中持久免疫記憶之產生。***在治療性疫苗接種之後已排斥皮下腫瘤的長期存活者中評估針對所疫苗接種的抗原的循環腫瘤特異性CTL的存在。描繪在排斥（A）EG.7、（B）MC38和（C）Tc1腫瘤的小

鼠的周邊血液中（**A**）Ova特異性、（**B**）Adpgk特異性和（**C**）E7特異性$CD8^+$ T細胞的頻率。

【0065】 [**圖11**]：***在經疫苗接種小鼠中的腫瘤再攻擊保護。***在對側側腹上用（**A**）EG.7或（**B**）Tc1細胞再攻擊來自不同處理組小鼠的存活小鼠並且描繪腫瘤生長。圖**B**展示從3個獨立實驗組合的數據。包括年齡匹配的同胎仔畜（對照）。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中無腫瘤小鼠（灰色）的數目。

【0066】 [**圖12**]：***組分K促進經疫苗接種小鼠中的記憶T細胞的形成。（A-C）***在第0天、第14天和第28天（由箭頭指示），使不攜有腫瘤的小鼠使用2 nmol包含抗原域Mad5（SEQ ID NO: 74）的第一組分（K）皮下致免疫或1×10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-Ova（包含抗原域Mad5和編碼卵白蛋白的全長基因）肌肉內致免疫。每一次致免疫後7天時在周邊血液中測量Ova特異性$CD8^+$ T細胞中$CD127^-KLRG\text{-}1^-$早期效應細胞（early effector cell，EEC）、$KLRG\text{-}1^+$短暫效應細胞(short-lived effector cell，SLEC)和$CD127^+$記憶前驅效應細胞(memory precursor effector cell，MPEC）的比例，且針對（**A**）同源疫苗接種（KKK）、（**B**）同源VSV-GP-Ova疫苗接種（VVV）和（**C**）異源初免加強疫苗接種（KVK）作描繪。

【0067】 [**圖13**]：**異源初免加強中第一組分（K）和第二組分（V）的免疫原性。**（A）通過在無腫瘤小鼠中的血細胞（3-5隻小鼠/組）上的dextramer染色評估的在使用以下者3次疫苗接種後循環CEA特異性CD8 T細胞的頻率：第一組分(K)(SEQ ID NO: 60，「ATP128」；VSV-GP空病毒((VSVΦ)，VSV-GP-Mad128（SEQ ID NO: 80），其為編碼根據SEQ ID NO: 45的抗原域的VSV-GP；VSV-GP-Mad128Anaxa，其為編碼包含SEQ ID NO: 71(其包含有包含SEQ ID NO: 45的抗原域和膜聯蛋白II免疫調節片段（SEQ ID NO: 7））的胺基酸序列的VSV-GP；或VSV-GP-ATP128，其為在其基因組中編碼包含根據SEQ ID NO: 60

的胺基酸序列的複合物的VSV-GP。（B）定量CEA特異性循環CD8 T細胞中的KLRG1+ PD-1+活化細胞的量。*，p<0.05；**，p<0.01。

【0068】 **[圖14]：周邊CEA特異性免疫反應。**在第3次疫苗接種後1週時在脾臟中通過Elispot分析（**A**）並且通過胞內染色製造細胞介素的CD8 T細胞（**B**）來定量製造IFNγ的CEA特異性T細胞。K為ATP128（SEQ ID NO: 60）。VSV-GP空病毒（VSVΦ）、VSV-GP-Mad128（SEQ ID NO: 80）、VSV-GP-Mad128Anxa、和VSV-GP-ATP128與圖13中所呈現的組分相同。*，p<0.05；**，p<0.01；***，p<0.001。

【0069】 **[圖15]：顆粒酶B陽性循環CEA特異性CD8 T細胞的頻率。**無腫瘤小鼠使用以下者接受3次疫苗接種：第一組分K（「ATP128」，SEQ ID NO: 60）、VSV-GP空病毒、VSV-GP-Mad128（Mad128包含有包含根據SEQ ID NO: 45的胺基酸的抗原貨物（antigenic cargo））、VSV-GP-Mad128Anaxa（包含根據SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的抗原域）或VSV-GP-ATP128（VSV-GP，在其基因組中編碼第一組分K，包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列）。通過在血細胞上的dextramer染色評估顆粒酶B（Granzyme B，GzB）陽性循環CEA特異性CD8 T細胞的頻率（每組測試5隻小鼠）。*，p<0.05；**，p<0.01。

【0070】 **[圖16]：使用第一組分（K）的初免改善周邊HPV特異性T細胞的功能性。**在第0天向C57BL/6J小鼠皮下注射TC-1細胞，且在第7天和第14天使用第一組分K-（包含Mad25的抗原域，皮下施用）或第二組分（V）（VSV-HPV，靜脈內施用）疫苗接種。在第21天收集血液、脾臟和腫瘤以用於流動式細胞測量術分析。每組分析4-5隻小鼠。通過流動式細胞測量術在血液中測量HPV-E7特異性CD8+ T細胞的（**A**）頻率和（**B**）數目。曼-懷特尼檢定（Mann-Whitney test）（*，p<0.05）。（**C**）描繪表現活化和耗盡標記的周邊HPV-E7特異性CD8+ T細胞的比例。2因子ANOVA與西達克氏多重比較（Sidak's multiple comparison）（***，

p<0.001；****，p<0.0001）。

【0071】 **[圖17]：使用第一組分（K）的初免改善腫瘤內HPV特異性T細胞的功能性。（A-J）**在第0天向C57BL/6J小鼠皮下注射TC-1細胞，且在第7天和第14天使用以下者疫苗接種：第一組分K-（包含Mad25的抗原域，皮下施用）或第二組分（V）（VSV-HPV，靜脈內施用）。在第21天收集血液、脾臟和腫瘤以用於流動式細胞測量術分析。每組分析4-5隻小鼠。通過流動式細胞測量術在腫瘤中測量HPV-E7特異性CD8+ T細胞的**（A）**頻率和**（B）**數目。曼-懷特尼檢定（*，p<0.05）。

【0072】 **[圖18]：異源疫苗接種後的基因印記（gene signature）顯示經處理腫瘤中的強免疫活化。**（A-I）如實施例7和8中對攜有TC-1腫瘤的C57BL/6J小鼠進行致免疫，或保持不處理（假處理）。在腫瘤植入後第23天收集腫瘤以用於使用NanoString®技術進行總轉錄本分析。**（A，B）**對比假腫瘤歸一化來自每一疫苗接種組的TC-1腫瘤中的基因表現，且顯示**（A）**顯著上調（倍數變化（fold change）[FC]>2且p<0.05）和**（B）**顯著下調（FC<-2且p<0.05）的基因的比例。**（C，D）**文氏圖（Venn diagram）描繪在不同疫苗方案之後顯著**（C）**上調和**（D）**下調的基因的總數和各基因組之間的重疊。**（E-I）**熱度圖以z分數（對每個基因縮放）顯示相對基因表現，且將層次叢聚（歐幾裡得距離（Euclidean distance），平均連接）用於樣本數據，其中每欄表示一個個別腫瘤。展示與**（E）**細胞毒性T細胞、**（F）**細胞介素、**（G）**樹突細胞、**（H）**趨化因子和**（I）**抗原呈現相關的典型基因的表現。每個處理組分析7-10隻小鼠，使用雙尾t檢定計算p值，並且報告使用本傑米尼-耶庫鐵利程序（Benjamini-Yekutieli procedure）計算的錯誤發現率（false discovery rate，FDR）調整p值。

【0073】 **[圖19]：只在KV疫苗接種後上調的基因。**只在異源KV疫苗接種之後在TC-1腫瘤中上調的基因的列表。如圖18C所示，倍數變化>2.0的基因（對

比假處理腫瘤歸一化）和FDR調整p值<0.05。

【0074】 **[圖20]：在異源初免加強疫苗接種之後免疫抑制腫瘤微環境（TME）之重塑。**如實施例7和8中對攜有摸得出的TC-1腫瘤的小鼠進行致免疫。（**A**）在第15天定量血漿中的細胞介素和趨化因子水平並且以平均值±SEM展示。單因子ANOVA與圖基氏多重比較（Tukey's multiple comparison）（*p<0.05，* *p<0.01；***p<0.001，****p<0.0001）。虛線指示定量之極限。（**B**）在第21天收集腫瘤並且通過流動式細胞測量術（每組分析2-3隻小鼠）界定腫瘤浸潤白血球的特徵。展示總CD45+白血球（平均值）。（**C**）代表性免疫組織化學圖像展示在不同疫苗接種之後在腫瘤植入後第23天TC-1腫瘤中的T細胞浸潤（CD8）。下側圖展示上側圖的框起區的高倍放大圖。比例尺：500 μm上列，50 μm下列。

【0075】 **[圖21]：使用第一組分（K）的初免的作用。**基本上如上文針對TC-1模型所描述，向小鼠皮下注射1×10^5個TC-1細胞並且7天後使用2 nmol第一組分（K）-（包含Mad25的抗原域）皮下致免疫或在腫瘤植入後14天時使用1×10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-HPV靜脈內致免疫。如虛線所指示，施用額外數劑的K和V並且監測腫瘤生長（n=7）。描繪（**A**）腫瘤生長（平均±SEM）、（**B**）存活率和（**C**）個別腫瘤生長。進行對數秩檢定（***p<0.001）。

【實施方式】

【0076】 儘管下文詳細地描述本發明，但應理解，本發明不限於本文中所描述的特定方法、實驗指引和試劑，因為此等可變化。還應理解，本文中所使用的術語並非意欲限制本發明的範圍，本發明的範圍將僅由所附申請專利範圍限制。除非另外定義，否則本文中所使用的所有技術和科學術語具有與所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解者相同的含義。

【0077】 在下文中，將描述本發明之要素。此等要素用通過體實施方式列

出，然而，應理解，其可以任何方式且以任何數目組合以產生額外實施方式。不同地描述的實例和較佳實施方式不應被解釋為將本發明僅限於明確地描述的實施方式。此敘述應理解為支持並涵蓋將明確地描述的實施方式與任何數目的所揭示和／或較佳要素組合的實施方式。此外，除非上下文另外指示，否則本申請案中的所有所描述要素的任何排列和組合應被視為由本申請案的敘述揭示。

【0078】 貫穿本說明書和所附申請專利範圍，除非上下文另外要求，否則術語「包含（comprise）」和如「包含（comprises）」和「包含（comprising）」等變化形式會被理解成暗示包括所陳述的成員、整數或步驟，而非排除任何其它未陳述的成員、整數或步驟。術語「由...組成（consist of）」是術語「包含（comprise）」的特定實施方式，其中排除任何其它未陳述的成員、整數或步驟。在本發明的情境下，術語「包含」涵蓋術語「由……組成」。術語「包含」因此涵蓋「包括（including）」和「由……組成（consisting）」，例如，「包含」X的組成物可排他地由X組成，或可以包括額外某物，例如，X+Y。

【0079】 除非本文另外指示或明顯與上下文相矛盾，否則在描述本發明的上下文中（包括在申請專利範圍的上下文中）使用術語「一（a/an）」和「所述（the）」以及類似指示物應理解為涵蓋單數和複數兩者。本文中的值的範圍的敘述僅意欲充當個別地提及處於所述範圍內的每一單獨值的速記方法。除非本文另外指示，否則每個個別值併入到本說明書中，如同其在本文中個別地列舉一般。本說明書中的語言不應被解釋為指示任何未要求的要素對於實施本發明而言是必需的。詞語「實質上（substantially）」不排除「完全（completely）」；例如「實質上不含（substantially free）」Y的組成物可以完全不含Y。必要時，可省略本發明定義中的詞語「實質上」。

【0080】 如本文中所使用，關於數值x的術語「約（about）」意指「x±10%」。

【0081】 除非另外定義，否則本文中所使用的所有技術和科學術語都具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解者相同的含義。儘管可在本發明的實施或測試中使用與本文中所描述的方法和材料類似或等效的方法和材料，但下文描述適合的方法和材料。本文所提及的所有出版物、專利申請案、專利和其它參考文獻以全文引用的方式併入本文。在衝突的情況下，本說明書，包括定義，會取代任何其它定義。另外，所述材料、方法和實例僅為說明性的且並非意欲為限制性的。

【0082】 在第一方面，本發明提供一種疫苗，其包含第一組分（K）和第二組分（V），其中第一組分（K）包含複合物，其中所述複合物由以下者組成或包含以下者：

（i）細胞穿透性肽；

（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和

（iii）至少一種TLR肽促效劑，

其中所述組分i）-iii）共價連接，和

其中第二組分（V）包含棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒。

【0083】 具體言之，第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）可以編碼第一組分（K）的複合物的抗原域或至少一種抗原（片段）或其抗原表位。換言之，至少一種對應抗原（片段）或表位可以（1）包含於第一組分（K）的複合物中和（2）由第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）（例如在其基因組中）編碼。下文描述關於第一和第二組分的對應抗原的進一步細節。

【0084】 出人意料地發現根據本發明的疫苗產生（i）針對抗原域表位的多表位細胞毒性T細胞介導的免疫性的刺激、（ii）T_h細胞的誘導、（iii）免疫記憶的改善、（iv）抗載體與抗目標T細胞反應的比率變化，且同時克服與多種病毒的產生相關的技術挑戰。

【0085】 較佳地，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物是多肽或蛋白質，具體言之是重組多肽或重組蛋白，較佳地重組融合蛋白或重組融合多肽。如本文所使用，術語「重組（recombinant）」意指多肽或蛋白質不是自然產生的。因此，根據本發明（使用）第一組分（K）的複合物是重組多肽或重組蛋白並且典型包含組分（i）至（iii），其中組分（i）至（iii）具有不同來源，即在此組合中不是自然產生的。

【0086】 如本文所使用，術語「疫苗（vaccine）」指能夠在宿主中誘導／引發免疫反應並且使得能夠治療和／或預防感染和／或疾病的任何化合物／藥劑或其等之組合。根據本發明的疫苗通過對適應性免疫反應的細胞（即B細胞和／或T細胞）產生作用而影響疾病的進程。疫苗的作用可以包括例如誘導細胞介導的免疫性或改變T細胞對其抗原的反應。本發明的疫苗可以例如用於治療性施用或預防性施用。

【0087】 根據本發明的術語「異源初免加強（heterologous prime boost）」指施用兩種不同（「異源（heterologous）」）載體或遞送系統，其各自包含至少一種其所欲對之產生免疫反應的共同抗原或抗原表位。具體言之，首先施用不同（「異源」）載體或遞送系統中的一者（以「初免（prime）」免疫反應），而隨後，例如在「初免」施用之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20天或週或更多天或週時施用另一個（「加強（boost）」）。舉例而言，第一組分（K）包含一種複合物，所述複合物包含至少一種如本文所定義的抗原或抗原表位（抗原域），且第二組分（V）的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）編碼／表現至少一種抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位在序列上與第一組分（K）的複合物中的對應抗原或抗原表位一致。因此，於本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）的基因組中編碼的抗原域中所包含的至少一種抗原或抗原表位可以包含與第一組分（K）的複合物中所包

含的對應抗原域一致的序列，或例如其可以包含與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的至少一種抗原或抗原表位一致的序列。本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域和由重組棒狀病毒（較佳如本文所揭示的溶瘤性重組棒狀病毒）在基因組中編碼的抗原域可以例如是重疊的。如根據本發明所使用的術語「重疊」指例如兩個胺基酸序列，其各自具有與另一序列中的相應序列一致的連續序列元件並且此類重疊序列包含至少一種如本文所定義的抗原或抗原表位。舉例而言，如在重組棒狀病毒的基因組中編碼的第一組分（K）和抗原域的複合物的胺基酸序列或如本文所揭示的溶瘤性重組棒狀病毒在約10、15、20、25到約30、35、40、45、50或約10個胺基酸到約15、20、25個胺基酸長度的連續序列元件中可以是一致的，其中一致序列元件包含至少一種抗原或抗原表位。應理解，在一致序列的N端及／或C端，根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域的胺基酸序列與如在第二組分（V）基因組中編碼的抗原域的胺基酸序列可以是不同的，例如其可以包含不同抗原或抗原表位。

【0088】 如本發明中所用的術語「疫苗」還暗示如本文所揭示的本發明之疫苗尤其適用於醫藥，尤其適用於治療疾病，例如適用於治療或預防癌症、贅生性疾病或腫瘤和／或癌症。舉例而言，（所述疫苗所包含的）根據本發明的第一組分（K）和／或第二組分（V）適用於醫藥，尤其用於治療或預防癌症、贅生性疾病或腫瘤。

【0089】 應理解，根據本發明的疫苗不限於單一組成物，而是其包含可以例如提供於分開的包裝單元中的至少兩種不同組分。因此，本發明的疫苗為包含兩種不同組分的組合，如本文所定義的第一組分K和如本文所定義的第二組分（V）。具體言之，由於異源初免加強疫苗接種計畫中的不同施用時間點，第一組分（K）和第二組分（V）較佳地包含於不同組成物和／或分開的包裝單元中。因此，如本文所述的疫苗可以例如如本文所述的套組形式提供。

【0090】 在本發明的情境下，即在本申請案通篇中，術語「肽（peptide）」、「多肽（polypeptide）」、「蛋白質（protein）」和此等術語的變化形式分別指肽、寡肽、低聚物或包括融合蛋白的蛋白質，其包含至少兩個彼此接合的胺基酸，其等較佳地通過普通肽鍵或替代地通過經修飾肽鍵彼此接合，例如在等排肽（isosteric peptide）的情況下。肽、多肽、或蛋白質可由L-胺基酸和／或D-胺基酸構成。較佳地，肽、多肽、或蛋白質（完全）由L-胺基酸或（完全）由D-胺基酸構成，從而形成「反向-翻轉肽序列（retro-inverso peptide sequence）」。術語「反向-翻轉（肽）序列」指線性肽序列異構體，其中序列方向為反向並且每個胺基酸殘基手性為反向（參見例如Jameson等人, Nature, 368,744-746（1994）; Brady等人, Nature, 368,692-693（1994））。具體言之，術語「肽」、「多肽」或「蛋白質」還包括「擬肽（peptidomimetic）」，擬肽被定義為含有非肽結構元件的肽類似物，所述肽能夠模擬或拮抗天然親本肽的生物作用。擬肽缺乏典型的肽特徵，如易酶促切割的肽鍵。舉例而言，如果在抗原域包含需要肽上的特定形狀或二級結構以用於免疫原性或提供針對抗原域的快速酶促降解的穩定性的表位的情況下，本發明之疫苗可尤其有用或合乎需要，則在第一組分的複合物中使用擬肽。

【0091】 舉例而言，在一個實施方式中，本發明的第一組分（K）可由肽、多肽、或蛋白質組成，所述肽、多肽、或蛋白質除由遺傳密碼定義的20個胺基酸之外尚包含除此等胺基酸以外的胺基酸，或所述第一組分可由除由遺傳密碼定義的20個胺基酸以外的胺基酸構成。具體言之，在本發明的情境下的肽、多肽、或蛋白質可同等地由通過天然過程（如轉譯後成熟過程）或通過化學過程（其等為所屬技術領域中具有通常知識者熟知）修飾的胺基酸構成。此類修改在文獻中充分詳述。此等修飾可以出現在多肽中的任何位置：在肽骨架中、在胺基酸鏈中或甚至在羧基或胺基末端處。具體言之，肽或多肽在泛素化之後可

以是支鏈的，或可以是環狀，有或沒有分支。此類型修改可以是為所屬技術領域中具有通常知識者熟知的天然或合成轉譯後過程的結果。

【0092】 具體言之，在本發明的情境下，術語「肽」、「多肽」、「蛋白質」還包括經修飾的肽、多肽和蛋白質。舉例而言，肽、多肽、或蛋白質修飾可以包括乙醯化、醯化、ADP-核醣苷基化、醯胺化、核苷酸或核苷酸衍生物的共價固定、脂質或脂質衍生物的共價固定、磷脂醯肌醇的共價固定、共價或非共價交聯、環化、二硫鍵形成、脫甲基化、包括聚乙二醇化的醣苷基化、羥基化、碘化、甲基化、豆蔻醯化、氧化、蛋白水解過程、磷酸化、異戊烯化、外消旋化、硒醯化、硫酸化、胺基酸添加，如精胺醯化，或泛素化。此類修飾已在文獻中充分詳述（Proteins Structure and Molecular Properties（1993）第2版, T. E. Creighton, New York; Post-translational Covalent Modifications of Proteins（1983）B. C. Johnson編, Academic Press, New York ; Seifter等人（1990）Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors, Meth. Enzymol. 182: 626-646和Rattan等人,（1992）Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging, Ann NY Acad Sci, 663: 48-62）。因此，術語「肽」、「多肽」、「蛋白質」可以例如還包括脂肽、脂蛋白質、醣肽、醣蛋白等。

【0093】 在一些實施方式中，第一組分（K）的複合物為肽、多肽、或蛋白質。在一個尤佳的實施方式中，本發明之疫苗的複合物（K）是「典型的」肽、多肽、或蛋白質，其中「典型的」肽、多肽、或蛋白質由選自由遺傳密碼定義的胺基酸的20個胺基酸典型地構成，通過肽鍵彼此連接。

【0094】 根據一個實施方式，本發明的疫苗的複合物（K）是包含至少20、至少40、至少50、至少60、至少70，較佳地至少80、至少90，更佳地至少100、至少110，甚至更佳地至少120、至少130，尤佳地至少140或最佳地至少150個胺基酸殘基的多肽或蛋白質。

【0095】 根據一較佳實施方式，根據本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物是重組肽、多肽、或蛋白質。1）由不同來源的DNA分子的組合的表現產生的半合成或合成來源的多肽，所述DNA分子的組合使用重組DNA技術接合；（2）半合成或合成來源的多肽，其借助於其來源或操控而不與在自然界中與其連結的蛋白質的全部或一部分連結；（3）與在自然界中與其連接的多肽以外的多肽連接的半合成或合成來源的多肽；或（4）自然界中不存在的半合成或合成來源的多肽。根據本發明的重組多肽，例如複合物（K），可以通過所屬領域中已知的任何方法，例如使用已充分建立的實驗指引的原核和真核表現系統（參見例如LaVallie, Current Protocols in Protein Science（1995）5.1.1-5.1.8; Chen等人, Current Protocols in Protein Science（1998）5.10.1-5.10.41），或例如通過固相合成（參見例如Nat Protoc. 2007;2（12）:3247-56）來產生。

【0096】 根據一個實施方式，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物包含細胞穿透性肽（cell penetrating peptide）（「CPP」）。術語「細胞穿透性肽」（「CPP」）一般用於指定能夠跨越細胞膜轉運不同類型貨物分子的短肽，並且因此促進各種分子貨物（從奈米尺寸的粒子到小的化學分子和較大的DNA片段）的細胞吸收。與細胞穿透性肽連接的貨物分子的「細胞內化（Cellular internalization）」一般意指貨物分子跨越細胞膜的轉運，並且因此貨物分子進入細胞。取決於特定情況，貨物分子接著可在細胞質中釋放、導向到胞內胞器或進一步呈現於細胞表面處。根據本發明，細胞穿透性肽或包含所述細胞穿透性肽的複合物的細胞穿透能力或內化可以通過所屬技術領域中具有通常知識者已知的標準方法來檢查，所述標準方法包括活細胞和固定細胞的流動式細胞測量術或螢光顯微法、用所述肽或複合物轉導的細胞的免疫細胞化學物質和西方印漬法。

【0097】 細胞穿透性肽典型具有含有高相對豐度的帶正電胺基酸（如離胺

酸或精胺酸）的胺基酸組成，或具有含有交替模式的極性／帶正電胺基酸和非極性疏水性胺基酸的序列。此二種類型的結構分別被稱為聚陽離子型或兩親型。細胞穿透性肽具有不同尺寸、胺基酸序列和電荷，但所有CPP皆具有能夠使細胞膜易位且促進各種分子貨物到細胞的細胞質或胞器的遞送的共同特徵。目前，CPP易位理論區分三種主要進入機制：在膜中直接滲透、胞吞作用介導的進入和經由形成暫時性結構易位。CPP轉導為正在進行的研究領域。細胞穿透性肽已在醫藥中發現作為用於治療不同疾病（包括癌症）的藥物遞送劑和病毒抑制劑以及用於細胞標記和成像的造影劑的許多應用。

【0098】 典型地，細胞穿透性肽（CPP）是具有能夠跨越細胞膜且進入到大多數細胞類型中的8到50個殘基的肽。替代地，其也被稱為蛋白質轉導域（protein transduction domain，PTD），反映其在天然蛋白質中產生時的來源。Frankel和Pabo與Green和Lowenstein同時描述了來自人類免疫缺陷病毒1（HIV-TAT）的反式活化轉錄活化子滲透到細胞中的能力（Frankel, A.D.和C.O. Pabo, Cellular uptake of the tat protein from human immunodeficiency virus. Cell, 1988. 55（6）: 第1189-93頁）。在1991中，描述了向黑腹果蠅（Drosophila melanogaster）的觸角足同源域（DNA結合域）神經細胞的轉導（Joliot, A.等人, Antennapedia homeobox peptide regulates neural morphogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88（5）: 第1864-8頁）。在1994中，界定了稱作穿膜肽（Penetratin）具有胺基酸序列的第一16-聚體肽CPP的特徵在於觸角足同源域的第三螺旋（Derossi, D.等人, The third helix of the Antennapedia homeodomain translocates through biological membranes. J Biol Chem, 1994. 269（14）: 第10444-50頁），隨後在1998，識別出具有蛋白質轉導所需的胺基酸序列的TAT最小結構域（Vives, E.、P. Brodin和B. Lebleu, A truncated HIV-1 Tat protein basic domain rapidly translocates through the plasma membrane and accumulates in the cell nucleus. J Biol

Chem, 1997. 272（25）：第16010-7頁）。在過去二十年裡，描述了來自不同來源的多種肽，所述來源包括病毒蛋白，例如VP22（Elliott, G.及P. O'Hare, Intercellular trafficking and protein delivery by a herpesvirus structural protein. Cell, 1997. 88(2): 第223-33頁）及ZEBRA（Rothe, R.等人, Characterization of the cell-penetrating properties of the Epstein-Barr virus ZEBRA trans-activator. J Biol Chem, 2010. 285（26）：第20224-33頁）；或來自毒液，例如蜂毒肽（melittin）（Dempsey, C.E., The actions of melittin on membranes. Biochim Biophys Acta, 1990. 1031(2): 第143-61頁）、黃蜂毒肽（mastoporan）（Konno, K.等人, Structure and biological activities of eumenine mastoparan-AF（EMP-AF）, a new mast cell degranulating peptide in the venom of the solitary wasp（Anterhynchium flavomarginatum micado）. Toxicon, 2000. 38（11）：第1505-15頁）、闊掌暗蠍蛋白（maurocalcin）（Esteve, E.等人, Transduction of the scorpion toxin maurocalcine into cells. Evidence that the toxin crosses the plasma membrane. J Biol Chem, 2005. 280（13）：第12833-9頁）、響尾蛇胺（crotamine）（Nascimento, F.D.等人, Crotamine mediates gene delivery into cells through the binding to heparan sulfate proteoglycans. J Biol Chem, 2007. 282（29）：第21349-60頁）或抗菌肽（buforin）（Kobayashi, S.等人, Membrane translocation mechanism of the antimicrobial peptide buforin 2. Biochemistry, 2004. 43（49）：第15610-6頁）。合成CPP還被設計成包括聚精胺酸（R8、R9、R10和R12）（Futaki, S.等人, Arginine-rich peptides. An abundant source of membrane-permeable peptides having potential as carriers for intracellular protein delivery. J Biol Chem, 2001. 276（8）：第5836-40頁）或運輸蛋白（Pooga, M.等人, Cell penetration by transportan. FASEB J, 1998. 12（1）：第67-77頁）。如所揭示的CPP中的任一種可以例如用作本發明複合物中的細胞穿透性肽。

【0099】 根據本發明的CPP的使用允許有效遞送，即將至少一種抗原或抗

原表位轉運和裝載到抗原呈現細胞（antigen presenting cell，APC）中，具體言之，到樹突細胞（DC）中，並且因此到樹突細胞抗原加工機制。

【0100】 較佳地，根據本發明使用的CPP來源於EB病毒（Epstein-Barr virus，EBV）的「ZEBRA」蛋白。「ZEBRA」（又稱Zta、Z、EB1或BZLF1）一般指EB病毒（EBV）的鹼性白胺酸拉鍊（bZIP）轉錄活化子。已識別出呈現細胞穿透性特性的ZEBRA的最小結構域為從ZEBRA的殘基170跨越到殘基220。ZEBRA的胺基酸序列以NCBI登錄號YP_401673揭示並且包含245個以SEQ ID NO: 1表示的胺基酸。

SEQ ID NO: 1

MMDPNSTSEDVKFTPDPYQVPFVQAFDQATRVYQDLGGPSQAPLPCVLWPV
LPEPLPQGQLTAYHVSTAPTGSWFSAPQPAPENAYQAYAAPQLFPVSDITQNQ
QTNQAGGEAPQPGDNSTVQTAAAVVFACPGANQGQQLADIGVPQPAPVAAP
ARRTRKPQQPESLEECDSELEIKRYKNRVASRKCRAKFKQLLQHYREVAAAK
SSENDRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVLHEDLLNF

【0101】 已描述來源於病毒蛋白ZEBRA的CPP通過（i）直接易位和（ii）脂筏介導的胞吞作用跨越生物膜轉導蛋白質貨物（Rothe R、Liguori L、Villegas-Mendez A、Marques B、Grunwald D、Drouet E等人 Characterization of the cell-penetrating properties of the Epstein-Barr virus ZEBRA trans-activator. The Journal of biological chemistry 2010;285（26）:20224-33）。假設此二種進入機制促進貨物抗原分別向$CD8^+$和$CD4^+$ T細胞的MHC I類和MHC II類限制呈現。因此，ZEBRA衍生CPP可將多表位肽（例如本發明的包含抗原域（MAD）的複合物（K））遞送到樹突細胞（DC），且隨後促進CTL和Th細胞活化和抗腫瘤功能。因此，CPP可因此有效地將根據本發明使用的複合物遞送到抗原呈現細胞（APC）且產生多表位MHC I類和II類限制呈現。舉例而言，較佳將如US 2018/0133327

中所揭示的ZEBRA衍生CPP用於本發明複合物(K),更佳地,如US 2018/0133327中所揭示,本發明的第一複合物(K)的CPP為選定的Z13、Z14、Z15或Z18,其中CPP Z13、Z14、Z15、Z18包含根據以下者的胺基酸或由其組成:SEQ ID NO: 2(KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLK,Z13)、SEQ ID NO: 3(KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAK,Z14)、SEQ ID NO: 4(KRYKNRVASRKSRAKFK,Z15)或SEQ ID NO: 5(REVAAAKSS END RLRLLLK,Z18)。

【0102】 舉例而言,可與本發明的複合物(K)一起使用的CPP還可以包括以上所揭示的序列中的任一者的序列變體,其與相應序列共有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%序列一致性。序列變體還可以例如包括如上文所揭示的序列中的任一者的片段,其中術語「片段(fragment)」指如上文所揭示的序列之截短物,即相比於如上文所揭示的自然序列的胺基酸序列,在N端、C端和/或序列內被截短的胺基酸序列。

【0103】 如在本發明的情境下所使用的術語「序列變體(sequence variant)」指相應序列相比於對應參考序列的任何改變。術語「序列變體」包括核苷酸序列變體和胺基酸序列變體,較佳地胺基酸變體。較佳地,參考序列是本文所揭示的序列中的任一者,例如上文所揭示的CPP序列,或如分別在「序列和SEQ ID編號表」和序列表中列出的序列,即SEQ ID NO: 1到SEQ ID NO: 80。較佳地,序列變體與參考序列尤其在全長序列上共有至少70%、至少75%,較佳地至少80%,更佳地至少85%、甚至更佳地至少90%,尤佳地至少95%,最佳地至少99%序列一致性,其中如下文所描述計算序列一致性。一般來說,對於本文所描述的所有變體序列而言,與相應參考序列的一致性%越高,序列變體更佳。具體言之,序列變體保持參考序列的特定功能。

【0104】 根據本發明的序列一致性可以例如通過以下者確定:將序列中的

每一者的全長與相應參考序列比較（所謂的「全域比對（global alignment）」），即尤其適合於相同或類似長度的序列，或進行較短限定長度比較（所謂的「局部比對（local alignment）」），即更適合於不等長度的序列。在以上情境下，具有與查詢胺基酸序列至少例如95%的「序列一致性」的胺基酸序列意欲意指主題胺基酸序列的序列與查詢序列相同，不同之處在於主題胺基酸序列每100個查詢胺基酸序列的胺基酸可以包括至高達五個胺基酸變化。換言之，為了獲得與查詢胺基酸序列具有至少95%一致性的序列的胺基酸序列，主題序列中至高達5%（100中的5個）胺基酸殘基可被插入或用另一個胺基酸將其取代或將其刪除。用於比較兩種或更多種序列的一致性和同源性的方法在所屬領域中是眾所周知的。兩個序列相同的百分比可以例如通過使用數學演算法來確定。可使用的數學演算法的較佳但非限制性實例為Karlin等人.(1993), PNAS USA, 90:5873-5877的演算法。此演算法整合於BLAST程式家族中（另見Altschul等人, 1990, J. Mol. Biol. 215, 403-410或Altschul等人（1997）, Nucleic Acids Res, 25:3389-3402;)，可通過NCBI主頁全球資訊網網站ncbi.nlm.nih.gov獲得）和FASTA（Pearson（1990）, Methods Enzymol. 83, 63-98; Pearson和Lipman（1988）, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 85, 2444-2448.）。在某一程度上與其它序列相同的序列可由此等程式識別。此外，Wisconsin序列分析包（Devereux等人, 1984, Nucleic Acids Res., 387-395; Womble Methods Mol Biol. 2000;132:3-22）中可用的程式，例如BESTFIT和GAP的程式可以用於測定兩種多肽序列之間的一致性%。BESTFIT使用（Smith和Waterman（1981 ）, J. Mol. Biol. 147, 195- 197.)的「局部同源性（local homology）」演算法並且發現兩個序列之間的最佳相似單一區。舉例而言，如Altschul等人, 1997年，Nucleic Acids Res. 25:3389-3402中所描述，可以利用「空位BLAST（gapped BLAST）」。替代地，PSI-Blast可用於執行迭次搜索，其偵測分子之間的遠距離關係。當使用以上BLAST、空位BLAST程式中的任一者時，可使用相

應程式的預設參數（例如XBLAST和NBLAST）。如本文所揭示的用於序列比較的數學演算法的另一較佳非限制性實例是Myers和Miller, CABIOS（1989）的演算法。此種演算法被合併到ALIGN程式（版本2.0）中，所述程式是GCG序列比對套裝軟體的一部分。ALIGN程式可以例如用於使用PAM120權重殘基表、12的空位長度罰分和4的空位罰分來比較胺基酸序列。用於序列分析的其他演算法在所屬領域中已知並且包括ADVANCE和ADAM，如Torellis和Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5中所描述。替代地，可以使用CLUSTAL W演算法執行蛋白序列比對，如Higgins等人, 1996, Methods Enzymol. 266:383-402中所描述。

【0105】 如本發明中所揭示的胺基酸序列的胺基酸取代可以是「保守」或「非保守」胺基酸取代。如本發明中所使用的術語「保守性取代（conservative substitution）」例如用鹼性胺基酸殘基（Lys、Arg、His）取代另一鹼性胺基酸殘基（Lys、Arg、His），用脂肪族胺基酸殘基（Gly、Ala、Val、Leu、lie）取代另一脂肪族胺基酸殘基，用芳香族胺基酸殘基（Phe、Tyr、Trp）取代另一芳香族胺基酸殘基，用絲胺酸取代蘇胺酸或用異白胺酸取代白胺酸。

【0106】 一個或多個L-胺基酸與一個或多個D-胺基酸的取代在本發明的情境下被視為保守性取代。例示性胺基酸取代呈現於以下表1中：

表1

原始殘基	取代實例
Ala（A）	Val、Leu、Ile、Gly
Arg（R）	His、Lys
Asn（N）	Gln
Asp（D）	Glu
Cys（C）	Ser
Gln（Q）	Asn
Glu（E）	Asp
Gly（G）	Pro、Ala
His（H）	Lys、Arg
Ile（I）	Leu、Val、Met、Ala、Phe

Leu（L）	Ile、Val、Met、Ala、Phe
Lys（K）	Arg、His
Met（M）	Leu、Ile、Phe
Phe（F）	Leu、Val、Ile、Tyr、Trp、Met
Pro（P）	Ala、Gly
Ser（S）	Thr
Thr（T）	Ser
Trp（W）	Tyr、Phe
Tyr（Y）	Trp、Phe
原始殘基	取代實例
Val（V）	Ile、Met、Leu、Phe、Ala

【0107】 如本發明中所用的術語「非保守性取代（non-conservative substitution）」指用具有顯著不同側鏈特性的胺基酸取代多肽中的胺基酸。非保守性取代可以在所限定的群組之間而非在所限定的群組內使用胺基酸並且影響（a）在取代區域中的肽主鏈結構（例如，脯胺酸取代甘胺酸）（b）電荷或疏水性，或（c）側鏈主體。作為實例而非限制，例示性非保守性取代可以是用鹼性或脂肪族胺基酸取代的酸性胺基酸；用小型胺基酸取代的芳香族胺基酸；以及用疏水性胺基酸取代的親水性胺基酸。在本發明的情境下，保守胺基酸取代是較佳的。

【0108】 在本發明的情境下，術語「MHC I類（MHC class I）」指定主要組織相容性複合物分子的兩個主要類別中的一者。MHC I類（又稱「MHC I」）分子可在身體的每個成核細胞上找到。MHC I類的功能是向細胞毒性細胞（CTL）顯示表位。在人類中，MHC I類分子由兩個多肽鏈、α-和β2-微球蛋白（b2m）組成。僅α鏈為多型性並且由HLA基因編碼，而b2m亞單元不為多型性並且由β-2微球蛋白基因編碼。在本發明的情境下，術語「MHC II類（MHC class II）」指定主要組織相容性複合物分子的另一主要類別。MHC II類（又稱「MHC II」）分子僅在數種特化的細胞類型（包括巨噬細胞、樹突細胞和B細胞，此等細胞都是

專門的抗原呈現細胞（APC））上找到。

【0109】 在一個實施方式中，根據本發明的疫苗的第一組分（K）的複合物包含多於一種TLR肽促效劑，具體言之2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多種TLR肽促效劑。

【0110】 包含在本發明的第一組分（K）的複合物中（或例如根據本發明使用的）的TLR肽促效劑使得疫苗第一組分對樹突細胞的靶向性以及自身佐劑性（self-adjuvanticity）提高。根據本發明使用的複合物中的TLR肽促效劑與CPP和至少一種根據本發明的抗原或抗原表位的物理連接通過同時刺激內化、加工和顯示抗原的抗原呈現細胞（尤其樹突細胞）而提供增強的免疫反應。

【0111】 如本發明的情境下且尤其在根據本發明的第一組分（K）的情境下所使用，「TLR肽促效劑」是類鐸受體（Toll-like receptor，TLR）促效劑，即其結合到TLR並且活化TLR，具體言之，產生生物反應。此外，TLR肽促效劑為如上文所定義的肽、多肽、或蛋白質。較佳地，TLR肽促效劑包含10到約150、160、170、180、190個胺基酸，更佳地15到130個胺基酸，甚至更佳地20到120個胺基酸，尤佳地25到110個胺基酸，並且最佳地30到100個胺基酸。

【0112】 類鐸受體（TLR）是以胞外域、跨膜域和胞質域為特徵的跨膜蛋白。含有富白胺酸重複序列（leucine-rich repeat，LRR）的具有馬蹄樣形狀的胞外域參與來源於不同微生物的常見分子模式之辨認。類鐸受體包括TLR1-10。能夠活化TLR受體和其修飾和衍生物的化合物在所屬技術領域的文獻中有充分記載。TLR1可以由細菌脂蛋白和其乙醯化形式活化，TLR2可以另外由革蘭氏陽性（Gram positive）細菌糖脂、LPS、LP A、LTA、菌毛、外膜蛋白、來自細菌或來自宿主的熱休克蛋白和分支桿菌阿拉伯糖甘露糖脂（Mycobacterial lipoarabinomannan）活化。TLR3可以由dsRNA，尤其是病毒來源的dsRNA活化，或由化合物聚(LC)活化。TLR4可以由革蘭氏陰性LPS、LTA、來自宿主或來自細

菌來源的熱休克蛋白、病毒包衣或包膜蛋白、紫杉醇或其衍生物、含有寡醣和纖連蛋白的透明質酸活化。TLR5可以用細菌鞭毛或鞭毛活化。TLR6可以由分枝桿菌脂蛋白和B組鏈球菌熱不穩定可溶性因子（group B streptococcus heat labile soluble factor，GBS-F）或葡萄球菌調控蛋白活化。TLR7可由咪唑并喹啉活化。TLR9可以通過未甲基化CpG DNA或染色質-IgG複合物活化（參見例如De Nardo, Cytokine 74（2015）181-189）。

【0113】 較佳地，由根據本發明使用的複合物包含的TLR肽促效劑為TLR1、2、4、5、6和／或10的促效劑。TLR在細胞表面上表現（TLR1、2、4、5、6和10）或在胞內胞器（如胞內體）的膜上表現（TLR3、4、7、8和9）。胞內體受體的天然配位體證明是基於核酸的分子（除TLR4以外）。細胞表面表現的TLR1、2、4、5、6和10辨認出胞外微生物的分子模式（Monie, T. P., Bryant, C. E. 等人 2009: Activating immunity: Lessons from the TLRs and NLRs. Trends Biochem. Sci. 34（11）, 553-561）。TLR在幾個細胞類型上表現，但幾乎所有TLR皆在DC上表現，使得此等特化細胞感測所有可能的病原體和危險信號。

【0114】 然而，TLR2、4和5在DC的表面處組成性地表現。因此，由根據本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物包含的TLR肽促效劑更佳為TLR2、TLR4和／或TLR5的肽促效劑。甚至更佳地，TLR肽促效劑為TLR2肽促效劑和／或TLR4肽促效劑。尤佳地，TLR肽促效劑為TLR4肽促效劑，或替代地為TLR2和TLR4促效劑兩者。TLR2可以偵測來源於細菌、病毒、寄生蟲和真菌的廣泛多種配位體。配位體特異性通常通過TLR2與其它TLR（如TLR1、6或10）或非TLR分子（如C型植物凝集素（dectin）-1、CD14或CD36）的相互作用來確定。與TLR1形成雜二聚體使得TLR2能夠識別出來自（真菌）細菌來源的三醯基脂蛋白或脂肽，如Pam3CSK4和肽聚醣（PGA; Gay, N. J.和Gangloff, M.（2007）: Structure and function of Toll receptors and their ligands. Annu. Rev. Biochem. 76, 141-165;

Spohn, R., Buwitt-Beckmann, U.等人（2004）: Synthetic lipopeptide adjuvants and Toll-like receptor 2-Structure-activity relationships. Vaccine 22（19）, 2494-2499）。TLR2和6的雜二聚化使得能夠偵測二醯基脂肽和酵母聚糖。脂多醣（Lipopolysaccharide，LPS）和其衍生物是TLR4的配位體和TLR5的鞭毛蛋白（Bryant, C. E., Spring, D. R.等人（2010）. The molecular basis of the host response to lipopolysaccharide. Nat. Rev. Microbiol. 8（1）, 8-14）。

【0115】 TLR2與範圍廣泛且結構上不同的配位體相互作用，所述配位體包括由微生物和真菌表現的分子。已識別出多種TLR2促效劑，包括天然和合成脂肽（例如法門塔斯支原體（*Mycoplasma fermentas*）巨噬細胞活化脂肽（MALP-2））、肽聚醣（PG，如金黃色葡萄球菌的PG）、來自各種細菌菌株的脂多醣（LPS）、多醣（例如酵母聚糖）、來自革蘭氏陽性細菌的醣苷基磷脂醯-肌醇錨定結構（例如來自分枝桿菌的脂磷壁酸（LTA）和阿拉伯糖甘露糖脂以及來自結核分枝桿菌（*M. tuberculosis*）的甘露糖脂）。某些病毒決定簇還可以經由TLR2觸發（Barbalat R, Lau L, Locksley RM, Barton GM. Toll-like receptor 2 on inflammatory monocytes induces type I interferon in response to viral but not bacterial ligands. Nat Immunol. 2009: 10（11）:1200-7）。細菌脂肽是細胞壁的結構組分。其由可以經由半胱胺酸殘基結合肽的醯化s-甘油基半胱胺酸部分組成。細菌脂肽的TLR2促效劑的實例包括MALP-2並且其合成類似物二棕櫚醯基-S-甘油基半胱胺酸（Pam_2Cys）或三棕櫚醯基-S-甘油基半胱胺酸（Pam_3Cys）。

【0116】 另外，猜測高速泳動族盒1蛋白（HMGB1）和其肽片段起TLR2介導的發炎性活性的增強劑的作用（參見例如Aucott等人 Molecular Medicine（2018）24:19）。可以例如用作TLR2介導的信號傳導的增強劑的HMGB1衍生肽包含例如WO2006/083301中所揭示的肽或例如Δ30 HMGB1的肽，並且其可以與TLR2／TLR4肽促效劑的組合起TLR2介導的發炎性活性的增強劑的作用。因

此，在一個實施方式中，本發明的疫苗的第一組分（K）的複合物可以例如包含作為TLR促效劑一部分的Δ30 HMGB1或其任何免疫調節片段，如WO2006/083301 A1中揭示者，以及TLR2／TLR4肽促效劑，如ANAXA（SEQ ID NO: 6）或其序列變體，如SEQ ID NO: 7。因此，本發明的第一組分（K）的複合物可以包含除以上所揭示的TLR肽促效劑以外的Δ30 HMGB1（SEQ ID NO: 8）或其任何免疫調節片段，或如WO2006/083301 A1中所揭示的任何肽Hp1-HP166，較佳地Hp-31、Hp-46、Hp-106。例如，本發明的第一組分（K）的複合物可以包含至少一種TLR肽促效劑EDA（SEQ ID NO: 8）和Δ30 HMGB1（SEQ ID NO: 9），或EDA（SEQ ID NO: 8）和Hp-31或Hp-46或Hp-106，較佳地本發明的第一組分（K）的複合物包含至少一種TLR肽促效劑ANAXA（SEQ ID NO: 6）和Δ30 HMGB1（SEQ ID NO: 9），或ANAXA（SEQ ID NO: 6）和Hp-31或Hp-46或Hp-106，或序列變體（SEQ ID NO: 7）和Hp-31或Hp-46或Hp-106。如果本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的更強自身輔助性（self-adjuvancy）係所欲的，則任何此類組合的使用可以例如是有利的。

【0117】 多種配位體與TLR4相互作用，包括來自明尼蘇達沙門氏菌（*Salmonella minnesota*）R595的單磷醯脂質A（MPLA）、脂多醣（LPS）、甘露聚糖（白色念珠菌）、葡萄糖肌醇磷脂（錐體蟲屬）、病毒包膜蛋白（RSV和MMTV）和包括纖維蛋白原和熱休克蛋白的內源性抗原。TLR4的此類促效劑例如描述於Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006年2月24日: 124（4）:783-801或於Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. Biochem Biophys Res Commun. 2009年10月30日388（4）:621-5中。於革蘭氏陰性細菌中發現的LPS是最廣泛研究的TLR4配位體。適合的LPS衍生TLR4促效劑肽描述於例如WO 2013/120073（A1）中。儘管TLR肽促效劑對於根據本發明的第一組分（K）的複合物是較佳的，但可以使用非肽

TLR促效劑（如LPS）並且其共價結合到複合物。舉例而言，結合可以例如在LPS的酸水解之後暴露的3-去氧-D-甘露-辛-2-酮糖酸（Kdo）的還原端的羰基與結合到蛋白質的雙功能連接基團的胺氧基（參見例如Methods Mol Biol. 2011;751:317-27）之間進行。

【0118】 在一些實施方式中，TLR肽促效劑為具有至少70%或至少75%，較佳地至少80%或至少85%，更佳地至少90%或至少95%、甚至更佳地至少97%或至少98%，尤佳地至少99%序列一致性的（天然存在的）蛋白質或其變體的片段。此類片段可以具有至少20或25，較佳地至少30或35，更佳地至少40或50，甚至更佳地60或70，再更佳地至少80或90，如至少100個胺基酸的最小長度。具體言之，所述片段呈現出TLR促效劑功能性。可有利地選擇蛋白質的片段以使得其提供蛋白質的「TLR促效劑結構域（TLR agonist domain）」，但較佳地不包括蛋白質的任何其它結構域（除TLR促效劑結構域以外）。因此，在一些實施方式中，TLR促效劑不包含另一免疫活性結構域（不是TLR促效劑結構域），更佳地TLR促效劑不包含另一生物活性結構域（不是TLR促效劑結構域）。舉例而言，在一些實施方式中，TLR促效劑不是鞭毛蛋白（其包括除TLR促效劑功能性以外的其它結構域）。然而，在一些實施方式中，TLR促效劑可以是鞭毛蛋白的片段，包括鞭毛蛋白的TLR促效劑結構域（但無鞭毛蛋白的其它結構域）。

【0119】 另一適合的TLR肽促效劑包含如本文所述的Hp91或其片段或變體或由其組成。Hp91是如例如US 9,539,321 B2中所描述的TLR4促效劑，並且具有以下胺基酸序列：

DPNAPKRPPSAFFLFCSEKRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSSEN
DRLRLLLKESLKISQAVHAAHAEINEAGREVVGVGALKVPRNQDWLGVPRF
AKFASFEAQGALANIAVDKANLDVEQLESIINFEKLTEWTGS

[SEQ ID NO: 53]

【0120】 TLR5通過由幾乎所有運動性細菌表現的鞭毛蛋白分子的區域觸發。因此，鞭毛蛋白、來源於鞭毛蛋白的肽或蛋白質和／或鞭毛蛋白的變體或片段也適合作為由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的TLR肽促效劑。

【0121】 在一些實施方式中，較佳地是根據本發明的TLR肽促效劑不是鞭毛蛋白和／或其任何未經修飾的片段或片段。舉例而言，可以在根據本發明的第一組分（K）的複合物中使用恩托莫德（entolimod）（CBLB502）作為TLR5肽促效劑。

【0122】 根據本發明使用的TLR肽促效劑的實例因此包括TLR2脂肽促效劑MALP-2、Pam_2Cys和Pam_3Cys或其修飾物、不同形式的TLR4促效劑LPS（例如腦膜炎野生型L3-LPS和突變型五-醯化LpxL1-LPS）和TLR5促效劑鞭毛蛋白。

【0123】 然而，較佳地是由根據本發明（使用）的疫苗的第一組分的複合物包含的TLR肽促效劑既不是脂肽也不是脂蛋白，既不是醣肽也不是醣蛋白，更佳地，由根據本發明（使用）的疫苗的第一組分的複合物包含的TLR肽促效劑是如本文所定義的典型的肽、多肽、或蛋白質。

【0124】 較佳的TLR2／4肽促效劑是膜聯蛋白II或其免疫調節片段，其詳細地描述於WO 2012/048190 A1和美國專利申請案13/0331546中，具體言之，包含根據WO 2012/048190 A1的膜聯蛋白II編碼序列SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 7的胺基酸序列或其片段或變體的TLR2肽促效劑為較佳的。

【0125】 由此，如上文所描述包含根據SEQ ID NO: 6的胺基酸序列或其序列變體或由其組成的TLR2／4肽促效劑尤佳作為由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的組分（iii），即作為至少一種TLR肽促效劑。

STVHEILCKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE

[SEQ ID NO: 6]，TLR2／4肽促效劑Anaxa

【0126】 根據SEQ ID NO: 6的TLR肽促效劑的尤佳功能性序列變體為根據SEQ ID NO: 7的TLR肽促效劑：

STVHEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE

[SEQ ID NO: 7]

【0127】 因此，如上文所描述包含根據SEQ ID NO: 7的胺基酸序列或其序列變體或由其組成的TLR2／4肽促效劑尤佳作為本發明之疫苗／套組的第一組分（K）的複合物的組分（iii），即作為由所述複合物包含的至少一種TLR肽促效劑。換言之，第一組分（K）的複合物中的TLR肽促效劑最佳地包含肽或由肽組成，所述肽具有根據SEQ ID NO: 7的胺基酸序列、或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。

【0128】 關於TLR4，TLR肽促效劑是尤佳的，其尤其對應於結合到TLR4的基序，具體言之（i）模擬天然LPS配位體的肽（RS01：Gln-Glu-Ile-Asn-Ser-Ser-Tyr和RS09： Ala-Pro-Pro-His-Ala-Leu-Ser）和（ii）纖連蛋白衍生肽。細胞醣蛋白纖連蛋白（FN）具有通過三個外顯子的替代性剪接從單一基因產生的多個同功異構物。此等同功異構物中的一者為額外結構域A（extra domain A，EDA），其與TLR4相互作用。

【0129】 其它適合的TLR肽促效劑包含纖連蛋白EDA域或其片段或變體。此類適合的纖連蛋白EDA域或其片段或變體揭示於EP 1 913 954 B1、EP 2 476 440 A1、US 2009/0220532 A1和WO 2011/101332 A1中。因此，如上文所描述包含根據SEQ ID NO: 8的胺基酸序列或其序列變體或由其組成的TLR4肽促效劑尤佳作為由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的組分（iii），即作為至少一種TLR肽促效劑。

NIDRPKGLAFTDVDVDSIKIAWESPQGQVSRYRVTYSSPEDGIRELFPAPDGED

DTAELQGLRPGSEYTVSVVALHDDMESQPLIGIQST

[SEQ ID NO: 8]（TLR4肽促效劑EDA）

【0130】 本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物包含至少一種TLR肽促效劑，較佳地，根據本發明的第一組分（K）的複合物包含多於一種TLR肽促效劑，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多種TLR肽促效劑，更佳地，根據本發明的第一組分（K）的複合物包含（至少）兩種或三種TLR肽促效劑，甚至更佳地，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含（至少）四種或五種TLR肽促效劑。如果多於一種TLR肽促效劑由根據本發明(使用)的第一組分(K)的複合物包含，則應理解，所述TLR肽促效劑具體言之還在根據本發明使用的複合物中共價連接於例如另一TLR肽促效劑和／或組分（i），即細胞穿透性肽和／或組分（ii），即抗原或抗原表位。

【0131】 由根據本發明的第一組分（K）的複合物包含的TLR肽促效劑可以例如相同或不同。較佳地，由根據本發明的第一組分(K)的複合物包含的TLR肽促效劑彼此不同。

【0132】 在一尤佳的實施方式中，根據本發明的第一組分（K）的複合物包含單一TLR肽促效劑，例如一種選自如上文所揭示者的單一TLR促效劑。在一個尤佳的實施方式中，根據本發明的第一組分（K）的複合物包含單一TLR肽促效劑，並且除了如上文所揭示的單一TLR肽促效劑之外，不包含具有TLR促效劑特性的其它組分。

【0133】 在一個實施方式中，根據本發明的疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域包含至少一種抗原或抗原表位。如本文所使用，「抗原（antigen）」是任何結構性物質，其充當適應性免疫反應受體的目標，具體言之充當抗體、T細胞受體和／或B細胞受體的目標。「表位(epitope)」，又稱「抗原決定簇(antigenic determinant)」，是由免疫系統辨認出（具體言之，由抗體、T細胞受體和／或B

細胞受體辨認出）的抗原部分（或片段）並且促使免疫反應。因此，一種抗原具有至少一種表位，即單一抗原可具有或包含多於一種，例如一種或多種表位。在本發明的情境下，術語「表位」主要用於指定呈現於抗原呈現細胞表面上的T細胞表位，所述表位在所述抗原呈現細胞中結合到主要組織相容性複合物（Major Histocompatibility Complex，MHC）。由MHC I類分子呈現的T細胞表位是典型地（但非排他地）長度在8與11個胺基酸之間的肽，而MHC II類分子呈現更長的肽，長度通常（但非排他地）在12與25個胺基酸之間。

【0134】 較佳地，本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的至少一種抗原或抗原表位選自由肽、多肽、或蛋白質組成的群組。應理解，根據本發明的至少一種抗原或抗原表位可以包含例如至少一個（即一個或多個）連接在一起的肽、多肽、或蛋白質。

【0135】 根據一個實施方式，本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域包含多於一種抗原或抗原表位，例如本發明的第一組分（K）的複合物可以包含尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種抗原或抗原表位。較佳地，本發明的第一組分（K）的複合物中所包含的一種或多種抗原或抗原表位被連續安置（或重疊），尤其多於一種抗原或抗原表位，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種抗原或抗原表位於第一組分的抗原域中被連續安置。此尤其意味著由第一組分（K）的複合物包含的所有抗原和／或抗原表位在功能上直接彼此連接而無任何介入序列。舉例而言，無CPP或本發明的TLRag安置於多於一種抗原或抗原表位的胺基酸序列內。較佳地是，本發明的第一組分（K）的複合物的元件（i）-（iii）按N端到C端順序如下安置：

（i）CPP-（ii）抗原域-（iii）TLRag。

【0136】 替代地，本發明的第一組分（K）的複合物的元件（i）-（iii）還可以按（i）-（iii）-（ii）或（ii）-（i）-（iii）順序連接，或例如抗原和／或

抗原表位可以此類方式連續安置並且通過間隔基團或連接基團彼此連接，所述間隔基團或連接基團不是上文所揭示的元件（i）-（iii）之一（即細胞穿透性肽）也非組分c）（即TLR肽促效劑）。然而，本發明的抗原域的元件較佳按順序（i）-（ii）-（iii）直接連接。

【0137】 然而，替代地，如本文所揭示的各種抗原和／或抗原表位還可以以任何其它方式安置於根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物中，例如其中元件（i）和／或組分（iii）安置於兩種或更多種抗原和／或抗原表位之間，或例如一種或多種抗原和／或抗原表位安置於本發明複合物的元件（i）和／或元件（iii）的相應另一末端處。如本文所使用，術語「元件（element）」或「元件（elements）」指本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的功能元件或結構元件。因此，CPP、抗原域和TLRag可各自被稱為本發明的第一組分（K）的複合物的元件。

【0138】 在一個較佳實施方式中，包含於本發明的第一組分的複合物中的至少一種抗原或抗原表位是至少一種CD4+表位和／或至少一種CD8+表位，例如根據本發明（使用）的第一組分（K）包含作為至少一種CD4+表位和／或至少一種CD8+表位的至少一種抗原或抗原表位。如本文所使用，術語「$CD4^+$表位」或「$CD4^+$限制性表位（$CD4^+$-restricted epitope）」指定由$CD4^+$ T細胞辨認出的表位，所述表位尤其由處於MHC II類分子凹槽中的抗原片段組成。包含於根據本發明（使用）的第一組分（K）中的單一$CD4^+$表位較佳地由約6、7、8、9、10、11、12到約25、30、40、50、60、75、100個胺基酸組成。

【0139】 如在本發明的情境下所使用的術語「$CD8^+$表位」或「$CD8^+$限制性表位」指定由$CD8^+$ T細胞辨認出的表位，所述表位尤其由處於MHC I類分子凹槽中的抗原片段組成。根據本發明使用的複合物中所包含的單一$CD8^+$表位較佳地由約8-11個胺基酸，或例如約8-15個胺基酸，或約6、7、8、9、10、11、12、

13、14、15到約50、60、70、80、90、100個胺基酸組成。

【0140】 較佳地，本發明的至少一種抗原可以包含$CD4^+$表位和／或$CD8^+$表位或至少一種抗原表位可以由其等組成，所述表位對應於癌症／腫瘤相關抗原、癌症／腫瘤特異性抗原或來自病原體的抗原蛋白的抗原決定簇。更佳地，至少一種抗原可以包含對應於癌症／腫瘤相關抗原或癌症／腫瘤特異性抗原的抗原決定簇的$CD4^+$表位和／或$CD8^+$表位或至少一種抗原表位可以由其等組成。最佳地，至少一種抗原可以包含對應於腫瘤相關抗原或腫瘤特異性抗原的抗原決定簇的$CD4^+$表位和／或$CD8^+$表位或至少一種抗原表位可以由其等組成。在整個本發明中，術語「癌症表位（cancer epitope）」可以與術語「腫瘤表位（tumor epitope）」同義使用。如本文所揭示的腫瘤或癌症類型可以是良性、癌前或惡性、轉移性或非轉移性的。

【0141】 還較佳地是，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少兩種抗原或抗原表位，其中至少一種抗原或抗原表位包含$CD4^+$表位或由其組成，並且至少一種抗原或抗原表位包含$CD8^+$表位或由其組成。現在已確立，T_h細胞（$CD4^+$）在腫瘤部位處的DC允許和CTL（$CD8^+$）召集與維持此二方面的抗腫瘤免疫反應上起重要作用。因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少兩種抗原或抗原表位，其中至少一種抗原或抗原表位包含$CD4^+$表位或由其組成，且至少一種抗原或抗原表位包含$CD8^+$表位或由其組成，所述複合物提供整合免疫反應，使得能夠同時初免CTL和T_h細胞且因此較佳針對僅一種$CD8^+$表位或僅一種$CD4^+$表位具有免疫性。舉例而言，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物可較佳地包含Eα-$CD4^+$表位和gp100-$CD8^+$表位。

【0142】 較佳地，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少兩種抗原或抗原表位，其中所述至少兩種抗原或抗原表位包含至少兩種，例如2、3、4、5、6、7、8、9或更多種$CD4^+$表位和／或至少兩種，例如2、3、4、

5、6、7、8、9或更多種$CD8^+$表位。由此，至少兩種抗原或抗原表位較佳地為不同抗原或抗原表位，更佳地至少兩種抗原或抗原表位彼此不同但與同一種腫瘤相關。抗原域在本發明之疫苗中的用途會（i）避免抗原損失變體的產生，（ii）靶向非均質腫瘤塊內的不同腫瘤細胞，和（iii）規避患者間腫瘤變異性，所述變異性可以例如由待治療腫瘤表現的不同TAA引起，或例如其可以由待治療腫瘤上相應TAA的不同表現水平引起。因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物尤佳地包含至少四種抗原或抗原表位，尤其具有至少兩種$CD8^+$表位和至少兩種$CD4^+$表位。根據本發明使用的此類複合物誘導多表位CD8 CTL和CD4 T_h細胞與本發明之疫苗的第二組分（V）協同地起作用，以對抗腫瘤細胞並且促進有效抗腫瘤免疫性。T_h還參與疫苗接種之後監測的持久細胞免疫性之維持。根據本發明（使用）的疫苗的此類複合物與所述疫苗的第二組分（V）協同地起作用，並且誘導多株多表位免疫反應和多功能$CD8^+$和$CD4^+$ T細胞，並且因此誘導有效抗腫瘤活性，尤其當根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物在施用第二組分（V）之前施用時。

【0143】 較佳地，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少兩種抗原或抗原表位，更佳地根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少三種抗原或抗原表位，甚至更佳地根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少四種抗原或抗原表位，尤佳地根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少五種抗原或抗原表位並且最佳地根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少六種抗原或抗原表位。由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的抗原或抗原表位可相同或不同，較佳地，由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的抗原或抗原表位彼此不同。較佳地，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少一種$CD4^+$表位和至少一種$CD8^+$表位。

【0144】 較佳地，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的複合物包含多於一種$CD4^+$表位，例如來自相同抗原或來自不同抗原的兩種或更多種$CD4^+$表位，並且較佳地無$CD8^+$表位。還較佳地是根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的複合物包含多於一種$CD8^+$表位，例如來自相同抗原或來自不同抗原的兩種或更多種$CD8^+$表位，並且較佳地無$CD4^+$表位。然而，最佳地，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的複合物包含（i）至少一種$CD4^+$表位，例如來自相同抗原或來自不同抗原的兩種或更多種$CD4^+$表位，和（ii）至少一種$CD8^+$表位，例如來自相同抗原或來自不同抗原的兩種或更多種$CD8^+$表位。

【0145】 舉例而言，在一個實施方式中，根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域包含至少一種抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位包含至少一種腫瘤表位或由其組成。如本發明中所使用，腫瘤表位或腫瘤抗原是一種在腫瘤細胞中製造的肽抗原。已經在人類以及小鼠中識別出許多腫瘤抗原，例如Kras和p53的各種異常產物於多種腫瘤中找到。

【0146】 舉例而言，在一個實施方式中，第一組分（K）的複合物的抗原域可以包含至少一種抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位包含腫瘤相關抗原或腫瘤特異性抗原或由其組成。如本發明中所使用的術語「腫瘤相關抗原」（TAA）指由腫瘤細胞表現的蛋白質或多肽抗原。舉例而言，TAA可以是由腫瘤細胞表現的一種或多種表面蛋白質或多肽、核蛋白或醣蛋白或其片段。舉例而言，人類腫瘤相關抗原包括分化抗原（如黑色素細胞分化抗原）、突變抗原（如p53）、過度表現的細胞抗原（如HER2）、病毒抗原（如人類乳頭狀瘤病毒蛋白）和在睾丸和卵巢的生殖細胞中表現但在正常體細胞（如MAGE和NY-ESO-1）中沉默的癌症／睾丸（CT）抗原。許多TAA不是癌症或腫瘤特異性的，並且還可以在正常組織上發現。

【0147】 如本發明中所用的術語「腫瘤特異性抗原（tumor-specific

antigen）」（TSA）指顯示於腫瘤細胞表面上的所有肽，並且在主要組織相容性複合物（MHC）分子的情境下可以由新抗原特異性T細胞受體（T cell receptor，TCR）特異性辨認出。TSA還可稱為，如在本發明的情境下也可稱為「腫瘤新抗原」。從免疫角度，腫瘤新抗原是真正外來蛋白質且完全不存在於正常人類器官／組織中。對於無病毒病因的大多數人類腫瘤，腫瘤新抗原可以例如來源於多種非同義基因變異，包括單核苷酸變異（single-nucleotide variant，SNV）、插入和缺失（indel）、基因融合、框移突變和結構變異（structural variant，SV）。如根據本發明所使用的術語「腫瘤特異性抗原」（TSA）還包括致癌病毒抗原，如人類乳頭狀瘤病毒或梅克氏爾多元癌細胞病毒（Merkel cell polyomavirus，MCPyV）的抗原。典型地，致癌病毒抗原僅在用相應病毒感染的細胞上表現。腫瘤-新抗原可以使用所屬領域中已知的電腦模擬預測工具識別，如在Trends in Molecular Medicine, 2019年11月, 第980-992頁中所揭示。

【0148】 較佳地，本發明的抗原域的至少一種腫瘤表位、或至少一種TAA、或至少一種TSA選自包含以下者的腫瘤或癌症的群組：內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤。

【0149】 更特定言之，本發明的抗原域的至少一種腫瘤表位或至少一種TAA或至少一種TSA選自包含以下者的腫瘤和／或癌症的群組：乳癌，包括三陰性乳癌；膽道癌；膀胱癌；腦癌，包括膠質母細胞瘤和髓母細胞瘤；子宮頸癌；絨膜癌；結腸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃癌；胃腸間質瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）；闌尾癌；膽管癌；類癌瘤；胃腸結腸癌；肝外膽管癌；膽囊癌；胃（gastric／stomach）癌；胃腸類癌瘤；結直腸癌或轉移性結直腸癌；血液腫瘤，包括急性淋巴細胞性和骨髓性白血病；T細胞急性淋巴母細胞性白血病／淋巴瘤；毛細胞白血病；慢性骨髓性白血病；多發性骨髓瘤；AIDS相關白血病和

成人T細胞白血病淋巴瘤；上皮內瘤，包括鮑文氏病（Bowen's disease）和佩吉特氏病（Paget's disease）；肝癌；肺癌，包括非小細胞肺癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏病（Hodgkin's disease）和淋巴細胞性淋巴瘤；神經母細胞瘤；膠質母細胞瘤；口腔癌，包括鱗狀細胞癌；卵巢癌，包括由上皮細胞、間質細胞、生殖細胞和間充質細胞引起的卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；肉瘤，包括平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤和骨肉瘤；皮膚癌，包括黑色素瘤、梅克爾氏細胞癌、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、基底細胞癌和鱗狀細胞癌；睾丸癌，包括生殖細胞瘤，如精原細胞瘤、非精原細胞瘤（畸胎瘤、絨膜癌）、間質瘤和生殖細胞瘤；甲狀腺癌，包括甲狀腺腺癌和髓樣癌；以及腎癌，包括腺癌和威爾姆斯氏腫瘤（Wilms tumor）。

【0150】 特佳地，本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤表位、或至少一種TAA、或至少一種TSA選自結直腸癌、轉移性結直腸癌、胰臟癌或乳癌（包括三陰性乳癌（triple-negative breast cancer，TNBC））的腫瘤或癌症的群組。如本文中所使用的術語「三陰性乳癌」指缺乏表現雌激素受體（estrogen receptor，ER）、孕酮受體（progesterone receptor，PgR）和HER2的乳癌，此等都是治療劑的分子目標。TNBC占10-20%的侵入性乳癌病例並且涵蓋多於一個分子亞型。典型地，由於固有侵襲性臨床行為和缺乏用於療法的辨認分子目標，罹患TNBC的患者具有與患有其它乳癌亞型的患者相比相對較差的結果。三陰性乳癌是一種表型，並且其在分子分析中的主要組分為基底樣腫瘤、普通乳房樣腫瘤和最近辨認出的不常見但有趣的密連蛋白低分子亞型，並且還包括BRCA1缺陷型亞型。由TNBC表現的TAA包含例如MAGE-A3、MUC-1、PRAME、ASCL2和NY-ESO-1。

【0151】 如本文所使用，術語「胰臟癌（pancreas cancer或pancreatic cancer）」指來源於胰臟細胞的癌症。較佳地，如本文所使用的胰臟癌指胰臟腺

癌，包括胰管腺癌和其變體，例如腺鱗癌、膠體／黏液癌、未分化／退行性癌、戒環細胞癌、髓質癌、肝樣癌。胰臟腺癌為結果較差和發病率增加的致死性病況。胰臟癌典型地是老年疾病。在30歲之前診斷出的患者極罕見，且90%新診斷患者的年齡大於55歲，其中大多數在其生命的第70和第80個年頭，與女性相比，在男性中發病率較高。胰臟癌的特徵在於包含間皮素、存活素和NY-ESO-1的腫瘤相關抗原的表現。

【0152】 如本文所使用，結直腸癌（colorectal cancer，CRC，又稱「腸癌」）是包含結腸癌和直腸癌（CC）的癌症。兩個個別癌症都具有除癌症開始點之外的許多共同特徵。根據2006年與2010年之間美國的Siegel, R., C. Desantis和A. Jemal, *Colorectal cancer statistics, 2014*. CA Cancer J Clin, 2014. 64（2）: 第104-17頁，按腫瘤部位計的發病率在近端結腸（結腸的第一部分和中間部分）中更重要些。因為100,000人約19個病例，所以其表示42%的病例。隨後是直腸癌，具有28%病例，和遠端結腸（結腸的底部部分），具有100,000人中10個病例的發病率。在解剖學上，術語「結直腸癌（colorectal cancer）」包括（i）結腸癌症，如盲腸癌（包括回盲瓣癌）、闌尾癌、升結腸癌、肝曲癌、橫結腸癌、脾曲癌、降結腸癌、乙狀結腸癌（包括乙狀（彎曲）癌症）以及結腸重疊部位的癌症；（ii）直腸乙狀結腸接合處癌症，如結直腸癌和直腸乙狀結腸癌；和（iii）直腸癌，如直腸壺腹癌。

【0153】 較佳地，結直腸癌為結腸癌，如盲腸癌（包括回盲瓣癌）、闌尾癌、升結腸癌、肝曲癌、橫結腸癌、脾曲癌、降結腸癌、乙狀結腸癌（包括乙狀（彎曲）癌症）或其等之組合。

【0154】 還較佳地是結直腸癌為直腸乙狀結腸接合處癌症，如（i）結直腸癌或（ii）直腸乙狀結腸癌。此外，還較佳地是結直腸癌為直腸癌，如直腸壺腹癌。

【0155】 結直腸癌包含不同細胞類型，如以下的細胞類型，結直腸癌包括：結直腸腺癌、結直腸基質腫瘤、原發性結直腸淋巴瘤、結直腸平滑肌肉瘤、結直腸黑色素瘤、結直腸鱗狀細胞癌和結直腸類癌腫瘤，如盲腸、闌尾、升結腸、橫結腸、降結腸、降結腸、乙狀結腸和／或直腸的類癌腫瘤。因此，較佳類型的結直腸癌包括結直腸腺癌、結直腸基質腫瘤、原發性結直腸淋巴瘤、結直腸平滑肌肉瘤、結直腸黑色素瘤、結直腸鱗狀細胞癌和結直腸類癌腫瘤，例如盲腸、闌尾、升結腸、橫結腸、降結腸、乙狀結腸和／或直腸的類癌腫瘤。更佳地，結直腸癌為結直腸腺癌或結直腸類癌樣癌。甚至更佳地，結直腸癌為結直腸腺癌。因此，根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位可以選自上文所揭示的結直腸癌細胞類型中的任一種。

【0156】 由於取決於根據TMN分期系統的腫瘤分期結直腸癌表現不同TAA或TSA，因此本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位較佳地包括滿足下述條件的TAA或TSA，具有例如以下原發性腫瘤期（「T」期）：TX—無法評估的原發性腫瘤，T0—無原發性腫瘤跡象，Ta—非浸潤性乳頭狀癌，Tis—原位癌：上皮內或侵入固有層，T1—腫瘤侵入黏膜下層，T2—腫瘤侵入固有肌層，T3—腫瘤經過固有肌層侵入結直腸周圍組織，T4a—腫瘤穿透到內臟腹膜的表面，T4b—腫瘤直接侵入或附著於其它器官或結構；以下淋巴結期（「N」期）：NX—無法評估的局部淋巴結，N0—無局部淋巴結轉移，N1-1—3個局部淋巴結中發生轉移，其中N1a—1個局部淋巴結中發生轉移，N1b-2—3個局部淋巴結中發生轉移和N1c—漿膜下層、隔膜或非腹膜化結腸周或直腸周組織中腫瘤沉積而無局部結節轉移，N2—4個或更多個淋巴結中發生轉移，其中N2a—4-6個局部淋巴結中發生轉移和N2b—7個或更多個局部淋巴結中發生轉移；和以下遠端轉移期（「M」期）：M0—無遠端轉移和M1—遠端轉移，其中M1a—轉移限制於1個器官或部位（例如肝臟、肺、卵巢、非局部

結節）和M1b—多於1個器官／部位或腹膜中轉移。所述*階段*可以整合到結直腸癌的以下數字分期中：0期：Tis、N0、M0；I期：T1、N0、M0或T2、N0、M0；IIA期：T3、N0、M0；IIB期：T4a、N0、M0；IIC期：T4b、N0、M0；IIIA期：T1-T2、N1／N1c、M0或T1、N2a、M0；IIIB期：T3-T4a、N1／N1c、M0或T2-T3、N2a、M0或T1-T2、N2b、M0；IIIC期：T4a、N2a、M0或T3-T4a、N2b、M0或T4b、N1-N2、M0；IVA期：任何T、任何N、M1a以及IVB期：任何T、任何N、M1b。簡而言之，在0期中，癌症尚未生長超出結腸或直腸的內層；在I期中，癌症已從黏膜擴散到肌肉層；在II期中，癌症已經由肌肉層擴散到鄰近器官的漿膜；在III期中，癌症已擴散到鄰近淋巴結或癌細胞已擴散到淋巴結附近的組織；並且在IV期中，癌症已經由血液和淋巴結擴散到身體的其它部分。

【0157】 已報告以上結直腸癌細胞類型和階段的各種腫瘤相關抗原，且其等包含例如CEA、MAGE、MUC1、存活素、WT1、RNF43、TOMM34、VEGFR-1、VEGFR-2、KOC1、ART4、KRas、EpCAM、HER-2、COA-1 SAP、TGF-βRII、p53、ASCL2、IL13Rα2、ASCL2、NY-ESO-1、MAGE-A3、PRAME和SART 1-3（參見例如*World J Gastroenterol* 2018年12月28日; 24（48）: 5418-5432）。因此，根據本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、ASCL2、TGFβR2、p53、KRas、OGT、間皮素、CASP5、COA-1、MAGE、SART、IL13Rα2、ASCL2、NY-ESO-1、MAGE-A3、PRAME。

<u>黑色素瘤相關抗原（MAGE）</u>

【0158】 黑色素瘤相關抗原（melanoma-associated antigen，MAGE）基因家族的哺乳動物成員最初被描述為在正常成人組織中完全沉默，除了雄性生殖

細胞和其中一些的胎盤以外。相比之下，此等基因在各種腫瘤中表現。因此，根據本發明使用的複合物較佳地包含MAGE家族的抗原（「MAGE」抗原）或其表位。在MAGE家族中，具體言之MAGE-A3和MAGE-D4是較佳的，並且MAGE-A3是尤佳的。MAGE-A3在健康細胞中的正常功能尚未知曉。MAGE-A3，例如還可稱為癌症／睾丸抗原1.3，是腫瘤特異性蛋白質，且已在許多腫瘤上被識別出。以下展示MAGE-A3的胺基酸序列：

MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLVGAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGE
VPAAESPDPPQSPQGASSLPTTMNYPLWSQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQ
AALSRKVAELVHFLLLKYRAREPVTKAEMLGSVVGNWQYFFPVIFSKAFSSL
QLVFGIELMEVDPIGHLYIFATCLGLSYDGLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIIAREG
DCAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGDPKKLLTQHFVQENYLEYRQVPGSDP
ACYEFLWGPRALVETSYVKVLHHMVKISGGPHIS YPPLHEWVLREGEE
[SEQ ID NO: 10]

【0159】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的至少一種抗原。

間皮素

【0160】 間皮素，最初在卵巢癌中被識別出為一種與稱為「mAb K1」的抗體反應的蛋白質，是在許多人類癌症，包括惡性間皮瘤和胰臟癌、卵巢腺癌、和肺腺癌中高度表現的腫瘤抗原。下文展示根據UniProtKB Q13421的間皮素的胺基酸序列：

MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFSLGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVL
ANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTERVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLA
HRLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSGPQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPER

QRLLPAALACWGVRGSLLSEADVRALGGLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSC
PGPLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPSTWSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIP
QGIVAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFRREVEKTACPSGKKAREIDESLIFY
KKWELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYEQLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQ
HLGYLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALLEVNKGHEMSPQAPRRPLPQVATLI
DRFVKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSLSPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTC
DPRQLDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQSFLGGAPTEDLKALSQQNVSMD
LATFMKLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGLKAEERHRPVRDWILRQRQDDL
DTLGLGLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGTPCLLGPGPVLTVLALLLASTLA
[SEQ ID NO: 11]

【0161】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的至少一種抗原。

存活素

【0162】 在一些實施方式中，（第一組分的）複合物的抗原域包含存活素的至少一種表位。存活素，又稱含重複桿狀病毒凋亡抑制子5（baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5）或BIRC5（UniProtKB O15392），是凋亡抑制子（inhibitor of apoptosis，IAP）家族的成員。存活素蛋白質用於抑制半胱天冬酶活化，從而引起細胞凋亡或計畫性細胞死亡的負調節。以下展示存活素的胺基酸序列：

MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLEGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPD
LAQCFFCFKELEGWEPDDDPIEEHKKHSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDR
ERAKNKIAKETNNKKKEFEETAKKVRRAIEQLAAMD
[SEQ ID NO: 12]

【0163】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體。具體言之，較佳地是所述第一組分（K）的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【0164】 所屬技術領域中具有通常知識者已知存活素的幾種表位。較佳地由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的較佳存活素表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述存活素序列的片段，且因此於以上存活素序列中以加底線顯示；以下表位序列可指一種表位或更多種（重疊）表位）：

RISTFKNWPF

[SEQ ID NO: 22]

【0165】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 22的胺基酸序列。

【0166】 因此，較佳地是根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含存活素表位。更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。甚至更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有根據SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的肽。最佳地，複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。

NY-ESO-1

【0167】 NY-ESO-1（也稱為「癌症／睪丸抗原1」或「紐約食道鱗狀細胞癌1」，UniProtKB P78358）是一種在大量癌症類型中具有再表現的公認癌症-睪丸抗原（cancer-testis antigen，CTA）。NY-ESO-1引發自發體液和細胞免疫反應並且特徵在於受限表現模式，使得其成為癌症免疫療法的良好候選目標。已經在不同癌症類型中觀察到NY-ESO-1特異性免疫反應。以下展示NY-ESO-1的胺基酸序列：

MQAEGRGTGGSTGDADGPGGPGIPDGPGGNAGGPGEAGATGGRGPRGAGA
ARASGPGGGAPRGPHGGAASGLNGCCRCGARGPESRLLEFYLAMPFATPME
AELARRSLAQDAPPLPVPGVLLKEFTVSGNILTIRLTAADHRQLQLSISSCLQQ
LSLLMWITQCFLPVFLAQPPSGQRR

[SEQ ID NO: 13]

【0168】 在一個較佳實施方式中，如上文所揭示，根據本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由間皮素、存活素和NY-ESO-1組成的群組的抗原表位。舉例而言，根據本發明之疫苗的第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自間皮素、存活素或間皮素和NY-ESO-1或存活素和NY-ESO-1的表位。根據一個實施方式，如上文所揭示，根據本發明之疫苗的第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤表位包含抗原間皮素、或NY-ESO-1、或存活素、或其片段、或該腫瘤抗原的序列變體或其片段的表位。如在本發明通篇中所使用的術語「片段」包含至少10個連續的抗原胺基酸，較佳地至少15個連續的抗原胺基酸，更佳地至少20個連續的抗原胺基酸，甚至更佳地至少25個連續的抗原胺基酸，並且最佳地至少30個連續的抗原胺基酸。「序列變體」如上文所定義，即具有與參考序列至少70%，較佳地至少75%，更佳地

至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%一致的（胺基酸）序列的序列變體。「功能」序列變體在抗原、抗原片段或表位的情境下意指表位（例如由抗原（片段）所包含者）的功能未減弱或消除，即其是免疫原性的，較佳地具有與全長抗原中所包含的表位相同的免疫原性。然而，較佳地，表位（例如由如本文所述的癌症／腫瘤抗原（片段）所包含者）的胺基酸序列未突變並且因此與參考表位序列一致。舉例而言，如上文所揭示的根據本發明的疫苗包含一種抗原域，所述抗原域包含選自如上文所揭示的至少一種、兩種或所有抗原（例如間皮素、存活素和NY-ESO-1）的至少一種，例如至少一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、十種或更多種表位，所述疫苗可以尤其適用於胰臟癌的情境下。

PRAME

【0169】 PRAME（優先在腫瘤中表現的黑色素瘤抗原，UniProtKB P78395），亦被稱為癌症睾丸抗原130（CT130）、MAPE（優先在腫瘤中表現的黑色素瘤抗原）和OIP4（OPA相互作用蛋白4），是癌症睾丸抗原（CTA）家族的成員。在正常體細胞組織中的PRAME表現在表觀遺傳上限制於成年生殖細胞，而在睾丸、附睾、子宮內膜、卵巢和腎上腺中表現較低。類似於CTA成員NY-ESO-1，PRAME被識別出為黑色素瘤中的免疫原性腫瘤相關抗原，並且自發現PRAME以來，其表現已在包括陰性乳癌的多種固態和血液惡性腫瘤中展示。下文展示PRAME的胺基酸序列：

MERRRLWGSIQSRYISMSVWTSPRRLVELAGQSLLKDEALAIAALELLPRELF
PPLFMAAFDGRHSQTLKAMVQAWPFTCLPLGVLMKGQHLHLETFKAVLDGL
DVLLAQEVRPRRWKLQVLDLRKNSHQDFWTVWSGNRASLYSFPEPEAAQP
MTKKRKVDGLSTEAEQPFIPVEVLVDLFLKEGACDELFSYLIEKVKRKKNVL

RLCCKKLKIFAMPMQDIKMILKMVQLDSIEDLEVTCTWKLPTLAKFSPYLGQ
MINLRRLLLSHIHASSYISPEKEEQYIAQFTSQFLSLQCLQALYVDSLFFLRGRL
DQLLRHVMNPLETLSITNCRLSEGDVMHLSQSPSVSQLSVLSLSGVMLTDVSP
EPLQALLERASATLQDLVFDECGITDDQLLALLPSLSHCSQLTTLSFYGNSISIS
ALQSLLQHLIGLSNLTHVLYPVPLESYEDIHGTLHLERLAYLHARLRELLCELG
RPSMVWLSANPCPHCGDRTFYDPEPILCPCFMPN
[SEQ ID NO: 14]

無剛毛-鱗甲同源物2（Achaete-scute homolog 2，ASCL2）

【0170】 在一些實施方式中，所述第一組分（K）的抗原域包含ASCL2的至少一種表位。ASCL2是在胎盤發育期間對維持增殖性滋養層所必需的鹼性螺旋-環-螺旋轉錄因子。發現ASCL2是在腸道瘤形成中過度表現的推定增殖調節子。以下展示ASCL2的胺基酸序列：

MDGGTLPRSAPPAPPVPVGCAARRRPASPELLRCSRRRRPATAETGGGAAAVA
RRNERERNRVKLVNLGFQALRQHVPHGGASKKLSKVETLRSAVEYIRALQRL
LAEHDAVRNALAGGLRPQAVRPSAPRGPPGTTPVAASPSRASSSPGRGGSSEP
GSPRSAYSSDDSGCEGALSPAERELLDFSSWLGGY
[SEQ ID NO: 15]

【0171】 因此，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。更佳地，所述第一組分（K）的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【0172】 所屬技術領域中具有通常知識者已知ASCL2的幾種表位。較佳地由根據本發明使用的複合物包含的較佳ASCL2表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述ASCL2序列的片段，且因此於以上ASCL2序列中以加底線顯示；以下表位序列中的每一個可指代一種表位或更多種（重疊）表位）：

SAVEYIRALQ

[SEQ ID NO: 16]

ERELLDFSSW

[SEQ ID NO: 17]

【0173】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 16的胺基酸序列和／或根據SEQ ID NO: 17的胺基酸序列。換言之，抗原域較佳地包含由根據SEQ ID NO: 16的胺基酸序列組成的肽和／或具有根據SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的肽。

【0174】 因此，較佳地是根據本發明使用的第一組分（K）的複合物包含ASCL2的表位。更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。甚至更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有根據SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的肽和／或具有根據SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的肽。更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。

黏蛋白-1（MUC-1）

【0175】 MUC-1（UniProtKB P15941）是作用於細胞黏附的人類上皮黏蛋白。以下展示MUC-1的胺基酸序列：

MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHASSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAV
SMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLAPATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPA
LGSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSA
PDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPA
HGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD
TRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG
VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGST
APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR
PAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVT
SAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP
AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA
PGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSA
PDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPA
HGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD
TRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG
VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDNRPALGSTAPPVHNVTSASGSASGSAST
LVHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSDTPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLT
SSNHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNSSLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIY

KQGGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREGTINVHDVETQFNQYKTEAASRYN
LTISDVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIALLVLVCVLVALAIVYLIALAVCQCR
RKNYGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHGRYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGS
SLSYTNPAVAATSANL

[SEQ ID NO: 19]

【0176】 因此，根據本發明使用的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 19的胺基酸序列或其片段或變體。

【0177】 所屬技術領域中具有通常知識者已知MUC-1的幾種表位。較佳地由根據本發明使用的第一組分（K）的複合物包含的較佳MUC-1表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述MUC-1序列的片段，且因此於以上MUC-1序列中以加底線顯示；以下表位序列中的每一個可指代一種表位或更多種（重疊）表位）：

GSTAPPVHN

[SEQ ID NO: 20]

TAPPAHGVTS

[SEQ ID NO: 21]

【0178】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 20的胺基酸序列和／或根據SEQ ID NO: 21的胺基酸序列。

癌胚抗原（carcino-embryonic antigen，CEA）

【0179】 在一些實施方式中，所述第一組分（K）的抗原域包含CEA的至少一種表位。CEA是胞內黏附性醣蛋白。通常在胎兒發育期間在胃腸組織中製造CEA，而在出生前停止製造。因此，CEA通常僅以極低水平存在於健康成人血液中。以下展示CEA的胺基酸序列：

MESPSAPPHRWCIPWQRLLLTASLLTFWNPPTTAKLTIESTPFNVAEGKEVLLL
VHNLPQHLFGYSWYKGERVDGNRQIIGYVIGTQQATPGPAYSGREIIYPNASL
LIQNIIQNDTGFYTLHVIKSDLVNEEATGQFRVYPELPKPSISSNNSKPVEDKDA
VAFTCEPETQDATYLWWVNNQSLPVSPRLQLSNGNRTLTLFNVTRNDTASYK
CETQNPVSARRSDSVILNVLYGPDAPTISPLNTSYRSGENLNLSCHAASNPPAQ
YSWFVNGTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYTCQAHNSDTGLNRTTVTTITVYAE
PPKPFITSNNSNPVEDEDAVALTCEPEIQNTTYLWWVNNQSLPVSPRLQLSND
NRTLTLLSVTRNDVGPYECGIQNKLSVDHSDPVILNVLYGPDDPTISPSYTYYR
PGVNLSLSCHAASNPPAQYSWLIDGNIQQHTQELFISNITEKNSGLYTCQANNS
ASGHSRTTVKTITVSAELPKPSISSNNSKPVEDKDAVAFTCEPEAQNTTYLWW
VNGQSLPVSPRLQLSNGNRTLTLFNVTRNDARAYVCGIQNSVSANRSDPVTL
DVLYGPDTPIISPPDSSYLSGANLNLSCHSASNPSPQYSWRINGIPQQHTQVLFI
AKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSAGATVGIMIGVL
VGVAL

[SEQ ID NO: 24]

【0180】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其片段或變體。較佳地，所述第一組分（K）的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。更佳地，抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【0181】 所屬技術領域中具有通常知識者已知CEA的幾種表位。較佳地由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的較佳CEA表位包括以下表

位（以下者中展示的表位序列是上述CEA序列的片段，且因此於以上CEA序列中以加底線顯示；以下表位序列中的每一個可指代一種表位或更多種（重疊）表位）：

YLSGANLNLS

[SEQ ID NO: 26]

SWRINGIPQQ

[SEQ ID NO: 27]

【0182】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 26的胺基酸序列和／或根據SEQ ID NO: 27的胺基酸序列。換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含具有根據SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的肽和／或具有根據SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的肽。

【0183】 因此，較佳地是根據本發明使用的第一組分（K）的複合物包含CEA的表位。更佳地，所述複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。甚至更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有根據SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的肽和／或具有根據SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的肽。更佳地，第一組分（K）的複合物包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體。

轉形生長因子β受體2（transforming growth factor beta receptor 2，TGFβR2）

【0184】 TGFβ受體是單跨（single pass）絲胺酸／蘇胺酸激酶受體。其以幾種不同同功異構物的形式存在。TGFβR2（UniProtKB P37137）是具有蛋白激酶域的跨膜蛋白，與另一種受體蛋白形成雜二聚複合物，並且結合TGFβ。此受體／配位體複合物使蛋白質磷酸化，所述蛋白質然後進入細胞核並且調節與細胞增殖相關的基因亞群的轉錄。

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCK
FCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPK
LPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD
LLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSE
HCAIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTS
EQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYW
LITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPI
VHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAP
EVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKV
REHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLT
AQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

[SEQ ID NO: 28]

【0185】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 28的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

P53

【0186】 P53（UniProtKB P04637）是在預防基因組突變方面起作用的腫

瘤抑制蛋白。P53具有許多抗癌功能機制並且在細胞凋亡、基因組穩定性、和抑制血管新生方面起作用。在其抗癌作用中，p53經由幾種機制起作用：其在DNA遭到持續損傷時活化DNA修復蛋白；其可以通過使細胞週期保持在DNA損傷辨認的G1／S調節點處而停止生長；並且其可以引發細胞凋亡。

MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLLPENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIEQ
WFTEDPGPDEAPRMPEAAPPVAPAPAAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTYQG
SYGFRLGFLHSGTAKSVTCTYSPALNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPGTRV
RAMAIYKQSQHMTEVVRRCPHHERCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVEYLDD
RNTFRHSVVVPYEPPEVGSDCTTIHYNYMCNSSCMGGMNRRPILTIITLEDSS
GNLLGRNSFEVRVCACPGRDRRTEEENLRKKGEPHHELPPGSTKRALPNNTSS
SPQPKKKPLDGEYFTLQIRGRERFEMFRELNEALELKDAQAGKEPGGSRAHS
SHLKSKKGQSTSRHKKLMFKTEGPDSD

[SEQ ID NO: 29]

【0187】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 29的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

<u>柯爾斯頓Ras（Kirsten Ras，KRas）</u>

【0188】 GTP酶KRas，又稱V-Ki-ras2柯爾斯頓大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物和KRAS，在正常組織信號傳導中發揮基本功能，並且KRAS基因的突變是許多癌症發展中的基本步驟。與ras亞家族的其它成員一樣，KRAS蛋白質是GTP酶並且是許多信號轉導路徑中的早期參與者。由於異戊二烯基團在其C端上的存在，KRAS通常連接到細胞膜。以下展示KRas的胺基酸序列：

MTEYKL<u>VVVGAGGVG</u>KSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCL

LDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLCVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVK
DSEDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQRVEDAF
YTLVREIRQYRLKKISKEEKTPGCVKIKKCIIM

[SEQ ID NO: 30]

【0189】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 30的胺基酸序列或其片段或變體。

【0190】 所屬技術領域中具有通常知識者已知柯爾斯頓Ras的幾種表位。較佳地由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的較佳柯爾斯頓Ras表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述柯爾斯頓Ras序列的片段，且因此於以上柯爾斯頓Ras序列中以加底線顯示；以下表位序列可指一種表位或更多種（重疊）表位）：

VVVGAGGVG

[SEQ ID NO: 31]

【0191】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 31的胺基酸序列。

<u>O連接的N-乙醯基葡萄糖胺（GlcNAc）轉移酶（OGT）</u>

【0192】 OGT（O連接的N-乙醯基葡萄糖胺（GlcNAc）轉移酶、O-GlcNAc轉移酶、OGT酶、O-連接的N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶、尿苷二磷酸-N-乙醯基葡萄糖胺:多肽β-N-乙醯基葡萄糖胺基轉移酶、蛋白質O連接的β-N-乙醯基葡萄糖胺轉移酶，UniProtKB O15294）是系統名稱為UDP-N-乙醯基-D-葡萄糖胺:蛋白質-O-β-N-乙醯基-D-葡萄糖胺基轉移酶的酶）是系統名稱為「UDP-N-乙醯基-D-葡萄糖胺:蛋白質-O-β-N-乙醯基-D-葡萄糖胺基轉移酶」的酶。OGT催化將O-糖苷鍵中的單一N-乙醯基葡萄糖胺添加到胞內蛋白質的絲胺酸或蘇胺酸殘基。

OGT是人體內的生物功能的主體的一部分。OGT通過抑制AKT1的蘇胺酸308磷酸化、增加IRS1磷酸化的速率（在絲胺酸307和絲胺酸632／635處）、減少胰島素信號傳導和使胰島素信號組分醣苷基化，參與肌肉細胞和脂肪細胞中的胰島素抵抗。另外，OGT添加N-乙醯基葡萄糖胺而催化絲胺酸和蘇胺酸殘基的胞內醣苷基化。研究展示，OGT等位基因對於胚胎發生至關重要，並且OGT是胞內醣苷基化和胚胎幹細胞活力所必需的。OGT還催化修改轉錄因子和RNA聚合酶II的轉譯後修飾，然而此種修飾的特定功能大多是未知的。下文展示OGT的序列：

MASSVGNVADSTEPTKRMLSFQGLAELAHREYQAGDFEAAERHCMQLWRQ
EPDNTGVLLLLSSIHFQCRRLDRSAHFSTLAIKQNPLLAEAYSNLGNVYKERG
QLQEAIEHYRHALRLKPDFIDGYINLAAALVAAGDMEGAVQAYVSALQYNPD
LYCVRSDLGNLLKALGRLEEAKACYLKAIETQPNFAVAWSNLGCVFNAQGEI
WLAIHHFEKAVTLDPNFLDAYINLGNVLKEARIFDRAVAAYLRALSLSPNHAV
VHGNLACVYYEQGLIDLAIDTYRRAIELQPHFPDAYCNLANALKEKGSVAEA
EDCYNTALRLCPTHADSLNNLANIKREQGNIEEAVRLYRKALEVFPEFAAAHS
NLASVLQQQGKLQEALMHYKEAIRISPTFADAYSNMGNTLKEMQDVQGALQ
CYTRAIQINPAFADAHSNLASIHKDSGNIPEAIASYRTALKLKPDFPDAYCNLA
HCLQIVCDWTDYDERMKKLVSIVADQLEKNRLPSVHPHHSMLYPLSHGFRKA
IAERHGNLCLDKINVLHKPPYEHPKDLKLSDGRLRVGYVSSDFGNHPTSHLM
QSIPGMHNPDKFEVFCYALSPDDGTNFRVKVMAEANHFIDLSQIPCNGKAAD
RIHQDGIHILVNMNGYTKGARNELFALRPAPIQAMWLGYPGTSGALFMDYIIT
DQETSPAEVAEQYSEKLAYMPHTFFIGDHANMFPHLKKKAVIDFKSNGHIYD
NRIVLNGIDLKAFLDSLPDVKIVKMKCPDGGDNADSSNTALNMPVIPMNTIAE
AVIEMINRGQIQITINGFSISNGLATTQINNKAATGEEVPRTIIVTTRSQYGLPED
AIVYCNFNQLYKIDPSTLQMWANILKRVPNSVLWLLRFPAVGEPNIQQYAQNM

GLPQNRIIFSPVAPKEEHVRRGQLADVCLDTPLCNGHTTGMDVLWAGTPMVT
MPGETLASRVAASQLTCLGCLELIAKNRQEYEDIAVKLGTDLEYLKKVRGKV
WKQRISSPLFNTKQYTMELERLYLQMWEHYAAGNKPDHMIKPVEVTESA
[SEQ ID NO: 32]

【0193】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 32的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

半胱天冬酶5（Caspase 5，CASP5）

【0194】 半胱天冬酶5（UniProtKB P51878）是一種酶，其在天冬胺酸殘基處蛋白水解裂解其它蛋白質並且屬於稱為半胱天冬酶的半胱胺酸蛋白酶家族。其為炎性半胱天冬酶（其他包括半胱天冬酶1、半胱天冬酶4和鼠類半胱天冬酶4同源物半胱天冬酶11）並且在免疫系統方面起作用。下文展示CASP5的胺基酸序列：

MAEDSGKKKRRKNFEAMFKGILQSGLDNFVINHMLKNNVAGQTSIQTLVPNT
DQKSTSVKKDNHKKKTVKMLEYLGKDVLHGVFNYLAKHDVLTLKEEEKKK
YYDTKIEDKALILVDSLRKNRVAHQMFTQTLLNMDQKITSVKPLLQIEAGPPE
SAESTNILKLCPREEFLRLCKKNHDEIYPIKKREDRRRLALIICNTKFDHLPARN
GAHYDIVGMKRLLQGLGYTVVDEKNLTARDMESVLRAFAARPEHKSSDSTF
LVLMSHGILEGICGTAHKKKKPDVLLYDTIFQIFNNRNCLSLKDKPKVIIVQAC
RGEKHGELWVRDSPASLALISSQSSENLEADSVCKIHEEKDFIAFCSSTPHNVS
WRDRTRGSIFITELITCFQKYSCCCHLMEIFRKVQKSFEVPQAKAQMPTIERAT
LTRDFYLFPGN
[SEQ ID NO: 33]

【0195】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 33的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

結直腸腫瘤相關抗原-1（Colorectal tumor-associated antigen-1，COA-1）

【0196】 COA-1在2003年由Maccalli等人識別出（Maccalli, C.等人, *Identification of a colorectal tumor-associated antigen（COA-1）recognized by CD4（+）T lymphocytes.* Cancer Res, 2003. 63（20）: 第6735-43頁）為由結直腸細胞和黑色素瘤細胞強烈表現（無可得數據）。其突變可能干擾腫瘤和正常細胞的差異性辨認。下文展示COA-1（UniProtKB Q5T124）的胺基酸序列：

MSSPLASLSKTRKVPLPSEPMNPGRRGIRIYGDEDEVDMLSDGCGSEEKISVP
SCYGGIGAPVSRQVPASHDSELMAFMTRKLWDLEQQVKAQTDEILSKDQKIA
ALEDLVQTLRPHPAEATLQRQEELETMCVQLQRQVREMERFLSDYGLQWVG
EPMDQEDSESKTVSEHGERDWMTAKKFWKPGDSLAPPEVDFDRLLASLQDL
SELVVEGDTQVTPVPGGARLRTLEPIPLKLYRNGIMMFDGPFQPFYDPSTQRC
LRDILDGFFPSELQRLYPNGVPFKVSDLRNQVYLEDGLDPFPGEGRVVGRQL
MHKALDRVEEHPGSRMTAEKFLNRLPKFVIRQGEVIDIRGPIRDTLQNCCPLP
ARIQEIVVETPTLAAERERSQESPNTPAPPLSMLRIKSENGEQAFLLMMQPDNT
IGDVRALLAQARVMDASAFEIFSTFPPTLYQDDTLTLQAAGLVPKAALLLRAR
RAPKSSLKFSPGPCPGPGPGPSPGPGPGPSPGPGPGPSPCPGPSPSPQ

[SEQ ID NO: 34]

【0197】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 34的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

由T細胞辨認出的鱗狀細胞癌抗原（Squamous cell carcinoma antigen recognized by T-cells，SART）

【0198】 在SART家族內，SART-3／SART1-3為最佳的。因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物較佳地包含SART家族（「SART」抗原）的抗原或其表位；根據本發明使用的複合物更佳地包含SART-3或其表位。由T細胞辨認出的鱗狀細胞癌抗原3擁有能夠誘導癌症患者中的HLA-A24限制和腫瘤特異性細胞毒性T淋巴細胞的腫瘤表位。認為SART-3參與調節mRNA剪接。

IL13Rα2

【0199】 IL13Rα2以高親和力結合介白素13（IL-13）（並且因此可以螯合其），但不允許IL-4結合。其起IL-13和IL-4兩者的負調節子的作用，然而，其機制仍未確定。以下展示IL13Rα2的胺基酸序列：

MAFVCLAIGCLYTFLISTTFGCTSSSDTEIKVNPPQDFEIVDPGYLGYLYLQWQ
PPLSLDHFKECTVEYELKYRNIGSETWKTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAKIHTL
LPWQCTNGSEVQSSWAETTYWISPQGIPETKVQDMDCVYYNWQYLLCSWK
PGIGVLLDTNYNLFYWYEGLDHALQCVDYIKADGQNIGCRFPYLEASDYKD
FYICVNGSSENKPIRSSYFTFQLQNIVKPLPPVYLTFTRESSCEIKLKWSIPLGPI
PARCFDYEIEIREDDTTLVTATVENETYTLKTTNETRQLCFVVRSKVNIYCSDD
GIWSEWSDKQCWEGEDLSKKTLLRFWLPFGFILILVIFVTG
LLLRKPNTYPKMIPEFFCDT
[SEQ ID NO: 35]

【0200】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 35的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物

包含至少一種適用於本發明的抗原域的抗原。

【0201】 所屬技術領域中具有通常知識者已知IL13Rα2的幾種表位。較佳地由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的較佳IL13Rα2表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述IL13Rα2序列的片段，且因此於以上IL13Rα2序列中以加底線顯示；以下表位序列可指一種表位或更多種（重疊）表位）：

LPFGFIL

[SEQ ID NO: 36]

【0202】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含根據SEQ ID NO: 36的胺基酸序列。

KOC1

【0203】 KOC1（UniProtKB O00425），又稱胰島素樣生長因子2 **mRNA**結合蛋白3（IGF2BP3）、IMP3、KOC1、VICKZ3，是mRNA結合蛋白。然而，無可得表現數據，其序列如以下所描述：

MNKLYIGNLSENAAPSDLESIFKDAKIPVSGPFLVKTGYAFVDCPDESWALKAI
EALSGKIELHGKPIEVEHSVPKRQRIRKLQIRNIPPHLQWEVLDSLLVQYGVVE
SCEQVNTDSETAVVNVTYSSKDQARQALDKLNGFQLENFTLKVAYIPDEMAA
QQNPLQQPRGRRGLGQRGSSRQGSPGSVSKQKPCDLPLRLLVPTQFVGAIIGK
EGATIRNITKQTQSKIDVHRKENAGAAEKSITILSTPEGTSAACKSILEIMHKEA
QDIKFTEEIPLKILAHNNFVGRLIGKEGRNLKKIEQDTDTKITISPLQELTLYNPE
RTITVKGNVETCAKAEEEIMKKIRESYENDIASMNLQAHLIPGLNLNALGLFP
PTSGMPPPTSGPPSAMTPPYPQFEQSETETVHLFIPALSVGAIIGKQGQHIKQLS
RFAGASIKIAPAEAPDAKVRMVIITGPPEAQFKAQGRIYGKIKEENFVSPKEEV

KLEAHIRVPSFAAGRVIGKGGKTVNELQNLSSAEVVVPRDQTPDENDQVVVK
ITGHFYACQVAQRKIQEILTQVKQHQQQKALQSGPPQSRRK
[SEQ ID NO: 37]

【0204】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 37的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種適用於本發明的抗原域的抗原。

TOMM34

【0205】 TOMM34（UniProtKB Q15785）參與前驅蛋白至線粒體中的進入。其許多表位已為所屬技術領域中具有通常知識者所知，其可以選自以下所示的胺基酸序列：

MAPKFPDSVEELRAAGNESFRNGQYAEASALYGRALRVLQAQGSSDPEEESV
LYSNRAACHLKDGNCRDCIKDCTSALALVPFSIKPLLRRASAYEALEKYPMAY
VDYKTVLQIDDNVTSAVEGINRMTRALMDSLGPEWRLKLPSIPLVPVSAQKR
WNSLPSENHKEMAKSKSKETTATKNRVPSAGDVEKARVLKEEGNELVKKGN
HKKAIEKYSESLLCSNLESATYSNRALCYLVLKQYTEAVKDCTEALKLDGKN
VKAFYRRAQAHKALKDYKSSFADISNLLQIEPRNGPAQKLRQEVKQNLH
[SEQ ID NO: 38]

【0206】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 38的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種適用於本發明的抗原域的抗原。

RNF 43

【0207】 RNF43（UniProtKB Q68DV7）是RING型E3泛素連接酶，且預測

其含有跨膜域、蛋白酶相關結構域、胞外域和胞質RING結構域。認為RNF43負調節Wnt信號傳導，並且RNF43的表現使得捲曲受體的泛素化增加，其亞細胞分佈的改變，從而引起此等受體的表面水平降低。其許多表位已為所屬技術領域中具有通常知識者所知，而下文展示RNF43的胺基酸序列：

MSGGHQLQLAALWPWLLMATLQAGFGRTGLVLAAAVESERSAEQKAIIRVIP
LKMDPTGKLNLTLEGVFAGVAEITPAEGKLMQSHPLYLCNASDDDNLEPGFIS
IVKLESPRRAPRPCLSLASKARMAGERGASAVLFDITEDRAAAEQLQQPLGLT
WPVVLIWGNDAEKLMEFVYKNQKAHVRIELKEPPAWPDYDVWILMTVVGTI
FVIILASVLRIRCRPRHSRPDPLQQRTAWAISQLATRRYQASCRQARGEWPDSG
SSCSSAPVCAICLEEFSEGQELRVISCLHEFHRNCVDPWLHQHRTCPLCMFNIT
EGDSFSQSLGPSRSYQEPGRRLHLIRQHPGHAHYHLPAAYLLGPSRSAVARPPR
PGPFLPSQEPGMGPRHHRFPRAAHPRAPGEQQRLAGAQHPYAQGWGLSHLQ
STSQHPAACPVPLRRARPPDSSGSGESYCTERSGYLADGPASDSSSGPCHGSSS
DSVVNCTDISLQGVHGSSSTFCSSLSSDFDPLVYCSPKGDPQRVDMQPSVTSR
PRSLDSVVPTGETQVSSHVHYHRHRHHHYKKRFQWHGRKPGPETGVPQSRP
PIPRTQPQPEPPSPDQQVTRSNSAAPSGRLSNPQCPRALPEPAPGPVDASSICPS
TSSLFNLQKSSLSARHPQRKRRGGPSEPTPGSRPQDATVHPACQIFPHYTPSVA
YPWSPEAHPLICGPPGLDKRLLPETPGPCYSNSQPVWLCLTPRQPLEPHPPGEG
PSEWSSDTAEGRPCPYPHCQVLSAQPGSEEELEELCEQAV

[SEQ ID NO: 39]

【0208】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 39的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種適用於本發明的抗原域的抗原。

血管內皮生長因子（VEGF）／血管內皮生長因子受體（VEGFR）

【0209】 血管內皮生長因子（Vascular endothelial growth factor，VEGF，UniProtKB P15692），最初稱為血管滲透性因子（vascular permeability factor，VPF），是由刺激血小管生成（vasculogenesis）和血管新生（angiogenesis）的細胞製造的信號蛋白。系統的一部分是當血液循環不充分時恢復對組織的氧氣供應。VEGF的正常功能是在胚胎發育期間產生新血管、損傷後產生新血管、運動後產生肌肉以及繞過阻塞血管的新血管（側枝循環）。存在VEGF受體的三個主要亞型（VEGFR），即VEGFR1（UniProtKB P17948）、VEGFR2（UniProtKB P35968）和VEGFR3（UniProtKB P35916）。VEGF、VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3的序列在此以引用的方式併入。

【0210】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含根據UniProtKB P17948、UniProtKB P35968）和VEGFR3（UniProtKB P35916）的胺基酸序列或此等序列的片段或其序列變體，所述複合物包含至少一種用於本發明的抗原域的抗原。

人絨膜促性腺激素的β亞單元（βhCG）

【0211】 人絨膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，hCG）是著床後由胚胎製造的激素。一些癌性腫瘤製造此激素；因此，在患者未懷孕時測量到的較高水平可導致癌症診斷。hCG是具有與促黃體激素（luteinizing hormone，LH）、促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）、甲狀腺刺激激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）相同的α（阿爾法）亞單元和對hCG來說獨特的β（貝塔）亞單元的異二聚體。hCG促性腺激素（β-hCG）的β亞單元含有145個胺基酸並且由六個高度同源基因編碼。

EpCAM

【0212】 EpCAM（UniProtKB P16422）是介導細胞黏附的醣蛋白。以下展示EpCAM的胺基酸序列：

MAPPQVLAFGLLLAAATATFAAAQEECVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSV
GAQNTVICSKLAAKCLVMKAEMNGSKLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDE
SGLFKAKQCNGTSMCWCVNTAGVRRTDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKAR
EKPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFITSILYENNVITIDLVQNSSQKTQNDV
DIADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTVNGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAPEF
SMQGLKAGVIAVIVVVVIAVVAGIVVLVISRKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRE
LNA

[SEQ ID NO: 40]

【0213】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 40的胺基酸序列或其片段或變體。

【0214】 所屬技術領域中具有通常知識者已知EpCAM的幾種表位。較佳地由根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含的較佳EpCAM表位包括以下表位（以下者中展示的表位序列是上述EpCAM序列的片段，且因此於以上EpCAM序列中以加底線顯示；以下表位序列可指一種表位或更多種（重疊）表位）：

GLKAGVIAV

[SEQ ID NO: 41]

【0215】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 41的胺基酸序列或其片段或變體。

HER-2/*neu*

【0216】 Her-2屬於表皮生長因子受體（epidermal growth factor receptor，EGFR）家族。所屬技術領域中具有通常知識者已知許多HLA-A表位。以下展示HER2的胺基酸序列：

MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQ
GCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQEVQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVR
GTQLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQ
RNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSRACHPCSPMCKGSRCWGES
SEDCQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFN
HSGICELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYLSTDVGSCT
LVCPLHNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCYGLGMEHLREVRAVTSANIQEF
AGCKKIFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDSL
PDLSVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLRSLRELGSGLALIHHNT
HLCFVHTVPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECVGEGLACHQLCARGHCWG
PGPTQCVNCSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVNARHCLPCHPECQPQNGSV
TCFGPEADQCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDLSYMPIWKFPDEEGACQPC
PINCTHSCVDLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILLVVVLGVVFGILIKRRQQK
IRKYTMRRLLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRKVKVLGSGAFGT
VYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILDEAYVMAGVGSPYVSRLL
GICLTSTVQLVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQDLLNWCMQIAKGMSYLE
DVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDETEYHADGGKVPIKW
MALESILRRRFTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPYDGIPAREIPDLLEKGER
LPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFSRMARDPQRFVVIQNED
LGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGFFCPDPAPGAGGMVHH
RHRSSSTRSGGGDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGAAKG

LQSLPTHDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYVNQPDVRPQPPS
PREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGGAVENPEYLTPQGGA
APQPHPPPAFSPAFDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPTAENPEYLGLDVPV
[SEQ ID NO: 42]

【0217】 因此，根據本發明（使用）的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 42的胺基酸序列或其片段或變體。如上文所描述，Her-2的合適癌症／腫瘤表位從文獻中得知，或可以通過使用癌症／腫瘤表位資料庫來識別，例如，從van der Bruggen P, Stroobant V, Vigneron N, Van den Eynde B. Peptide database: T cell-defined tumor antigens. *Cancer Immun* 2013; URL: www.cancerimmunity.org/peptide/得知，其中由CD4+或CD8+ T細胞辨認出的人類腫瘤抗原基於其表現模式或根據「T抗原（Tantigen）」資料庫主要分成四組（TANTIGEN 版本1.0, 2009年12月1日; developed by Bioinformatics Core at Cancer Vaccine Center, Dana-Farber Cancer Institute; URL: cvc.dfci.harvard.edu/tadb/）。

WT1

【0218】 威爾姆斯氏腫瘤蛋白（WT1，UniProtKB P19544）的轉錄因子在細胞發育和細胞存活中起重要作用。編碼WT1的基因的特徵在於位於染色體11上的複雜結構。其參與細胞生長和分化，且對連續身體功能運作階段具有強影響。WT1基因可以例如經歷許多不同突變，以及可能過度表現而不發生突變。例如威爾姆斯氏腫瘤的疾病的分子基礎為先天性WT1突變，而此種基因的體細胞突變發生於急性和慢性骨髓性白血病、骨髓發育不良症候群以及一些其它血液贅生物，如急性淋巴白血病中。在白血病和實體腫瘤中觀察到此基因表現增加而無其突變。下文展示WT 1的胺基酸序列：

MGSDVRDLNALLPAVPSLGGGGGCALPVSGAAQWAPVLDFAPPGASAYGSL
GGPAPPPAPPPPPPPPPHSFIKQEPSWGGAEPHEEQCLSAFTVHFSGQFTGTAG
ACRYGPFGPPPPSQASSGQARMFPNAPYLPSCLESQPAIRNQGYSTVTFDGTPS
YGHTPSHHAAQFPNHSFKHEDPMGQQGSLGEQQYSVPPPVYGCHTPTDSCT
GSQALLLRTPYSSDNLYQMTSQLECMTWNQMNLGATLKGVAAGSSSSVKWT
EGQSNHSTGYESDNHTTPILCGAQYRIHTHGVFRGIQDVRRVPGVAPTLVRSA
SETSEKRPFMCAYPGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTGEKPYQCDFKDCERRFSR
SDQLKRHQRRHTGVKPFQCKTCQRKFSRSDHLKTHTRTHTGKTSEKPFSCRW
PSCQKKFARSDELVRHHNMHQRNMTKLQLAL

[SEQ ID NO: 43]

【0219】 因此，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）的較佳複合物包含如本文所述的根據SEQ ID NO: 43的胺基酸序列或其片段或變體，所述複合物包含至少一種適用於本發明的抗原域的抗原。

【0220】 較佳地，根據本發明的第一組分（K）的複合物包含至少一種腫瘤表位，其為選自由以下者組成的群 組的抗原表位：EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART和IL13Rα2。更佳地，根據本發明使用的複合物包含至少一種腫瘤表位，其為選自由以下者組成的群 組的抗原表位：ASCL2、EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART和IL13Rα2。該等抗原尤其有用於結直腸癌的情 境 下 。還較佳地是，根據本發明使用的複合物包含至少一種選自由以下者組成的群 組的腫瘤抗原：EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART和IL13Rα2，

或其片段或腫瘤抗原之序列變體或其片段之序列變體。還較佳地是，根據本發明使用的複合物包含至少一種選自由以下者組成的群 組的腫瘤抗原：ASCL2、EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART和IL13Rα2，或其片段或腫瘤抗原之序列變體或其片段之序列變體。

【0221】 較佳地，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含至少一種腫瘤表位，其為選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3和IL13Rα2，例如根據SEQ ID NO 48、50、51、22、26、27、31、44和36中任一者的表位；較佳地，根據本發明使用的複合物包含至少一種腫瘤表位，其為選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3、IL13Rα2和ASCL2，如根據SEQ ID NO 41、20、21、22、26、27、31、44、36、16和17中的任一者的表位；更佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas和MAGE-A3，如根據SEQ ID NO 48、20、21、22、26、27、31和44中的任一者的表位；更佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3和ASCL2，如根據SEQ ID NO 41、20、21、22、26、27、31、44、16和17中的任一者的表位；甚至更佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素和CEA，例如根據SEQ ID NO 41、20、21、23、26和27中的任一者的表位；甚至較佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、MUC-1、存活素、CEA和ASCL2，如根據SEQ ID NO 41、20、21、22、26、27、16和17中的任一者的表位；並且最佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：EpCAM、存活素、CEA和ASCL2，如根據SEQ ID NO 41、22、26、27、16和16中的任一者的表位。

【0222】 在一個較佳實施方式中，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、MUC-1、PRAME、ASCL2和NY-ESO-1，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、MUC-1、PRAME、ASCL2，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、MUC-1、PRAME，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、MUC-1、ASCL2，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、ASCL2、PRAME，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、MUC-1、NY-ESO-1，較佳地，如上文所揭示的根據本發明之疫苗的抗原域的至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原表位：MAGE-A3、ASCL2、NY-ESO-1。在一個實施方式中，更佳地是，根據本發明之疫苗的抗原域包含抗原MAGE-A3或ASCL2或MUC1或PRAME或NY-ESO-1的至少一種表位。

【0223】 較佳地，根據本發明之疫苗的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；

e）KRas的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

g）ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【0224】 還較佳地是，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含

i）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

ii）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

iii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

iv）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；

v）KRas的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 31的表位）或其功能性序列變體；和／或

vi）MAGE-A3的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 44的表位）或其功能性序列變體。

【0225】 還較佳地是，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含

i）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

ii）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

iii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

iv）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO:

27的表位）或其功能性序列變體；

v）KRas的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 31的表位）或其功能性序列變體；

vi）MAGE-A3的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 44的表位）或其功能性序列變體；和／或

vii）ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

【0226】 還較佳地是，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含

— 包含一種或多種表位的EpCAM片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的MUC-1片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的存活素片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的CEA片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的KRas片段或其功能性序列變體；和／或

— 包含一種或多種表位的MAGE-A3片段或其功能性序列變體。

【0227】 還較佳地是，根據本發明（使用）的第一組分（K）的複合物包含

— 包含一種或多種表位的EpCAM片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的MUC-1片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的存活素片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的CEA片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的KRas片段或其功能性序列變體；

— 包含一種或多種表位的MAGE-A3片段或其功能性序列變體；和／或

— 包含一種或多種表位的ASCL2片段或其功能性序列變體。

【0228】 如本文所使用，抗原的「片段」包含至少10個連續的抗原胺基酸，較佳地至少15個連續的抗原胺基酸，更佳地至少20個連續的抗原胺基酸，甚至更佳地至少25個連續的抗原胺基酸，並且最佳地至少30個連續的抗原胺基酸。因此，EpCAM片段包含至少10個連續的EpCAM胺基酸（SEQ ID NO: 40），較佳地至少15個連續的EpCAM胺基酸（SEQ ID NO: 40），更佳地至少20個連續的EpCAM胺基酸（SEQ ID NO: 40），甚至更佳地至少25個連續的EpCAM胺基酸（SEQ ID NO: 40），並且最佳地至少30個連續的EpCAM胺基酸（SEQ ID NO: 40）；MUC-1片段包含至少10個連續的MUC-1胺基酸（SEQ ID NO: 19），較佳地至少15個連續的MUC-1胺基酸（SEQ ID NO: 19），更佳地至少20個連續的MUC-1胺基酸（SEQ ID NO: 19），甚至更佳地至少25個連續的MUC-1胺基酸（SEQ ID NO: 19），並且最佳地至少30個連續的MUC-1胺基酸（SEQ ID NO: 19）；存活素片段包含至少10個連續的存活素胺基酸（SEQ ID NO: 12），較佳地至少15個連續的存活素胺基酸（SEQ ID NO: 12），更佳地至少20個連續的存活素胺基酸（SEQ ID NO: 12），甚至更佳地至少25個連續的存活素胺基酸（SEQ ID NO: 12），並且最佳地至少30個連續的存活素胺基酸（SEQ ID NO: 12）。CEA片段包含至少10個連續的CEA胺基酸（SEQ ID NO: 24），較佳地至少15個連續的CEA胺基酸（SEQ ID NO: 24），更佳地至少20個連續的CEA胺基酸（SEQ ID NO: 24），甚至更佳地至少25個連續的CEA胺基酸（SEQ ID NO: 24），並且最佳地至少30個連續的CEA胺基酸（SEQ ID NO: 24）；KRas片段包含至少10個連續的KRas胺基酸（SEQ ID NO: 30），較佳地至少15個連續的KRas胺基酸（SEQ ID NO: 30），更佳地至少20個連續的KRas胺基酸（SEQ ID NO: 30），甚至更佳地至少25個連續的KRas胺基酸（SEQ ID NO: 57），並且最佳地至少30個連續的KRas胺基酸（SEQ ID NO: 30）；並且MAGE-A3片段包含至少10個連續的MAGE-A3胺基酸（SEQ ID NO:

10），較佳地至少15個連續的MAGE-A3胺基酸（SEQ ID NO: 10），更佳地至少20個連續的MAGE-A3胺基酸（SEQ ID NO: 10），甚至更佳地至少25個連續的MAGE-A3胺基酸（SEQ ID NO: 10），並且最佳地至少30個連續的MAGE-A3胺基酸（SEQ ID NO: 10）。此外，ASCL2片段包含至少10個連續的ASCL2胺基酸（SEQ ID NO: 15），較佳地至少15個連續的ASCL2胺基酸（SEQ ID NO: 15），更佳地至少20個連續的ASCL2胺基酸（SEQ ID NO: 15），甚至更佳地至少25個連續的ASCL2胺基酸（SEQ ID NO: 15），並且最佳地至少30個連續的ASCL2胺基酸（SEQ ID NO: 15）。

【0229】 此類片段的功能性序列變體具有與參考序列至少70%、至少75%，較佳地至少80%，更佳地至少85%、甚至更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%一致的（胺基酸）序列，並且由所述片段包含的至少一種，較佳地所有表位的表位功能得到維持。

【0230】 此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0231】 還較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

viii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

ix）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

x）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；和

xi）MAGE-A3的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 44的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0232】 還較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xiii）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

xiv）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；和

xv）KRas的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 31的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和

e）KRas的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0233】 還較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xvi）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xvii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

xviii）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；和

xix）MAGE-A3的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 44的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、

KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0234】 在一些實施方式中，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【0235】 還較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xx）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

xxi）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

xxii）MAGE-A3的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 44的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含EpCAM、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、EpCAM、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0236】 更佳地，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xxiii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序

列變體；

xxiv）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

xxv）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和／或

xxvi）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0237】 更佳地，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xxvii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xxviii）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

xxix）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

xxx）ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體；和／或

xxxi）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0238】 更佳地，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xxxii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xxxiii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

xxxiv）ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體；和／或

xxxv）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

g）ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0239】 尤其較佳地是，此類本發明的第一組分（K）的複合物包含

xxxvi）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xxxvii）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；

xxxviii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

xxxix）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0240】 還尤其較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xl）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；

xli）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；

xlii）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；和

xliii）ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、

βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0241】 還尤其較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xliv）EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；

xlv）MUC-1的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 20的表位和／或根據SEQ ID NO: 21的表位）或其功能性序列變體；和

xlvi）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

換言之，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0242】 更佳地，所述第一組分（K）的抗原域較佳地包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【0243】 還尤其較佳地是，本發明的第一組分（K）的此複合物包含

xlvii）CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；

xlviii）存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

xlix）ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、EpCAM、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0244】 甚至更佳地，本發明的第一組分（K）的複合物在N端到C端方向上包含：

— CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體；

— 存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

— ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、EpCAM、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0245】 甚至更佳地，本發明的第一組分（K）的複合物在N端到C端方向上包含：

i）具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，

最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽；

ii）具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽；和

iii）具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列或其具有至少10個胺基酸（較佳地至少15個胺基酸，更佳地至少20個胺基酸，甚至更佳地至少25個胺基酸並且最佳地至少30個胺基酸）長度的片段或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽。

此類複合物較佳地不包含除CEA、存活素和ASCL2以外的任何其它抗原或其它抗原表位，更佳地此類複合物不包含任何其它（腫瘤）表位。

【0246】 較佳地，在本發明的第一組分（K）的此類複合物中，（i）具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其片段或變體的肽的C端直接連接到（ii）具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體的肽的N端；並且（ii）具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體的肽的C端直接連接到（iii）具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列或其片段或變體的肽的N端。

【0247】 再更佳地，本發明的第一組分（K）的複合物在N端到C端方向上包含：

i）具有根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列、或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽；

ii）具有根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列、或其具有至少70%序列一致性（較佳

地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽；和

iii）具有根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列、或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽。

此類複合物較佳地不包含除CEA、存活素和ASCL2以外的任何其它抗原或其它抗原表位，更佳地此類複合物不包含任何其它（腫瘤）表位。

【0248】 較佳地，在本發明的第一組分（K）的此類複合物中，(i）具有根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其變體的肽的C端直接連接到（ii）具有根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其變體的肽的N端；並且(ii)具有根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其變體的肽的C端直接連接到（iii）具有根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其變體的肽的N端。

【0249】 最佳地，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物在其抗原域中包含具有根據SEQ ID NO: 45的胺基酸序列或其具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的功能性序列變體的肽。此類複合物較佳地不包含除CEA、存活素和ASCL2以外的任何其它抗原或其它抗原表位，更佳地此類複合物不包含任何其它（腫瘤）表位。

【0250】 還尤其較佳地是，如本文所揭示的本發明之疫苗的第一組分(K)的複合物可由例如包含根據以下者的胺基酸序列的多肽組成：SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 6或SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7，或例如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7或SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7，或例如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 45、

SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 8。替代地，如上文所揭示的本發明之疫苗的第一組分（K）可以例如包含TLR促效劑ANAXA或其序列變體（例如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7）與TLR促效劑Δ30-HMGB1（SEQ ID NO: 9）的組合，例如，第一組分的複合物可以包含SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9，或SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 9，或以上具有至少70%序列一致性（較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%序列一致性）的序列中的任一者的功能性序列變體。舉例而言，較佳地是，本發明的第一組分（K）的複合物在N端到C端方向上包含經由肽鍵連接的以上胺基酸序列。如上文所揭示的序列可以例如還包含個別胺基酸序列之間的連接序列或間隔序列。

【0251】 特佳地，本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物由根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或其具有至少70%的序列一致性，較佳地至少75%，更佳地至少80%，甚至較佳地至少85%，再更佳地至少90%，尤佳地至少95%，最佳地至少99%的序列一致性的功能性序列變體組成。此類複合物較佳地不包含除CEA、存活素和ASCL2以外的任何其它抗原或其它抗原表位，更佳地此類複合物不包含任何其它（腫瘤）表位。

【0252】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性

序列變體；和

— CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0253】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體；和

— ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、CEA、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0254】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體；和

— CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

換言之，第一組分（K）的抗原域較佳地包含

- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、EpCAM、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0255】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— 存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

— ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

換言之，第一組分（K）的抗原域較佳地包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、EpCAM、CEA、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0256】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— 存活素的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 22的表位）或其功能性序列變體；和

— CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

換言之，第一組分（K）的抗原域較佳地包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含ASCL2、HER-2、EpCAM、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、

MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0257】 更佳地，第一組分（K）的抗原域較佳地包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；
- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【0258】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— EpCAM的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 41的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0259】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— CEA的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 26的表位和／或根據SEQ ID NO: 27的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。更佳地，此類複合物不包含ASCL2、EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

【0260】 還尤其較佳地是，根據本發明的第一組分（K）的此複合物包含

— ASCL2的一種或多種表位（如根據SEQ ID NO: 16的表位和／或根據SEQ ID NO: 17的表位）或其功能性序列變體。

此類複合物較佳地不包含EpCAM、HER-2、MUC-1、CEA、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART或IL13Rα2的任何表位。

棒狀病毒

【0261】 棒狀病毒科包括18屬和134種，其具有大約10-16 kb的反義單股RNA基因組（Walke等人, ICTV Virus Taxonomy Profile: Rhabdoviridae, Journal of General Virology, 99:447-448（2018））。

【0262】 棒狀病毒科成員的特徵包括以下者中的一或多者：子彈形或桿狀粒子，長為100-430 nm且直徑為45-100 nm，由基質層和脂質包膜所包圍的螺旋形核殼體構成，非分段反義單股RNA，10.8-16.1 kb；編碼至少5個以下基因的基因組：結構蛋白核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）和醣蛋白（G）。

【0263】 根據一個實施方式，如上文所揭示的本發明之疫苗的第二組分（V）為重組棒狀病毒。換言之，第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）較佳地是重組棒狀病毒。如本文所使用，術語「重組」指棒狀病毒不是自然產生的。

【0264】 根據本發明的棒狀病毒可屬於以下屬：硬膜炎病毒屬（almendravirus）、庫裡奧病毒屬（curiovirus）、細胞質棒狀病毒屬（cytorhabdovirus）、雙角病毒屬（dichorhavirus）、短暫熱病毒屬（ephemerovirus）、肝炎病毒屬（Hapavirus）、萊丹特病毒屬（ledantevirus）、狂犬病毒屬、粒外棒狀病毒屬（novirhabdovirus）、核型棒狀病毒屬（nucleorhabdovirus）、鱸魚棒狀病毒屬（perhabdovirus）、西格馬病毒屬（sigmavirus）、春病毒屬（sprivivirus）、思瑞普病毒屬（sripuvirus）、蒂布羅病

毒屬（tibrovirus）、塔帕病毒屬（tupavirus）、靜脈曲張病毒屬（varicosavirus）或水泡病毒屬。較佳地，根據本發明的棒狀病毒屬於水泡病毒屬，例如根據本發明使用的棒狀病毒可以是以下者中的一者：阿拉哥亞斯水泡病毒（Alagoas vesiculovirus）、美國蝙蝠水泡病毒（American bat vesiculovirus）、卡拉哈斯水泡病毒（Carajas vesiculovirus）、章地埔拉水泡病毒（Chandipura vesiculovirus）、科卡爾水泡病毒（Cocal vesiculovirus）、印地安納水泡病毒（Indiana vesiculovirus）、伊斯法罕水泡病毒（Isfahan vesiculovirus）、朱羅納水泡病毒（Jurona vesiculovirus）、馬爾佩斯泉水泡病毒（Malpais Spring vesiculovirus）、馬拉巴水泡病毒（Maraba vesiculovirus）、莫頓水泡病毒（Morreton vesiculovirus）、新澤西水泡病毒（New Jersey vesiculovirus）、佩里內特水泡病毒（Perinet vesiculovirus）、皮理水泡病毒（Piry vesiculovirus）、拉迪水泡病毒（Radi vesiculovirus）、尤格波格丹諾夫奇水泡病毒（Yug Bogdanovac vesiculovirus）或穆薩病毒（Moussa virus）。

【0265】 較佳地，本發明的重組棒狀病毒為溶瘤性棒狀病毒。在此一方面，溶瘤具有在所屬領域中已知的其常規含義，並且指棒狀病毒感染和溶解（分解）癌細胞而非癌性細胞不會被其溶解至任何顯著程度的能力。

【0266】 較佳地，本發明的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）具有複製能力並且能夠在癌細胞內複製。具體言之，重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）可具有複製能力。本發明的重組棒狀病毒的溶瘤活性可以在所屬技術領域中具有通常知識者已知的不同分析系統中測試（由Muik等人, Cancer Res., 74（13）, 3567-78, 2014描述了例示性試管內分析）。應理解，溶瘤性棒狀病毒可能僅感染並且溶解特定類型癌細胞。此外，溶瘤作用可視癌細胞類型變化。

【0267】 在一較佳實施方式中，本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組

棒狀病毒）屬於水泡病毒屬。水泡病毒物種已主要由血清學手段結合基因組之系統發生分析定義。生物特徵（如宿主範圍和傳播機制）也用於區分所述屬內的病毒種。因而，水泡病毒屬形成由從完整L序列推斷的最大概似樹充分支持的明顯不同的單系群。

【0268】 被分到水泡病毒屬內的不同種的病毒可以具有以下特徵中的一或多者：A）L中20%的最小胺基酸序列差異；B）N中10%的最小胺基酸序列差異；C）G中15%的最小胺基酸序列差異；D）可以在血清測試中區分；以及E）佔據不同生態區位，如由宿主和或節肢動物載體中的差異所證明。

【0269】 較佳者是水泡性口炎病毒（VSV），且具體言之，VSV-GP（如WO2010/040526中所揭示的具有LCMV的GP的重組VSV）。VSV-GP的有利特性包括以下者中的一或多者：極強效且快速的殺手（<8 h）；溶瘤病毒；全身性應用可能；顯著減少嗜神經性，消除神經毒性；其溶解性地生殖；先天免疫的強活化；免疫調節貨物和抗原的約3 kb空間；用來自淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的沙粒狀病毒醣蛋白重組；相比於野生型VSV（VSV-G），在降低的神經毒性和對中和抗體反應和補體破壞較不敏感方面具有有利安全性特徵；特定言之，在腫瘤細胞中複製，所述腫瘤細胞失去了克服和反應抗病毒先天性免疫反應（例如，I型IFN信號傳導）的能力；在「健康細胞」中的失敗複製且因此從正常組織快速排除；在腫瘤細胞中的病毒複製致使細胞死亡，並且假設引起腫瘤相關抗原的釋放、局部發炎和抗腫瘤免疫性的誘導。

【0270】 較佳地是，本發明的重組水泡病毒（較佳溶瘤性重組水泡病毒）選自包含以下者的群組：阿拉哥亞斯水泡性口炎病毒（VSAV）、卡拉哈斯病毒（CJSV）、章地埔拉病毒（CHPV）、科卡爾病毒（COCV）、印第安納水泡性口炎病毒（VSIV）、伊斯法罕病毒（ISFV）、馬拉巴病毒（MARAV）、新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）、或皮理病毒（PIRYV），更佳地，本發明的重組水泡病

毒選自印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）中的一者。

【0271】 在一個較佳實施方式中，本發明的重組印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）（較佳溶瘤性重組印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV））具有複製能力。如本文中所使用的術語「具有複製能力（replication competent）」或「具有複製能力的病毒（replication competent virus）」指在其基因組內含有所有資訊使得其能夠在細胞內進行複製的病毒。舉例而言，本發明的重組水泡性口炎病毒的複製能力可以根據Tani等人 JOURNAL OF VIROLOGY, 2007年8月, 第8601-8612頁; 或Garbutt等人 JOURNAL OF VIROLOGY, 2004年5月, 第5458-5465頁中所揭示的方法評估。

【0272】 在本發明的一個較佳實施方式中，水泡性口炎病毒的RNA基因組包含與SEQ ID NO: 80相同的RNA序列或由其組成。在本發明的另一個較佳實施方式中，水泡性口炎病毒的RNA基因組還可以由該等序列組成或包含該等序列，其中RNA基因組的核酸根據遺傳密碼的簡並交換，而不引起相應胺基酸序列的改變。在本發明的另一個較佳實施方式中，水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0273】 在另一實施方式中，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

或99%一致的RNA序列，其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0274】 已知某些野生型棒狀病毒病毒株（如野生型VSV病毒株）被認為具有神經毒性。還報告感染個體能夠快速產生主要針對醣蛋白的高抗體效價強烈體液反應。特定言之，靶向一般棒狀病毒和靶向VSV的醣蛋白G的中和抗體能夠限制病毒擴散並且由此介導個體免於病毒感染的保護。然而，病毒中和會限制如本文所揭示的疫苗中所包含的本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）的重複應用。

【0275】 為了消除此等缺點，棒狀病毒野生型醣蛋白G可以例如由來自另一病毒的醣蛋白替換。在此方面，替換醣蛋白指（i）用編碼另一病毒醣蛋白GP的基因替換編碼野生型醣蛋白G的基因，和／或（ii）用另一病毒醣蛋白GP替換野生型醣蛋白G。

【0276】 舉例而言，如本文所揭示的重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）的醣蛋白G可以被埃博拉病毒（Ebola virus，EBOV）或其已報導病毒株（例如蘇丹（Sudan）、萊斯頓（Reston）、薩伊（Zaire）或大森林（Tai Forest））的醣蛋白GP替換，所述病毒株是作為包膜單股RNA病毒的絲狀病毒科成員。

【0277】 在一個實施方式中，編碼EBOV的醣蛋白GP的基因編碼EBOV病毒株蘇丹、萊斯頓、薩伊或大森林中的一者的胺基酸序列、或與所述胺基酸序列中的任一者具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性的序列，同時包含如上文所揭示的醣蛋白GP的重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）的功能特性得到維

持。可以如例如J Virol. 2010年1月; 84（2）: 983-992, 或Cancer Res. 2014年7月1日;74（13）:3567-78中所揭示進行評估如本文所揭示的醣蛋白和相應變體的功能特性的對應方法。

【0278】 在一個實施方式中，如本文所揭示的VSV的野生型醣蛋白G可以例如由沙粒狀病毒的醣蛋白（GP）替換。沙粒狀病毒科由目前含有22種已辨認出的病毒種的獨特沙粒狀病毒屬組成。沙粒狀病毒是包膜單股RNA病毒，其中基因組由兩個RNA片段組成，指定為大（L）和小（S）。L基因組片段（~7.2 kb）編碼病毒RNA依賴性RNA聚合酶和鋅結合蛋白。S基因組片段（~3.5 kb）在具有相反極性的非重疊開放讀框中編碼核殼體蛋白和包膜醣蛋白。S和L片段上的基因通過基因間非編碼區分離，有可能形成一個或多個髮夾配置。每一RNA片段的5′和3′非轉譯末端序列在每一末端處擁有橫跨19個核苷酸的相對保守的反向互補序列。核殼體抗原由大部分沙粒狀病毒共有，並且定量關係展示非洲病毒與西半球病毒之間的基本分離。個別病毒按中和分析在免疫上截然不同，此取決於包含於包膜醣蛋白中的表位的特異性。因此，VSV的野生型醣蛋白可以例如由沙粒狀病毒科的例如以下成員的醣蛋白替換：阿爾帕瓦約病毒（Allpahuayo，ALLV）、阿馬帕裡病毒（Amapari，AMAV）、熊峽谷病毒（Bear canyon，BCNV）、庫皮西病毒（Cupixi，CPXV）、弗萊克索病毒（Flexal，FLEV）、瓜納裡多病毒（Guanarito，GTOV）、伊派病毒（Ippy，IPPYV）、胡寧病毒（Junin，JUNV）、賴薩病毒（Lassa，LASV）、拉丁諾病毒（Latino，LATV）、淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（Lymphocytic choriomeningitis，LCMV）、馬秋波病毒（Machupo，MACV）、莫巴拉病毒（Mobala，MOBV）、莫佩亞病毒（Mopeia，MOPV）、奧利華斯病毒（Oliveros，OLVV）、巴拉那病毒（Parana，PARV）、皮欽德病毒（Pichinde，PICV）、皮裡陶病毒（Pirital，PIRV）、薩比亞病毒（Sabia，SABV）、塔卡裡伯病毒（Tacaribe，TCRV）、太米阿米病毒（Tamiami，TAMV）

或白水阿羅約病毒（Whitewater Arroyo，WWAV）。

【0279】 在一個實施方式中，如本文所揭示的重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）的醣蛋白G可以由賴薩病毒的（成熟）醣蛋白GP替換，同時重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）的功能特性得到維持，所述賴薩病毒包含根據SEQ ID NO: 72的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 72的胺基酸序列具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性的序列，所述重組VSV包含編碼如SEQ ID NO: 72所示的胺基酸序列的醣蛋白GP。賴薩病毒（LASV）是沙粒狀病毒科成員，其中淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）為原型。

【0280】 在一個較佳實施方式中，重組棒狀病毒醣蛋白G被丹德農病毒（DANDV）或莫佩亞（MOPV）病毒的醣蛋白GP替換。在一更佳實施方式中，重組棒狀病毒是水泡性口炎病毒，其中醣蛋白G被丹德農病毒（DANDV）或莫佩亞（MOPV）病毒的醣蛋白GP替換。

【0281】 通過用上文所揭示的任何醣蛋白替換野生型VSV醣蛋白提供的優勢為（i）喪失VSV-G介導的神經毒性和（ii）缺乏抗體對載體的中和（如小鼠中所示）。

【0282】 丹德農病毒（DANDV）是舊世界沙粒狀病毒。到目前為止，所屬技術領域中具有通常知識者已知僅一種病毒株，其包含醣蛋白GP且其可在本發明內用作本發明的重組棒狀病毒中所包含的醣蛋白GP的供體。本發明的重組棒狀病毒中所包含的DANDV醣蛋白GP具有超過6個醣苷基化位點，尤其7個醣苷基化位點。例示性的較佳醣蛋白GP為如包含於可根據Genbank編號EU136038獲得的DANDV中的醣蛋白。在一個實施方式中，編碼DNADV的醣蛋白GP的基因編碼如SEQ ID NO: 47中所示的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 47的胺基酸序列具有至少80%、85%、90%或95%序列一致性的序列，同時包含編碼如SEQ ID NO: 47中所示的胺基酸序列的醣蛋白GP的重組棒狀病毒的功能特性得到維持。

【0283】 莫佩亞病毒（MOPV）是舊世界沙粒狀病毒。所屬技術領域中具有通常知識者已知幾種菌株，其包含醣蛋白GP且其可在本發明內用作本發明的重組棒狀病毒中所包含的醣蛋白GP的供體。本發明的重組棒狀病毒中所包含的MOPV醣蛋白GP具有超過6個醣苷基化位點，尤其七個醣苷基化位點。例示性的較佳醣蛋白GP為如包含於可根據Genbank編號AY772170獲得的Mopeia中的醣蛋白。在一個實施方式中，編碼MOPV的醣蛋白GP的基因編碼根據SEQ ID NO: 48的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 48的胺基酸序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的序列，同時包含編碼如SEQ ID NO: 48中所示的胺基酸序列的醣蛋白GP的重組棒狀病毒的功能特性得到維持。如本文所揭示的醣蛋白和其變體的功能特性可以例如根據所屬領域中已知的方法，如J Virol. 2014年5月;88（9）:4897-907中所揭示的方法來評估。

【0284】 在一個尤佳的實施方式中，棒狀病毒醣蛋白G由淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV），較佳由菌株WE-HPI的醣蛋白GP替換。在一甚至更佳的實施方式中，棒狀病毒是具有淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV），較佳具有菌株WE-HPI的醣蛋白GP的水泡性口炎病毒。此類VSV例如描述於WO2010/040526或WO2006/008074中並且被稱為「VSV-GP」。提供的優勢為（i）喪失VSV-G介導的神經毒性和（ii）缺乏抗體對載體的中和（如小鼠中所示）。LCMV的包膜醣蛋白（LCMV GP）最初被表現成前驅多肽GP-C，其通過細胞蛋白酶轉譯後加工成GP-1和GP-2中。GP-1與LCMV的細胞受體相互作用，所述細胞受體已經被識別出為α-肌營養不良蛋白聚醣。GP-2含有融合肽和跨膜域。

【0285】 淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP可以是GP1或GP2。本發明包括來自不同LCMV病毒株的醣蛋白。具體言之，LCMV-GP可來源於LCMV野生型或LCMV病毒株LCMV-WE、LCMV-WE-HPI、LCMV-WE-HPlopt。在一較佳實施方式中，編碼LCMV的醣蛋白GP的基因編碼

具有如SEQ ID NO: 46中所示的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 46的胺基酸序列具有至少80%、85%、90%、95%、98%、99%序列一致性的胺基酸序列的蛋白質，同時包含編碼如SEQ ID NO: 11中所示的胺基酸序列的醣蛋白GP的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒，更特定言之重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的功能特性得到維持。

【0286】 在一較佳實施方式中，本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中至少編碼：包含如SEQ ID NO: 49中所闡述的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 49至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體的水泡性口炎病毒核蛋白（N）；包含如SEQ ID NO: 50中所闡述的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 50至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體的磷蛋白（P）；包含如SEQ ID NO: 51中所闡述的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 51至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體的大蛋白（L）；和包含如SEQ ID NO: 52中所闡述的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 52至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體的基質蛋白（M）。

【0287】 更佳地，第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和至少一種如請求項22到54中任一項的抗原或抗原表位，其中編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換，和

- 所述核蛋白（N）包含如SEQ ID NO: 49中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 49至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體；
- 其中所述磷蛋白（P）包含如SEQ ID NO: 50中所闡述的胺基酸或與SEQ ID

NO: 50至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體；

- 其中所述大蛋白（L）包含如SEQ ID NO: 51中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 51至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體；和

- 所述基質蛋白（M）包含SEQ ID NO: 52中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 52至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體。

【0288】 舉例而言，以上功能變體構成對水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）或醣蛋白（G）序列的修飾，而不會喪失該等蛋白質的基本功能。如本文所使用的此類功能變體保持其全部或部分的基本功能或活性。蛋白質L例如是聚合酶並且在病毒的轉錄和複製期間具有基本功能。其功能變體必須保持此能力的至少一部分。保持基本功能性或活性的良好指示是仍能夠複製和感染腫瘤細胞的的病毒（包括其等之功能變體）的成功產生。可以在所屬技術領域中具有通常知識者已知的不同分析系統中測試病毒製造以及腫瘤細胞中感染和複製測試（Muik等人, Cancer Res., 74（13）, 3567-78, 2014描述了例示性試管內分析）。因此，本發明的疫苗可以包含在其基因組中編碼如上所揭示的病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）或醣蛋白（G）序列的重組水泡性口炎病毒（V）。

【0289】 較佳地是，如上文所揭示的本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼第二抗原域，所述第二抗原域包含如上文所揭示的本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域的胺基酸序列。具體言之，在如上文所揭示的本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的基因組中編碼的抗原域，包含與如上文所揭示的第一組分（K）的複合物的抗原域一致的胺基酸序列。舉例而言，如在重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的情境下所揭示的抗原域和其相應胺基酸序列，在本文中的條件為本發明的所述第一組分（K）的抗原域包含具有一致

胺基酸序列的抗原域，替代地，如在本發明的第一組分（K）的情境下所揭示的抗原域的條件為本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的抗原域包含具有與如上文所揭示的本發明的第一組分（K）一致的胺基酸序列的抗原域。

【0290】 應理解，與如上文所揭示的癌症類型（例如結直腸癌、乳癌或胰臟癌）相關的許多不同抗原或抗原表位可以例如分佈到不同抗原或抗原表位的亞群，具體言之在結直腸癌、乳癌或胰臟癌的情境下彼此互補的亞群，其等可由不同抗原域（例如如上文所揭示的第一組分（K）的抗原域）包含；以及分佈到本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的抗原域。

【0291】 因此，如本文所揭示的第一組分（K）的複合物的抗原域和由如本文所揭示的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）或重組水泡病毒（較佳溶瘤性重組水泡病毒）編碼的抗原域都包含至少一個相同的抗原或抗原表位，其中如本文所揭示的本發明的第一組分複合物的抗原域和／或本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）或重組水泡病毒（較佳溶瘤性重組水泡病毒）的抗原域包含序列不一致的一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或十種額外抗原或抗原表位。如本文所使用，術語「不一致（non-identical）」指序列在相應抗原或抗原表位的胺基酸方面具有超過10%、15%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、60%或70%的不同。兩種抗原或抗原表位，例如本文所揭示的抗原或抗原表位之間的相對序列差異可以使用如本文所揭示的「BLAST」演算法確定。

【0292】 因此，在一些實施方式中，如本文所揭示的第一組分（K）的複合物的抗原域和在重組水泡病毒（較佳溶瘤性重組水泡病毒）的基因組中編碼的抗原域都包含至少一個序列一致的抗原或抗原表位，其中重組水泡病毒（較佳溶瘤性重組水泡病毒，較佳印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡

性口炎病毒（VSNJV））的第一組分（K）及／或抗原域的複合物另外包含一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多種如本文所揭示的不一致的抗原或抗原表位。

【0293】 在一些實施方式中，本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域和由如本文所揭示的重組印地安納水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組印地安納水泡性口炎病毒）的基因組編碼的抗原域包含一種、兩種、三種、四種或更多種不一致的抗原或抗原表位，其限制條件為第一組分的複合物的抗原域中所包含的並且如在重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）的基因組中所編碼的至少一種抗原或抗原表位在序列上一致。

【0294】 舉例而言，本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域與重組印地安納水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組印地安納水泡性口炎病毒）的抗原域包含一種抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位的序列包含1、2、3、4、5、6個或更多個胺基酸取代，或例如其與對應抗原域中的相應序列約80%一致，較佳地約85%一致，更佳約90%一致，更佳95%或98%一致。

【0295】 尤佳地，如上文所揭示的本發明的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼至少一種抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列。

【0296】 本發明的疫苗或套組可以用於醫藥。根據一個實施方式，如上文所揭示的本發明之疫苗／套組用於調節哺乳動物中（較佳地罹患腫瘤或贅生性疾病的有需要的患者中）的細胞毒性免疫反應。如本文所使用，術語「細胞毒性免疫反應（cellular cytotoxic immune response）」指至少一或多種也被稱為TC、細胞毒性T淋巴細胞、CTL、T殺手細胞、細胞溶解T細胞、CD8+ T細胞或殺手T細胞的細胞毒性T細胞，其殺死細胞，例如受感染（尤其是受病毒感染）的細胞，或以其它方式受損的細胞，例如癌細胞或腫瘤細胞（參見例如Halle等人, Trends

Immunol. 2017年6月;38（6）:432-443.）。更佳地，如上文所揭示的根據本發明的疫苗／套組用於調節針對哺乳動物（例如罹患腫瘤或贅生性疾病的有需要的患者）的腫瘤的細胞毒性免疫反應。

【0297】 較佳地，本發明的疫苗／套組用於調節針對以下的細胞毒性免疫反應：乳癌，包括三陰性乳癌；膽道癌；膀胱癌；腦癌，包括膠質母細胞瘤和髓母細胞瘤；子宮頸癌；絨膜癌；結腸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃癌；胃腸間質瘤（GIST）；闌尾癌；膽管癌；類癌瘤；胃腸結腸癌；肝外膽管癌；膽囊癌；胃（gastric／stomach）癌；胃腸類癌瘤；結直腸癌或轉移性結直腸癌；血液腫瘤，包括急性淋巴細胞性和骨髓性白血病；T細胞急性淋巴母細胞性白血病／淋巴瘤；毛細胞白血病；慢性骨髓性白血病；多發性骨髓瘤；AIDS相關白血病和成人T細胞白血病淋巴瘤；上皮內瘤，包括鮑文氏病和佩吉特氏病；肝癌；肺癌，包括非小細胞肺癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏病和淋巴細胞性淋巴瘤；神經母細胞瘤；膠質母細胞瘤；口腔癌，包括鱗狀細胞癌；卵巢癌，包括由上皮細胞、間質細胞、生殖細胞和間充質細胞引起的卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；肉瘤，包括平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤和骨肉瘤；皮膚癌，包括黑色素瘤、梅克爾細胞癌、卡波西氏肉瘤、基底細胞癌和鱗狀細胞癌；睾丸癌，包括生殖細胞瘤，如精原細胞瘤、非精原細胞瘤（畸胎瘤、絨膜癌）、間質瘤和生殖細胞瘤；甲狀腺癌，包括甲狀腺腺癌和髓樣癌；以及腎癌，包括腺癌和威爾姆斯氏腫瘤，更佳地針對結直腸癌或轉移性結直腸癌、胰臟癌（包括胰臟腺癌）和乳癌（包括三陰性乳癌），甚至更佳針對結直腸癌或轉移性結直腸癌，其中結直腸癌或轉移性結直腸癌包括所有根據如上文所揭示的TMN系統的細胞類型和階段。

【0298】 因此，本發明還提供一種供用於醫藥的包含複合物的第一組分（K），其中所述複合物包含：

（i）細胞穿透性肽；

（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和

（iii）至少一種TLR肽促效劑，

其中所述組分i）-iii）共價連接，

其中第一組分（K）與第二組分（V）組合施用，所述第二組分（V）包含棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒。

【0299】 換言之，本發明還提供用於醫藥的第二組分（V），其包含棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒，

其中第二組分（V）與包含複合物的第一組分（K）組合施用，其中所述複合物包含：

（i）細胞穿透性肽；

（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和

（iii）至少一種TLR肽促效劑，

其中組分i）-iii）共價連接。

【0300】 上文針對疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）提供的實施方式相應地適用。具體言之，第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）可以編碼第一組分（K）的複合物的抗原域或至少一種抗原（片段）或其抗原表位。換言之，至少一種對應抗原（片段）或表位可以（1）包含於第一組分（K）的複合物中和（2）由第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）（例如在其基因組中）編碼。關於疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）的進一步細節相應地適用。此外，關於疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）的醫療用途和施用的進一步細節相應地適用。

【0301】 具體言之，如本文所描述的第一組分（K）和第二組分（V）的「組合（combination）」通常意指如本文所描述的使用第一組分（K）的治療與

如本文所描述的使用第二組分（V）的治療相組合。換言之，即使一種組分（第一或第二）例如未與另一組分在同一天施用，其等之治療時間表也是交織的。具體言之，一種（例如第一）組分可首先施用（作為「初免」），而另一種（例如第二）組分可稍後施用（作為「加強」）；例如「初免」之後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多天或週時。由此，通常選擇初免與加強之間的間隔，使得可發現強免疫反應。在一些實施方式中，可重複地施用第一組分（K）和／或第二組分（V）。在此情境下，可在施用「加強」組分（例如，第二組分（V））之後再次施用「初免」組分（例如，第一組分（K））。因此，第一組分（K）和／或第二組分（V）的施用可以重複至少兩次。

【0302】 在一個實施方式中，分別向罹患腫瘤或贅生性疾病的有需要的哺乳動物（較佳人類）施用例如根據本發明（使用）的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）各自至少一次。因此，本發明之疫苗的第一組分（K）至少向罹患如上文所揭示的腫瘤或癌症或贅生性疾病的有需要的人類或患者施用一次，隨後施用疫苗的第二組分（V）。舉例而言，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以施用至少一次、兩次、三次或四次或更多次。

【0303】 如本文所揭示的本發明之疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以按K-V或V-K的順序施用，其中「K-V」指施用如本文所揭示的疫苗的第一組分（K）接著施用第二組分「V」。然而，發現使用本發明之疫苗的第一組分（K）的初免疫苗接種接著使用第二組分（V）的加強產生較強免疫反應，舉例而言，如通過例如多表位CD8 CTL和CD4 T_h細胞所評估。

【0304】 尤其較佳地是，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）按第一組分（K）接著施用第二組分（V）的順序施用。

【0305】 發現增加根據本發明的疫苗的第一組分(K)和／或第二組分(V)

的施用次數引起增強的細胞毒性T細胞反應。具體言之，當重複施用本發明的疫苗的第一組分（K）時，較佳地以K-V-K的順序施用。根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以根據不同施用時間表，如K-V-V-K、K-K-V、V-K-K施用。然而，使用本發明的疫苗的第一組分（K）作為初免，接著使用第二組分（V）的加強的施用計畫是較佳的，因為其使得CD8 T細胞針對至少一種腫瘤或癌症表位的反應有利增加，所述腫瘤或癌症表位包含於如本文所揭示的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）的抗原域中。

【0306】 應理解，以上施用計畫不排除進一步和／或重複施用本發明之疫苗的第一組分K。因此，根據一個實施方式，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以根據以下施用計畫中的一者施用：K-V-K、K-V-K-K、K-V-V-K，較佳地K-V-K、K-V-K-K。

【0307】 根據一個實施方式，疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以依序施用，例如根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21天之間，較佳地彼此相隔約5、6、7、8、9、10天到約11、12、13、14、15、16、17、18、19、20天之間，較佳地相隔約11、12、13、14天到約15、16、17、18、19、20、21天之間施用。舉例而言，如以上所揭示的根據本發明使用的第一組分K可以在第0天施用，隨後在之後2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、18天、19天、20天、21天時施用本發明的第二組分（V）。較佳地是，在施用本發明的第一組分（K）之後至少7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、18天、21天時施用如本文所揭示的第二組分（V），即重組水泡性口炎病毒。

【0308】 根據一個實施方式，根據本發明使用的第一組分（K）在最後一次施用根據本發明的第一組分（K）之後至少約10天、11天、12天、13天、14

天到約20天、21天、22天、24天、26天、28天、30天、35天、42天、49天或56天時施用至少一次。較佳地是，依序施用根據本發明的第一組分（K）和第二組分（V）之間的時間間隔為至少5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天，或例如至少7天、14天或21天或28天。舉例而言，根據本發明的第一組分（K）可以在第0天施用，接著在第7天、第14天、第21天或第28天施用本發明的第二組分（V），接著在第14天、第21天、第28天或第35天再次施用本發明的疫苗的第一組分（K）。根據本發明使用的第一組分（K）可以例如在如本文所揭示的本發明的第一組分（K）的最後一次施用之後例如14天、21天、28天、35天、42天、49天或56天時另外作為加強劑施用。

【0309】 舉例而言，根據本發明使用的疫苗可以根據以下施用計畫施用，其中「K」表示如本文所揭示的本發明的疫苗的第一組分（K）和第二組分「V」表示（V）：

（1）第0天：K，第7天：V，第14天：K，第21天：K

（2）第0天：K，第14天 V，第21天 K，第28天：K

（3）第0天：K，第14天 V，第28天 K，第35天：K

（4）第0天：K，第14天 V，第28天 K，第42天：K

（5）第0天：K 第21天：V，第28天：K，第35天 K

（6）第0天：K 第21天：V，第35天：K，第42天 K

（7）第0天：K，第28天 V，第35天：K，第49天：K

（8）第0天：K，第28天 V，第35天：K，第56天：K

（9）第0天：K，第21天 V，第28天：K，第35天：V，第42天：K

【0310】 在一些實施方式中，根據施用時程K-V-K，在用根據本發明使用的疫苗初始疫苗接種有需要的患者之後，可以向患者施用根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）作為維持療法，例如，根據本發明使用的第一組分（K）可

以根據以下施用時間表施用：K-V-K-K_n，其中n為1與20之間的整數，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19，指示如本文所揭示的根據本發明使用的第一組分K的施用次數，其中K_n與K_{n+1}之施用之間的時間間隔為約7天、14天、21天、28天到約35天、42天、60天、70天、80天、90天、120天、180天或約35天、42天、60天、70天、80天、90天、120天到約200天、365天，並且其中根據施用計畫K-V-K的施用如上文所揭示。

【0311】 根據一個實施方式，本發明提供一種第一藥物組成物，其包含本發明的第一組分（K）或第一組分（K）的複合物。如本文所使用，如本文所揭示的本發明的第一組分（K）還可以指包含如本文所揭示的本發明複合物的藥物組成物，所述複合物包含調配成藥物組成物的CPP、抗原域和TLR肽促效劑，所述藥物組成物適合於向人類或動物，較佳人類施用。典型調配物可以例如通過混合例如如本文所揭示的本發明複合物與呈水溶液或水性或非水性懸浮液形式的生理學上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑來製備。載劑、賦形劑、調節劑或穩定劑在所採用的劑量和濃度下無毒。其可以包括緩衝系統，如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽和其它無機或有機酸和其鹽；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑，如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、氯化六羥季銨、苯紮氯銨、苄索氯銨、苯酚、丁基或苯甲基醇；對羥苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；和間甲酚；蛋白質，如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，如聚乙烯吡咯啶酮或聚乙二醇（PEG）；胺基酸，如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣、寡醣或多醣；和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、糊精或葡萄聚糖；螯合劑，如EDTA；糖醇，如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，如鈉；金屬複合物（例如Zn蛋白質複合物）；和／或離子或非離子表面活性劑，如TWEEN™（聚山梨醇酯）、PLURONICS™或脂肪酸酯、

脂肪酸醚或糖酯。賦形劑還可具有可釋放調節或吸附調節功能。

【0312】 舉例而言，包含如本文所揭示的第一組分（K）的本發明藥物組成物可以包含約0.001 mg/ml、0.01 mg/ml、0.5 mg/ml、0.75 mg/ml、1 mg/ml 1.5 mg/ml 2 mg/ml到約2.5 mg/ml、5 mg/ml、7.5 mg/ml、10 mg/ml、15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、50 mg/ml的本發明的第一組分。包含本發明的第一組分（K）的本發明的第一藥物組成物可以例如以約10 µl、25 µl、50 µl、75 µl到約100 µl、150 µl、200 µl、250 µl、500 µl、750 µl、1 ml、1.5 ml、2 ml、2.5 ml、3 ml、3.5 ml、4 ml、4.5 ml、5 ml、7.5 ml或10 ml的體積包含約1 nmol、1.5 nmol、2 nmol、3 nmol、4 nmol、5 nmol到約6 nmol、7.5 nmol、10 nmol、12.5 nmol、15 nmol、20 nmol、50 nmol、100 nmol、150 nmol、200 nmol的本發明的第一組分（K）。

【0313】 在一個實施方式中，如上文所揭示的本發明的第一藥物組成物是例如pH為約4-8，例如pH 4.0、pH 4.5、pH 5.0、pH 5.5、pH 6.0、pH 6.5、pH 7.0、pH 7.5和pH 8.0的pH緩衝溶液。在此點上，例示性緩衝劑包括組胺酸、磷酸、Tris、檸檬酸、乙酸、乙酸鈉、磷酸、琥珀酸和其它有機酸。緩衝劑濃度可以是約1 mM到約30 mM，或約3 mM到約20 mM，取決於例如緩衝劑和調配物（例如復水調配物）所欲等滲性。在一些實施方式中，適合的緩衝劑以大約1 mM、5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM或50 mM的濃度存在。

【0314】 根據一個實施方式，本發明提供一種第二藥物組成物，其包含具有本發明之疫苗的第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒。因此，本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）被調配成藥物組成物以根據本發明使用以便於向動物或人類施用。典型調配物可以例如通過將重組病毒與呈水溶液或水性或非水性懸浮液形式的生理上可接受的載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備。載劑、賦形劑、調節劑或穩定劑在所採用的劑量和濃度下無毒。其包括緩衝系統，如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽和其它

無機或有機酸和其鹽；抗氧化劑，包括抗壞血酸和甲硫胺酸；防腐劑，如十八烷基二甲基苯甲基氯化銨、氯化六羥季銨、苯紮氯銨、苄索氯銨、苯酚、丁基或苯甲基醇；對羥苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；和間甲酚；蛋白質，如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，如聚乙烯吡咯啶酮或聚乙二醇（PEG）；胺基酸，如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣、寡醣或多醣；和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、糊精或葡萄聚糖；螯合劑，如EDTA；糖醇，如甘露糖醇或山梨糖醇；成鹽相對離子，如鈉；金屬複合物（例如Zn蛋白質複合物）；和／或離子或非離子表面活性劑，如TWEEN™（聚山梨醇酯）、PLURONICS™或脂肪酸酯、脂肪酸醚或糖酯。賦形劑還可具有可釋放調節或吸附調節功能。

【0315】 在一個實施方式中，將如以上所揭示的本發明的重組棒狀病毒（尤其溶瘤性重組棒狀病毒，較佳重組VSV，尤其溶瘤性重組VSV）調配成包含Tris、精胺酸和視需要檸檬酸鹽的藥物組成物。Tris較佳地以約1 mM到約100 mM的濃度使用。精胺酸較佳地以約1 mM到約100 mM的濃度使用。檸檬酸鹽可以至高達100 mM的濃度存在。較佳的調配物包含約50 mM Tris和50 mM精胺酸。可以液體、冷凍液或凍乾形式提供藥物組成物。冷凍液體可在約0℃與約-85℃之間的溫度（包括-70℃與-85℃之間的溫度和約-15℃、-16℃、-17℃、-18℃、-19℃、-20℃、-21℃、-22℃、-23℃、-24℃或約-25℃的溫度）下儲存。

【0316】 取決於包含如本文所揭示的本發明的重組水泡病毒的本發明的第二藥物組成物的意欲用途，由重組棒狀病毒的$TCID_{50}$測量的約10^8到10^{13}個感染性粒子可以是用於向有需要的人類或患者施用的初始候選劑量，其可以例如通過又一次分開施用，較佳通過一次施用來施用。

【0317】 舉例而言，本發明的重組水泡病毒可以由$TCID_{50}$測量的約10^8、

10^9、10^{10}、10^{11}到約10^{12}、10^{13}個感染性粒子或由$TCID_{50}$測量的約10^7、10^8到約10^9、10^{10}、10^{11}、10^{12}、10^{13}個感染性粒子的有效濃度施用。舉例而言，取決於欲治療癌症類型，根據如上文所揭示的本發明施用時間表初始高負載劑量接著一個或多個低負載劑量（或反之亦然）可能有用。通過常規技術和分析容易地監測此療法的進展。本發明的重組棒狀病毒或重組水泡病毒的有效量或有效目標濃度可以用$TCID_{50}$表現。$TCID_{50}$可以例如通過使用斯皮爾曼-卡伯（Spearman-Kärber）的方法確定（參見例如World J Virol 2016年5月12日; 5（2）: 85-86）。理想地，範圍包括1×10^8/ml和1×10^{14}/ml $TCID_{50}$之間的有效目標濃度。較佳地，有效目標濃度為約1×10^9到約1×10^{12}/ml，並且更佳約1×10^9到約1×10^{11}/ml。在一個實施方式中，有效目標濃度為約1×10^{10}/ml。在一個較佳實施方式中，目標濃度為5×10^{10}/ml。在另一實施方式中，有效目標濃度為約1.5×10^{11}/ml。在一個實施方式中，有效目標濃度為約1×10^{12}/ml。在另一實施方式中，有效目標濃度為約1.5×10^{13}/ml。替代地，重組棒狀病毒的有效濃度理想地在約10^8與10^{14}個載體基因組/毫升（vg/mL）之間，例如約10^9 vg/ml、10^{10} vg/ml、10^{11} vg/ml到約10^{12} vg/ml、10^{13} vg/ml之間的範圍內。感染性單元可以如McLaughlin等人, J Virol.;62（6）:1963-73（1988）中所述測量。

【0318】 根據一個實施方式，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）或本發明的第一和第二藥物組成物可以各自以有效劑量進行獨立地腫瘤內(「i.t.」)、靜脈內(「i.v.」)、皮下(「s.c.」)、肌肉內(「i.m.」)或腹膜內（「i.p.」）施用。然而，較佳地是，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）經腫瘤內（「i.t.」）、皮下（「s.c.」）、肌肉內（「i.m.」）或腹膜內（「i.p.」），更佳經皮下（「s.c.」）或肌肉內（「i.m.」）施用。較佳地是，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗的第二組分（V）或本發明的第二藥物組成物係靜脈內（i.v.）施用。

【0319】 在另一相關實施方式中，如本文所揭示的本發明的重組棒狀病毒（較佳溶瘤性重組棒狀病毒）、重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）或第二藥物組成物至少經腫瘤內並且隨後靜脈內施用一次。在另一相關實施方式中，本發明的重組棒狀病毒（尤其溶瘤性重組棒狀病毒，較佳地重組水泡性口炎病毒，尤其溶瘤性重組水泡性口炎病毒）或第二藥物組成物之隨後靜脈內施用可以例如根據本文所揭示的施用時間表進行。

【0320】 如本文所揭示的有效劑量的重組棒狀病毒(較佳溶瘤性重組棒狀病毒）或如本文所揭示的重組VSV（較佳溶瘤性重組VSV）或本發明的第二組分（V）可以例如以約50μl、100μl、150μl、200μl、250μl、350μl、500μl、1ml到約2ml、2.5ml、3ml、4ml、5ml、7.5ml、10 ml（包括所述範圍內的所有數值）的體積遞送，其取決於待處理區域的尺寸、所使用病毒效價、施用途徑和所述方法所欲效果。對於腫瘤內遞送本發明的第二組分（V），因能夠腫瘤內遞送的體積有限，所以較小容積的遞送或施用可為合乎需要的和／或有利的。在僅較小體積的本發明的第二組分（V）可被注射到腫瘤中的實例中，宜經由幾次注射遞送有效量的本發明的重組棒狀病毒（尤其溶瘤性重組棒狀病毒）或重組VSV（尤其溶瘤性重組VSV）或第二組分（V）來靶向腫瘤。可注射到腫瘤中的給定藥物組成物的量可能受限，從而僅可以施用不充分量的例如第二藥物組成物，其無法實現所欲治療效果。在該等實例中，在第二藥物組成物中包括重組透明質酸酶（例如WO 2013/102144中所揭示者）以增加本發明的第二藥物組成物的可注入體積可能是有利的。

【0321】 對於全身施用，例如憑藉輸注本文所揭示的第二組分（V）或本發明的第二藥物組成物，施用體積可以自然的更大。例如，對於靜脈內施用，體積較佳在1 ml和100 ml之間，包括約2 ml、3 ml、4 ml、5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、11 ml、12 ml、13 ml、14 ml、15 ml、16 ml、17 ml、18 ml、19 ml、

20 ml、25 ml、30 ml、35 ml、40 ml、45 ml、50 ml、55 ml、60 ml、70 ml、75 ml、80 ml、85 ml、90 ml、95 ml或約100 ml的體積。在一較佳實施方式中，體積在約5 ml和15 ml之間，更佳地體積為約6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、11 ml、12 ml、13 ml或約14 ml。如本文所使用，術語「有效劑量（effective dose）」是產生所欲治療效果的本發明之疫苗的第一組分（K）和／或第二組分（V）的量或濃度。

【0322】 較佳地，將相同調配物或例如藥物組成物用於腫瘤內施用和靜脈內施用本發明之疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）或本發明的第一和第二藥物組成物。腫瘤內施用和靜脈內施用之間的給藥和／或體積比可以為約1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15、1:16、1:17、1:18、1:19或約1:20。例如，1:1的給藥和／或體積比意指腫瘤內以及靜脈內施用相同劑量和／或體積，而例如約1:20的劑量和／或體積比意指靜脈內施用劑量和／或體積是腫瘤內施用劑量和／或體積的二十倍。較佳地，腫瘤內施用和靜脈內施用之間的劑量和／或體積比為約1:9。

【0323】 待以單劑或多劑向個體施用的本發明之疫苗的劑量（例如疫苗第一組分（K）和第二組分（V）的劑量）會視各種因素而變化，所述因素包括藥物動力學特性、個體條件和特徵（性別、年齡、體重、健康狀況、體型）、症狀程度、並行治療、治療頻率和所欲效果。

【0324】 在一個實施方式中，本發明提供本文所揭示的重組水泡性口炎病毒（「rVSV」），較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒。具體言之，本發明的rVSV選自包含以下者的群組：阿拉哥亞斯水泡性口炎病毒（VSAV）、卡拉哈斯病毒（CJSV）、章地埔拉病毒（CHPV）、科卡爾病毒（COCV）、印第安納水泡性口炎病毒（VSIV）、伊斯法罕病毒（ISFV）、馬拉巴病毒（MARAV）、新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）、或皮理病毒（PIRYV），更佳地，本發明的重組水泡病

毒選自印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）中的一者，尤佳地，根據本發明的rVSV是印地安納重組水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水泡性口炎病毒（VSNJV）。

【0325】 在一實施方式中，如上文所揭示的本發明的rVSV在其基因組中至少編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、磷蛋白（P）、大蛋白（L）和基質蛋白（M），包括與SEQ ID NO: 49、50、51、52的相應序列至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的相應功能變體。

【0326】 在一實施方式中，本文所揭示的rVSV的野生型醣蛋白G可以例如被如上文所揭示的沙粒狀病毒的醣蛋白（GP）替換，較佳地被如上文所揭示的賴薩病毒（LASV）、丹德農病毒（DANDV）、莫佩亞（MOPV）病毒或淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白替換，特別較佳地被如上文所揭示的淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白替換。

【0327】 較佳地是，本發明的rVSV的VSV醣蛋白G被淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP替換，較佳地被如WO 2010/04052或WO2006/008074中所揭示的菌株WE-HPI的GP替換。

【0328】 由如上文所揭示的本發明的rVSV編碼的淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP可以是GP1或GP2。本發明的rVSV的醣蛋白GP還可以例如包括不同LCMV病毒株的醣蛋白，所述LCMV病毒株可以來源於如上文所揭示的LCMV野生型或LCMV病毒株LCMV-WE、LCMV-WE-HPI、LCMV-WE-HPlopt。在一較佳實施方式中，編碼LCMV的醣蛋白GP的基因編碼一蛋白質，所述蛋白質具有如SEQ ID NO: 53中所示的胺基酸序列或包含與胺基酸序列SEQ ID NO: 53具有至少80、85、90、95%、98%、99%序列一致性的胺基酸序列、具有編碼如SEQ ID NO: 53中所示的胺基酸序列的醣蛋白GP的功能特性的功能變體。根據本發明用於rVSV中的醣蛋白GP還可以例如來源於如上文所揭

示的賴薩病毒（LASV）或莫佩亞病毒（MOPV）。

【0329】 根據一個實施方式，根據本發明的rVSV在其基因組中編碼如上文所定義和所揭示的抗原域，所述抗原域包含如上文關於抗原所揭示的至少一種抗原或抗原表位，所述抗原選自由以下者組成的群 組：ASCL2、EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE A3、SART、間皮素、NY-ESO-1、PRAME、WT-1或其片段、或腫瘤抗原的序列變體或其片段的序列變體，較佳地如上文關於抗原所揭示的至少一種表位，所述抗原選自由以下者組成的群 組：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3和IL13Rα2，較佳地至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群 組的抗原表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas和MAGE-A3，更佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群 組的抗原表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素和CEA，並且甚至更佳地，至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群 組的抗原表位：ASCL2、EpCAM、存活素和CEA；更佳地，如上文關於抗原所揭示的至少一種表位是選自由以下者組成的群 組：ACSL2、存活素和CEA。

【0330】 在一較佳實施方式中，如上文所定義的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含存活素表位的抗原域，所述抗原域較佳地包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體，更佳地，根據SEQ ID NO: 22的胺基酸序列，更佳地根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0331】 在一較佳實施方式中，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其

基因組中編碼包含CEA表位的抗原域，所述抗原域較佳地包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體，更佳地，根據SEQ ID NO: 26和或SEQ ID NO: 27的胺基酸序列，更佳地根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0332】 在一較佳實施方式中，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含ASCL2表位的抗原域，所述抗原域較佳地包含具有以下者的肽：根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體，更佳地，根據SEQ ID NO: 16和或SEQ ID NO: 17的胺基酸序列，更佳地根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【0333】 在本發明的最佳實施方式中，水泡性口炎病毒包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0334】 在本發明的另一個最佳實施方式中，水泡性口炎病毒包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列

的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0335】 根據一較佳實施方式，如上文所揭示的本發明的rVSV在其基因組中編碼一抗原域，所述抗原域在N端到C端方向上包含CEA或其功能性序列變體的一種或多種表位；存活素或其功能性序列變體的一種或多種表位；以及ASCL2或其功能性序列變體的一種或多種表位。

【0336】 較佳地，具有第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）的第二抗原域較佳地在N端到C端方向上包含：

- 具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；
- 具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；和
- 具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【0337】 換言之，較佳地是，重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼（第二）抗原域，所述抗原域較佳地在N端到C端方向上包含：

- 具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽；
- 具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽；和
- 具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的

片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【0338】 更特定言之，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼（第二）抗原域，所述抗原域包含由根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽，其中其C端直接連接到由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的N端；和由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的C端直接連接到由根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的N端。

【0339】 更特定言之，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼（第二）抗原域，所述抗原域包含由根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；由根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；和由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【0340】 尤佳地，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼本發明的rVSV的（第二）抗原域，所述抗原域包含由根據SEQ ID NO: 45的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽組成的肽。

【0341】 根據一些實施方式，如上文所揭示的根據本發明的rVSV可以例如在其基因組中編碼包含如上文所揭示的抗原域的多肽和共價連接到其N端或C端（較佳C端）的TLR肽促效劑。例如，在如上文所揭示的rVSV基因組中編碼的多肽包含有包含由SEQ ID NO: 45組成的胺基酸序列和如上文所揭示的TLR肽促效劑的抗原域，更特定言之，在rVSV基因組中編碼的多肽包含有包含由SEQ ID

NO: 45組成的胺基酸序列和由根據SEQ ID NO: 7的胺基酸序列組成的TLR肽促效劑的抗原域。更佳地，如上文所揭示的根據本發明的rVSV可以例如編碼包含根據SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的多肽。

【0342】 尤佳地，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含由以下者組成的胺基酸的磷蛋白（P，VSV-P）：

MDNLTKVREYLKSYSRLDQAVGEIDEIEAQRAEKSNYELFQEDGVEEHTKPS
YFQAADDSDTESEPEIEDNQGLYAPDPEAEQVEGFIQGPLDDYADEEVDVVFT
SDWKQPELESDEHGKTLRLTSPEGLSGEQKSQWLSTIKAVVQSAKYWNLAEC
TFEASGEGVIMKERQITPDVYKVTPVMNTHPSQSEAVSDVWSLSKTSMTFQP
KKASLQPLTISLDELFSSRGEFISVGGDGRMSHKEAILLGLRYKKLYNQARVK
YSL, [SEQ ID NO: 54]

【0343】 進一步較佳地是，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含由以下者組成的胺基酸序列的核蛋白（N，VSV-N）：

MSVTVKRIIDNTVVVPKLPANEDPVEYPADYFRKSKEIPLYINTTKSLSDLRGY
VYQGLKSGNVSIIHVNSYLYGALKDIRGKLDKDWSSFGINIGKAGDTIGIFDLV
SLKALDGVLPDGVSDASRTSADDKWLPLYLLGLYRVGRTQMPEYRKKLMDG
LTNQCKMINEQFEPLVPEGRDIFDVWGNDSNYTKIVAAVDMFFHMFKKHECA
SFRYGTIVSRFKDCAALATFGHLCKITGMSTEDVTTWILNREVADEMVQMML
PGQEIDKADSYMPYLIDFGLSSKSPYSSVKNPAFHFWGQLTALLLRSTRARNA
RQPDDIEYTSLTTAGLLYAYAVGSSADLAQQFCVGDNKYTPDDSTGGLTTNAP
PQGRDVVEWLGWFEDQNRKPTPDMMQYAKRAVMSLQGLREKTIGKYAKSE
FDK

[SEQ ID NO: 55]

【0344】 進一步較佳地是，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因

組中編碼包含由以下者組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）：

MSSLKKILGLKGKGKKSKKLGIAPPPYEEDTSMEYAPSAPIDKSYFGVDEMDT

YDPNQLRYEKFFFTVKMTVRSNRPFRTYSDVAAAVSHWDHMYIGMAGKRPF

YKILAFLGSSNLKATPAVLADQGQPEYHAHCEGRAYLPHRMGKTPPMLNVPE

HFRRPFNIGLYKGTIELTMTIYDDESLEAAPMIWDHFNSSKFSDFREKALMFG

LIVEKKASGAWVLDSIGHFK*

[SEQ ID NO: 56]

【0345】 進一步較佳地是，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含由以下者組成的胺基酸序列的大蛋白（L）：

MEVHDFETDEFNDFNEDDYATREFLNPDERMTYLNHADYNLNSPLISDDIDN

LIRKFNSLPIPSMWDSKNWDGVLEMLTSCQANPIPTSQMHKWMGSWLMSDN

HDASQGYSFLHEVDKEAEITFDVVETFIRGWGNKPIEYIKKERWTDSFKILAY

LCQKFLDLHKLTLILNAVSEVELLNLARTFKGKVRRSSHGTNICRIRVPSLGPT

FISEGWAYFKKLDILMDRNFLLMVKDVIIGRMQTVLSMVCRIDNLFSEQDIFS

LLNIYRIGDKIVERQGNFSYDLIKMVEPICNLKLMKLARESRPLVPQFPHFENH

IKTSVDEGAKIDRGIRFLHDQIMSVKTVDLTLVIYGSFRHWGHPFIDYYTGLE

KLHSQVTMKKDIDVSYAKALASDLARIVLFQQFNDHKKWFVNGDLLPHDHP

FKSHVKENTWPTAAQVQDFGDKWHELPLIKCFEIPDLLDPSIIYSDKSHSMNR

SEVLKHVRMNPNTPIPSKKVLQTMLDTKATNWKEFLKEIDEKGLDDDDLIIG

LKGKERELKLAGRFFSLMSWKLREYFVITEYLIKTHFVPMFKGLTMADDLTA

VIKKMLDSSSGQGLKSYEAICIANHIDYEKWNNHQRKLSNGPVFRVMGQFLG

YPSLIERTHEFFEKSLIYYNGRPDLMRVHNNTLINSTSQRVCWQGQEGGLEGL

RQKGWSILNLLVIQREAKIRNTAVKVLAQGDNQVICTQYKTKKSRNVVELQG

ALNQMVSNNEKIMTAIKIGTGKLGLLINDDETMQSADYLNYGKIPIFRGVIRG

LETKRWSRVTCVTNDQIPTCANIMSSVSTNALTVAHFAENPINAMIQYNYFGT

FARLLLMMHDPALRQSLYEVQDKIPGLHSSTFKYAMLYLDPSIGGVSGMSLSR

FLIRAFPDPVTESLSFWRFIHVHARSEHLKEMSAVFGNPEIAKFRITHIDKLVED

PTSLNIAMGMSPANLLKTEVKKCLIESRQTIRNQVIKDATIYLYHEEDRLRSFL

WSINPLFPRFLSEFKSGTFLGVADGLISLFQNSRTIRNSFKKKYHRELDDLIVRS

EVSSLTHLGKLHLRRGSCKMWTCSATHADTLRYKSWGRTVIGTTVPHPLEML

GPQHRKETPCAPCNTSGFNYVSVHCPDGIHDVFSSRGPLPAYLGSKTSESTSIL

QPWERESKVPLIKRATRLRDAISWFVEPDSKLAMTILSNIHSLTGEEWTKRQH

GFKRTGSALHRFSTSRMSHGGFASQSTAALTRLMATTDTMRDLGDQNFDFLF

QATLLYAQITTTVARDGWITSCTDHYHIACKSCLRPIEEITLDSSMDYTPPDVS

HVLKTWRNGEGSWGQEIKQIYPLEGNWKNLAPAEQSYQVGRCIGFLYGDLA

YRKSTHAEDSSLFPLSIQGRIRGRGFLKGLLDGLMRASCCQVIHRRSLAHLKR

PANAVYGGLIYLIDKLSVSPPFLSLTRSGPIRDELETIPHKIPTSYPTSNRDMGVI

VRNYFKYQCRLIEKGKYRSHYSQLWLFSDVLSIDFIGPFSISTTLLQILYKPFLS

GKDKNELRELANLSSLLRSGEGWEDIHVKFFTKDILLCPEEIRHACKFGIAKD

NNKDMSYPPWGRESRGTITTIPVYYTTTPYPKMLEMPPRIQNPLLSGIRLGQL

PTGAHYKIRSILHGMGIHYRDFLSCGDGSGGMTAALLRENVHSRGIFNSLLEL

SGSVMRGASPEPPSALETLGGDKSRCVNGETCWEYPSDLCDPRTWDYFLRLK

AGLGLQIDLIVMDMEVRDSSTSLKIETNVRNYVHRILDEQGVLIYKTYGTYIC

ESEKNAVTILGPMFKTVDLVQTEFSSSQTSEVYMVCKGLKKLIDEPNPDWSSI

NESWKNLYAFQSSEQEFARAKKVSTYFTLTGIPSQFIPDPFVNIETMLQIFGVPT

GVSHAAALKSSDRPADLLTISLFYMAIISYYNINHIRVGPIPPNPPSDGIAQNVGI

AITGISFWLSLMEKDIPLYQQCLAVIQQSFPIRWEAVSVKGGYKQKWSTRGDG

LPKDTRISDSLAPIGNWIRSLELVRNQVRLNPFNEILFNQLCRTVDNHLKWSN

LRRNTGMIEWINRRISKEDRSILMLKSDLHEENSWRD

[SEQ ID NO: 57]

【0346】 進一步較佳地是，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含由以下者組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）：

MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIITSIKAVYNFATCGILALVSFLFLAGRSC
GMYGLNGPDIYKGVYQFKSVEFDMSHLNLTMPNACSANNSHHYISMGSSGL
ELTFTNDSILNHNFCNLTSAFNKKTFDHTLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSCDF
NNGITIQYNLSFSDPQSAISQCRTFRGRVLDMFRTAFGGKYMRSGWGWAGSD
GKTTWCSQTSYQYLIIQNRTWENHCRYAGPFGMSRILFAQEKTKFLTRRLAGT
FTWTLSDSSGVENPGGYCLTKWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDM
LRLIDYNKAALSKFKQDVESALHVFKTTVNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPYC
NYSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTNGSYLNETHFSDQIEQEADNMITEML
RKDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLISIFLHLVKIPTHRHIKGGSCPKPHRLT
NKGICSCGAFKVPGVKTIWKRR*

[SEQ ID NO: 58]

【0347】 進一步較佳地是，如上文所揭示的根據本發明的rVSV在其基因組中編碼包含由以下者組成的胺基酸序列的抗原域：

MANRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLN
LSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIV
KSITVSASGTSPGLSAAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLEGSAVKKQFEEL
TLGEFLKLDRERAAVARRNERERNRVKLVNLGFQALRQHVPHGGASKKLSK
VETLRSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNALAGGLRPQAVRPSAPRGPSEGALSPA
ERELLDFSSWLGGY

[SEQ ID NO: 59]，pVSV-GP128_-_MAD_結構域。

【0348】 根據本發明的rVSV可以例如包含如上文所揭示的序列SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59之各者的功能性序列變體，其與上文相應序列至少90%、92.5%、95%、97%、98%、99%一致。應理解，本發明的rVSV可在其基因組中編碼如上文所揭示的SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58、SEQ ID NO: 59的一個、兩個、三個、四個或所有序列變體。

【0349】 在一些實施方式中，如上文所揭示的本發明的rVSV在其基因組中編碼包含至少一種抗原的抗原域或在其胺基酸序列中與根據本發明的疫苗的第一組分（K）的至少一種抗原或抗原域一致的抗原域。如上文所揭示的本發明的rVSV可以例如在其基因組中另外編碼一種、二種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或十種額外抗原或抗原表位，所述抗原或抗原表位在序列上與如上文所揭示的本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的對應抗原或抗原表位不一致。如本文所使用，術語「不一致（non-identical）」指序列在相應抗原或抗原表位的胺基酸方面具有超過10%、15%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、60%或70%的差異。兩種抗原或抗原表位（例如本文所揭示者）之間的相對序列差異可以使用如本文所揭示的「BLAST」演算法確定。

【0350】 在一些實施方式中，如上文所揭示的本發明的重組rVSV或如本文所揭示的第一組分（K）的複合物除在序列上一致的至少一種抗原或抗原序列之外還包含其序列未被包含，或其在序列上不與本發明的第一組分（K）的複合物的相應抗原域或本文所揭示的rVSV的抗原域一致的一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種或十種抗原或抗原表位。較佳地，本發明的rVSV在其基因組中編碼例如包含如上文所揭示的CEA的至少一種抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的CEA的抗原或抗原表位一致，或本發明的rVSV在其基因組

中編碼包含如上文所揭示的存活素的至少一種抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的存活素的抗原或抗原表位一致，或本發明的rVSV在其基因組中編碼包含如上文所揭示的ASCL2的至少一種抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的ASCL2的抗原或抗原表位一致，更佳地，本發明的rVSV在其基因組中編碼包含至少兩種如上文所揭示的CEA和存活素的抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的CEA和存活素的抗原或抗原表位一致，或本發明的rVSV在其基因組中編碼包含至少兩種如上文所揭示的CEA和ASCL2的抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的CEA和ASCL2的抗原或抗原表位一致，或本發明的rVSV在其基因組中編碼包含至少兩種如上文所揭示的存活素和ASCL2的抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的存活素和ASCL2的抗原或抗原表位一致，尤佳地，本發明的rVSV在其基因組中編碼包含至少三種如上文所揭示的CEA、存活素和ASCL2的抗原或抗原表位的抗原域，所述抗原或抗原表位在序列上與根據本發明的第一組分（K）的複合物的抗原域中所包含的CEA、存活素和ASCL2的抗原或抗原表位一致。應理解，如上文所揭示的根據本發明的rVSV或如上文所揭示的根據本發明的第一組分（K）的複合物可以包含額外的抗原或抗原表位，所述額外的抗原或抗原表位不包含於本發明的第一組分（K）的複合物或rVSV中或在本發明的第一組分（K）的複合物或rVSV中在序列上不一致。

【0351】 本發明還提供如上文所描述的重組水泡性口炎病毒，較佳地溶瘤性重組水泡性口炎病毒，尤其用於本發明之疫苗中者。應理解，在疫苗情境下

上述病毒的實施方式和較佳或具體方面相應地應用於本發明的重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒。具體言之，本發明還提供重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其在其基因組中編碼如上文針對複合物／第一組分（K）所描述的至少一種抗原或抗原表位，其中編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或醣蛋白G的被LCMV的醣蛋白GP替換。所述重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）可在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和如上文針對複合物／第一組分（K）所描述的至少一種抗原或抗原表位，其中編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【0352】 在一些實施方式中，如本文所揭示的本發明的rVSV用於如上文所揭示的疫苗中。因此，根據本發明使用的重組水泡性口炎病毒較佳地包含於本發明之疫苗的第二組分（V）中／構成所述組分。例如，如本發明之疫苗中所包含的根據本發明的重組水泡性口炎病毒可以例如包含於如上文所揭示的藥物組成物中。

【0353】 在一些實施方式中，如本文所描述的根據本發明的水泡性口炎病毒（較佳溶瘤水泡性口炎病毒）可與如本文所描述的第一組分（K）的複合物組合使用，視需要與化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。因此，如本文所描述的根據本發明的第一組分（K）的複合物可與如本文所描述的疫苗的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）組合使用，視需要與如本文所描述的化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。

【0354】 在本發明之疫苗的一些實施方式中，第一組分（K）的複合物由

根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列組成並且第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒（較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒）在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 54組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 55組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 56組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 57組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 58組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

部件套組

【0355】 在另一方面，本發明還提供部件套組，其包含：

（1）包含複合物的第一組分（K），所述複合物包含以下者或由以下者組成：

（i）細胞穿透性肽；

（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和

（iii）至少一種TLR肽促效劑，

其中所述組分i）-iii）共價連接，和

（2）包含棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）的第二組分（V）。

【0356】 通常，本文針對疫苗第一組分（K）所描述的實施方式和實施方式相應地應用到部件套組的第一組分（K）。同樣，本文針對疫苗第二組分（V）所描述的實施方式和實施方式相應地應用到部件套組的第二組分（V）。具體言之，如本文針對疫苗所描述，第二組分（V）的棒狀病毒（較佳地溶瘤性棒狀病毒）可以編碼第一組分（K）的複合物的抗原域或至少一種抗原（片段）或其抗原表位。換言之，至少一個對應抗原（片段）或表位可（i）包含於第一組分（K）的複合物中和（ii）編碼於第二組分（V）的棒狀病毒（較佳溶瘤性棒狀病毒）

中（例如在所述病毒的基因組中）（即，所述病毒可能能夠表現所述抗原（片段）或表位）。如本文針對疫苗所描述的關於第一和第二組分（包括對應抗原）以及關於其醫藥使用和施用的進一步細節也應用於套組。

【0357】 在一些實施方式中，套組包含不同容器，其中第一容器包含第一組分（K）（但不包含第二組分（V））和第二容器包含第二組分（V）（但不包含第一組分（K））。

【0358】 例如，部件套組可以包含：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的第一組分（K）的複合物；和

（2）第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 54組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 55組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 56組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 57組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 58組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0359】 在一些實施方式中，部件套組可以包含：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的第一組分（K）的複合物；和

（2）第二組分（V）的棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒（是水泡性口炎病毒），其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、或99%一致的RNA序列，

較佳地其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0360】 在另一方面，本發明提供一種包含多肽和水泡性口炎病毒的部件套組，其中所述多肽包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，並且其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0361】 在一較佳實施方式中，本發明提供一種包含多肽和水泡性口炎病毒的部件套組，其中所述多肽包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，並且其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO:

59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0362】 此外，部件套組可以包含另一組分，例如關於以下組合所描述。具體言之，部件套組可以包含如本文所描述的化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物（例如用於組合）。較佳地，部件套組進一步包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，其可以選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0363】 在一些實施方式中，部件套組包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，部件套組包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，部件套組包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，部件套組包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，部件套組包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈。

【0364】 在一些實施方式中，套組進一步包含以下者中的至少一者：如本

文所描述的化療劑、免疫檢查點抑制劑、標靶藥物、或免疫治療劑，其例如用於與疫苗組合使用。

醫藥用途

【0365】 本發明之疫苗有效誘導腫瘤細胞溶胞並且其特徵為高免疫原性，即針對根據本發明的疫苗的抗原域中所包含的至少一種抗原或抗原表位的持久CD8 T細胞免疫反應。相應地，本發明之疫苗對治療和／或預防本文所揭示的腫瘤有用。

【0366】 因此，在一個方面，本發明關於一種治療罹患腫瘤或癌症的有需要的患者的方法，其中所述方法包含向所述患者施用如本文所揭示的本發明之疫苗。換言之，本發明提供一種治療（罹患）腫瘤或癌症（的有需要的患者）的方法，其中所述方法包含向所述患者施用（有效量的）所述疫苗。

【0367】 本發明還提供

- 如本文所描述的疫苗，
- 如本文所描述的（溶瘤性重組水泡性口炎）病毒，
- 如本文所描述的套組

以用於醫藥中。特定言之，如本文所描述的疫苗、（溶瘤性重組水泡性口炎）病毒或套組可用於治療和／或預防腫瘤或癌症，尤其有需要的患者的腫瘤或癌症。

【0368】 對於本文所述的用途和方法，腫瘤可以選自內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、乳癌、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤。在一些實施方式中，腫瘤選自包含以下者的胃腸腫瘤的群組：包含肛門癌、闌尾癌、膽管癌、類癌瘤、胃腸結腸癌、肝外膽管癌、膽囊癌、胃（gastric／stomach）癌、胃腸類癌瘤、胃腸間質瘤（GIST）、肝細胞癌、胰臟癌、直腸癌、結直腸癌、或轉移性結直腸癌的胃腸腫瘤。較佳地，腫瘤是結直腸癌、

或轉移性結直腸癌之一。

【0369】 在一些實施方式中，疫苗第一組分（K）和第二組分（V）各自施用至少一次。在一些實施方式中，第一組分（K）在施用第二組分（V）之前施用。特定言之，第一組分（K）可施用至少兩次，較佳地在施用第二組分（V）之前和之後施用。較佳地，第一組分（K）和第二組分（V）按K-V-K、K-V-K-K、K-V-V-K順序，更佳地按K-V-K或K-V-K-K順序施用。在一些實例中，疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可按第一組分（K）接著第二組分（V）的順序，較佳地按K-V-K的順序施用。

【0370】 在一些實施方式中，疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）依序施用，舉例而言，第一組分（K）和第二組分（V）彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21天之間，較佳地彼此相隔約5、6、7、8、9、10天到約11、12、13、14、15、16、17、18、19、20天之間，較佳地相隔約11、12、13、14天到約15、16、17、18、19、20、21天之間施用。在一些實施方式中，第一組分（K）和第二組分（V）彼此相隔約7天到約30天施用。較佳地，第一組分（K）在施用第二組分（V）之後約10、11、12、13、14天到約20、22、24、26、28、30天時施用至少一次。在一些實施方式中，第一組分（K）在最後一次施用第一組分（K）之後約21天到約180天時可施用至少一次。

【0371】 在一些實施方式中，疫苗與免疫治療劑中的一或多者共同施用，該免疫治療劑為如本文所描述的免疫檢查點抑制劑、化療劑、或標靶藥物。檢查點調節劑與疫苗可同時、依序、或交替施用或在疫苗施用之後施用。在一些實施方式中，檢查點調節劑在施用疫苗之前約1到約14天時施用。

【0372】 較佳地，疫苗第一組分（K）和第二組分（V）係靜脈內、皮下、或肌肉內施用。疫苗第一組分（K）第二組分（V）較佳通過不同施用途徑施用。

在一些實施方式中，肌肉內施用疫苗第一組分（K）和靜脈內或腫瘤內且較佳靜脈內施用疫苗第二組分（V）。

【0373】 在一些實施方式中，第一組分（K）中複合物劑量可以是約0.5 nmol到約10 nmol。換言之，較佳施用約0.5 nmol到約10 nmol疫苗的第一組分（K）的複合物。

【0374】 在一些實施方式中，疫苗第二組分（V）的rVSV劑量可以是約10^6 $TCID_{50}$到約10^{11} $TCID_{50}$，換言之，投藥約10^6 $TCID_{50}$到約10^{11} $TCID_{50}$疫苗第二組分（V）的重組VSV。

【0375】 具體言之（在以下情境下：如本文所描述的根據本發明使用的疫苗；如本文所描述的根據本發明使用的病毒；如本文所描述的根據本發明使用的第一組分（K）的複合物；如本文所描述的根據本發明使用的方法；如本文所描述的根據本發明使用的套組；或如本文所描述的根據本發明使用的多肽），第一組分（K）和第二組分（V）係作為異源初免加強疫苗施用。

【0376】 在本發明的一個方面，待用如本文所揭示的疫苗治療的患者罹患乳癌，包括三陰性乳癌；膽道癌；膀胱癌；腦癌，包括膠質母細胞瘤和髓母細胞瘤；子宮頸癌；絨膜癌；結腸癌；子宮內膜癌；食道癌；胃癌；胃腸間質瘤（GIST）；闌尾癌；膽管癌；類癌瘤；胃腸結腸癌；肝外膽管癌；膽囊癌；胃（gastric／stomach）癌；胃腸類癌瘤；結直腸癌或轉移性結直腸癌；血液腫瘤，包括急性淋巴細胞性和骨髓性白血病；T細胞急性淋巴母細胞性白血病／淋巴瘤；毛細胞白血病；慢性骨髓性白血病；多發性骨髓瘤；AIDS相關白血病和成人T細胞白血病淋巴瘤；上皮內瘤，包括鮑文氏病和佩吉特氏病；肝癌；肺癌，包括非小細胞肺癌；淋巴瘤，包括霍奇金氏病和淋巴細胞性淋巴瘤；神經母細胞瘤；膠質母細胞瘤；口腔癌，包括鱗狀細胞癌；卵巢癌，包括由上皮細胞、間質細胞、生殖細胞和間充質細胞引起的卵巢癌；胰臟癌；前列腺癌；直腸癌；肉瘤，

包括平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤、纖維肉瘤和骨肉瘤；皮膚癌，包括黑色素瘤、梅克爾細胞癌、卡波西氏肉瘤、基底細胞癌和鱗狀細胞癌；睾丸癌，包括生殖細胞瘤，如精原細胞瘤、非精原細胞瘤（畸胎瘤、絨膜癌）、間質瘤和生殖細胞瘤；甲狀腺癌，包括甲狀腺腺癌和髓樣癌；以及腎癌，包括腺癌和威爾姆斯氏腫瘤。

【0377】 在一個方面，待用本發明之疫苗治療的患者罹患晚期結直腸癌（CRC）或晚期轉移性結直腸癌（mCRC），其中術語「晚期（late stage）」CRC、mCRC包括IIIC期：T4a、N2a、M0或T3-T4a、N2b、M0或T4b、N1-N2、M0；IVA期：任何T、任何N、M1a和IVB期：任何T、任何N、M1b（根據TNM分期），其中CRC或mCRC腫瘤可以例如是「微衛星穩定」（Microsatellite Stable，MSS）或「微衛星不穩定」（microsatellite instable，MSI），較佳地CRC或mCRC腫瘤是MSS：

【0378】 因此，如上文所揭示的本發明之疫苗可以例如根據如本文所揭示的施用計畫向罹患腫瘤／癌症的患者施用。

【0379】 在一個方面，本發明之疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）可以例如各自以有效劑量經腫瘤內（「i.t.」）、靜脈內（「i.v.」）、皮下（「s.c.」）、肌肉內（「i.m.」）或腹膜內（「i.p.」）獨立地向有需要的患者施用。但是，較佳地是，如上文所揭示並且根據如本文所揭示的施用時間表，根據本發明使用的疫苗的第一組分（K）經腫瘤內（「i.t.」）、皮下（「s.c.」）、肌肉內（「i.m.」）或腹膜內（「i.p.」），更佳。（「s.c.」）或肌肉內（「i.m.」）施用。待治療患者可以被施用如上文所揭示的疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）。

組合

【0380】 本發明還提供如本文所揭示的疫苗的組合治療以及與目前使用

和／或現有技術中已知的治療或方法相比提供某些優勢的方法。此等優點可以例如包括活體內功效（例如改善臨床反應、擴大反應範圍、提高反應速率、反應持續時間、疾病穩定化速率、穩定化持續時間、疾病進展時間、無進展存活期（progression free survival，PFS）和／或總存活期（overall survival，OS）、後期抗性發生率等）、安全且耐受性良好的施用以及降低的不良事件頻率和嚴重程度。

【0381】 根據本發明使用的疫苗可以例如與其它藥理活性劑（如最先進或照護標準化合物）組合使用。此類化合物包括例如細胞生長抑制或細胞毒性物質、細胞增殖抑制劑、抗血管生成物質、類固醇、免疫調節劑／檢查點調節劑，其等所有皆如上文所揭示。

【0382】 應理解，以上藥理活性劑可以與如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗同時、依序、交替施用還可以例如在用本發明之疫苗治療之前或之後根據標準治療施用。

【0383】 在本發明的情境下，較佳地是，根據本發明使用的疫苗與一或多種化療劑（例如上文所揭示的化療劑）組合。

【0384】 根據一個實施方式，較佳地是，根據本發明使用的疫苗或其第一（K）或第二（V）組分或如本文所揭示的本發明的rVSV與如本文所揭示的化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合（即，與其組合使用）。

【0385】 如在本發明的情境下所使用的術語「免疫治療劑（immunotherapeutic agent）」指誘導、促進、恢復或遏制宿主免疫系統的任何藥物，或指利用或來源於免疫系統組分的藥劑。與本發明之疫苗組合（在醫藥中）使用的免疫治療劑可以選自已知免疫治療劑。較佳地，免疫治療劑選自包含干擾素、介白素或腫瘤壞死因子、嵌合抗原受體（chimeric antigen receptor，CAR）或檢查點調節劑的群組。

【0386】 如本文所使用，術語「檢查點調節劑（checkpoint modulator）」（也稱為「免疫檢查點調節劑」）指調節（例如，完全或部分地減少、抑制、干擾、活化、刺激、增加、加強或支持）一或多種檢查點分子的功能的分子或化合物。因此，免疫檢查點調節劑可為「免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitor）」（也稱為「檢查點抑制劑」或「抑制劑」）或「免疫檢查點活化劑」（也稱為「檢查點活化劑」或「活化劑」）。「免疫檢查點抑制劑」（也稱為「檢查點抑制劑」或「抑制劑」）完全或部分地減少、抑制、干擾或負調節一或多種檢查點分子的功能。「免疫檢查點活化劑（immune checkpoint activator）」（也稱為「檢查點活化劑」或「活化劑」）完全或部分地活化、刺激、增加、加強、支持或負調節一或多種檢查點分子的功能。免疫檢查點調節劑典型地能夠調節（i）自身耐受性和／或（ii）免疫反應的幅度和／或持續時間。較佳地，根據本發明使用的免疫檢查點調節劑調節一或多種人類檢查點分子的功能，並且因此為「人類檢查點抑制劑（human checkpoint inhibitor）」。

【0387】 檢查點分子是分子，如蛋白質，其典型地參與免疫路徑並且例如調節T細胞活化、T細胞增殖和／或T細胞功能。因此，檢查點分子的功能（其被檢查點調節劑調節，例如完全或部分地減少、抑制、干擾、活化、刺激、增加、加強或支持）典型地是（調節）T細胞活化、T細胞增殖和／或T細胞功能。免疫檢查點分子因此調節和維持自身耐受性和生理免疫反應的持續時間和幅度。許多免疫檢查點分子屬於B7:CD28家族或腫瘤壞死因子受體（tumor necrosis factor receptor，TNFR）超家族，並且（通過結合特異性配位體）活化被召集到細胞質域的信號傳導分子。

【0388】 人工T細胞受體（也稱為嵌合T細胞受體、嵌合免疫受體、嵌合抗原受體（CAR））是經工程改造受體，其將任選的特異性移植到免疫效應細胞上。人工T細胞受體（CAR）較佳地是在過繼性細胞轉移的情境下。為此目的，

將T細胞從患者中去除並進行修飾，以使其等表現對結直腸癌具有特異性的受體。將接著可以辨認出癌細胞並殺死其等的T細胞再引入到患者中。

【0389】 較佳地，免疫檢查點調節劑（與如本文所揭示的本發明之疫苗、根據本發明的第一組分（K）、根據本發明的第二組分（V）或本發明的rVSV組合使用，用於醫藥中，尤其用於治療和／或預防如本文所揭示的腫瘤或癌症中）是一或多種選自以下的免疫檢查點分子的活化劑或抑制劑：CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94／NKG2A、TDO、GITR、TNFR和／或FasR／DcR3；或其等之一種或多種配位體的活化劑或抑制劑。

【0390】 更佳地，免疫檢查點調節劑是（共）刺激檢查點分子的活化劑或抑制性檢查點分子的抑制劑或其等之組合。因此，免疫檢查點調節劑更佳是（i）CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和／或ICOS的活化劑、或（ii）A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94／NKG2A、TDO、TNFR和／或FasR／DcR3的抑制劑。

【0391】 甚至更佳地，免疫檢查點調節劑是抑制性檢查點分子的抑制劑（但較佳地無刺激檢查點分子的抑制劑）。因此，免疫檢查點調節劑甚至更佳地是A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94／NKG2A、TDO、TNFR和／或DcR3或其等之配位體的抑制劑。

【0392】 還較佳地是，免疫檢查點調節劑是刺激或共刺激檢查點分子的活化劑（但較佳地無抑制檢查點分子的活化劑）。因此，免疫檢查點調節劑更佳地是CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和／或ICOS或其配位

體的活化劑。

【0393】 甚至更較佳地是，免疫檢查點調節劑是CD40路徑、IDO路徑、CTLA-4路徑和／或PD-1路徑的調節劑。免疫檢查點調節劑較佳地是CD40、CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1和／或IDO的調節劑，更佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1和／或IDO的抑制劑或CD40活化劑，甚至更佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4、PD-L1、PD-1和／或IDO的抑制劑，並且最佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4和／或PD-1的抑制劑。

【0394】 甚至更較佳地是，免疫檢查點調節劑是CD40路徑、IDO路徑、LAG3路徑、CTLA-4路徑和／或PD-1路徑的調節劑。具體言之，免疫檢查點調節劑較佳地是CD40、LAG3、CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1和／或IDO的調節劑，更佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1、LAG3和／或IDO的抑制劑或CD40活化劑，甚至更佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4、PD-L1、PD-1、LAG3和／或IDO的抑制劑，甚至更佳地免疫檢查點調節劑是LAG3、CTLA-4和／或PD-1的抑制劑，並且最佳地免疫檢查點調節劑是CTLA-4和／或PD-1的抑制劑。

【0395】 因此，檢查點調節劑（與如本文所揭示的本發明之疫苗、根據本發明的第一組分（K）、根據本發明的第二組分（V）或本發明的rVSV組合使用，用於醫藥中，尤其用於治療和／或預防如本文所揭示的腫瘤或癌症中）可以選自CD40路徑、CTLA-4路徑或PD-1路徑的已知調節劑。較佳地，與如本文所定義的複合物組合使用於治療腫瘤或癌症的檢查點調節劑可以選自CD40路徑、LAG3路徑、CTLA-4路徑或PD-1路徑的已知調節劑。尤佳地，免疫檢查點調節劑是PD-1抑制劑。CTLA-4路徑和PD-1路徑的較佳抑制劑包括單株抗體Yervoy®（伊匹單抗（Ipilimumab）；Bristol Myers Squibb）和曲美單抗（Tremelimumab）（Pfizer/MedImmune）以及Opdivo®（納武單抗（Nivolumab）；Bristol Myers

Squibb）、Keytruda®（帕博利珠單抗（Pembrolizumab）；MSD）、度伐單抗（Durvalumab）（MedImmune/AstraZeneca）、MEDI4736（AstraZeneca；參看WO 2011/066389 A1）、MPDL3280A（Roche/Genentech；參看US 8,217,149 B2）、匹立珠單抗（Pidilizumab）（CT-011；CureTech）、MEDI0680（AMP-514；AstraZeneca）、阿維魯單抗（avelumab）（Merck KGaaA/Pfizer）、MIH1（Affymetrix）和拉立珠單抗（Lambrolizumab）（例如WO2008/156712中揭示為hPD109A和其人源化衍生物h409All、h409A16和h409A17；Hamid等人, 2013；N. Engl. J. Med. 369: 134-144）。更佳的檢查點抑制劑包括CTLA-4抑制劑Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和曲美單抗（Pfizer/MedImmune）以及PD-1抑制劑Opdivo®（納武單抗；Bristol Myers Squibb）、Keytruda®（帕博利珠單抗；MSD）、匹立珠單抗（CT-011；CureTech）、MEDI0680（AMP-514；AstraZeneca）、AMP-224和拉立珠單抗（例如WO2008/156712中揭示為hPD109A和其人源化衍生物h409All、h409A16和h409A17；Hamid O.等人, 2013；N. Engl. J. Med. 369: 134-144）。如上文所描述，LAG3抑制劑的較佳實例是抗LAG3單株抗體BMS-986016（Bristol-Myers Squibb）。LAG3抑制劑的其它較佳實例包括如WO 2009/044273 A2中和Brignon等人, 2009, Clin. Cancer Res. 15: 6225-6231中所揭示的LAG525（Novartis）、IMP321（Immutep）和LAG3-Ig以及小鼠或人源化抗體阻斷人類LAG3（例如WO 2008/132601 A1中所揭示的IMP701）或完全人類抗體阻斷人類LAG3（如EP 2320940 A2中所揭示）。

【0396】 尤佳地是PD-1／PD-L1路徑的檢查點抑制劑（用於例如醫藥中，與如本文所揭示的本發明之疫苗、根據本發明的第一組分（K）、根據本發明的第二組分（V）、根據本發明的套組或本發明的rVSV組合）。PD-1／PD-L1路徑的檢查點抑制劑（用於根據本發明的組合中）的較佳實例包括例如帕博利珠單抗（抗PD-1抗體）；納武單抗（抗PD-1抗體）；匹立珠單抗（抗PD-1抗體）；西米普

利單抗（抗PD-1抗體）、PDR-001（抗PD-1抗體）；如下文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5（抗PD-1抗體）、阿特珠單抗（抗PD-L1抗體）；阿維魯單抗（抗PD-L1抗體）；度伐單抗（抗PD-L1抗體）。換言之，免疫檢查點抑制劑可以選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0397】 帕博利珠單抗（以前也被稱為拉立珠單抗；商標名Keytruda；也稱為MK-3475）揭示於Hamid, O.等人（2013）New England Journal of Medicine 369（2）:134-44中，是結合到PD-1的人源化IgG4單株抗體；其在C228P處含有被設計成防止Fc介導的細胞毒性的突變。帕博利珠單抗例如揭示於US 8,354,509和WO2009/114335中。其被FDA批准用於治療患有不可切除性或轉移性黑色素瘤的患者和患有轉移性NSCLC的患者。

【0398】 納武單抗（CAS登記號：946414-94-4；BMS-936558或MDX1106b）是完全人類IgG4單株抗體，其特異性阻斷PD-1，缺乏可偵測到的抗體依賴性細胞毒性（ADCC）。納武單抗例如揭示於US 8,008,449和WO2006/121168中。其已被FDA批準用於治療患有不可切除性或轉移性黑色素瘤、轉移性NSCLC和晚期腎細胞癌的患者。

【0399】 匹立珠單抗（CT-011；Cure Tech）是結合到PD-1的人源化IgG1k單株抗體。匹立珠單抗例如揭示於WO2009/101611中。

【0400】 PDR-001或PDR001是一種高親和力配位體阻斷人源化抗PD-1 IgG4抗體，其阻斷PD-L1和PD-L2與PD-1的結合。PDR-001揭示於WO2015/112900和WO2017/019896中。

【0401】 抗體PD1-1到PD1-5是由如表2所示的序列所界定的抗體分子，其中HC表示（全長）重鏈且LC表示（全長）輕鏈：

【0402】 西米普利單抗（又稱「REGN-2810」）是針對PD-1的完全人類單株抗體並且例如揭示於WO2015/112800中。

【0403】 阿維魯單抗（MSB0010718C）是完全人類抗PD免疫球蛋白G1（IgG1）λ單株抗體並且揭示於例如WO2013/079174中。

【0404】 阿特珠單抗（又稱MPDL3280A）是靶向PD-L1的噬菌體衍生性人類IgG1k單株抗體，並且描述於例如Deng等人mAbs 2016;8:593-603中。其已被FDA批準用於治療患有尿道上皮癌的患者。

【0405】 度伐單抗（MEDI4736）是對PD-L1具有較高特異性的人類IgG1k單株抗體，並且描述於例如Stewart等人 Cancer Immunol. Res. 2015;3:1052-1062中或Ibrahim等人 Semin. Oncol. 2015;42:474-483中。

【0406】 由Li等人（同上）所揭示的或已知將用於臨床試驗中的其它PD-1拮抗劑（如AMP-224、MEDI0680（AMP-514）、BMS-936559、JS001-PD-1、SHR-1210、BMS-936559、TSR-042、JNJ-63723283、MEDI4736、MPDL3280A）可被用作替代拮抗劑或除上述拮抗劑之外另外使用的拮抗劑。

【0407】 如本文所使用的INN意指還涵蓋所有具有與起始抗體相同或實質上相同的胺基酸序列的生物類似抗體，包括但不限於根據美國42 USC §262子目（k）和其它管轄區的等效規則允許的生物類似抗體。

【0408】 上文所列的PD-1拮抗劑（用於例如醫藥中，與根據本發明的疫苗組合）以及其相應產品、治療用途和特性是所屬技術領域中已知的。

表2

SEQ ID NO:	序列名稱	胺基酸序列
61	PD1-1 的 HC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
62	PD1-1 的 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
63	PD1-2 的 HC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
64	PD1-2 的 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	序列名稱	胺基酸序列
65	PD1-3 的 HC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
66	PD1-3 的 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
67	PD1-4 的 HC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
68	PD1-4 的 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
69	PD1-5 的 HC	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAK NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ

SEQ ID NO:	序列名稱	胺基酸序列
		GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
70	PD1-5 的 LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0409】 特定言之，如上文中所述的抗PD-1抗體分子PD1-1 - PD1-5由以下定義：

（PD1-1：）包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈；或

（PD1-2：）包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈；或

（PD1-3：）包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈；或

（PD1-4：）包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈；或

（PD1-5：）包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈。

【0410】 在一些實施方式（尤其如本文所描述供使用的第一組分（K）的

複合物、如本文所描述供使用的病毒、如本文所描述供使用的疫苗、如本文所描述供使用的多肽或套組的實施方式）中，免疫檢查點抑制劑選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0411】 因此，本發明之疫苗或本發明之套組還可以包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0412】 在一些實施方式中，包含以下者的如本文所描述的疫苗：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的第一組分（K）的複合物；和

（2）第二組分（V）的重組水泡性口炎病毒，較佳溶瘤性重組水泡性口炎病毒，

其在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 54組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 55組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 56組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 57組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 58組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域

還可以包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0413】 較佳地，包含以下者的如本文所描述的疫苗：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的第一組分（K）的複合物；和

（2）第二組分（V）的棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒（是水泡性口炎病毒），其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，

較佳地其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

還可以包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0414】 在一些實施方式中，所述疫苗包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，所述疫苗包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，所述疫苗包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，所述疫苗包含抗體，所述抗體包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，所述疫苗包含抗體，所述

抗體包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈。

【0415】 在本發明的情境下，多於一個免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑）可與如本文所揭示的本發明之疫苗、第一組分（K）和／或第二組分（V）或如本文所揭示的根據本發明的rVSV組合使用，具體言之，使用至少2、3、4、5、6、7、8、9或10個不同免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑），較佳地使用2、3、4或5個不同免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑），更佳使用2、3或4個不同免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑），甚至更佳使用2或3個不同免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑），並且最佳地使用2個不同免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑）。由此，「不同（distinct）」免疫檢查點調節劑（例如檢查點抑制劑）尤其意指其調節（例如抑制）不同檢查點分子路徑。

【0416】 因此，PD-1路徑和CTLA-4路徑的免疫檢查點調節劑的較佳組合是（i）納武單抗（抗PD1）和伊匹單抗（抗CTLA4）或（ii）度伐單抗（MEDI4736；抗PD-L1）和曲美單抗（抗CTLA4）、如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5和伊匹單抗。

【0417】 在本發明的情境下，至少兩個不同免疫檢查點調節劑的其它較佳組合可以包含選自以下者的組合：（i）KIR抑制劑和CTLA-4抑制劑的組合，如利瑞魯單抗（Lirilumab）／伊匹單抗；（ii）KIR抑制劑和PD-1路徑抑制劑的組合，PD-1路徑抑制如PD-1抑制劑，例如利瑞魯單抗／納武單抗；或如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5；（iii）LAG3抑制劑和PD-1路徑的抑制劑的組合，PD-1路徑的抑制劑如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑，例如如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5、或例如Woo等人, 2012, Cancer Res. 72: 917-27中或Butler N. S.等人, 2011, Nat Immunol. 13: 188-95中所描述的）並且此類組合的較佳實例包括納武單抗／BMS-986016和PDR001/LAG525；（iv）靶

向ICOS的檢查點調節劑和CTLA-4的抑制劑的組合，例如Fu等人, 2011, Cancer Res. 71: 5445-54中所描述；（v）調變4-1BB的檢查點調節劑和CTLA-4的抑制劑的組合，如Curran等人, 2011, PLoS One 6（4）: el 9499中所描述）；（vi）靶向PD1和CD27的檢查點調節劑的組合，如納武單抗／瓦力單抗（Varlilumab）和阿特珠單抗／瓦力單抗；（vii）靶向OX40和CTLA-4的檢查點調節劑的組合，如MEDI6469／曲美單抗；（viii）靶向OX40和PD-1的檢查點調節劑的組合，如MEDI6469／MEDI4736、MOXR0916／MPDL3280A、MEDI6383／MEDI4736和GSK3174998／帕博利珠單抗；（ix）靶向PD-1和4-1BB的檢查點調節劑的組合，如納武單抗／烏瑞魯單抗（Urelumab）、帕博利珠單抗／PF-05082566和阿維魯單抗／PF-05082566；如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5和PF-05082566；（x）靶向PD-1和IDO的檢查點調節劑的組合，如伊匹單抗／吲哚莫德、帕博利珠單抗／INCB024360、MEDI4736／INCB024360、MPDL3280A／GDC-0919和阿特珠單抗／INCB024360；如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5和PF-05082566；（xi）靶向PD-1和CSF1R的檢查點調節劑的組合，如帕博利珠單抗／PLX3397、納武單抗／FPA008和MPDL3280A／RO5509554；（xii）靶向PD-1和GITR的檢查點調節劑的組合，如納武單抗／BMS-986156和帕博利珠單抗／MK-4166或如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5和BMS-986156；（xiii）靶向PD-1和CD40的檢查點調節劑的組合，如MPDL3280A／RO7009789；（xiv）靶向PD-1和B7-H3的檢查點調節劑的組合，如帕博利珠單抗／伊諾珠單抗或如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5和伊諾珠單抗；（xv）靶向CTLA-4和B7-H3的檢查點調節劑的組合，如伊匹單抗／伊諾珠單抗和（xvi）靶向KIR和4-1BB的檢查點調節劑的組合，如利瑞魯單抗／烏瑞魯單抗。

【0418】 尤佳地，根據本發明使用的如本文所揭示的本發明免疫檢查點調

節劑和疫苗、第一組分（K）和／或第二組分（V）或如本文所揭示的根據本發明的rVSV的組合包含至少（i）CTLA-4抑制劑和（ii）PD-1、PD-L1或PD-L2的抑制劑，較佳地至少（i）CTLA-4抑制劑和（ii）PD-1抑制劑。此類較佳組合的實施方式包括Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和Opdivo®（納武單抗；Bristol Myers Squibb）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和如本文所揭示的PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4、PD1-5的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和Keytruda®（帕博利珠單抗；MSD）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和度伐單抗（MedImmune／AstraZeneca）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和MEDI4736（AstraZeneca；參看WO 2011/066389 A1）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和MPDL3280A（Roche／Genentech；參看US 8,217,149 B2）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和匹立珠單抗（CT-011；CureTech）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和MEDI0680（AMP-514；AstraZeneca）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和阿維魯單抗（Merck KGaA／Pfizer）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和MIH1（Affymetrix）的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和AMP-224的組合、Yervoy®（伊匹單抗；Bristol Myers Squibb）和拉立珠單抗的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和Opdivo®（納武單抗；Bristol Myers Squibb）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和Keytruda®（帕博利珠單抗；Merck）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和度伐單抗（MedImmune／AstraZeneca）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和MEDI4736（AstraZeneca；參看WO 2011/066389 A1）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和MPDL3280A（Roche／Genentech；參看US 8,217,149 B2）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和匹立珠單抗（CT-011；CureTech）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和

MEDI0680（AMP-514；AstraZeneca）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和阿維魯單抗（Merck KGaA／Pfizer）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和MIH1（Affymetrix）的組合、曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和AMP-224的組合以及曲美單抗（Pfizer／MedImmune）和拉立珠單抗的組合。

【0419】 還較佳地是，本發明之疫苗（即，如本文所揭示的第一組分（K）和／或第二組分（V））與以下者組合（i）如上文所描述的PD-1路徑的抑制劑，例如PD-1、PD-L1或PD-L2的抑制劑，和（ii）T細胞免疫球蛋白黏蛋白-3（T-cell immunoglobulin mucin-3，TIM-3）的抑制劑。在一些實施方式中，PD-1路徑的抑制劑和TIM-3抑制劑可在約相同的時間並且經由相同或不同施用途徑施用。在其它實施方式中，PD-1路徑的抑制劑在TIM-3抑制劑之前施用。無意受限於任何理論，假定由於在治療期間上調額外檢查點（如TIM-3），靶向除PD-1路徑之外的額外檢查點（如TIM-3）可防止復發。

【0420】 根據一個實施方式，較佳地是，根據本發明使用的如本文所揭示的疫苗或任何其組分（K）或（V）或本發明的rVSV與標靶藥物組合。標靶藥物（與如本文所揭示的本發明的rVSV或如本文所揭示的本發明之疫苗或任何其組分（K）或（V）組合使用，用於醫藥中，尤其用於治療如本文所揭示的腫瘤中）包括VEGF標靶藥物、EGFR標靶藥物或抗體-藥物結合物。VEGF標靶藥物的較佳實例包括貝伐單抗（Avastin®）、雷莫蘆單抗（Cyramza®）或阿柏西普（ziv-aflibercept）。EGFR標靶藥物的較佳實例包括西妥昔單抗（Erbitux®）、帕尼單抗（Vectibix®）或瑞格非尼（Regorafenib）（Stivarga®）。抗體-藥物結合物的較佳實例包括阿多曲妥珠單抗恩他新（Ado-Trastuzumab emtansine）（Kadcyla®）、SYD985、曲妥珠單抗vc-seco-DUBA、ABT-414、馬佛多汀達妥昔單抗（Depatuxizumab mafodotin）、AMG 595、IMGN289、恩他新拉普特西單抗（Laprituximab emtansine）、ABBV-221、SGN-75、MDX-1203、BMS-936561、

SGN-CD70A、AMG 172、奧唑米星吉妥單抗（Gemtuzumab Ozogamicin）（GO）、SAR3419、瑞維坦星考妥昔單抗（coltuximab ravtansine）、BAY 94-9343、瑞維坦星安圖單抗（anetumab ravtansine）、維多汀匹那妥珠單抗（Pinatuzumab vedotin）、格衛替康拉貝珠單抗（labetuzumab govitecan）、格衛替康賽妥珠單抗（Sacituzumab govitecan）、MLN2704、恩他新那妥昔單抗（Naratuximab emtansine）、維多汀本妥昔單抗（brentuximab vedotin）或特司林-洛伐妥珠單抗（Rovalpituzumab tesirine）。

【0421】 如上文所揭示的組合治療可以例如以非固定的（例如游離的）物質之組合或呈固定的組合（包括部件套組）之形式施用。在此情境下，「組合（combination）」或「組合（combined）」在本發明含義中包括但不限於由混合或合併多於一種活性劑而產生的產物，並且包括固的定和非固定的（例如游離的）組合（包括套組）和使用方法，例如同時、並行、依序、連續、交替或分開使用組分或藥劑。術語「固定的組合（fixed combination）」意指活性劑呈單一實體或劑量形式同時向患者施用。術語「非固定的組合（non-fixed combination）」意指活性劑以單獨實體的形式向患者施用或同時、並行或依序施用，而不具有特定時間限制，其中此種施用在患者體內提供兩種化合物的有效治療水平。後者還用於雞尾酒療法，例如施用三種或更多種活性劑。

【0422】 與根據本發明使用的如本文所揭示的免疫檢查點抑制劑和疫苗或任何其組分（K）或（V）或本發明的rVSV的組合治療可以例如在腫瘤方面有利，所述腫瘤的特徵在於活化遏制抗腫瘤免疫反應的免疫檢查點路徑，由此避開免疫監視。典型地，此類腫瘤的特徵在於以上免疫檢查點路徑基因的表現增加，其可以例如通過免疫組織化學在組織或腫瘤活檢體上偵測到。例如，PD-1或PD-L1的表現可使用伴隨診斷套組進行，其利用特異性抗體（例如28-8、22C3、SP142或SP263）來原位評估腫瘤組織中的PD-1表現。典型地，腫瘤中PD-1陽性

細胞數越多，罹患所述腫瘤的患者會對此種具有免疫檢查點抑制劑的治療起反應的可能性就越大。例如，如果在1%-5%的腫瘤細胞中偵測到PD-1（或PD-L1）表現，則患者被視為具有較低表現，如果在約5%到約10%中偵測到PD-1（或PD-L1）表現，則視為具有中等表現，或如果在約10%到約超過50%的腫瘤細胞中（例如在約15%、20%、25%、30%、35%到約超過50%、60%、75%的細胞中）偵測到PD-1（或PD-L1）表現，則視為具有較高（強烈）表現。對應套組或檢定法可商購，並且包括例如抗體SP1452、SP263、22C3或28-8（參見例如Expert Review of Molecular Diagnostics, 16:2, 131-133）。本發明之疫苗與PD-1／PD-L1免疫檢查點抑制劑的組合可因此有利於治療腫瘤或合乎治療腫瘤的需要，所述腫瘤的特徵在於至少較低PD-1或PD-L1表現，較佳地在於中等PD-1或PD-L1表現，更佳地在於較高PD-1或PD-L1表現。舉例而言，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）中的任一者或本發明的rVSV可與如本文所揭示的PD-1或PD-L1檢查點抑制劑組合，用於治療和／或改善癌症的一種或多種症狀，其中如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）抑制劑中的任一者或本發明的rVSV和PD-1或PD-L1路徑抑制劑同時、依序或交替施用。PD-1或PD-L1路徑抑制劑由此以治療有效劑量施用，例如每千克體重約0.05 mg、每千克體重約0.1 mg、每千克體重約0.5 mg、每千克體重約1 mg到每千克體重約5 mg、每千克體重約7.5 mg、每千克體重約10 mg，或每千克體重約2.5 mg、每千克體重約5 mg，並且如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或任何其組分（K）或（V）或本發明的rVSV可以如上文所揭示的劑量施用。

【0423】 在另一實施方式中，將PD-1路徑抑制劑靜脈內施用，且將根據本發明使用的疫苗的第二組分（V）（即重組水泡病毒，較佳溶瘤性重組水泡病毒）腫瘤內施用至少一次，或靜脈內施用至少一次。

【0424】 在一個實施方式中，PD-1路徑抑制劑可以例如在施用如本文所

揭示的根據本發明的疫苗或任何其組分或（V）或本發明的rVSV之前1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、15天、16天、17天、18天、19天、20天、21天、22天、23天、24天、25天、26天、27天、28天、29天、30天或31天時施用至少一次、兩次或三次。替代地，PD-1或PD-L1路徑抑制劑可以例如與如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其任何組分（K）或（V）或本發明的rVSV同時或交替施用。術語「同時（concomitant）」施用指在大體相同的時間段內（例如在同一天但不必在同一時間）施用疫苗第一組分(K)和第二組分(V)和PD-1或PD-L1路徑抑制劑。術語「交替施用(alternate administration)」一般指在一段時間內（例如在幾天或一週之期間）施用一種如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）中的任一者或本發明的rVSV或PD-1／PD-L1路徑抑制劑，接著在隨後一段時間內（例如在幾天或一週之期間）施用相應另外的治療劑，並且隨後重複所述模式一個或多個週期。

【0425】 如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）中的任一者或本發明的rVSV和PD-1或PD-L1路徑抑制劑還可以例如依序施用，其也可以例如稱為連續施用。例如，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或任何其組分（K）（V）或本發明的rVSV或PD-1／PD-L1路徑抑制劑可在第一時間段之期間（例如在幾天或一週之期間）使用一或多劑施用，接著在第二時間段之期間（例如在幾天或一週之期間）使用一或多劑施用另一相應其它治療劑（如本文所揭示的PD-1、PD-L1抑制劑或根據本發明使用的疫苗或任何其組分（K）或（V）或本發明的rVSV）。還可採用重疊施用計畫，其包括在治療時段之期間的不同天而不必根據常規順序，施用如本文所揭示的PD-1／PD-L1路徑抑制劑或根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）中的任一者或本發明的rVSV。還可以例如根據所使用的藥劑和個體的狀況採用此等一般指導原則的變化形式。

【0426】 在一個實施方式中，如本文所揭示的根據本發明使用的疫苗或其組分（K）或（V）中的任一者或本發明的rVSV可以例如根據如本文所揭示的施用計畫施用，其中可以在施用疫苗第一組分（K）與第二組分（V）之間，間歇施用PD-1或PD-L1路徑抑制劑。因此，根據本發明的治療方法包含向有需要的患者施用如本文所揭示的本發明之疫苗和PD-1或PD-L1路徑抑制劑。

【0427】 根據一個實施方式，根據本發明使用的第一組分（K）與如本文所揭示的本發明之疫苗的第二組分（V）或本發明的rVSV組合使用。舉例而言，根據本發明使用的第一組分（K）可以與如本文所揭示的本發明的第二組分（V）或本發明的rVSV組合以疫苗形式提供。應理解，如本文所揭示的本發明的第一組分（K）與本發明的第二組分（V）或如本文所揭示的根據本發明的rVSV的組合使用可以進一步與如本文所揭示的一種或多種化療劑、如本文所揭示的一種或多種免疫治療劑或與如本文所揭示的一種或多種標靶藥物組合。根據一個實施方式，如本文所揭示的本發明的第二組分（V）或如本文所定義的根據本發明的rVSV與如本文所揭示的本發明的第一組分（K）（例如，在醫藥中）組合使用。應理解，如本文所揭示的根據本發明的第二組分（V）或rVSV與本發明的第一組分（K）的組合使用可以進一步與如本文所揭示的一種或多種化療劑、如本文所揭示的一種或多種免疫治療劑或與如本文所揭示的一種或多種標靶藥物組合。如上文所揭示的例示性組合使用可以包括提供如上文所揭示的套組中的本發明的第一組分（K）和／或根據本發明的第二組分（V）的組合或第一和第二藥物組成物的組合。此類組合可能受限於提供如本文所揭示的本發明的第一組分（K）或如本文所揭示的第一藥物組成物組合以下者：（i）如本文所揭示的一種或多種化療劑、（ii）如上文所揭示的一種或多種免疫治療劑、（iii）一種或多種標靶藥物，或提供如本文所揭示的本發明的第二組分（V）、如本文所揭示的本發明的rVSV或如本文所揭示的第一藥物組成物組合以下者：（iv）如本文所揭

示的一種或多種化療劑、（v）如上文所揭示的一種或多種免疫治療劑、（vi）一種或多種標靶藥物。

【0428】 在一個方面，本發明提供一種組合，其包含如本文所定義的根據本發明的第一組分（K）和第二組分（V）。根據一個實施方式，包含本發明的第一組分（K）和本發明的第二組分（V）的組合適用作疫苗。根據本發明的組合因此用於如上文所揭示的用途，並且可以例如根據上述所揭示的任一種施用計畫施用，或可以例如與如上文所揭示的一種或多種其它治療活性劑（例如化療劑、標靶藥物、或免疫治療劑，例如免疫檢查點抑制劑，其等所有皆如上文所揭示）組合。

【0429】 舉例而言，在此類組合、套組和用途中，可能較佳地是組合以下組分：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的第一組分（K）的複合物；和

（2）第二組分（V）的棒狀病毒，較佳溶瘤性棒狀病毒（是水泡性口炎病毒），其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，

較佳地其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和

- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0430】 另外，此類組合、套組和用途可以進一步包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0431】 據此，根據本發明使用的組合還可以例如用於治療罹患癌症的患者的方法中，所述方法包含向所述患者施用根據如本文所揭示的施用計畫和給藥方案的組合。

【0432】 此外，本發明還提供一種用於疫苗接種以治療、預防和／或穩定如本文所揭示的腫瘤或癌症的套組，所述套組包含如本文所描述的藥物組成物或如本文所描述的疫苗以及根據本發明用於防止和／或治療腫瘤或癌症（例如本文所揭示的結直腸癌或轉移性結直腸癌）的所述藥物組成物或所述疫苗的使用說明書。

【0433】 在一個方面，本發明提供一種增加腫瘤抗原特異性T細胞對腫瘤的浸潤的方法，其中所述方法包含向如本文所揭示的哺乳動物（較佳地人類）施用本發明之疫苗。舉例而言，根據本發明的方法使用的本發明之疫苗可以例如與如本文所揭示的免疫檢查點抑制劑組合施用。

【0434】 在另一個方面，本發明提供一種用於治療、預防和／或穩定腫瘤

或癌症，較佳地用於預防和／或治療癌症的疫苗接種套組，所述套組包含以下者中的至少一者：

（i）如上文所定義的本發明之疫苗，

（ii）至少一種如上文所描述的藥理活性劑。

【0435】 具體言之，本發明之套組可以包含其每個部件（i）、（ii）中的多於一個組分。舉例而言，根據本發明的套組可以包含至少兩種本發明的不同疫苗作為部分（i）和／或多於一個如上文所揭示的藥理活性劑。

【0436】 舉例而言，本發明的套組可以包含本發明的兩種不同疫苗作為部分（i），例如其可以包含兩種疫苗的第一組分，所述第一組分包含有可能包含如本文所揭示的不同抗原的不同抗原域。如本文所揭示的套組可以例如還包含多於一種本發明之疫苗作為部分（i），所述多於一種本發明之疫苗包含不同TLR促效劑或包含不同CPP。舉例而言，如本文所揭示的套組還可以包含如本文所揭示的多於一種，例如兩種、三種或四種藥物活性劑。此類藥劑的組合會取決於待治療的癌症和／或疾病病況。

【0437】 如本文所揭示的套組的各種組分可以包裝於一個或多個容器中。以上組分可以以凍乾或乾燥形式提供或溶解於適合緩衝液中。此外，根據本發明的套組可視需要含有使用說明書。

【0438】 在一個較佳實施方式中，本發明的套組用於治療結直腸癌、轉移性結直腸癌、三陰性乳癌或胰臟癌。

【0439】 較佳地，此類套組進一步包含包裝說明書或散頁說明書，指導使用如本文所述的根據本發明（使用）的疫苗和／或如本文所述的藥物組成物來治療結直腸癌。

【0440】 在一個實施方式中，本發明還提供一種病毒製造性細胞，其特徵在於所述細胞製造根據本發明的重組棒狀病毒或重組水泡性口炎病毒。

【0441】 可以例如用於製造根據本發明的重組棒狀病毒或重組水泡性口炎病毒的細胞可以是任何來源的，並且可以以分離細胞或包含於細胞群體中的細胞的形式存在。較佳地，製造本發明的重組棒狀病毒或重組水泡性口炎病毒的細胞是哺乳動物細胞。在一個更佳實施方式中，本發明的病毒製造性細胞的特徵在於哺乳動物細胞是多潛能成體前驅細胞（multipotent adult progenitor cell，MAPC）、神經幹細胞（neural stem cell，NSC）、間質幹細胞（mesenchymal stem cell，MSC）、HeLa氏細胞、HEK細胞、任何HEK293細胞（例如HEK293F或HEK293T）、中國倉鼠卵巢細胞（Chinese hamster ovary cell，CHO）、幼倉鼠腎臟（baby hamster kidney，BHK）細胞或Vero細胞或骨髓衍生性腫瘤浸潤細胞（BM-TIC）。

【0442】 替代地，本發明的病毒製造性細胞可以是人類細胞、猴細胞、小鼠細胞或倉鼠細胞。所屬技術領域中具有通常知識者知道適合用於測試給定細胞是否製造病毒並且因此特定細胞是否屬於本發明範圍內的方法。在此方面，由本發明細胞製造的病毒的量不受特定限制。較佳的病毒效價在感染之後無進一步下游處理的情況下在給定細胞培養物的粗製上清液中是≥1×10^7 TCID50/ml或≥$1x10^8$個基因組複本/ml。

【0443】 在一個特定實施方式中，本發明的病毒製造性細胞的特徵在於所述細胞包含一或多個表現盒，其用於表現選自由以下者組成的群組的基因中的至少一個：編碼VSV的蛋白質N、L、P和M的基因n、l、p和m以及編碼LCMV-GP、丹德農-GP或莫佩亞-GP醣蛋白的基因gp。

【0444】 在本發明的含義中，病毒製造性細胞包括典型的包裝細胞以及製造性細胞，所述典型的包裝細胞用於從不可複製的載體製造根據本發明的重組棒狀病毒或重組水泡性口炎病毒，所述製造性細胞用於從能夠繁殖的載體製造重組棒狀病毒。包裝細胞通常包含用於表現必需基因的一或多個質粒，所述質

粒在待包裝的相應載體中缺乏和／或對於病毒的製造是必需的。此類細胞為能夠選擇適合於所欲目的的合適細胞株的所屬技術領域中具有通常知識者已知者。

【0445】 根據本發明的重組棒狀病毒或水泡性口炎病毒可以例如根據所屬技術領域中具有通常知識者已知並且包括但不限於以下者的方法製造：（1）使用轉染到細胞中的cDNA，或（2）轉染到輔助細胞中的cDNA之組合，或（3）轉染到細胞中的cDNA，該細胞進一步被輔助／擬菌病毒（minivirus）感染以反向提供製造感染性或非感染性重組棒狀病毒所需的剩餘組分或活性。使用此等方法中的任一者（例如，僅輔助病毒／擬菌病毒、輔助細胞株或cDNA轉染），所需的最少組分為含有用於以下者的順式作用信號的DNA分子：（1）基因組（或反基因組）RNA被棒狀病毒N蛋白、P蛋白和L蛋白殼體包裹和（2）基因組或反基因組（複製中間物）RNA等效物複製。

【0446】 複製元件或複製子是最低限度在5’和3’端含有棒狀病毒的前導序列和尾隨序列的RNA股。在基因組意義上，前導序列在3’端，且尾隨序列在5’端。放置在此二個複製信號之間的任何RNA隨即會被複製。前導區和尾隨區進一步必須含有最小順式作用元件，以用於被N蛋白質殼體包裹和用於聚合酶結合，其等皆為起始轉錄和複製所必需的。對於製備重組棒狀病毒，含有G基因的擬菌病毒還會含有前導區、尾隨區和具有用於製造G蛋白質mRNA的適當起始和終止信號的G基因。如果擬菌病毒進一步包含M基因，則也必須存在用於製造M蛋白質mRNA的適當起始和終止信號。

【0447】 對於重組棒狀病毒基因組內含有的任何基因，所述基因將通過適當的轉錄起始和終止信號側接，所述信號會允許該等基因的表現和蛋白質產物的製造（Schnell等人, Journal of Virology, 第2318-2323頁, 1996）。為了製造「非感染性（non-infectious）」重組棒狀病毒，重組棒狀病毒必須具有最小複製元件

和N、P和L蛋白，並且其必須含有M基因。此製造從細胞出芽但為非感染性粒子的病毒粒子。為了製造「感染性（infectious）」粒子，病毒粒子必須另外包含可介導病毒粒子結合和融合（例如通過使用附著蛋白或受體配位體）的蛋白質。棒狀病毒的原生受體配位體為G蛋白。

【0448】 可以使用允許重組棒狀病毒之組裝的任何細胞。一種製備感染性病毒粒子的方法包含用編碼T7 RNA聚合酶或其它適合的噬菌體聚合酶（如T3或SP6聚合酶）的質粒感染適當細胞株。細胞接著可以用含有編碼G、N、P、L和M棒狀病毒蛋白的基因的個別cDNA轉染。此等cDNA會提供用於構築重組棒狀病毒粒子的蛋白質。細胞可以通過所屬領域中已知的任何方法轉染。

【0449】 還轉染到細胞株中者是含有棒狀病毒基因組RNA等效物的「多順反子cDNA（polycistronic cDNA）」。如果打算將感染性重組棒狀病毒粒子溶解在所感染的細胞中，則必須存在編碼N、P、M和L蛋白的基因以及任何異源核酸片段。如果不打算使感染性重組棒狀病毒粒子為溶胞性的，則在多順反子DNA中不包括編碼M蛋白的基因。「多順反子cDNA」意指至少包含轉錄單元的cDNA，所述轉錄單元含有編碼N、P和L蛋白的基因。重組棒狀病毒多順反子DNA還可以含有編碼蛋白質變體或其多肽片段或治療性核酸或蛋白質的基因。替代地，任何最初與首先製造的病毒粒子或其片段相關的蛋白質可以反式提供。

【0450】 還涵蓋編碼如上文所揭示的根據本發明的抗原域的多順反子cDNA。所涵蓋的多順反子cDNA可含有編碼蛋白質變體的基因、編碼報導基因的基因、治療性核酸和／或N-P-L基因或N-P-L-M基因。製造重組棒狀病毒的第一步驟是表現RNA，所述RNA為來自cDNA的基因組或反基因組等效物。然後，RNA被N蛋白包裝且接著由P／L蛋白複製。可以回收由此製造的重組病毒。如果重組RNA基因組中不存在G蛋白，則其典型地以反式提供。如果G和M蛋白都不存在，則此二者均以反式提供。對於製備「非感染性棒狀病毒（non-infectious

rhabdovirus）」粒子，程序可以與上文相同，不同之處在於轉染到細胞中的多順反子cDNA會僅含有棒狀病毒的N、P和L基因。非感染性棒狀病毒粒子的多順反子cDNA可另外含有編碼蛋白質的基因。

【0451】 經轉染的細胞通常在所欲溫度（通常約37度）下培養至少24小時。對於非感染性病毒粒子，收集上清液並且分離病毒粒子。對於感染性病毒粒子，收集含有病毒的上清液並且將其轉移到新鮮細胞中。培養新鮮細胞大約48小時，並且收集上清液。

【0452】 根據Journal of Biotechnology 289（2019）144-149中所揭示的方法，可以例如替代地用於製造根據本發明的重組棒狀病毒或重組水泡性口炎病毒的細胞株是人類細胞株293SF-3F6。

【0453】 本發明還提供編碼如本文所揭示的疫苗的第一組分（K）的複合物的多核苷酸，較佳地，根據本發明的多核苷酸編碼根據SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或其具有至少75%、80%、85%，更佳地至少90%、95%、98%序列一致性的功能變體。如本發明中所用的術語「多核苷酸（polynucleotide）」表示從5’到3’端讀取的去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸鹼基的單股或雙股聚合物。多核苷酸包括RNA和DNA，並且可以從天然來源中分離、試管內合成或由天然和合成分子的組合製備。本文中依據核苷酸（簡稱為「nt」）或鹼基對（簡稱為「bp」）給出多核苷酸分子的長度。術語「核苷酸（nucleotide）」在上下文准許的情況下用於單股和雙股分子。當將所述術語應用於雙股分子時，其用於表示總長度且會被理解成等效於術語「鹼基對（base pair）」。

【0454】 在一個方面，本發明還提供一種包含本發明多核苷酸的宿主細胞。如本文所使用，術語「宿主細胞（host cell）」指任何原核（原核宿主細胞）或真核細胞（真核宿主細胞）。舉例而言，根據本發明使用的宿主細胞可以是酵母細胞、昆蟲細胞或哺乳動物細胞。例如，本發明宿主細胞可以是選自以下者

的昆蟲細胞：Sf9、Sf21、S2、Hi5或BTI-TN-5B1-4細胞，或例如本發明宿主細胞可以是選自以下者的酵母細胞：釀酒酵母菌（Saccharomyces cerevisiae）、多形漢遜酵母菌（Hansenula polymorpha）、粟酒裂殖酵母菌（Schizosaccharomyces pombe）、西方許旺酵母菌（Schwanniomyces occidentafis）、乳酸克魯維酵母菌（Kluyveromyceslactis）、解脂耶氏酵母菌（Yarrowia lipolytica）和甲醇酵母菌（Pichia pastoris），或例如本發明宿主細胞可以是選自以下者的哺乳動物細胞：HEK293、HEK293T、HEK293E、HEK 293F、NS0、per.C6、MCF-7、HeLa、Cos-1、Cos-7、PC-12、3T3、Vera、vero-76、PC3、U87、SAOS-2、LNCAP、DU145、A431、A549、B35、H1299、HUVEC、Jurkat、MDA-MB-231、MDA- B-468、MDA-MB-435、Caco-2、CHO、CHO-K1、CHO-B11、CHO-DG44、BHK、AGE1.HN、Namalwa、WI-38、MRC-5、HepG2、L-929、RAB-9、SIRC、RK13、1 1 B1 1、1 D3、2.4G2、A-10、B-35、C-6、F4／80、IEC-18、L2、MH1 C1、NRK、NRK-49F、NRK-52E、RMC、CV-1、BT、MDBK、CPAE、MDCK.1、MDCK.2和D-17。根據本發明使用的真核細胞可以例如包括細菌，如大腸桿菌，包括BL21、Lemo21、大腸桿菌K12。根據本發明的宿主細胞可以例如用於根據標準實驗指引（例如LaVallie, Current Protocols in Protein Science（1995）5.1.1-5.1.8; Chen等人, Current Protocols in Protein Science（1998）5.10.1-5.10.41））重組製造如本文所揭示的本發明的第一組分（K）複合物。

【0455】 在另一方面，本發明提供一種包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽，所述多肽用於醫藥中，尤其用於與水泡性口炎病毒組合的致免疫方案，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【0456】 在一較佳實施方式中，本發明提供一種包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽，所述多肽用於醫藥中，尤其用於與水泡性口炎病毒組合的致免疫方案，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0457】 在另一個相關方面，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，所述水泡性口炎病毒用於醫藥中，尤其用於與包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽組合的致免疫方案中。

【0458】 在一個較佳實施方式中，本發明提供一種水泡性口炎病毒，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，所述水泡性口炎病毒用於醫藥中，尤其用於與包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽組合的致免疫方案中，其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白

（P）、包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）和包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0459】 較佳地，在此類供使用的多肽和病毒中，組合以下組分：

（1）包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽；和

（2）水泡性口炎病毒，其中水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，

較佳地其中水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【0460】 另外，供使用的此類多肽和病毒可以進一步包括與PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑的組合，較佳地該抑制劑選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗

體;包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【0461】 本發明不應限於本文所述的具體實施方式的範圍。實際上，基於以舉例方式說明本發明之原理的以上的描述和所附圖式和詳細實施例，除本文中所描述者之外，本發明的各種修改對於所屬技術領域中具有通常知識者會變得明顯。

材料和方法

倫理聲明

【0462】 所有動物實驗皆分別通過奧地利聯邦科學、研究和經濟部（Austrian Federal Ministry of Science, Research and Economy）核准以及根據瑞士聯邦動物保護法通過日內瓦機構和州獸醫局核准，並且根據奧地利因斯布魯克醫科大學（Medical University of Innsbruck, Austria）的機構指引和瑞士聯邦動物保護法執行。

小鼠

【0463】 從Janvier（Le Genest St Isle, France）或查爾斯河（Charles River）（L'Arbresles, France）獲得六到八週齡雌性C57BL/6Rj或B6（C）/Rj-Tyrc/c小鼠。

用於植入的腫瘤細胞株

【0464】 E.G7-OVA細胞購自ATCC並且維持於具有0.4 mg/ml遺傳黴素（geneticin）（Life Technologies）的完全RPMI 1640培養基中。B16-OVA細胞由Bertrand Huard（University of Grenoble-Alpes, Grenoble, France）提供且維持於具

有1 mg/ml遺傳黴素的完全RPMI 1640培養基中。TC-1細胞由T.C. Wu（Johns Hopkins University, Maryland, US）提供並且培養於具有0.4 mg/ml遺傳黴素的完全RPMI 1640中。MC-38細胞由Gottfried Baier（Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria）友情饋贈並且維持於含有5%建它黴素（gentamicin）的完全DMEM中。針對腫瘤植入，向小鼠右側腹皮下注射3×10^5個E.G7-OVA細胞、2×10^5個B16-OVA或2×10^5個MC-38細胞或在背部注射1×10^5個TC-1。為監測腫瘤生長，使用測徑器每週2-3次測量腫瘤直徑，並且使用下式計算體積：0.4×長×寬^2。當腫瘤尺寸達到由相應機構獸醫局指定的尺寸或腫瘤展示潰瘍跡象時犧牲小鼠。通過CO_2窒息和頸脫位法使動物安樂死。

疫苗構築體的產生

【0465】 內部設計第一組分（K）的複合物的重組蛋白疫苗構築體並且由Genscript在大腸桿菌中製造。在純化過程中，通過用Triton-X114大量洗滌，隨後進行後續親和力層析，將內毒素從疫苗中去除。使用LAL顯色分析在各疫苗批次中定量內毒素含量。僅內毒素水平低於10 EU/mg蛋白質（根據指引）的批次用於進一步試管內和活體內實驗。第一組分（K）OVA疫苗含有卵白蛋白的CD8和CD4 H-2b表位，而包含Mad24（多抗原域24）的第一組分（K）含有免疫原性新表位Adpgk和Reps1。關於HPV抗原，第一組分（K）包含Mad25（多抗原域25），其含有E7 HPV的CD8和CD4 H-2b表位。

【0466】 重組病毒VSV-GP、VSV-GP-OVA和VSV-GP-螢光素酶（VSV-GP-Luc）先前已有描述（Muik等人, 2014, Cancer Res. 74(13): 3567-3578; Tober等人, 2014, J. Virol. 88(9): 4897-4907; Dold等人, 2016, Mol. Ther. Oncolytics 3: 16021），而VSV-GP-Mad24和VSV-GP-HPV是從頭產生的。VSV-GP-Mad24（多抗原域24）表現免疫原性新表位Adpgk和Reps1（Yadav等人, 2014, Nature

515(7528): 572-576），而VSV-GP-HPV編碼除野生型E2以外的減弱的E6／E7融合構築體（Cassetti等人, 2004, Vaccine 22(3-4): 520-527）。所有重組病毒變體皆如先前描述地回收與製造（Heilmann等人, 2019, Viruses 11（11）: 989）。病毒使用蔗糖墊（sucrose cushion）純化並且在BHK-21細胞（ATCC）上滴定。

致免疫和檢查點阻斷

【0467】 為了致免疫不攜有腫瘤的動物，將小鼠隨機分成不同處理組。對於E.G7-OVA模型，小鼠在腫瘤植入後第5天接受第一次疫苗接種，接著以7天為時間間隔接受3次加強免疫。植入有MC-38腫瘤的小鼠在腫瘤植入後第3天、第10天、第17天和第24天進行疫苗接種。在腫瘤植入後第7天的第一次致免疫之前，基於腫瘤尺寸將攜有TC-1腫瘤的小鼠分組，使得每個處理組的平均腫瘤尺寸相當。在腫瘤植入之後，在第14天、第28天和第49天重複疫苗接種。在上文所指示的日期，經由在尾基處皮下施用2 nmol第一組分（K）的複合物（靶向相關TAA）或經由向側尾靜脈靜脈內注射1×10^7 $TCID_{50}$的第二組分（V）的相應病毒（VSV-GP-TAA或VSV-GP）對小鼠進行疫苗接種。

【0468】 對於檢查點阻斷，在腫瘤植入後第7天開始，用200 μg αPD-1抗體（株RMP1-14，BioXcell）每4天靜脈內處理攜有E.G7-OVA腫瘤的小鼠。對於MC-38腫瘤模型，在腫瘤植入後第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天以及第27天腹膜內注射200 μg αPD-L1抗體（株10F.9G2，BioXCell）。攜有TC-1腫瘤的小鼠在腫瘤植入之後7、15、28和49天時接受靜脈內注射200 μg αPD-1抗體。

流動式細胞測量術

【0469】 使用40 μM細胞濾網通過機械解離由脾臟和骨髓製備單細胞懸

浮液。此之後使用Pharm Lyse™溶胞緩衝液（BD Biosciences）溶胞紅血球。對於全血，在表面染色之後進行溶胞。遵循製造商之說明書，使用小鼠腫瘤解離套組（Miltenyi）純化腫瘤浸潤白血球（tumor-infiltrating leucocyte，TIL）。簡而言之，TC-1腫瘤組織用解剖刀切割成2-4 mm薄片，懸浮於含有腫瘤解離酶（Miltenyi）的普通DMEM培養基中，並且在帶有加熱系統的Gentle MACS（Miltenyi）上使用實體腫瘤程序消化。通過用冷的PBS 0.5% BSA溶液冷卻細胞來停止酶消化。在經由70 mm細胞濾網過濾之後，遵循製造商之實驗指引，使用CD45 TIL微珠（Miltenyi）純化CD45$^+$細胞並且將其用於流動式細胞測量術分析。

【0470】 對於偵測抗原特異性CD8$^+$ T細胞，用一個或多個以下螢光標記肽-MHC多聚體標記來自脾臟、骨髓或腫瘤的全血或單細胞懸浮液：H2-Kb-SIINFEKL（OVA）、H2-Db-ASMTNMELM（Adpgk）、H2-Kb-RGYVYQGL（VSV-N），均來自MBL International（Woburn, MA, US）；或H2-Db- RAHYNIVTF（E7），其來自Immudex（Copenhagen, Denmark）。此之後是用以下抗體進行表面染色：CD8（53-6.7）、CD90.2（30-H12）、CD44（IM7）；CD62L（MEL-14）、CD127（SB/199）、KLRG1（2F1）、CD4（GK1.5）、CD19（6D5）、CD14（Sa14-2），均來自BioLegend（San Diego、CA、US）。使用LIVE/DEAD™可固定近紅外死細胞染色套組（Thermo Fischer Scientific, Waltham, MA, US）標記死細胞。

【0471】 對於區分腫瘤浸潤白血球亞群的表型，使用以下單株抗體（mAb）：CD45（30F11）、CD11b（M1/70）、CD3（17A2）、CD4（RMA4-4）、CD8（53-6.7）、CD25（3C7）、KLRG1（2F1）、CD279（29F.1A12）、CD366（RMT3-23）、Ly6C（AL-21）、Ly6G（1A8）、Ly6C/G（RB6-8C5）、CD335（29A1.4）、CD11c（HL3）、CD103（M290）、I-A/I-E（M5/114.5.2）、FoxP3（FJK-16s）、CD206（C068C2）、CD68（FA-11），除CD279、CD366、CD68、CD206和Ly6C/G來自Biolegend和FoxP3來自eBioscience以外，其皆來自BD Biosciences（San Jose, CA,

US）。用來自Life Technologies的LIVE/DEAD黃色或淺綠色螢光反應性染料識別出死細胞並將其等自分析排除。

【0472】 在用所指示的肽刺激之後並且在CD107a mAb（1D4B, BD Biosciences）存在6 h情況下，在佈雷菲德菌素A（Brefeldin A）（GolgiPlug, BD Bioscences）存在下，進行胞內染色。用針對IFN-γ的mAb（XMG1.2，BD Biosciences）、針對TNF-α的mAb（MP6-XT22，BD Biosciences）和對應同型對照（BD Biosciences）進行胞內染色。對於顆粒酶B胞內染色，在佈雷菲德菌素A（GolgiPlug, BD Biosciences）存在下培養細胞4 h。用針對顆粒酶B的mAb（REA226, Miltenyi）進行胞內染色。根據製造商之說明書，使用BD Bioscience套組進行固定和透化。在FACS Canto II（BD Biosciences）、Gallios flow cytometer（Beckman Coulter）或Attune（ThermoFisher）上獲取樣本。

【0473】 用FlowJo軟體版本10.5.3（FlowJo, LLC, Oregon, US）或Kaluza（Beckman Coulter）軟體分析流動式細胞測量術數據。

總轉錄本分析

【0474】 將腫瘤組織在收集後快速冷凍於液態氮中，且使用RLT緩衝液（Qiagen）和SpeedMill PLUS（Analytik Jena, Jena, Germany）來製備勻漿，接著苯酚／氯仿萃取。然後處理含有RNA的水相，並且根據製造商之說明書使用RNeasy微型套組（Qiagen）分離RNA。在Tapestation 4200（Agilent Technologies）上使用RNA ScreenTape分析（Agilent Technologies, Waldbronn, Germany）評估所萃取RNA的品質。借助於nCounter PanCancer免疫剖析小組和nCounter FLEX分析系統（NanoString Technologies, Seattle, WA, USA）分析所萃取RNA的差異表現。遵循製造商的建議（Kulkarni（2011）“Digital multiplexed gene expression analysis using the NanoString nCounter system.” Curr Protoc Mol Biol 第25章：單元

25B.10）預處理所剖析數據並且使用nSolver 4.0軟體生成熱圖。nSolver軟體的歸一化基因計數用於使用ClustVis（Metsalu和Vilo（2015）“ClustVis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap.” Nucleic Acids Res 43（W1）: W566-570）計算主要組分分析（principal component analysis，PCA）。使用網頁工具（http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/ Venn/）生成文氏圖（Venn diagram）。

多重ELISA

【0475】 根據製造商之說明書，使用LEGENDplex™小鼠抗病毒反應組（13-plex）（BioLegend）分析存在於致免疫動物的血漿中的細胞介素和趨化因子。使用基於雲端的LEGENDplex™數據分析軟體（BioLegend）分析數據。

免疫組織化學

【0476】 將腫瘤固定於4%緩衝甲醛溶液中並且包埋於石蠟中。用蘇木精和伊紅（HE）染色2-3 μm厚切片。免疫組織化學（Immunohistochemistry，IHC）用於使用針對CD8的一級抗體（Cell Signaling, #98941, 稀釋1:2000）評估T細胞。對於抗原修復，在檸檬酸鹽緩衝液中加熱切片。人工或在自動染色儀（Lab Vision AS 360, Thermo Scientific, Freemont, USA）中自動進行以下步驟：通過在H_2O_2中培養來阻斷內源性過氧化酶，通過施用蛋白質阻斷試劑並且施用相應一級抗體來降低背景。使用結合到經酶標記聚合物的二級抗體調配物和作為色原質的二-胺基-聯苯胺。切片都用蘇木精複染。不知治療方案的有經驗的病理學家用Olympus BX-53顯微鏡（Olympus, Tokyo, Japan）評估切片。

統計

【0477】 使用Prism軟體（GraphPad）進行統計分析，並且如果P<0.05，則認為統計學上顯著。所使用的統計檢定包括非成對2尾t檢定、單因子ANOVA與圖基氏多重比較、2因子ANOVA檢定與西達克氏多重比較、克拉斯卡-瓦立斯檢定（Kruskal-Wallis test）、曼-懷特尼檢定和對數秩檢定，如在圖式圖例中所指示的。將本傑米尼-耶庫鐵利程序用於根據由t檢定回報的p值計算FDR。

實施例

【0478】 除非另外陳述，否則在下文所描述的實施例中，第一組分（K）（也稱為KISIMA）是以下者的複合物：（i）根據SEQ ID NO: 2的細胞穿透性肽（Z13）、（ii）包含至少一種抗原或抗原表位的（多）抗原域（Mad）、和（iii）根據SEQ ID NO: 6或序列變體SEQ ID NO: 7的TLR肽促效劑Anaxa，其中組分（i）至（iii）按N端到C端的順序共價連接。在構築體Z13Mad5Anaxa、Z13Mad10Anaxa和Z13Mad12Anaxa中，TLR肽促效劑Anxa具有根據SEQ ID NO: 6的序列。在構築體Z13Mad24Anaxa、Z13Mad25Anaxa和Z13Mad39Anaxa中，TLR肽促效劑Anxa具有根據SEQ ID NO: 7的序列。KISIMA-OVA是Z13Mad5Anaxa。

實施例1

使用用於初免的第一組分（K）和第二組分（V）的異源初免加強疫苗接種引發最高抗原特異性CD8 T細胞反應。

【0479】 為界定KISIMA肽疫苗與VSV-GP-TAA溶瘤疫苗的異源組合之特徵，使用模型抗原（OVA）、新抗原（Adpgk）病毒抗原（HPV-E7）進行多個免疫原性研究。不攜有腫瘤的C57BL/6小鼠使用一次初免和兩次加強用KISIMA-Ag（K）或VSV-Ag（V）或VSV-GP-空（V（ø））進行三次疫苗接種，對於OVA和Adpgk抗原（圖2A和2B）在第0天、第7天和第14天，或對於HPV-E7抗原（圖2C）

在第0天、第7天、第21天和第42天。在每次疫苗接種後1週對小鼠抽血，並進行偵測Ag特異性CD8 T細胞的多聚體染色，並且通過流動式細胞測量術（對於OVA和Adpgk抗原每組5隻小鼠，並且對於HPV抗原每組3隻小鼠）分析。Z13Mad5Anaxa（s.c.）；VSV-GP-OVA（肌肉內施用（i.m.））（圖2A）；Z13Mad12Anaxa和VSV-GP-Mad24（i.v.）（圖2B），Z13Mad10Anaxa（s.c.）和VSV-GP-HPV-E2-E6-E7（i.v.）（圖2C）。

實施例2

VSV-GP抗原的施用途徑

【0480】 針對VSV-GPOVA與Z13Mad5Anaxa（s.c.）的組合，在未經處理小鼠中比較兩種疫苗接種途徑，靜脈內（i.v.）施用和肌肉內（i.m.）施用。靜脈內使用VSV-GP-OVA加強誘導最強循環OVA特異性免疫反應，所述免疫反應在時間上比通過肌肉內途徑注射時的減少慢得多（參見圖3）。在第134天，在觀測週期結束時，在脾臟和骨髓中，靜脈內相對於肌肉內施用組的OVA特異性CD8 T細胞數也增加了（參見圖3）。

【0481】 另外，在循環中以及在淋巴器官（脾臟和骨髓）中，在靜脈內相對於肌肉內VSV-GP-OVA注射之後，效應細胞和記憶細胞OVA特異性CD8 T細胞顯著更高。

【0482】 還在經由皮下、肌肉內、靜脈內或腹膜內（i.p.）途徑接受VSV-GP-OVA的小鼠中評估抗原特異性T細胞反應。與靜脈內途徑相比，皮下、腹膜內或肌肉內施用VSV-GP-OVA引起較差OVA特異性CD8 T細胞反應。

實施例3

根據本發明的疫苗的抗原性

【0483】 未經處理C57BL/6小鼠（每組5隻小鼠）在第0天和第28天（第0週和第4週）在尾基處皮下疫苗接種10 nmol本發明之疫苗的第一組分（K，SEQ ID NO: 60），並且在第14天（第2週）經靜脈內疫苗接種10^7 $TCID_{50}$的以下不同VSV-GP構築體之一：VSV-GP-空病毒（VSVΦ）、VSV-GP-Mad128（SEQ ID NO: 80）（編碼根據SEQ ID NO: 45的抗原域的VSV-GP）、VSV-GP-Mad128Anaxa（編碼包含SEQ ID NO: 71的胺基酸序列的VSV-GP，其包含有包含SEQ ID NO: 45的抗原域和膜聯蛋白II的免疫調節片段（SEQ ID NO: 7））或VSV-GP-ATP128（在其基因組中編碼包含根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列的複合物的VSV-GP）。

【0484】 在第35天（第5週）對血細胞進行多聚體染色（A）以定量CEA特異性CD8 T細胞。還通過流動式細胞測量術評估PD-1和KLRG1（B）的表現。

【0485】 圖13A展示不同實驗組的多聚體陽性細胞百分比（以CD8 T細胞的%為單位），並且圖13B展示$PD\text{-}1^-KLRG1^-$、$PD\text{-}1^-KLRG1^+$、$PD\text{-}1^+KLRG1^-$、$PD\text{-}1^+KLRG1^+$在多聚體陽性細胞中的百分比。

實施例4

周邊CEA特異性免疫反應

【0486】 未經處理C57BL/6小鼠（每組5隻小鼠）在第0天和第28天（第0週和第4週）在尾基處皮下疫苗接種10 nmol本發明之疫苗的第一組分（K，SEQ ID NO: 60），並且在第14天（第2週）經靜脈內接種10^7 $TCID_{50}$的不同VSV-GP構築體之一（參見實施例3）。

【0487】 在第35天（第5週）對脾細胞進行ELISpot分析（A）以定量CEA特異性IFN-γ製造性T細胞。簡而言之，將脾細胞與CEA肽池一起培養24 h。在第35天（第5週）對脾細胞進行胞內染色（B）以定量CEA特異性細胞介素製造性CD8 T細胞。簡而言之，在通過流動式細胞測量術染色和分析之前，將脾細胞與

CEA肽池一起培養6 h，包括與蛋白質轉運抑制劑一起培養5 h。

【0488】 圖14A展示不同實驗組的CEA特異性IFN-γ製造性細胞數（每百萬個T細胞），並且圖14B展示細胞介素製造性細胞在CD8 T細胞中的百分比。

【0489】 「ATP128」指由多肽組成的本發明之疫苗的第一組分（K）的複合物，所述多肽由根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列組成，「Mad128」指包含根據SEQ ID NO: 45的胺基酸序列的本發明的抗原域，「VSVΦ」指僅表現LCMV的GP但不在其基因組中編碼抗原域的VSV-GP。

實施例5

顆粒酶B陽性循環CEA特異性CD8 T細胞的頻率

【0490】 未經處理C57BL/6小鼠（每組5隻小鼠）在第0天和第28天（第0週和第4週）在尾基處皮下疫苗接種10 nmol本發明之疫苗的第一組分（K，SEQ ID NO: 60，(「ATP128」)），並且在第14天（第2週）經靜脈內接種10^7 $TCID_{50}$的不同VSV-GP構築體之一。

【0491】 在第35天（第5週）對血細胞進行細胞內染色以定量CEA特異性顆粒酶B製造性CD8 T細胞。簡而言之，在通過流動式細胞測量術進行胞內染色和分析之前，將血細胞與蛋白質轉運抑制劑一起培養4 h。

【0492】 圖15展示不同實驗組的顆粒酶B製造性細胞在CEA特異性CD8 T細胞中的百分比。

【0493】 如可以在圖15中看到，根據本發明的包含不具有CPP功能性的抗原域的重組VSV在周邊中顯示優良的多功能CEA特異性CD8 T細胞反應。

實施例6

異源疫苗接種逆轉腫瘤微環境（TME）中的免疫抑制

【0494】 如圖4A所示和實施例7中所述，對小鼠進行接種疫苗。在使用包含有包含HPV E7抗原表位的抗原域（Mad25，SEQ ID NO: 75）的疫苗和在其基因組中編碼相同E7抗原表位的VSV-GP-E7對TC-1腫瘤模型進行異源初免加強之後，分析TME和腫瘤浸潤白血球（TIL），在第27天，施用第二組分（V）（「VSV-GP-HPV加強劑」）之後的一週時，通過基於NanoString®的總轉錄本分析，通過流動式細胞測量術和免疫組織化學評估所述腫瘤模型。

【0495】 在異源KV疫苗接種之後，在基於NanoString®的總轉錄本分析後觀察到TC-1 TME的顯著變化，如由幾個基因的差異表現突顯的（圖18，A和B）。與同源VV疫苗接種後的36.8%相比，KV處理的腫瘤中上調所有小組基因的64.9%；指示多個免疫路徑的更強活化（圖18A）。雖然此等基因中的244者可以歸因於VSV-GP-HPV的免疫活化作用，但一組243個基因僅在異源疫苗接種組中上調（圖18C）。只在KV治療中上調的基因參與先天性和適應性免疫反應（圖19）。有趣的是，異源疫苗接種還會負調節35種基因的表現（圖18，B和D），包括參與癌症發展的*Cdkn1a*和*Msln*。另外，異源KV疫苗接種活化與細胞毒性T細胞（圖18E）、樹突細胞（DC）（圖18G）、細胞介素（圖18F）趨化因子（圖18H）和抗原加工和呈現（圖18I）相關的多個免疫基因。層次叢聚揭露來自接收特定疫苗組合的小鼠的腫瘤具有類似總轉錄本，且因此更有可能叢聚在一起。生物上，增加的CTL浸潤以及較高細胞毒性基因（如顆粒酶（*Grzma*、*Grzmb*和*Grzmk*）和穿孔素（*Prf1*））的水平（圖18E）和抗原呈現（圖18I）意味由於異源疫苗接種使得增強了腫瘤細胞殺死效果。此外，在異源處理腫瘤中更多指示DC功能和成熟（包括交叉呈現）的基因被上調（圖18G），而此支持抗腫瘤免疫性。所有疫苗組合皆上調抗原加工機制的組分，但同源VV疫苗接種對編碼MHC I和MHC II分子的基因具有更強的影響；而KV疫苗接種積極調節非典型的MHC（圖18I）。

【0496】 由於KV疫苗接種的免疫活化作用，促炎性和抗炎細胞介素均被

上調。值得注意的是，I型和II型干擾素的較高水平（圖18F）可解釋參與抗原呈現路徑的基因的上調。此外，在異源疫苗接種後，對T細胞效應功能重要的細胞介素（如*Ifng*和*Tnf*）在TC-1腫瘤中升高（圖18F）。最後，VV和KV疫苗接種都誘導幾種趨化因子在經處理TC-1腫瘤中的表現。有趣的是，在VSV-GP-HPV加強劑之後一天時，腫瘤中上調的一些細胞介素和趨化因子也在接受異源KV疫苗的小鼠的血漿中升高，包括增加的IFN-γ、CCL5、CXCL10、CCL2、IL-6、CXCL1和IL-1β水平（圖20A）。

【0497】 對腫瘤浸潤白血球（TIL）數目（圖20B）和類型（圖6）的分析進一步支持總轉錄本分析的觀測結果。通過圖6中表示的腫瘤中的幾種標記的組合和再分配來定量主要白血球群體。免疫抑制細胞（如骨髓衍生性抑制細胞（Myeloid-derived suppressor cell，MDSC）、不成熟骨髓細胞的非均質群體、調節性T細胞（Treg）和腫瘤相關性巨噬細胞-2（Tumor-Associated Macrophages-2，TAM2，不同於促炎性TAM1））是免疫療法的主要障礙。未經處理的TC-1腫瘤的TIL主要由免疫抑制細胞（如M2類腫瘤相關性巨噬細胞（TAM-2）和骨髓衍生性抑制細胞（MDSC））構成，其等一起表示超過80%的腫瘤浸潤免疫細胞，而T細胞構成僅1%（圖6A）。治療性疫苗接種誘導TIL的深度變化，其中CD8+和CD4+ T細胞群體大量流入和TAM-2急劇減少，使得TAM-1:TAM-2比值增高，意味再極化。此外，異源KV疫苗接種促進最強的CD8+ T細胞的流入，其表示超過25%的腫瘤浸潤免疫細胞（圖6A）。因此，雖然兩種疫苗接種方案促進免疫細胞運輸到腫瘤中，但KV疫苗接種吸引最高比例的CTL、CD4+ T輔助細胞和增加TAM-1:TAM-2比，由此重塑TME並且創造清除腫瘤細胞的有利環境。如上文所揭示的疫苗的使用增加CD8和效應CD4 T細胞的比例並且顯示出有利的TME，主要特徵為TAM1/TAM2比值的改善。

【0498】 接著，進行免疫組織化學分析以確認免疫浸潤位置。在加強後9

天時收集的腫瘤的CD8染色確認未經處理的TC-1腫瘤的一般免疫排除表型，其具有很少的限於腫瘤邊緣的CD8+ T細胞（圖20）。儘管CD8+ T細胞浸潤隨著同源KK和VV疫苗方案增加，但異源組合KV在腫瘤的最深部分中顯示大量細胞毒性T細胞存在。

實施例7

使用疫苗第一組分（K）的初免改善周邊抗原特異性CTL的功能性

【0499】 疫苗接種具有摸得出的TC-1腫瘤的小鼠，使其在第7天經皮下施用2 nmol其中抗原域包含Mad25的第一組分（K），並且在第14天接種1×10^7 $TCID_{50}$的第二組分（V）（VSV-GP-HPV-E2-E6-E7，靜脈內施用），或在第7天和第14天接種2 nmol第一組分（K）兩次，或在第7天和第14天接種第二組分（V）兩次（圖4）。在植入TC-1腫瘤之後第21天收集脾臟以用於分析CD8淋巴細胞。所使用的VSV-GP-HPV-E2-E6-E7含有編碼三種來源於HPV16的不同抗原E2、E6*和E7*（含有Mad25的相同抗原域）的全長基因。使原始E6和E7序列突變以攜帶消除所述序列致癌性的點突變。通過胞內流動式細胞測量術染色測量離體再刺激HPV特異性CD8 T細胞製造的細胞介素的產量（圖4B），其與對照條件相比展示IFNγ+-CD107+細胞、IFNγ+- TNFα+細胞和IFNγ+-TNFα+-CD107+細胞的顯著增加，並且顯示異源疫苗接種（KV）產生比同源疫苗接種（VV）更強的反應。（C）通過流動式細胞測量術測量脾臟CD8 T細胞的顆粒酶B表現，其顯示異源疫苗接種（KV）產生比同源疫苗接種（VV或KK）更強的反應。

【0500】 根據不攜有腫瘤的動物的結果，第一組分（K）-HPV初免隨後VSV-GP-HPV加強相比於同源VSV-GP-HPV治療在周邊中產生顯著較高頻率（圖16A）和絕對數目（圖16B）的HPV-E7特異性CD8+ T細胞。因為免疫抑制腫瘤微環境眾所周知誘導T細胞的快速耗盡，所以評估循環抗原特異性CD8+ T細胞的

表型。如圖16C中所示，僅小部分的HPV-E7特異性CD8+ T細胞在周邊中顯示耗盡表型，其特徵在於表現PD-1和Tim-3。

實施例8

使用疫苗第一組分（K）的初免改善腫瘤內抗原特異性CTL的功能性

【0501】 在TC-1腫瘤植入後，使具有摸得出的TC-1腫瘤的小鼠在第7天疫苗接種2 nmol具有抗原域Mad25的疫苗的第一組分（K）（皮下施用），且在第14天疫苗接種1×10^7 $TCID_{50}$的包含相同抗原域Mad25的第二組分（V）（VSV-GP-HPV-E2-E6-E7）（靜脈內施用），或在TC-1腫瘤植入後在第7天和第14天疫苗接種第二組分（V）（VSV-GP-HPV-E2-E6-E7，靜脈內施用）兩次（圖5）。在植入後第21天收集腫瘤以用於分析腫瘤浸潤淋巴細胞（TIL）。通過HPV特異性CD8 T細胞的活化和耗盡標記物表現（PD1、Tim3、KLRG1）的頻率經由流動式細胞測量術測量（圖5B）。然而，儘管僅小部分的HPV-E7特異性在周邊中顯示耗盡表型（圖16C，參見以上實施例7），大部分腫瘤浸潤CD8+ T細胞表現兩種標記——意味其耗盡（圖5B）。有趣的是，經KV疫苗接種小鼠中較高比例的腫瘤內PD-1+Tim-3+ CD8+ T細胞仍表現早期活化標記KLRG-1，意味與同源VV處理小鼠相比較少的晚期耗盡狀態。因為T細胞耗盡為隨著標記表現而起始且繼續功能損失和最終細胞死亡的進行性過程，所以CD8+ T細胞功能性通過離體再刺激之後測量細胞介素分泌來評估。通過離體再刺激HPV特異性CD8 T細胞的細胞介素產量經由胞內流動式細胞測量術染色測量（圖5C）。雖然在周邊中，與VV處理小鼠相比表現TNF-γ、TNF-α和去顆粒化因子CD107a的經KV疫苗接種小鼠中的脾臟HPV-E7特異性CD8+ T細胞的比例顯著更高（圖4B，實施例7），並且與經VV疫苗接種小鼠相比高頻顆粒酶B製造性CTL在KV疫苗接種的小鼠中偵測到（圖4C，實施例7），但是發現在腫瘤內較高比例的CD8+ T細胞被活化，其中

大部分的HPV-E7特異性CD8+ T細胞是多功能的，製造IFN-γ、TNF-α和／或CD107a（圖5C）。根據脾臟結果，KV疫苗接種誘導與VV處理相比顯著較高比例的多功能CD8+ T細胞，具體言之IFN-γ+TNF- α+CD107a+三個陽性細胞，證實區分表型的數據並且突顯引起抗原特異性CD8+ T細胞的KV的高度細胞毒性、較差耗盡表型。

【0502】 兩種疫苗接種方案（KV和VV）都能夠誘導腫瘤內CD8+ T細胞的高浸潤，由多聚體染色發現其等中約60%具有HPV-E7特異性（圖17A及B）。與周邊相反，在兩種疫苗方案之間在HPV-E7特異性CD8+ T細胞頻率（圖17A）和數目（圖17B）方面腫瘤內無差異。

【0503】 總體而言，使用第一組分（K）初免並且使用第二組分（V）加強不僅支持誘導較高規模的腫瘤特異性CD8+ T細胞，而且還促進其召集到腫瘤中並且與同源病毒疫苗接種相比增強其功能性。

實施例9

異源KVKK疫苗在表現卵白蛋白的同基因腫瘤模型中的治療效果

【0504】 向C57BL/6小鼠注射3×10^5個EG.7細胞。小鼠使用以下者處理：皮下給予2 nmol包含抗原域Mad39（根據SEQ ID NO: 77的胺基酸序列）的第一組分（K）（虛線）、靜脈內給予的1×10^7 $TCID_{50}$的包含在其基因組中編碼卵白蛋白的全長基因的VSV-GP-OVA（包含抗原域Mad39）（虛線）或靜脈內給予的200 μg αPD-1抗體。在疫苗接種之後7天時抽取血液以用於四聚體分析。在腫瘤植入後第5天、第12天、第19天和第26天進行第一組分（K）或第二組分（V）（VSV-GP-OVA）的施用。在腫瘤植入後第7天、第11天、第15天、第19天、第23天以及第27天進行αPD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。處理後評

估腫瘤生長（圖7A）和存活（圖7B）。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中完全反應者（灰色）（即無腫瘤小鼠）的數目。分析周邊血液中Ova四聚物陽性細胞中Ova特異性CTL的頻率（圖7C）和PD-1陽性的比例（圖7D）。分析三個不同處理組的Ova反應的規模（在第26天）與腫瘤尺寸（在第25天）之間的相關性（圖7E）。

實施例10

在靶向新表位的同基因腫瘤模型中使用疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）（VSV-GP-TAA）的治療性癌症疫苗接種的功效

【0505】 向C57BL/6小鼠右側腹皮下注射2×10^5個MC-38細胞。在所指示的日子（虛線）針對Adpgk和Reps1（MC-38新表位，抗原域Mad24，SEQ ID NO: 76）使小鼠經由皮下施用2 nmol包含Mad24的第一組分（K）或靜脈內施用1×10^7 $TCID_{50}$的包含Mad24的第二組分（V）（VSV-GP-TAA）進行疫苗接種。另外，小鼠在所指示的日子（虛線）腹膜內接受200 μg αPD-L1抗體。在MC-38細胞注射後第3天、第10天、第17天和第24天進行第一組分（K）或第二組分（V）（VSV-GP-TAA）的施用。在MC-38細胞注射後第6天、第10天、第13天、第17天、第20天、第24天和第27天進行α PD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。監測動物的腫瘤生長（圖8A）和存活（圖8B）。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中完全反應者（灰色）（即無腫瘤小鼠）的數目。在每次疫苗接種後7天時，通過流動式細胞測量術評估循環Adpgk特異性CD8 T細胞的頻率（圖8C）。

實施例11

在靶向致癌病毒抗原的同基因腫瘤模型中使用第一組分（K）和第二組分（V）VSV-GP-TAA的治療性癌症疫苗接種的功效

【0506】 向C57BL/6小鼠右側皮下注射1.5×10^5個TC-1細胞。在指示日（虛線）使用皮下施用2 nmol包含抗原域Mad25（SEQ ID NO: 75）的第一組分（K）和靜脈內施用1×10^7 $TCID_{50}$ VSV-GP-TAA針對E7(在TC-1細胞中表現的HPV衍生癌蛋白）疫苗接種小鼠。另外，小鼠在所指示的日子（虛線）靜脈內接受200 μg αPD-1抗體施用。在TC-1細胞注射後第7天、第14天、第28天和第49天進行第一組分（K）或第二組分（V）(VSV-GP-TAA）的施用。在Tc-1細胞注射後第7天、第14天及第28天進行αPD-1抗體的施用。使用假處理和僅αPD-1抗體進行對照。測試四種不同處理方案：VVVV、KKKK、KVKK和KVKK + αPD-1。監測動物的腫瘤生長曲線（圖9A）和存活（圖9B）。在每次疫苗接種後7天時，通過流動式細胞測量術評估循環HPV-E7特異性CD8 T細胞的頻率（圖9C）。展示抗原特異性CTL的比例與腫瘤尺寸之間的相關性（圖9D）。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）當中完全反應者（灰色）的數目。

實施例12

異源初免加強疫苗接種在經疫苗接種小鼠中產生持久免疫記憶

【0507】 為評估經疫苗接種小鼠中的免疫記憶，在長期存活小鼠中評估針對所疫苗接種的抗原的循環腫瘤特異性CTL的存在情況，所述小鼠在治療性疫苗接種之後已排斥皮下腫瘤。展示小鼠周邊血液中Ova特異性（圖10A）、Adpgk特異性（圖10B）和E7特異性（圖10C）CD8+ T細胞的頻率，所述小鼠排斥相應EG.7（圖10A）、MC38（圖10B）和TC-1腫瘤（圖10C）。

實施例13

經疫苗接種小鼠中的腫瘤再攻擊保護

【0508】 不同處理組（實施例9、實施例10和實施例11）的存活小鼠分別使用EG.7、MC38或TC-1細胞在對側側腹上再攻擊並且監測後續腫瘤生長。圖11A展示EG.7-OVA組的結果，而圖11B展示三個獨立TC-1實驗組合的數據。包括年齡匹配的同胎仔畜（對照）。對於每一處理組，除了腫瘤生長曲線以外，在括號中指示總小鼠（黑色）中無腫瘤小鼠（灰色）的數目。所有三個腫瘤模型（EG.7、MC38和TC-1）的結果概述於以下表3中：

a）EG.7腫瘤模型中的再攻擊保護

處理	長期存活者	針對再攻擊的保護（%）	Ova 特異性 CD8+ T 細胞（%）
KKKK	1	0	0.58
KVKK	1	100	7.71
KVKK + αPD-1	4	100	21.45
KV$_\phi$KK	1	100	0.46

b）MC38腫瘤模型中的再攻擊保護

處理	長期存活者	針對使用新抗原表現性細胞再攻擊的保護（%）	針對使用新抗原缺乏性細胞再攻擊的保護（%）	Adpgk 特異性 CD8+ T 細胞（%）
αPD-L1	1	100	100	0.07
VVVV	4	75	50	0.83
KVKK	1	100	0	2.63
KVKK + αPD-L1	5	100	100	10.94
KV$_\phi$KK	1	100	0	0.31
V$_\phi$V$_\phi$V$_\phi$V$_\phi$	2	100	50	0.084

c）在Tel腫瘤模型中的再攻擊保護

處理	長期存活者	針對再攻擊的保護（%）
VVVV	5	60
KVKK	6	100
KVKK + αPD-1	4	75

表3：長期緩解經處理E.G7、MC-38和TC-1腫瘤的小鼠的腫瘤再攻擊保護

【0509】 綜上所述，因為幾乎所有受再攻擊的小鼠皆快速排斥新植入的腫瘤，所以KVK異源初免加強（單獨和與檢查點阻斷抗體組合）產生有效記憶反應（表3，A-C）。有趣的是，在攜有TC-1小鼠中，僅60%的同源經VSV-GP-HPV處理長期存活者受保護免於再攻擊，可能反射出與異源疫苗接種相比記憶前驅細胞的形成減少。類似地，在同源VSV-GP-Mad24疫苗接種後，僅75%的已經成功排斥MC-38腫瘤的長期存活者在再攻擊後保持無腫瘤狀態。

實施例14

組分（K）促進經疫苗接種小鼠中的記憶T細胞的形成

【0510】 在第0天、第14天和第28天對不攜有腫瘤的小鼠進行致免疫，向其皮下施用2 nmol的包含抗原域Mad5（SEQ ID NO: 74）的第一組分（K）或肌肉內施用1×10^7 $TCID_{50}$的包含編碼卵白蛋白（含有抗原域Mad5）的全長基因的VSV-GP-Ova。針對同源疫苗接種（KKK）（圖12A）、針對同源VSV-GP-Ova疫苗接種（VVV）（圖12B）和針對異源初免加強疫苗接種（KVK）（圖12C），在2個第一次致免疫之後7天時和在第3次致免疫之後28天時，在周邊血液中測量Ova特異性$CD8^+$ T細胞中的$CD127^-KLRG\text{-}1^-$早期效應細胞（EEC）、$KLRG\text{-}1^+$短暫效應細胞（SLEC）和$CD127^+$記憶前驅效應細胞（MPEC）的比例。

實施例15

第一組分（K）初免對於TC-1腫瘤模型中的異源疫苗接種的治療效果至關重要

【0511】 為了解第一組分（K）初免的作用，評估伴有或不伴有第一組分（K）初免的腫瘤後14天時（加強時間）第二組分（VSV-GP-HPV）處理（圖21A）。簡而言之，向小鼠皮下注射1×10^5個TC-1細胞並且7天後皮下致免疫2 nmol第一組分（K）-（包含Mad25的抗原域）初免，或腫瘤植入後14天時靜脈內接種1×10^7

$TCID_{50}$ VSV-GP-HPV，基本上如上文針對TC-1模型所描述。如圖21A中由虛線所指示施用K和V的額外劑。

【0512】 儘管單獨處理病毒使得腫瘤生長減緩，但未觀察到緩解（圖21，A和C）。相比之下，在第一組分（K）初免之後的病毒處理引起所有腫瘤中的完全緩解；即使在大腫瘤中亦如此（圖21，B和C）。此強烈指示使用第一組分（K）初免對於誘導移植後兩週使用病毒處理的大小合適的腫瘤之腫瘤消退是必需的。此等數據意味第一組分（K）初免為TC-1腫瘤模型中的第二組分（V）加強之後的強腫瘤緩解提供免疫基礎。

【0513】 綜合而言，實施例中展示的數據強烈支持使用如本文所述的第一組分（K）和第二組分（V）的異源初免加強疫苗。此方法不僅產生顯著增強的周邊和腫瘤內T細胞水平，而且引起將TME之組成導向成更免疫支持性的深度重塑。

序列和**SEQ ID**編號的表（序列表）：

SEQ ID NO	序列	標記
SEQ ID NO: 1	MMDPNSTSEDVKFTPDPYQVPFVQAF DQATRVYQDLGGPSQAPLPCVLWPVL PEPLPQGQLTAYHVSTAPTGSWFSAPQ PAPENAYQAYAAPQLFPVSDITQNQQT NQAGGEAPQPGDNSTVQTAAAVVFAC PGANQGQQLADIGVPQPAPVAAPARR TRKPQQPESLEECDSELEIKRYKNRVA SRKCRAKFKQLLQHYREVAAAKSSEN DRLRLLLKQMCPSLDVDSIIPRTPDVL HEDLLNF	ZEBRA在NCBI登錄號YP_401673下揭示
SEQ ID NO: 2	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREV AAAKSSENDRLRLLLK	CPP3（Z13）
SEQ ID NO: 3	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREV AAAK	CPP4（Z14）
SEQ ID NO: 4	KRYKNRVASRKSRAKFK	CPP5（Z15）
SEQ ID NO: 5	REVAAAKSSENDRLRLLLK	CPP8（Z18）
SEQ ID NO: 6	STVHEILCKLSLEGDHSTPPSAYGSVK PYTNFDAE	TLR2肽促效劑Anaxa
SEQ ID NO: 7	STVHEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVK PYTNFDAE	TLR肽促效劑「Anaxa」序列變體
SEQ ID NO: 8	NIDRPKGLAFTDVDVDSIKIAWESPQG QVSRYRVTYSSPEDGIRELFPAPDGED DTAELQGLRPGSEYTVSVVALHDDME SQPLIGIQST	EDA
SEQ ID NO: 9	MGKGDPKKPRGKMSSYAFFVQTCRE EHKKKHPDASVNFSEFSKKCSERWKT MSAKEKGKFEDMAKADKARYEREM KTYIPPKGETKKKFKDPNAPKRPPSAF FLFCSEYRPKIKGEHPGLSIGDVAKKL GEMWNNTAADDKQPYEKKAAKLKE KYEKDIAAYRAKGKPDAAKKGVVKA EKSKKKK	TLR2促效劑Δ30-HMGB1
SEQ ID NO: 10	MPLEQRSQHCKPEEGLEARGEALGLV GAQAPATEEQEAASSSSTLVEVTLGEV PAAESPDPPQSPQGASSLPTTMNYPLW SQSYEDSSNQEEEGPSTFPDLESEFQA ALSRKVAELVHFLLLKYRAREPVTKA EMLGSVVGNWQYFFPVIFSKAFSSLQ	MAGE-A3（UniProtKB P43357）

	LVFGIELMEVDPIGHLYIFATCLGLSYD GLLGDNQIMPKAGLLIIVLAIIAREGD CAPEEKIWEELSVLEVFEGREDSILGD PKKLLTQHFVQENYLEYRQVPGSDPA CYEFLWGPRALVETSYVKVLHHMVKI SGGPHIS YPPLHEWVLREGEE	
SEQ ID NO: 11	MALPTARPLLGSCGTPALGSLLFLLFS LGWVQPSRTLAGETGQEAAPLDGVL ANPPNISSLSPRQLLGFPCAEVSGLSTE RVRELAVALAQKNVKLSTEQLRCLAH RLSEPPEDLDALPLDLLLFLNPDAFSG PQACTRFFSRITKANVDLLPRGAPERQ RLLPAALACWGVRGSLLSEADVRALG GLACDLPGRFVAESAEVLLPRLVSCPG PLDQDQQEAARAALQGGGPPYGPPST WSVSTMDALRGLLPVLGQPIIRSIPQGI VAAWRQRSSRDPSWRQPERTILRPRFR REVEKTACPSGKKAREIDESLIFYKKW ELEACVDAALLATQMDRVNAIPFTYE QLDVLKHKLDELYPQGYPESVIQHLG YLFLKMSPEDIRKWNVTSLETLKALL EVNKGHEMSPQAPRRPLPQVATLIDRF VKGRGQLDKDTLDTLTAFYPGYLCSL SPEELSSVPPSSIWAVRPQDLDTCDPRQ LDVLYPKARLAFQNMNGSEYFVKIQS FLGGAPTEDLKALSQQNVSMDLATFM KLRTDAVLPLTVAEVQKLLGPHVEGL KAEERHRPVRDWILRQRQDDLDTLGL GLQGGIPNGYLVLDLSMQEALSGTPC LLGPGPVLTVLALLLASTLA	間皮素（UniProtKBQ13421）
SEQ ID NO: 12	MGAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWP FLEGCACTPERMAEAGFIHCPTENEPD LAQCFFCFKELEGWEPDDDPIEEHKK HSSGCAFLSVKKQFEELTLGEFLKLDR ERAKNKIAKETNNKKKEFEETAKKVR RAIEQLAAMD	存活素
SEQ ID NO: 13	MQAEGRGTGGSTGDADGPGGPGIPD GPGGNAGGPGEAGATGGRGPRGAG AARASGPGGGAPRGPHGGAASGLN GCCRCGARGPESRLLEFYLAMPFATP MEAELARRSLAQDAPPLPVPGVLLK EFTVSGNILTIRLTAADHRQLQLSISS	NY-ESO-1（UniProtKB: P78358）

	CLQQLSLLMWITQCFLPVFLAQPPSG QRR	
SEQ ID NO: 14	MERRRLWGSIQSRYISMSVWTSPRRL VELAGQSLLKDEALAIAALELLPREL FPPLFMAAFDGRHSQTLKAMVQAW PFTCLPLGVLMKGQHLHLETFKAVL DGLDVLLAQEVRPRRWKLQVLDLR KNSHQDFWTVWSGNRASLYSFPEPE AAQPMTKKRKVDGLSTEAEQPFIPV EVLVDLFLKEGACDELFSYLIEKVKR KKNVLRLCCKKLKIFAMPMQDIKMI LKMVQLDSIEDLEVTCTWKLPTLAK FSPYLGQMINLRRLLLSHIHASSYISP EKEEQYIAQFTSQFLSLQCLQALYVD SLFFLRGRLDQLLRHVMNPLETLSIT NCRLSEGDVMHLSQSPSVSQLSVLSL SGVMLTDVSPEPLQALLERASATLQD LVFDECGITDDQLLALLPSLSHCSQL TTLSFYGNSISISALQSLLQHLIGLSNL THVLYPVPLESYEDIHGTLHLERLAY LHARLRELLCELGRPSMVWLSANPC PHCGDRTFYDPEPILCPCFMPN	PRAME
SEQ ID NO: 15	MDGGTLPRSAPPAPPVPVGCAARRRP ASPELLRCSRRRRPATAETGGGAAAVA RRNERERNRVKLVNLGFQALRQHVPH GGASKKLSKVETLRSAVEYIRALQRLL AEHDAVRNALAGGLRPQAVRPSAPRG PPGTTPVAASPSRASSSPGRGGSSEPGS PRSAYSSDDSGCEGALSPAERELLDFS SWLGGY	ASCL2
SEQ ID NO: 16	SAVEYIRALQ	ASCL2 表位
SEQ ID NO: 17	ERELLDFSSW	ASCL2 表位
SEQ ID NO: 18	AAVARRNERERNRVKLVNLGFQALRQ HVPHGGASKKLSKVETLRSAVEYIRA LQRLLAEHDAVRNALAGGLRPQAVRP SAPRGPSEGALSPAERELLDFSSWLGG Y	ASCL2 片段
SEQ ID NO: 19	MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVVTGSGHA SSTPGGEKETSATQRSSVPSSTEKNAV SMTSSVLSSHSPGSGSSTTQGQDVTLA PATEPASGSAATWGQDVTSVPVTRPAL	MUC-1

	GSTTPPAHDVTSAPDNKPAPGSTAPPA HGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAH GVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD TRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDT RPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGST APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGV TSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTR PAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTA PPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVT SAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRP APGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAP PAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTS APDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPA PGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP AHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSA PDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAP GSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPA HGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAP DTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPG STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAH GVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPD TRPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGS TAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHG VTSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDT RPAPGSTAPPAHGVTSAPDTRPAPGST APPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPPAHGV TSAPDTRPAPGSTAPPAHGVTSAPDNR PALGSTAPPVHNVTSASGSASGSASTL VHNGTSARATTTPASKSTPFSIPSHHSD TPTTLASHSTKTDASSTHHSSVPPLTSS NHSTSPQLSTGVSFFFLSFHISNLQFNS SLEDPSTDYYQELQRDISEMFLQIYKQ GGFLGLSNIKFRPGSVVVQLTLAFREG TINVHDVETQFNQYKTEAASRYNLTIS DVSVSDVPFPFSAQSGAGVPGWGIAL LVLVCVLVALAIVYLIALAVCQCRRKN YGQLDIFPARDTYHPMSEYPTYHTHG RYVPPSSTDRSPYEKVSAGNGGSSLSY TNPAVAATSANL	
SEQ ID NO:	GSTAPPVHN	MUC-1 表位

20		
SEQ ID NO: 21	TAPPAHGVTS	MUC-1 表位
SEQ ID NO: 22	RISTFKNWPF	存活素表位
SEQ ID NO: 23	APTLPPAWQPFLKDHRISTFKNWPFLE GSAVKKQFEELTLGEFLKLDRER	存活素片段
SEQ ID NO: 24	MESPSAPPHRWCIPWQRLLLTASLLTF WNPPTTAKLTIESTPFNVAEGKEVLLL VHNLPQHLFGYSWYKGERVDGNRQII GYVIGTQQATPGPAYSGREIIYPNASLL IQNIIQNDTGFYTLHVIKSDLVNEEATG QFRVYPELPKPSISSNNSKPVEDKDAV AFTCEPETQDATYLWWVNNQSLPVSP RLQLSNGNRTLTLFNVTRNDTASYKC ETQNPVSARRSDSVILNVLYGPDAPTI SPLNTSYRSGENLNLSCHAASNPPAQY SWFVNGTFQQSTQELFIPNITVNNSGS YTCQAHNSDTGLNRTTVTTITVYAEPP KPFITSNNSNPVEDEDAVALTCEPEIQN TTYLWWVNNQSLPVSPRLQLSNDNRT LTLLSVTRNDVGPYECGIQNKLSVDH SDPVILNVLYGPDDPTISPSYTYYRPG VNLSLSCHAASNPPAQYSWLIDGNIQ QHTQELFISNITEKNSGLYTCQANNSA SGHSRTTVKTITVSAELPKPSISSNNSK PVEDKDAVAFTCEPEAQNTTYLWWV NGQSLPVSPRLQLSNGNRTLTLFNVTR NDARAYVCGIQNSVSANRSDPVTLDV LYGPDTPIISPPDSSYLSGANLNLSCHS ASNPSPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKI TPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSI TVSASGTSPGLSAGATVGIMIGVLVGV AL	CEA
SEQ ID NO: 25	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVS ANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLS CHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAK ITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSI TVSASGTSPGLSA	CEA 片段
SEQ ID NO: 26	YLSGANLNLS	CEA 表位
SEQ ID NO: 27	SWRINGIPQQ	CEA 表位

SEQ ID NO: 28	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPP HVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQL CKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSI CEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVC HDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKK KPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN TSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISV IIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRK LMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCANNI NHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKA KLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASW KTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERK TELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTR HVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDH TPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDL TCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSG QVGTARYMAPEVLESRMNLENVESF KQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGE VKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNV LRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETL TECWDHDPEARLTAQCVAERFSELE HLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK	TGFbR2 (UniProtKB P37137)
SEQ ID NO: 29	MEEPQSDPSVEPPLSQETFSDLWKLL PENNVLSPLPSQAMDDLMLSPDDIE QWFTEDPGPDEAPRMPEAAPPVAPAP AAPTPAAPAPAPSWPLSSSVPSQKTY QGSYGFRLGFLHSGTAKSVTCTYSPA LNKMFCQLAKTCPVQLWVDSTPPPG TRVRAMAIYKQSQHMTEVVRRCPH HERCSDSDGLAPPQHLIRVEGNLRVE YLDDRNTFRHSVVVPYEPPEVGSDC TTIHYNYMCNSSCMGGMNRRPILTII TLEDSSGNLLGRNSFEVRVCACPGR DRRTEEENLRKKGEPHHELPPGSTKR ALPNNTSSSPQPKKKPLDGEYFTLQI RGRERFEMFRELNEALELKDAQAGK EPGGSRAHSSHLKSKKGQSTSRHKK LMFKTEGPDSD	P53
SEQ ID NO: 30	MTEYKLVVVGAGGVGKSALTIQLIQN HFVDEYDPTIEDSYRKQVVIDGETCLL DILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFL CVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKDS	柯爾斯頓 Ras

	EDVPMVLVGNKCDLPSRTVDTKQAQ DLARSYGIPFIETSAKTRQRVEDAFYT LVREIRQYRLKKISKEEKTPGCVKIKK CIIM	
SEQ ID NO: 31	VVVGAGGVG	柯爾斯頓 Ras 表位
SEQ ID NO: 32	MASSVGNVADSTEPTKRMLSFQGLA ELAHREYQAGDFEAAERHCMQLWR QEPDNTGVLLLLSSIHFQCRRLDRSA HFSTLAIKQNPLLAEAYSNLGNVYKE RGQLQEAIEHYRHALRLKPDFIDGYI NLAAALVAAGDMEGAVQAYVSALQ YNPDLYCVRSDLGNLLKALGRLEEA KACYLKAIETQPNFAVAWSNLGCVF NAQGEIWLAIHHFEKAVTLDPNFLDA YINLGNVLKEARIFDRAVAAYLRALS LSPNHAVVHGNLACVYYEQGLIDLA IDTYRRAIELQPHFPDAYCNLANALK EKGSVAEAEDCYNTALRLCPTHADS LNNLANIKREQGNIEEAVRLYRKALE VFPEFAAAHSNLASVLQQQGKLQEA LMHYKEAIRISPTFADAYSNMGNTL KEMQDVQGALQCYTRAIQINPAFAD AHSNLASIHKDSGNIPEAIASYRTALK LKPDFPDAYCNLAHCLQIVCDWTDY DERMKKLVSIVADQLEKNRLPSVHP HHSMLYPLSHGFRKAIAERHGNLCL DKINVLHKPPYEHPKDLKLSDGRLR VGYVSSDFGNHPTSHLMQSIPGMHN PDKFEVFCYALSPDDGTNFRVKVMA EANHFIDLSQIPCNGKAADRIHQDGI HILVNMNGYTKGARNELFALRPAPIQ AMWLGYPGTSGALFMDYIITDQETS PAEVAEQYSEKLAYMPHTFFIGDHAN MFPHLKKKAVIDFKSNGHIYDNRIVL NGIDLKAFLDSLPDVKIVKMKCPDG GDNADSSNTALNMPVIPMNTIAEAVI EMINRGQIQITINGFSISNGLATTQINN KAATGEEVPRTIIVTTRSQYGLPEDAI VYCNFNQLYKIDPSTLQMWANILKR VPNSVLWLLRFPAVGEPNIQQYAQN MGLPQNRIIFSPVAPKEEHVRRGQLA DVCLDTPLCNGHTTGMDVLWAGTP MVTMPGETLASRVAASQLTCLGCLE	OGT

	LIAKNRQEYEDIAVKLGTDLEYLKK VRGKVWKQRISSPLFNTKQYTMELE RLYLQMWEHYAAGNKPDHMIKPVE VTESA	
SEQ ID NO: 33	MAEDSGKKKRRKNFEAMFKGILQSG LDNFVINHMLKNNVAGQTSIQTLVP NTDQKSTSVKKDNHKKKTVKMLEY LGKDVLHGVFNYLAKHDVLTLKEEE KKKYYDTKIEDKALILVDSLRKNRVA HQMFTQTLLNMDQKITSVKPLLQIE AGPPESAESTNILKLCPREEFLRLCK KNHDEIYPIKKREDRRRLALIICNTKF DHLPARNGAHYDIVGMKRLLQGLG YTVVDEKNLTARDMESVLRAFAARP EHKSSDSTFLVLMSHGILEGICGTAH KKKKPDVLLYDTIFQIFNNRNCLSLK DKPKVIIVQACRGEKHGELWVRDSP ASLALISSQSSENLEADSVCKIHEEK DFIAFCSSTPHNVSWRDRTRGSIFITE LITCFQKYSCCCHLMEIFRKVQKSFE VPQAKAQMPTIERATLTRDFYLFPGN	CASP5
SEQ ID NO: 34	MSSPLASLSKTRKVPLPSEPMNPGRR GIRIYGDEDEVDMLSDGCGSEEKISV PSCYGGIGAPVSRQVPASHDSELMAF MTRKLWDLEQQVKAQTDEILSKDQ KIAALEDLVQTLRPHPAEATLQRQEE LETMCVQLQRQVREMERFLSDYGL QWVGEPMDQEDSESKTVSEHGERD WMTAKKFWKPGDSLAPPEVDFDRL LASLQDLSELVVEGDTQVTPVPGGA RLRTLEPIPLKLYRNGIMMFDGPFQP FYDPSTQRCLRDILDGFFPSELQRLYP NGVPFKVSDLRNQVYLEDGLDPFPG EGRVVGRQLMHKALDRVEEHPGSR MTAEKFLNRZPKFVIRQGEVIDIRGPI RDTLQNCCPLPARIQEIVVETPTLAA ERERSQESPNTPAPPLSMLRIKSENGE QAFLLMMQPDNTIGDVRALLAQAR VMDASAFEIFSTFPPTLYQDDTLTLQ AAGLVPKAALLLRARRAPKSSLKFSP GPCPGPGPGPSPGPGPGPSPGPGPGPS PCPGPSPSPQ	COA-1

SEQ ID NO: 35	MAFVCLAIGCLYTFLISTTFGCTSSSDT EIKVNPPQDFEIVDPGYLGYLYLQWQ PPLSLDHFKECTVEYELKYRNIGSETW KTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAKIHTL LPWQCTNGSEVQSSWAETTYWISPQG IPETKVQDMDCVYYNWQYLLCSWKP GIGVLLDTNYNLFYWYEGLDHALQC VDYIKADGQNIGCRFPYLEASDYKDF YICVNGSSENKPIRSSYFTFQLQNIVKP LPPVYLTFTRESSCEIKLKWSIPLGPIPA RCFDYEIEIREDDTTLVTATVENETYTL KTTNETRQLCFVVRSKVNIYCSDDGI WSEWSDKQCWEGEDLSKKTLLRFWL PFGFILILVIFVTGLLLRKPNTYPKMIPE FFCDT	IL13Rα2
SEQ ID NO: 36	LPFGFIL	IL13Rα2 表位
SEQ ID NO: 37	MNKLYIGNLSENAAPSDLESIFKDAK IPVSGPFLVKTGYAFVDCPDESWALK AIEALSGKIELHGKPIEVEHSVPKRQ RIRKLQIRNIPPHLQWEVLDSLLVQY GVVESCEQVNTDSETAVVNVTYSSK DQARQALDKLNGFQLENFTLKVAYI PDEMAAQQNPLQQPRGRRGLGQRG SSRQGSPGSVSKQKPCDLPLRLLVPT QFVGAIIGKEGATIRNITKQTQSKIDV HRKENAGAAEKSITILSTPEGTSAAC KSILEIMHKEAQDIKFTEEIPLKILAH NNFVGRLIGKEGRNLKKIEQDTDTKI TISPLQELTLYNPERTITVKGNVETCA KAEEEIMKKIRESYENDIASMNLQAH LIPGLNLNALGLFPPTSGMPPPTSGPP SAMTPPYPQFEQSETETVHLFIPALSV GAIIGKQGQHIKQLSRFAGASIKIAPA EAPDAKVRMVIITGPPEAQFKAQGRI YGKIKEENFVSPKEEVKLEAHIRVPSF AAGRVIGKGGKTVNELQNLSSAEVV VPRDQTPDENDQVVVKITGHFYACQ VAQRKIQEILTQVKQHQQQKALQSG PPQSRRK	KOC-1
SEQ ID NO: 38	MAPKFPDSVEELRAAGNESFRNGQY AEASALYGRALRVLQAQGSSDPEEES VLYSNRAACHLKDGNCRDCIKDCTS	TOMM34

	ALALVPFSIKPLLRRASAYEALEKYP MAYVDYKTVLQIDDNVTSAVEGINR MTRALMDSLGPEWRLKLPSIPLVPVS AQKRWNSLPSENHKEMAKSKSKETT ATKNRVPSAGDVEKARVLKEEGNEL VKKGNHKKAIEKYSESLLCSNLESAT YSNRALCYLVLKQYTEAVKDCTEAL KLDGKNVKAFYRRAQAHKALKDYK SSFADISNLLQIEPRNGPAQKLRQEV KQNLH	
SEQ ID NO: 39	MSGGHQLQLAALWPWLLMATLQAG FGRTGLVLAAAVESERSAEQKAIIRVI PLKMDPTGKLNLTLEGVFAGVAEITP AEGKLMQSHPLYLCNASDDDNLEPG FISIVKLESPRRAPRPCLSLASKARMA GERGASAVLFDITEDRAAAEQLQQPL GLTWPVVLIWGNDAEKLMEFVYKN QKAHVRIELKEPPAWPDYDVWILMT VVGTIFVIILASVLRIRCRPRHSRPDP LQQRTAWAISQLATRRYQASCRQAR GEWPDSGSSCSSAPVCAICLEEFSEG QELRVISCLHEFHRNCVDPWLHQHR TCPLCMFNITEGDSFSQSLGPSRSYQ EPGRRLHLIRQHPGHAHYHLPAAYLL GPSRSAVARPPRPGPFLPSQEPGMGP RHHRFPRAAHPRAPGEQQRLAGAQH PYAQGWGLSHLQSTSQHPAACPVPL RRARPPDSSGSGESYCTERSGYLAD GPASDSSSGPCHGSSSDSVVNCTDISL QGVHGSSSTFCSSLSSDFDPLVYCSP KGDPQRVDMQPSVTSRPRSLDSVVP TGETQVSSHVHYHRHRHHHYKKRF QWHGRKPGPETGVPQSRPPIPRTQPQ PEPPSPDQQVTRSNSAAPSGRLSNPQ CPRALPEPAPGPVDASSICPSTSSLFN LQKSSLSARHPQRKRRGGPSEPTPGS RPQDATVHPACQIFPHYTPSVAYPWS PEAHPLICGPPGLDKRLLPETPGPCYS NSQPVWLCLTPRQPLEPHPPGEGPSE WSSDTAEGRPCPYPHCQVLSAQPGS EEELEELCEQAV	RNF43
SEQ ID NO:	MAPPQVLAFGLLLAAATATFAAAQEE	EpCAM

40	CVCENYKLAVNCFVNNNRQCQCTSV GAQNTVICSKLAAKCLVMKAEMNGS KLGRRAKPEGALQNNDGLYDPDCDE SGLFKAKQCNGTSMCWCVNTAGVRR TDKDTEITCSERVRTYWIIIELKHKARE KPYDSKSLRTALQKEITTRYQLDPKFI TSILYENNVITIDLVQNSSQKTQNDVDI ADVAYYFEKDVKGESLFHSKKMDLTV NGEQLDLDPGQTLIYYVDEKAPEFSM QGLKAGVIAVIVVVVIAVVAGIVVLVIS RKKRMAKYEKAEIKEMGEMHRELNA	
SEQ ID NO: 41	GLKAGVIAV	EpCAM 表位
SEQ ID NO: 42	MELAALCRWGLLLALLPPGAASTQVC TGTDMKLRLPASPETHLDMLRHLYQG CQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQDIQE VQGYVLIAHNQVRQVPLQRLRIVRGT QLFEDNYALAVLDNGDPLNNTTPVTG ASPGGLRELQLRSLTEILKGGVLIQRN PQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLID TNRSRACHPCSPMCKGSRCWGESSED CQSLTRTVCAGGCARCKGPLPTDCCH EQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGI CELHCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYT FGASCVTACPYNYLSTDVGSCTLVCPL HNQEVTAEDGTQRCEKCSKPCARVCY GLGMEHLREVRAVTSANIQEFAGCKK IFGSLAFLPESFDGDPASNTAPLQPEQL QVFETLEEITGYLYISAWPDSLPDLSVF QNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISW LGLRSLRELGSGLALIHHNTHLCFVHT VPWDQLFRNPHQALLHTANRPEDECV GEGLACHQLCARGHCWGPGPTQCVN CSQFLRGQECVEECRVLQGLPREYVN ARHCLPCHPECQPQNGSVTCFGPEAD QCVACAHYKDPPFCVARCPSGVKPDL SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCV DLDDKGCPAEQRASPLTSIISAVVGILL VVVLGVVFGILIKRRQQKIRKYTMRR LLQETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILK ETELRKVKVLGSGAFGTVYKGIWIPD GENVKIPVAIKVLRENTSPKANKEILD EAYVMAGVGSPYVSRLLGICLTSTVQ	HER-2/neu

	LVTQLMPYGCLLDHVRENRGRLGSQ DLLNWCMQIAKGMSYLEDVRLVHRD LAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDI DETEYHADGGKVPIKWMALESILRRR FTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAKPY DGIPAREIPDLLEKGERLPQPPICTIDV YMIMVKCWMIDSECRPRFRELVSEFS RMARDPQRFVVIQNEDLGPASPLDSTF YRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVPQQGF FCPDPAPGAGGMVHHRHRSSSTRSGG GDLTLGLEPSEEEAPRSPLAPSEGAGS DVFDGDLGMGAAKGLQSLPTHDPSPL QRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQ PEYVNQPDVRPQPPSPREGPLPAARPA GATLERPKTLSPGKNGVVKDVFAFGG AVENPEYLTPQGGAAPQPHPPAFSPA FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTPT AENPEYLGLDVPV	
SEQ ID NO: 43	MGSDVRDLNALLPAVPSLGGGGGCA LPVSGAAQWAPVLDFAPPGASAYGS LGGPAPPPAPPPPPPPPPHSFIKQEPSW GGAEPHEEQCLSAFTVHFSGQFTGTA GACRYGPFGPPPPSQASSGQARMFP NAPYLPSCLESQPAIRNQGYSTVTFD GTPSYGHTPSHHAAQFPNHSFKHED PMGQQGSLGEQQYSVPPPVYGCHTP TDSCTGSQALLLRTPYSSDNLYQMTS QLECMTWNQMNLGATLKGVAAGSS SSVKWTEGQSNHSTGYESDNHTTPIL CGAQYRIHTHGVFRGIQDVRRVPGV APTLVRSASETSEKRPFMCAYPGCNK RYFKLSHLQMHSRKHTGEKPYQCDF KDCERRFSRSDQLKRHQRRHTGVKP FQCKTCQRKFSRSDHLKTHTRTHTG KTSEKPFSCRWPSCQKKFARSDELVR HHNMHQRNMTKLQLAL	WT1
SEQ ID NO: 44（60）	KVAELVHFL	MAGE A3 表位
SEQ ID NO: 45	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVS ANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLS CHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAK ITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSI	ATP128 的抗原貨物

	TVSASGTSPGLSAAPTLPPAWQPFLKD HRISTFKNWPFLEGSAVKKQFEELTLG EFLKLDRERAAVARRNERERNRVKLV NLGFQALRQHVPHGGASKKLSKVETL RSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNALAG GLRPQAVRPSAPRGPSEGALSPAEREL LDFSSWLGGY	
SEQ ID NO: 46	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIIT SIKAVYNFATCGILALVSFLFLAGRSCG MYGLNGPDIYKGVYQFKSVEFDMSH LNLTMPNACSANNSHHYISMGSSGLE LTFTNDSILNHNFCNLTSAFNKKTFDH TLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSCDFN NGITIQYNLSFSDPQSAISQCRTFRGRV LDMFRTAFGGKYMRSGWGWAGSDG KTTWCSQTSYQYLIIQNRTWENHCRY AGPFGMSRILFAQEKTKFLTRRLAGTF TWTLSDSSGVENPGGYCLTKWMILAA ELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLR LIDYNKAALSKFKQDVESALHVFKTT VNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPYCN YSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTN GSYLNETHFSDQIEQEADNMITEMLR KDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLI SIFLHLVKIPTHRHIKGGSCPKPHRLTN KGICSCGAFKVPGVKTIWKRR	LCMV 的 GP
SEQ ID NO: 47	MGQLITMFEALPHIIDEVINIVIIVLVIIT SIKAVYNFATCGIIALISFCLLAGRSCGL YGVTGPDIYKGLYQFKSVEFNMSQLN LTMPNACSANNSHHYISMGKSGLELT FTNDSIISHNFCNLTDGFKKKTFDHTL MSIVASLHLSIRGNTNYKAVSCDFNNG ITIQYNLSFSDAQSAINQCRTFRGRVLD MFRTAFGGKYMRSGYGWKGSDGKTT WCSQTSYQYLIIQNRTWENHCEYAGP FGLSRVLFAQEKTKFLTRRLAGTFTWT LSDSSGTENPGGYCLTKWMLIAAELK CFGNTAVAKCNINHDEEFCDMLRLIDY NKAALKKFKEDVESALHLFKTTVNSL ISDQLLMRNHLRDLMGVPYCNYSKF WYLEHVKTGDTSVPKCWLVSNGSYL NETHFSDQIEQEADNMITEMLRKDYI KRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLISVFL HLMKIPTHRHIKGGTCPKPHRLTSKGI	DNADV 的醣蛋白 GP

	CSCGAFKVPGVKTVWKRR	
SEQ ID NO: 48	MGQIVTFFQEVPHILEEVMNIVLMTLS ILAILKGIYNVMTCGIIGLITFLFLCGRS CSSIYKDNYEFFSLDLDMSSLNATMPL SCSKNNSHHYIQVGNETGLELTLTNTS IIDHKFCNLSDAHRRNLYDKALMSILT TFHLSIPDFNQYEAMSCDFNGGKISIQ YNLSHSNYVDAGNHCGTIANGIMDVF RRMYWSTSLSVASDISGTQCIQTDYK YLIIQNTSWEDHCMFSRPSPMGFLSLL SQRTRNFYISRRLLGLFTWTLSDSEGN DMPGGYCLTRSMLIGLDLKCFGNTAI AKCNQAHDEEFCDMLRLFDFNKQAIS KLRSEVQQSINLINKAVNALINDQLVM RNHLRDLMGIPYCNYSKFWYLNDTRT GRTSLPKCWLVTNGSYLNETQFSTEIE QEANNMFTDMLRKEYEKRQSTTPLGL VDLFVFSTSFYLISVFLHLIKIPTHRHIK GKPCPKPHRLNHMAICSCGFYKQPGL PTQWKR	MOPV 醣蛋白 GP
SEQ ID NO: 49	MSVTVKRIIDNTVVVPKLPANEDPVE YPADYFRKSKEIPLYINTTKSLSDLRG YVYQGLKSGNVSIIHVNSYLYGALKDI RGKLDKDWSSFGINIGKAGDTIGIFDL VSLKALDGVLPDGVSDASRTSADDK WLPLYLLGLYRVGRTQMPEYRKKLM DGLTNQCKMINEQFEPLVPEGRDIFDV WGNDSNYTKIVAAVDMFFHMFKKHE CASFRYGTIVSRFKDCAALATFGHLCK ITGMSTEDVTTWILNREVADEMVQM MLPGQEIDKADSYMPYLIDFGLSSKSP YSSVKNPAFHFWGQLTALLLRSTRAR NARQPDDIEYTSLTTAGLLYAYAVGSS ADLAQQFCVGDNKYTPDDSTGGLTT NAPPQGRDVVEWLGWFEDQNRKPTP DMMQYAKRAVMSLQGLREKTIGKYA KSEFDK	水泡性口炎病毒核蛋白（N）
SEQ ID NO: 50	MDNLTKVREYLKSYSRLDQAVGEIDEI EAQRAEKSNYELFQEDGVEEHTKPSY FQAADDSDTESEPEIEDNQGLYAPDPE AEQVEGFIQGPLDDYADEEVDVVFTS DWKQPELESDEHGKTLRLTSPEGLSG EQKSQWLSTIKAVVQSAKYWNLAEC TFEASGEGVIMKERQITPDVYKV	VSV 磷蛋白（P）

	TPVMNTHPSQSEAVSDVWSLSKTSMT FQPKKASLQPLTISLDELFSSRGEFISV GGDGRM SHKEAILLGLRYKKLYNQARVKYSL	
SEQ ID NO: 51	MEVHDFETDEFNDFNEDDYATREFLN PDERMTYLNHADYNLNSPLISDDIDN LIRKFNSLPIPSMWDSKNWDGVLEML TSCQANPIPTSQMHKWMGSWLMSDN HDASQGYSFLHEVDKEAEITFDVVET FIRGWGNKPIEYIKKERWTDSFKILAY LCQKFLDLHKLTLILNAVSEVELLNLA RTFKGKVRRSSHGTNICRIRVPSLGPTF ISEGWAYFKKLDILMDRNFLLMVKDV IIGRMQTVLSMVCRIDNLFSEQDIFSLL NIYRIGDKIVERQGNFSYDLIKMVEPIC NLKLMKLARESRPLVPQFPHFENHIKT SVDEGAKIDRGIRFLHDQIMSVKTVDL TLVIYGSFRHWGHPFIDYYTGLEKLHS QVTMKKDIDVSYAKALASDLARIVLF QQFNDHKKWFVNGDLLPHDHPFKSH VKENTWPTAAQVQDFGDKWHELPLI KCFEIPDLLDPSIIYSDKSHSMNRSEVL KHVRMNPNTPIPSKKVLQTMLDTKAT NWKEFLKEIDEKGLDDDDLIIGLKGK ERELKLAGRFFSLMSWKLREYFVITE YLIKTHFVPMFKGLTMADDLTAVIKK MLDSSSGQGLKSYEAICIANHIDYEK WNNHQRKLSNGPVFRVMGQFLGYPS LIERTHEFFEKSLIYYNGRPDLMRVHN NTLINSTSQRVCWQGQEGGLEGLRQK GWSILNLLVIQREAKIRNTAVKVLAQG DNQVICTQYKTKKSRNVVELQGALN QMVSNNEKIMTAIKIGTGKLGLLINDD ETMQSADYLNYGKIPIFRGVIRGLETK RWSRVTCVTNDQIPTCANIMSSVSTN ALTVAHFAENPINAMIQYNYFGTFARL LLMMHDPALRQSLYEVQDKIPGLHSS TFKYAMLYLDPSIGGVSGMSLSRFLIR AFPDPVTESLSFWRFIHVHARSEHLKE MSAVFGNPEIAKFRITHIDKLVEDPTSL NIAMGMSPANLLKTEVKKCLIESRQTI RNQVIKDATIYLYHEEDRLRSFLWSIN PLFPRFLSEFKSGTFLGVADGLISLFQN SRTIRNSFKKKYHRELDDLIVRSEVSSL	VSV 大蛋白（L）

	THLGKLHLRRGSCKMWTCSATHADT LRYKSWGRTVIGTTVPHPLEMLGPQH RKETPCAPCNTSGFNYVSVHCPDGIH DVFSSRGPLPAYLGSKTSESTSILQPWE RESKVPLIKRATRLRDAISWFVEPDSK LAMTILSNIHSLTGEEWTKRQHGFKRT GSALHRFSTSRMSHGGFASQSTAALTR LMATTDTMRDLGDQNFDFLFQATLLY AQITTTVARDGWITSCTDHYHIACKSC LRPIEEITLDSSMDYTPPDVSHVLKTW RNGEGSWGQEIKQIYPLEGNWKNLAP AEQSYQVGRCIGFLYGDLAYRKSTHA EDSSLFPLSIQGRIRGRGFLKGLLDGL MRASCCQVIHRRSLAHLKRPANAVYG GLIYLIDKLSVSPPFLSLTRSGPIRDELE TIPHKIPTSYPTSNRDMGVIVRNYFKY QCRLIEKGKYRSHYSQLWLFSDVLSID FIGPFSISTTLLQILYKPFLSGKDKNELR ELANLSSLLRSGEGWEDIHVKFFTKDI LLCPEEIRHACKFGIAKDNNKDMSYPP WGRESRGTITTIPVYYTTTPYPKMLE MPPRIQNPLLSGIRLGQLPTGAHYKIR SILHGMGIHYRDFLSCGDGSGGMTAA LLRENVHSRGIFNSLLELSGSVMRGAS PEPPSALETLGGDKSRCVNGETCWEY PSDLCDPRTWDYFLRLKAGLGLQIDLI VMDMEVRDSSTSLKIETNVRNYVHRI LDEQGVLIYKTYGTYICESEKNAVTIL GPMFKTVDLVQTEFSSSQTSEVYMVC KGLKKLIDEPNPDWSSINESWKNLYAF QSSEQEFARAKKVSTYFTLTGIPSQFIP DPFVNIETMLQIFGVPTGVSHAAALKS SDRPADLLTISLFYMAIISYYNINHIRV GPIPPNPPSDGIAQNVGIAITGISFWLSL MEKDIPLYQQCLAVIQQSFPIRWEAVS VKGGYKQKWSTRGDGLPKDTRISDSL APIGNWIRSLELVRNQVRLNPFNEILF NQLCRTVDNHLKWSNLRRNTGMIEW INRRISKEDRSILMLKSDLHEENSWRD	
SEQ ID NO: 52	MSSLKKILGLKGKGKKSKKLGIAPPPY EEDTSMEYAPSAPIDKSYFGVDEMDT YDPNQLRYEKFFFTVKMTVRSNRPFR TYSDVAAAVSHWDHMYIGMAGKRPF	VSV 基質蛋白(M)

	YKILAFLGSSNLKATPAVLADQGQPEY HAHCEGRAYLPHRMGKTPPMLNVPE HFRRPFNIGLYKGTIELTMTIYDDESLE AAPMIWDHFNSSKFSDFREKALMFGL IVEKKASGAWVLDSIGHFK	
SEQ ID NO: 53	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIIT SIKAVYNFATCGILALVSFLFLAGRSCG MYGLNGPDIYKGVYQFKSVEFDMSH LNLTMPNACSANNSHHYISMGSSGLE LTFTNDSILNHNFCNLTSAFNKKTFDH TLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSCDFN NGITIQYNLSFSDPQSAISQCRTFRGRV LDMFRTAFGGKYMRSGWGWAGSDG KTTWCSQTSYQYLIIQNRTWENHCRY AGPFGMSRILFAQEKTKFLTRRLAGTF TWTLSDSSGVENPGGYCLTKWMILAA ELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLR LIDYNKAALSKFKQDVESALHVFKTT VNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPYCN YSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTN GSYLNETHFSDQIEQEADNMITEMLR KDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLI SIFLHLVKIPTHRHIKGGSCPKPHRLTN KGICSCGAFKVPGVKTIWKRR	LCMV 醣蛋白 GP
SEQ ID NO: 54	MDNLTKVREYLKSYSRLDQAVGEIDEI EAQRAEKSNYELFQEDGVEEHTKPSY FQAADDSDTESEPEIEDNQGLYAPDPE AEQVEGFIQGPLDDYADEEVDVVFTS DWKQPELESDEHGKTLRLTSPEGLSG EQKSQWLSTIKAVVQSAKYWNLAEC TFEASGEGVIMKERQITPDVYKVTPV MNTHPSQSEAVSDVWSLSKTSMTFQP KKASLQPLTISLDELFSSRGEFISVGGD GRMSHKEAILLGLRYKKLYNQARVKY SL	rVSV 磷蛋白（P）
SEQ ID NO: 55	MSVTVKRIIDNTVVVPKLPANEDPVE YPADYFRKSKEIPLYINTTKSLSDLRG YVYQGLKSGNVSIIHVNSYLYGALKDI RGKLDKDWSSFGINIGKAGDTIGIFDL VSLKALDGVLPDGVSDASRTSADDK WLPLYLLGLYRVGRTQMPEYRKKLM DGLTNQCKMINEQFEPLVPEGRDIFDV	rVSV 核蛋白（N）

	WGNDSNYTKIVAAVDMFFHMFKKHE CASFRYGTIVSRFKDCAALATFGHLCK ITGMSTEDVTTWILNREVADEMVQM MLPGQEIDKADSYMPYLIDFGLSSKSP YSSVKNPAFHFWGQLTALLLRSTRAR NARQPDDIEYTSLTTAGLLYAYAVGSS ADLAQQFCVGDNKYTPDDSTGGLTT NAPPQGRDVVEWLGWFEDQNRKPTP DMMQYAKRAVMSLQGLREKTIGKYA KSEFDK	
SEQ ID NO: 56	MSSLKKILGLKGKGKKSKKLGIAPPPY EEDTSMEYAPSAPIDKSYFGVDEMDT YDPNQLRYEKFFFTVKMTVRSNRPFR TYSDVAAAVSHWDHMYIGMAGKRPF YKILAFLGSSNLKATPAVLADQGQPEY HAHCEGRAYLPHRMGKTPPMLNVPE HFRRPFNIGLYKGTIELTMTIYDDESLE AAPMIWDHFNSSKFSDFREKALMFGL IVEKKASGAWVLDSIGHFK	rVSV 基質蛋白（M）
SEQ ID NO: 57	MEVHDFETDEFNDFNEDDYATREFLN PDERMTYLNHADYNLNSPLISDDIDN LIRKFNSLPIPSMWDSKNWDGVLEML TSCQANPIPTSQMHKWMGSWLMSDN HDASQGYSFLHEVDKEAEITFDVVET FIRGWGNKPIEYIKKERWTDSFKILAY LCQKFLDLHKLTLILNAVSEVELLNLA RTFKGKVRRSSHGTNICRIRVPSLGPTF ISEGWAYFKKLDILMDRNFLLMVKDV IIGRMQTVLSMVCRIDNLFSEQDIFSLL NIYRIGDKIVERQGNFSYDLIKMVEPIC NLKLMKLARESRPLVPQFPHFENHIKT SVDEGAKIDRGIRFLHDQIMSVKTVDL TLVIYGSFRHWGHPFIDYYTGLEKLHS QVTMKKDIDVSYAKALASDLARIVLF QQFNDHKKWFVNGDLLPHDHPFKSH VKENTWPTAAQVQDFGDKWHELPLI KCFEIPDLLDPSIIYSDKSHSMNRSEVL KHVRMNPNTPIPSKKVLQTMLDTKAT NWKEFLKEIDEKGLDDDDLIIGLKGK ERELKLAGRFFSLMSWKLREYFVITE YLIKTHFVPMFKGLTMADDLTAVIKK MLDSSSGQGLKSYEAICIANHIDYEK WNNHQRKLSNGPVFRVMGQFLGYPS	rVSV 大蛋白（L）

	LIERTHEFFEKSLIYYNGRPDLMRVHN NTLINSTSQRVCWQGQEGGLEGLRQK GWSILNLLVIQREAKIRNTAVKVLAQG DNQVICTQYKTKKSRNVVELQGALN QMVSNNEKIMTAIKIGTGKLGLLINDD ETMQSADYLNYGKIPIFRGVIRGLETK RWSRVTCVTNDQIPTCANIMSSVSTN ALTVAHFAENPINAMIQYNYFGTFARL LLMMHDPALRQSLYEVQDKIPGLHSS TFKYAMLYLDPSIGGVSGMSLSRFLIR AFPDPVTESLSFWRFIHVHARSEHLKE MSAVFGNPEIAKFRITHIDKLVEDPTSL NIAMGMSPANLLKTEVKKCLIESRQTI RNQVIKDATIYLYHEEDRLRSFLWSIN PLFPRFLSEFKSGTFLGVADGLISLFQN SRTIRNSFKKKYHRELDDLIVRSEVSSL THLGKLHLRRGSCKMWTCSATHADT LRYKSWGRTVIGTTVPHPLEMLGPQH RKETPCAPCNTSGFNYVSVHCPDGIH DVFSSRGPLPAYLGSKTSESTSILQPWE RESKVPLIKRATRLRDAISWFVEPDSK LAMTILSNIHSLTGEEWTKRQHGFKRT GSALHRFSTSRMSHGGFASQSTAALTR LMATTDTMRDLGDQNFDFLFQATLLY AQITTTVARDGWITSCTDHYHIACKSC LRPIEEITLDSSMDYTPPDVSHVLKTW RNGEGSWGQEIKQIYPLEGNWKNLAP AEQSYQVGRCIGFLYGDLAYRKSTHA EDSSLFPLSIQGRIRGRGFLKGLLDGL MRASCCQVIHRRSLAHLKRPANAVYG GLIYLIDKLSVSPPFLSLTRSGPIRDELE TIPHKIPTSYPTSNRDMGVIVRNYFKY QCRLIEKGKYRSHYSQLWLFSDVLSID FIGPFSISTTLLQILYKPFLSGKDKNELR ELANLSSLLRSGEGWEDIHVKFFTKDI LLCPEEIRHACKFGIAKDNNKDMSYPP WGRESRGTITTIPVYYTTTPYPKMLE MPPRIQNPLLSGIRLGQLPTGAHYKIR SILHGMGIHYRDFLSCGDGSGGMTAA LLRENVHSRGIFNSLLELSGSVMRGAS PEPPSALETLGGDKSRCVNGETCWEY PSDLCDPRTWDYFLRLKAGLGLQIDLI VMDMEVRDSSTSLKIETNVRNYVHRI LDEQGVLIYKTYGTYICESEKNAVTIL	

	GPMFKTVDLVQTEFSSSQTSEVYMVC KGLKKLIDEPNPDWSSINESWKNLYAF QSSEQEFARAKKVSTYFTLTGIPSQFIP DPFVNIETMLQIFGVPTGVSHAAALKS SDRPADLLTISLFYMAIISYYNINHIRV GPIPPNPPSDGIAQNVGIAITGISFWLSL MEKDIPLYQQCLAVIQQSFPIRWEAVS VKGGYKQKWSTRGDGLPKDTRISDSL APIGNWIRSLELVRNQVRLNPFNEILF NQLCRTVDNHLKWSNLRRNTGMIEW INRRISKEDRSILMLKSDLHEENSWRD	
SEQ ID NO: 58	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIVLIIIT SIKAVYNFATCGILALVSFLFLAGRSCG MYGLNGPDIYKGVYQFKSVEFDMSH LNLTMPNACSANNSHHYISMGSSGLE LTFTNDSILNHNFCNLTSAFNKKTFDH TLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSCDFN NGITIQYNLSFSDPQSAISQCRTFRGRV LDMFRTAFGGKYMRSGWGWAGSDG KTTWCSQTSYQYLIIQNRTWENHCRY AGPFGMSRILFAQEKTKFLTRRLAGTF TWTLSDSSGVENPGGYCLTKWMILAA ELKCFGNTAVAKCNVNHDEEFCDMLR LIDYNKAALSKFKQDVESALHVFKTT VNSLISDQLLMRNHLRDLMGVPYCN YSKFWYLEHAKTGETSVPKCWLVTN GSYLNETHFSDQIEQEADNMITEMLR KDYIKRQGSTPLALMDLLMFSTSAYLI SIFLHLVKIPTHRHIKGGSCPKPHRLTN KGICSCGAFKVPGVKTIWKRR	rVSV 醣蛋白(GP)
SEQ ID NO: 59	MANRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNS VSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLN LSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFI AKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIV KSITVSASGTSPGLSAAPTLPPAWQPFL KDHRISTFKNWPFLEGSAVKKQFEELT LGEFLKLDRERAAVARRNERERNRVK LVNLGFQALRQHVPHGGASKKLSKVE TLRSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNAL AGGLRPQAVRPSAPRGPSEGALSPAER ELLDFSSWLGGY	pVSV-GP128-Mad-結構域
SEQ ID NO: 60	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREV AAAKSSENDRLRLLLKNRTLTLFNVT	疫苗的第一組分的複合物

	RNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLD VLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSW RINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYA CFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSP GLSAAPTLPPAWQPFLKDHRISTFKNW PFLEGSAVKKQFEELTLGEFLKLDRER AAVARRNERERNRVKLVNLGFQALRQ HVPHGGASKKLSKVETLRSAVEYIRA LQRLLAEHDAVRNALAGGLRPQAVRP SAPRGPSEGALSPAERELLDFSSWLGG YSTVHEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSV KPYTNFDAE	(「ATP128」)
SEQ ID NO: 61	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSASAMSWVRQAPGKGLEWVAYIS GGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVN YYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G	PD1-1 的 HC
SEQ ID NO: 62	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASEN IDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVA SNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	PD1-1 的 LC
SEQ ID NO: 63	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSASAMSWVRQAPGKGLEWVAYIS GGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNY YAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP	PD1-2 的 HC

	LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
SEQ ID NO: 64	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASEN IDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVA SNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	PD1-2 的 LC
SEQ ID NO: 65	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVAYIS GGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVN YYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G	PD1-3 的 HC
SEQ ID NO: 66	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASEN IDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYV ASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV	PD1-3 的 LC

	VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	
SEQ ID NO: 67	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVAYIS GGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVN YYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G	PD1-4 的 HC
SEQ ID NO: 68	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASEN IDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYV ASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	PD1-4 的 LC
SEQ ID NO: 69	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVAYIS GGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVN YYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK	PD1-5 的 HC

	GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G	
SEQ ID NO: 70	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASEN IDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYV ASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRL EPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	PD1-5 的 LC
SEQ ID NO: 71	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVS ANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLS CHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAK ITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSI TVSASGTSPGLSAAPTLPPAWQPFLKD HRISTFKNWPFLEGSAVKKQFEELTLG EFLKLDRERAAVARRNERERNRVKLV NLGFQALRQHVPHGGASKKLSKVETL RSAVEYIRALQRLLAEHDAVRNALAG GLRPQAVRPSAPRGPSEGALSPAEREL LDFSSWLGGYSTVHEILSKLSLEGDHS TPPSAYGSVKPYTNFDAE	Mad128-Anaxa
SEQ ID NO: 72	VMNIVLIALSILAVLKGLYNIATCGLI GLVTFFLLCGRSCSSNLYKGVYELQS LDLNMETLNMTMPLSCTKNNSHHYI RVGNETGLELTLTNTSLLDHKFCNLS DAHKKNLYDHALMSIISTFHLSIPNF NQYEAMSCDFNGGKITVQYNLSHSY AGDAARHCGTIANGVLQTFMRMAW GGSYIALDSGHGNWDCIMTSYQYLII QNTTWEDHCQFSRPSPIGYLSLLSQR TRDIYISRRLLGTFTWTLSDSEGNAT	成熟 LASV GP，UniProtID D6NLU4
SEQ ID NO: 73	DPNAPKRPPSAFFLFCSEKRYKNRVA SRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSSE NDRLRLLLKESLKISQAVHAAHAEIN EAGREVVGVGALKVPRNQDWLGVP RFAKFASFEAQGALANIAVDKANLD VEQLESIINFEKLTEWTGS	Hp-91

SEQ ID NO: 74	ESLKISQAVHAAHAEINEAGREVVGV GALKVPRNQDWLGVPRFAKFASFEAQ GALANIAVDKANLDVEQLESIINFEKL TEWTGS	Mad5
SEQ ID NO: 75	QAEPDRAHYNIVTFSSKS	Mad25
SEQ ID NO: 76	NGRVLELFRAAQLANDVVLQIMELSG ATRPTGIPVHLELASMTNMELMSSIVH QGNNV	Mad24
SEQ ID NO: 77	ESLKISQAVHAAHAEINEAGREVVGV GALKVPRNQDWLGVPRFAKFASFEAQ GALANIAVDKANLDVEQLESIINFEKL TEWTGS	Mad39
SEQ ID NO: 78	QAEPDRAHYNIVTFCCKC	Mad10
SEQ ID NO: 79	LFRAAQLANDVVLQIMEHLELASMTN MELMSSIVVISASIIVFNLLELEG	Mad12

【符號說明】

【0514】

無

【序列表】

<110> 德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司(Boehringer Ingelheim International GmbH)

<120> 異源初免加強疫苗

<130> AM05P019WO

<140> TW 110134259
<141> 2021-09-14

<150> EP 20195872.5
<151> 2020-09-14

<150> EP 20210671.2
<151> 2020-11-30

<150> EP 21155814.3
<151> 2021-02-08

<150> EP 21176373.5
<151> 2021-05-27

<160> 80

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1
<211> 245
<212> PRT
<213> EB病毒病毒株p3hr-1

<220>
<223> ZEBRA

<400> 1

Met	Met	Asp	Pro	Asn	Ser	Thr	Ser	Glu	Asp	Val	Lys	Phe	Thr	Pro	Asp
1				5				10					15		
Pro	Tyr	Gln	Val	Pro	Phe	Val	Gln	Ala	Phe	Asp	Gln	Ala	Thr	Arg	Val
			20					25				30			
Tyr	Gln	Asp	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Gln	Ala	Pro	Leu	Pro	Cys	Val	Leu
		35					40					45			
Trp	Pro	Val	Leu	Pro	Glu	Pro	Leu	Pro	Gln	Gly	Gln	Leu	Thr	Ala	Tyr
	50					55					60				
His	Val	Ser	Thr	Ala	Pro	Thr	Gly	Ser	Trp	Phe	Ser	Ala	Pro	Gln	Pro
65					70					75					80
Ala	Pro	Glu	Asn	Ala	Tyr	Gln	Ala	Tyr	Ala	Ala	Pro	Gln	Leu	Phe	Pro
				85					90					95	

Val Ser Asp Ile Thr Gln Asn Gln Gln Thr Asn Gln Ala Gly Gly Glu
100 105 110
Ala Pro Gln Pro Gly Asp Asn Ser Thr Val Gln Thr Ala Ala Ala Val
115 120 125
Val Phe Ala Cys Pro Gly Ala Asn Gln Gly Gln Gln Leu Ala Asp Ile
130 135 140
Gly Val Pro Gln Pro Ala Pro Val Ala Ala Pro Ala Arg Arg Thr Arg
145 150 155 160
Lys Pro Gln Gln Pro Glu Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu Glu
165 170 175
Ile Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Cys Arg Ala Lys
180 185 190
Phe Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys Ser
195 200 205
Ser Glu Asn Asp Arg Leu Arg Leu Leu Leu Lys Gln Met Cys Pro Ser
210 215 220
Leu Asp Val Asp Ser Ile Ile Pro Arg Thr Pro Asp Val Leu His Glu
225 230 235 240
Asp Leu Leu Asn Phe
245

<210> 2
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Z13

<400> 2
Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Ser Arg Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys Ser Ser
20 25 30
Glu Asn Asp Arg Leu Arg Leu Leu Leu Lys
35 40

<210> 3
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Z14

<400> 3
Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Ser Arg Ala Lys Phe
1 5 10 15

Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys
20 25 30

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Z15

<400> 4
Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Ser Arg Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys

<210> 5
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Z18

<400> 5
Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys Ser Ser Glu Asn Asp Arg Leu Arg Leu
1 5 10 15
Leu Leu Lys

<210> 6
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Anaxa

<400> 6
Ser Thr Val His Glu Ile Leu Cys Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp His
1 5 10 15
Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Pro Tyr Thr Asn Phe
20 25 30
Asp Ala Glu
35

<210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> anaxa變體

<400> 7
Ser Thr Val His Glu Ile Leu Ser Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp His
1 5 10 15
Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Pro Tyr Thr Asn Phe
20 25 30
Asp Ala Glu
35

<210> 8
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EDA

<400> 8
Asn Ile Asp Arg Pro Lys Gly Leu Ala Phe Thr Asp Val Asp Val Asp
1 5 10 15
Ser Ile Lys Ile Ala Trp Glu Ser Pro Gln Gly Gln Val Ser Arg Tyr
20 25 30
Arg Val Thr Tyr Ser Ser Pro Glu Asp Gly Ile Arg Glu Leu Phe Pro
35 40 45
Ala Pro Asp Gly Glu Asp Asp Thr Ala Glu Leu Gln Gly Leu Arg Pro
50 55 60
Gly Ser Glu Tyr Thr Val Ser Val Val Ala Leu His Asp Asp Met Glu
65 70 75 80
Ser Gln Pro Leu Ile Gly Ile Gln Ser Thr
85 90

<210> 9
<211> 185
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> δ30-HMGB1

<400> 9

Met Gly Lys Gly Asp Pro Lys Lys Pro Arg Gly Lys Met Ser Ser Tyr
1 5 10 15
Ala Phe Phe Val Gln Thr Cys Arg Glu Glu His Lys Lys Lys His Pro
20 25 30
Asp Ala Ser Val Asn Phe Ser Glu Phe Ser Lys Lys Cys Ser Glu Arg
35 40 45
Trp Lys Thr Met Ser Ala Lys Glu Lys Gly Lys Phe Glu Asp Met Ala
50 55 60
Lys Ala Asp Lys Ala Arg Tyr Glu Arg Glu Met Lys Thr Tyr Ile Pro
65 70 75 80
Pro Lys Gly Glu Thr Lys Lys Lys Phe Lys Asp Pro Asn Ala Pro Lys
85 90 95
Arg Pro Pro Ser Ala Phe Phe Leu Phe Cys Ser Glu Tyr Arg Pro Lys
100 105 110
Ile Lys Gly Glu His Pro Gly Leu Ser Ile Gly Asp Val Ala Lys Lys
115 120 125
Leu Gly Glu Met Trp Asn Asn Thr Ala Ala Asp Asp Lys Gln Pro Tyr
130 135 140
Glu Lys Lys Ala Ala Lys Leu Lys Glu Lys Tyr Glu Lys Asp Ile Ala
145 150 155 160
Ala Tyr Arg Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val
165 170 175
Lys Ala Glu Lys Ser Lys Lys Lys Lys
180 185

<210> 10
<211> 314
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MAGE-A3

<400> 10
Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
1 5 10 15
Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
20 25 30
Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
35 40 45
Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser
50 55 60
Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp
65 70 75 80
Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser
85 90 95
Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys
100 105 110
Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu

```
        115                 120                 125
Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln
    130                 135                 140
Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Phe Ser Ser Leu Gln Leu
145                 150                 155                 160
Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr
                165                 170                 175
Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp
            180                 185                 190
Asn Gln Ile Met Pro Lys Ala Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Ala Ile
        195                 200                 205
Ile Ala Arg Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu
    210                 215                 220
Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Leu Gly
225                 230                 235                 240
Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu
                245                 250                 255
Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
            260                 265                 270
Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
        275                 280                 285
His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
    290                 295                 300
His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu
305                 310
```

<210> 11
<211> 630
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 間皮素

<400> 11

```
Met Ala Leu Pro Thr Ala Arg Pro Leu Leu Gly Ser Cys Gly Thr Pro
1               5                   10                  15
Ala Leu Gly Ser Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Leu Gly Trp Val Gln
            20                  25                  30
Pro Ser Arg Thr Leu Ala Gly Glu Thr Gly Gln Glu Ala Ala Pro Leu
        35                  40                  45
Asp Gly Val Leu Ala Asn Pro Pro Asn Ile Ser Ser Leu Ser Pro Arg
    50                  55                  60
Gln Leu Leu Gly Phe Pro Cys Ala Glu Val Ser Gly Leu Ser Thr Glu
65                  70                  75                  80
Arg Val Arg Glu Leu Ala Val Ala Leu Ala Gln Lys Asn Val Lys Leu
                85                  90                  95
Ser Thr Glu Gln Leu Arg Cys Leu Ala His Arg Leu Ser Glu Pro Pro
            100                 105                 110
```

Glu Asp Leu Asp Ala Leu Pro Leu Asp Leu Leu Leu Phe Leu Asn Pro
115 120 125
Asp Ala Phe Ser Gly Pro Gln Ala Cys Thr Arg Phe Phe Ser Arg Ile
130 135 140
Thr Lys Ala Asn Val Asp Leu Leu Pro Arg Gly Ala Pro Glu Arg Gln
145 150 155 160
Arg Leu Leu Pro Ala Ala Leu Ala Cys Trp Gly Val Arg Gly Ser Leu
165 170 175
Leu Ser Glu Ala Asp Val Arg Ala Leu Gly Gly Leu Ala Cys Asp Leu
180 185 190
Pro Gly Arg Phe Val Ala Glu Ser Ala Glu Val Leu Leu Pro Arg Leu
195 200 205
Val Ser Cys Pro Gly Pro Leu Asp Gln Asp Gln Gln Glu Ala Ala Arg
210 215 220
Ala Ala Leu Gln Gly Gly Gly Pro Pro Tyr Gly Pro Pro Ser Thr Trp
225 230 235 240
Ser Val Ser Thr Met Asp Ala Leu Arg Gly Leu Leu Pro Val Leu Gly
245 250 255
Gln Pro Ile Ile Arg Ser Ile Pro Gln Gly Ile Val Ala Ala Trp Arg
260 265 270
Gln Arg Ser Ser Arg Asp Pro Ser Trp Arg Gln Pro Glu Arg Thr Ile
275 280 285
Leu Arg Pro Arg Phe Arg Arg Glu Val Glu Lys Thr Ala Cys Pro Ser
290 295 300
Gly Lys Lys Ala Arg Glu Ile Asp Glu Ser Leu Ile Phe Tyr Lys Lys
305 310 315 320
Trp Glu Leu Glu Ala Cys Val Asp Ala Ala Leu Leu Ala Thr Gln Met
325 330 335
Asp Arg Val Asn Ala Ile Pro Phe Thr Tyr Glu Gln Leu Asp Val Leu
340 345 350
Lys His Lys Leu Asp Glu Leu Tyr Pro Gln Gly Tyr Pro Glu Ser Val
355 360 365
Ile Gln His Leu Gly Tyr Leu Phe Leu Lys Met Ser Pro Glu Asp Ile
370 375 380
Arg Lys Trp Asn Val Thr Ser Leu Glu Thr Leu Lys Ala Leu Leu Glu
385 390 395 400
Val Asn Lys Gly His Glu Met Ser Pro Gln Ala Pro Arg Arg Pro Leu
405 410 415
Pro Gln Val Ala Thr Leu Ile Asp Arg Phe Val Lys Gly Arg Gly Gln
420 425 430
Leu Asp Lys Asp Thr Leu Asp Thr Leu Thr Ala Phe Tyr Pro Gly Tyr
435 440 445
Leu Cys Ser Leu Ser Pro Glu Glu Leu Ser Ser Val Pro Pro Ser Ser
450 455 460
Ile Trp Ala Val Arg Pro Gln Asp Leu Asp Thr Cys Asp Pro Arg Gln
465 470 475 480
Leu Asp Val Leu Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ala Phe Gln Asn Met Asn
485 490 495
Gly Ser Glu Tyr Phe Val Lys Ile Gln Ser Phe Leu Gly Gly Ala Pro
500 505 510

Thr Glu Asp Leu Lys Ala Leu Ser Gln Gln Asn Val Ser Met Asp Leu
515 520 525
Ala Thr Phe Met Lys Leu Arg Thr Asp Ala Val Leu Pro Leu Thr Val
530 535 540
Ala Glu Val Gln Lys Leu Leu Gly Pro His Val Glu Gly Leu Lys Ala
545 550 555 560
Glu Glu Arg His Arg Pro Val Arg Asp Trp Ile Leu Arg Gln Arg Gln
565 570 575
Asp Asp Leu Asp Thr Leu Gly Leu Gly Leu Gln Gly Gly Ile Pro Asn
580 585 590
Gly Tyr Leu Val Leu Asp Leu Ser Met Gln Glu Ala Leu Ser Gly Thr
595 600 605
Pro Cys Leu Leu Gly Pro Gly Pro Val Leu Thr Val Leu Ala Leu Leu
610 615 620
Leu Ala Ser Thr Leu Ala
625 630

<210> 12
<211> 142
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> 存活素

<400> 12
Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
1 5 10 15
His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Cys Ala
20 25 30
Cys Thr Pro Glu Arg Met Ala Glu Ala Gly Phe Ile His Cys Pro Thr
35 40 45
Glu Asn Glu Pro Asp Leu Ala Gln Cys Phe Phe Cys Phe Lys Glu Leu
50 55 60
Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His
65 70 75 80
Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
85 90 95
Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys
100 105 110
Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala
115 120 125
Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
130 135 140

<210> 13
<211> 180
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> NY-ESO-1

<400> 13
Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp
1 5 10 15
Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly
20 25 30
Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala
35 40 45
Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro
50 55 60
His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala
65 70 75 80
Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe
85 90 95
Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp
100 105 110
Ala Pro Pro Leu Pro Val Pro Gly Val Leu Leu Lys Glu Phe Thr Val
115 120 125
Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln
130 135 140
Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met
145 150 155 160
Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
165 170 175
Gly Gln Arg Arg
180

<210> 14
<211> 509
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> PRAME

<400> 14
Met Glu Arg Arg Arg Leu Trp Gly Ser Ile Gln Ser Arg Tyr Ile Ser
1 5 10 15
Met Ser Val Trp Thr Ser Pro Arg Arg Leu Val Glu Leu Ala Gly Gln
20 25 30
Ser Leu Leu Lys Asp Glu Ala Leu Ala Ile Ala Ala Leu Glu Leu Leu
35 40 45
Pro Arg Glu Leu Phe Pro Pro Leu Phe Met Ala Ala Phe Asp Gly Arg
50 55 60
His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys

65 70 75 80
Leu Pro Leu Gly Val Leu Met Lys Gly Gln His Leu His Leu Glu Thr
85 90 95
Phe Lys Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu Leu Ala Gln Glu Val
100 105 110
Arg Pro Arg Arg Trp Lys Leu Gln Val Leu Asp Leu Arg Lys Asn Ser
115 120 125
His Gln Asp Phe Trp Thr Val Trp Ser Gly Asn Arg Ala Ser Leu Tyr
130 135 140
Ser Phe Pro Glu Pro Glu Ala Ala Gln Pro Met Thr Lys Lys Arg Lys
145 150 155 160
Val Asp Gly Leu Ser Thr Glu Ala Glu Gln Pro Phe Ile Pro Val Glu
165 170 175
Val Leu Val Asp Leu Phe Leu Lys Glu Gly Ala Cys Asp Glu Leu Phe
180 185 190
Ser Tyr Leu Ile Glu Lys Val Lys Arg Lys Lys Asn Val Leu Arg Leu
195 200 205
Cys Cys Lys Lys Leu Lys Ile Phe Ala Met Pro Met Gln Asp Ile Lys
210 215 220
Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile Glu Asp Leu Glu Val
225 230 235 240
Thr Cys Thr Trp Lys Leu Pro Thr Leu Ala Lys Phe Ser Pro Tyr Leu
245 250 255
Gly Gln Met Ile Asn Leu Arg Arg Leu Leu Leu Ser His Ile His Ala
260 265 270
Ser Ser Tyr Ile Ser Pro Glu Lys Glu Glu Gln Tyr Ile Ala Gln Phe
275 280 285
Thr Ser Gln Phe Leu Ser Leu Gln Cys Leu Gln Ala Leu Tyr Val Asp
290 295 300
Ser Leu Phe Phe Leu Arg Gly Arg Leu Asp Gln Leu Leu Arg His Val
305 310 315 320
Met Asn Pro Leu Glu Thr Leu Ser Ile Thr Asn Cys Arg Leu Ser Glu
325 330 335
Gly Asp Val Met His Leu Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu Ser
340 345 350
Val Leu Ser Leu Ser Gly Val Met Leu Thr Asp Val Ser Pro Glu Pro
355 360 365
Leu Gln Ala Leu Leu Glu Arg Ala Ser Ala Thr Leu Gln Asp Leu Val
370 375 380
Phe Asp Glu Cys Gly Ile Thr Asp Asp Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro
385 390 395 400
Ser Leu Ser His Cys Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr Gly Asn
405 410 415
Ser Ile Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly
420 425 430
Leu Ser Asn Leu Thr His Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
435 440 445
Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His
450 455 460
Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser Met Val

465 470 475 480
Trp Leu Ser Ala Asn Pro Cys Pro His Cys Gly Asp Arg Thr Phe Tyr
485 490 495
Asp Pro Glu Pro Ile Leu Cys Pro Cys Phe Met Pro Asn
500 505

<210> 15
<211> 193
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> ASCL2

<400> 15
Met Asp Gly Gly Thr Leu Pro Arg Ser Ala Pro Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Pro Val Gly Cys Ala Ala Arg Arg Arg Pro Ala Ser Pro Glu Leu Leu
20 25 30
Arg Cys Ser Arg Arg Arg Arg Arg Pro Ala Thr Ala Glu Thr Gly Gly Gly
35 40 45
Ala Ala Ala Val Ala Arg Arg Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys
50 55 60
Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly
65 70 75 80
Gly Ala Ser Lys Lys Leu Ser Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val
85 90 95
Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val
100 105 110
Arg Asn Ala Leu Ala Gly Gly Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser
115 120 125
Ala Pro Arg Gly Pro Pro Gly Thr Thr Pro Val Ala Ala Ser Pro Ser
130 135 140
Arg Ala Ser Ser Ser Pro Gly Arg Gly Gly Ser Ser Glu Pro Gly Ser
145 150 155 160
Pro Arg Ser Ala Tyr Ser Ser Asp Asp Ser Gly Cys Glu Gly Ala Leu
165 170 175
Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp Leu Gly Gly
180 185 190
Tyr

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> ASCL2表位

<400> 16
Ser Ala Val Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln
1 5 10

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ASCL2表位

<400> 17
Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp
1 5 10

<210> 18
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ASCL2片段

<400> 18
Ala Ala Val Ala Arg Arg Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys Leu
1 5 10 15
Val Asn Leu Gly Phe Gln Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly Gly
20 25 30
Ala Ser Lys Lys Leu Ser Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val Glu
35 40 45
Tyr Ile Arg Ala Leu Gln Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val Arg
50 55 60
Asn Ala Leu Ala Gly Gly Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser Ala
65 70 75 80
Pro Arg Gly Pro Ser Glu Gly Ala Leu Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu
85 90 95
Leu Asp Phe Ser Ser Trp Leu Gly Gly Tyr
100 105

<210> 19
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> MUC-1

<400> 19

```
Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Leu Thr
1               5                  10                  15
Val Leu Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly
            20                  25                  30
Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Ser Val Pro Ser Ser
        35                  40                  45
Thr Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His
    50                  55                  60
Ser Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu
65                  70                  75                  80
Ala Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln
                85                  90                  95
Asp Val Thr Ser Val Pro Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr
            100                 105                 110
Pro Pro Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro
        115                 120                 125
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    130                 135                 140
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
145                 150                 155                 160
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                165                 170                 175
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            180                 185                 190
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        195                 200                 205
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    210                 215                 220
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
225                 230                 235                 240
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                245                 250                 255
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            260                 265                 270
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        275                 280                 285
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
    290                 295                 300
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
305                 310                 315                 320
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
                325                 330                 335
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
            340                 345                 350
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
        355                 360                 365
```

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
370 375 380
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
385 390 395 400
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
405 410 415
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
420 425 430
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
435 440 445
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
450 455 460
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
465 470 475 480
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
485 490 495
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
500 505 510
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
515 520 525
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
530 535 540
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
545 550 555 560
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
565 570 575
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
580 585 590
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
595 600 605
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
610 615 620
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
625 630 635 640
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
645 650 655
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
660 665 670
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
675 680 685
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
690 695 700
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
705 710 715 720
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
725 730 735
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
740 745 750
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
755 760 765

Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
770 775 780
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
785 790 795 800
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
805 810 815
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
820 825 830
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
835 840 845
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr
850 855 860
Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
865 870 875 880
Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His
885 890 895
Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala
900 905 910
Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro
915 920 925
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn
930 935 940
Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr Ser
945 950 955 960
Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn Gly
965 970 975
Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro Phe
980 985 990
Ser Ile Pro Ser His His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His
995 1000 1005
Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Ser Val Pro Pro
1010 1015 1020
Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val
1025 1030 1035 1040
Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser
1045 1050 1055
Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp
1060 1065 1070
Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly
1075 1080 1085
Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr
1090 1095 1100
Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His Asp Val Glu Thr Gln
1105 1110 1115 1120
Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg Tyr Asn Leu Thr Ile
1125 1130 1135
Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser
1140 1145 1150
Gly Ala Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys
1155 1160 1165

Val Leu Val Ala Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys
1170 1175 1180
Gln Cys Arg Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg
1185 1190 1195 1200
Asp Thr Tyr His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly
1205 1210 1215
Arg Tyr Val Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Glu Lys Val
1220 1225 1230
Ser Ala Gly Asn Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val
1235 1240 1245
Ala Ala Thr Ser Ala Asn Leu
1250 1255

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MUC-1表位

<400> 20
Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn
1 5

<210> 21
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MUC-1表位

<400> 21
Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser
1 5 10

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 存活素表位

<400> 22
Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe

1 5 10

<210> 23
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 存活素片段

<400> 23
Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp His Arg
1 5 10 15
Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Ser Ala Val Lys
20 25 30
Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg
35 40 45
Glu Arg
50

<210> 24
<211> 701
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CEA

<400> 24
Met Glu Ser Pro Ser Ala Pro Pro His Arg Trp Cys Ile Pro Trp Gln
1 5 10 15
Arg Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
20 25 30
Thr Ala Lys Leu Thr Ile Glu Ser Thr Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly
35 40 45
Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln His Leu Phe Gly
50 55 60
Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Ile
65 70 75 80
Gly Tyr Val Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Tyr Ser
85 90 95
Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Ile
100 105 110
Ile Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu His Val Ile Lys Ser Asp
115 120 125
Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe Arg Val Tyr Pro Glu Leu
130 135 140
Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro Val Glu Asp Lys

145 150 155 160
Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Ala Thr Tyr
165 170 175
Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
180 185 190
Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn
195 200 205
Asp Thr Ala Ser Tyr Lys Cys Glu Thr Gln Asn Pro Val Ser Ala Arg
210 215 220
Arg Ser Asp Ser Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp Ala Pro
225 230 235 240
Thr Ile Ser Pro Leu Asn Thr Ser Tyr Arg Ser Gly Glu Asn Leu Asn
245 250 255
Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Phe
260 265 270
Val Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
275 280 285
Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys Gln Ala His Asn Ser
290 295 300
Asp Thr Gly Leu Asn Arg Thr Thr Val Thr Thr Ile Thr Val Tyr Ala
305 310 315 320
Glu Pro Pro Lys Pro Phe Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu
325 330 335
Asp Glu Asp Ala Val Ala Leu Thr Cys Glu Pro Glu Ile Gln Asn Thr
340 345 350
Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg
355 360 365
Leu Gln Leu Ser Asn Asp Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr
370 375 380
Arg Asn Asp Val Gly Pro Tyr Glu Cys Gly Ile Gln Asn Lys Leu Ser
385 390 395 400
Val Asp His Ser Asp Pro Val Ile Leu Asn Val Leu Tyr Gly Pro Asp
405 410 415
Asp Pro Thr Ile Ser Pro Ser Tyr Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Val Asn
420 425 430
Leu Ser Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser
435 440 445
Trp Leu Ile Asp Gly Asn Ile Gln Gln His Thr Gln Glu Leu Phe Ile
450 455 460
Ser Asn Ile Thr Glu Lys Asn Ser Gly Leu Tyr Thr Cys Gln Ala Asn
465 470 475 480
Asn Ser Ala Ser Gly His Ser Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Thr Val
485 490 495
Ser Ala Glu Leu Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Lys Pro
500 505 510
Val Glu Asp Lys Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Ala Gln
515 520 525
Asn Thr Thr Tyr Leu Trp Trp Val Asn Gly Gln Ser Leu Pro Val Ser
530 535 540
Pro Arg Leu Gln Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn

545 550 555 560
Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Cys Gly Ile Gln Asn Ser
565 570 575
Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Tyr Gly
580 585 590
Pro Asp Thr Pro Ile Ile Ser Pro Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
595 600 605
Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Asn Pro Ser Pro Gln
610 615 620
Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu
625 630 635 640
Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe
645 650 655
Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile
660 665 670
Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Gly Ala Thr
675 680 685
Val Gly Ile Met Ile Gly Val Leu Val Gly Val Ala Leu
690 695 700

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CEA片段

<400> 25
Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala
1 5 10 15
Tyr Val Ser Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro
20 25 30
Val Thr Leu Asp Val Leu Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn
35 40 45
Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile
50 55 60
Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile Ala Lys Ile
65 70 75 80
Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu Ala
85 90 95
Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser Ala Ser
100 105 110
Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala
115 120

<210> 26
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> CEA表位

<400> 26
Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu Asn Leu Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CEA表位

<400> 27
Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln
1 5 10

<210> 28
<211> 567
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> TGFbR2

<400> 28
Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15
Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
20 25 30
Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
35 40 45
Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
50 55 60
Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
65 70 75 80
Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
85 90 95
Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
100 105 110
Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
115 120 125
Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn

130 135 140
Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
145 150 155 160
Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
165 170 175
Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
180 185 190
Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys
195 200 205
Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
210 215 220
Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
225 230 235 240
Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
245 250 255
Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
260 265 270
Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
275 280 285
Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
290 295 300
Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
305 310 315 320
Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
325 330 335
Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
340 345 350
Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
355 360 365
Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
370 375 380
Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
385 390 395 400
Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
405 410 415
Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
420 425 430
Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
435 440 445
Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
450 455 460
Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
465 470 475 480
His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
485 490 495
Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
500 505 510
Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
515 520 525
Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu

530 535 540
Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560
Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 29
<211> 393
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> P53

<400> 29
Met Glu Glu Pro Gln Ser Asp Pro Ser Val Glu Pro Pro Leu Ser Gln
1 5 10 15
Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro Glu Asn Asn Val Leu
20 25 30
Ser Pro Leu Pro Ser Gln Ala Met Asp Asp Leu Met Leu Ser Pro Asp
35 40 45
Asp Ile Glu Gln Trp Phe Thr Glu Asp Pro Gly Pro Asp Glu Ala Pro
50 55 60
Arg Met Pro Glu Ala Ala Pro Pro Val Ala Pro Ala Pro Ala Ala Pro
65 70 75 80
Thr Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ser Trp Pro Leu Ser Ser Ser
85 90 95
Val Pro Ser Gln Lys Thr Tyr Gln Gly Ser Tyr Gly Phe Arg Leu Gly
100 105 110
Phe Leu His Ser Gly Thr Ala Lys Ser Val Thr Cys Thr Tyr Ser Pro
115 120 125
Ala Leu Asn Lys Met Phe Cys Gln Leu Ala Lys Thr Cys Pro Val Gln
130 135 140
Leu Trp Val Asp Ser Thr Pro Pro Pro Gly Thr Arg Val Arg Ala Met
145 150 155 160
Ala Ile Tyr Lys Gln Ser Gln His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Cys
165 170 175
Pro His His Glu Arg Cys Ser Asp Ser Asp Gly Leu Ala Pro Pro Gln
180 185 190
His Leu Ile Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg Val Glu Tyr Leu Asp Asp
195 200 205
Arg Asn Thr Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Tyr Glu Pro Pro Glu
210 215 220
Val Gly Ser Asp Cys Thr Thr Ile His Tyr Asn Tyr Met Cys Asn Ser
225 230 235 240
Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Arg Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile Thr
245 250 255
Leu Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val
260 265 270

Arg Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg Asp Arg Arg Thr Glu Glu Glu Asn
275 280 285
Leu Arg Lys Lys Gly Glu Pro His His Glu Leu Pro Pro Gly Ser Thr
290 295 300
Lys Arg Ala Leu Pro Asn Asn Thr Ser Ser Ser Pro Gln Pro Lys Lys
305 310 315 320
Lys Pro Leu Asp Gly Glu Tyr Phe Thr Leu Gln Ile Arg Gly Arg Glu
325 330 335
Arg Phe Glu Met Phe Arg Glu Leu Asn Glu Ala Leu Glu Leu Lys Asp
340 345 350
Ala Gln Ala Gly Lys Glu Pro Gly Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His
355 360 365
Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser Thr Ser Arg His Lys Lys Leu Met
370 375 380
Phe Lys Thr Glu Gly Pro Asp Ser Asp
385 390

<210> 30
<211> 189
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> Kras

<400> 30
Met Thr Glu Tyr Lys Leu Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly Lys
1 5 10 15
Ser Ala Leu Thr Ile Gln Leu Ile Gln Asn His Phe Val Asp Glu Tyr
20 25 30
Asp Pro Thr Ile Glu Asp Ser Tyr Arg Lys Gln Val Val Ile Asp Gly
35 40 45
Glu Thr Cys Leu Leu Asp Ile Leu Asp Thr Ala Gly Gln Glu Glu Tyr
50 55 60
Ser Ala Met Arg Asp Gln Tyr Met Arg Thr Gly Glu Gly Phe Leu Cys
65 70 75 80
Val Phe Ala Ile Asn Asn Thr Lys Ser Phe Glu Asp Ile His His Tyr
85 90 95
Arg Glu Gln Ile Lys Arg Val Lys Asp Ser Glu Asp Val Pro Met Val
100 105 110
Leu Val Gly Asn Lys Cys Asp Leu Pro Ser Arg Thr Val Asp Thr Lys
115 120 125
Gln Ala Gln Asp Leu Ala Arg Ser Tyr Gly Ile Pro Phe Ile Glu Thr
130 135 140
Ser Ala Lys Thr Arg Gln Arg Val Glu Asp Ala Phe Tyr Thr Leu Val
145 150 155 160
Arg Glu Ile Arg Gln Tyr Arg Leu Lys Lys Ile Ser Lys Glu Glu Lys
165 170 175
Thr Pro Gly Cys Val Lys Ile Lys Lys Cys Ile Ile Met

180 185

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Kras表位

<400> 31
Val Val Val Gly Ala Gly Gly Val Gly
1 5

<210> 32
<211> 1046
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> OGT

<400> 32
Met Ala Ser Ser Val Gly Asn Val Ala Asp Ser Thr Glu Pro Thr Lys
1 5 10 15
Arg Met Leu Ser Phe Gln Gly Leu Ala Glu Leu Ala His Arg Glu Tyr
20 25 30
Gln Ala Gly Asp Phe Glu Ala Ala Glu Arg His Cys Met Gln Leu Trp
35 40 45
Arg Gln Glu Pro Asp Asn Thr Gly Val Leu Leu Leu Leu Ser Ser Ile
50 55 60
His Phe Gln Cys Arg Arg Leu Asp Arg Ser Ala His Phe Ser Thr Leu
65 70 75 80
Ala Ile Lys Gln Asn Pro Leu Leu Ala Glu Ala Tyr Ser Asn Leu Gly
85 90 95
Asn Val Tyr Lys Glu Arg Gly Gln Leu Gln Glu Ala Ile Glu His Tyr
100 105 110
Arg His Ala Leu Arg Leu Lys Pro Asp Phe Ile Asp Gly Tyr Ile Asn
115 120 125
Leu Ala Ala Ala Leu Val Ala Ala Gly Asp Met Glu Gly Ala Val Gln
130 135 140
Ala Tyr Val Ser Ala Leu Gln Tyr Asn Pro Asp Leu Tyr Cys Val Arg
145 150 155 160
Ser Asp Leu Gly Asn Leu Leu Lys Ala Leu Gly Arg Leu Glu Glu Ala
165 170 175
Lys Ala Cys Tyr Leu Lys Ala Ile Glu Thr Gln Pro Asn Phe Ala Val
180 185 190
Ala Trp Ser Asn Leu Gly Cys Val Phe Asn Ala Gln Gly Glu Ile Trp

195 200 205
Leu Ala Ile His His Phe Glu Lys Ala Val Thr Leu Asp Pro Asn Phe
210 215 220
Leu Asp Ala Tyr Ile Asn Leu Gly Asn Val Leu Lys Glu Ala Arg Ile
225 230 235 240
Phe Asp Arg Ala Val Ala Ala Tyr Leu Arg Ala Leu Ser Leu Ser Pro
245 250 255
Asn His Ala Val Val His Gly Asn Leu Ala Cys Val Tyr Tyr Glu Gln
260 265 270
Gly Leu Ile Asp Leu Ala Ile Asp Thr Tyr Arg Arg Ala Ile Glu Leu
275 280 285
Gln Pro His Phe Pro Asp Ala Tyr Cys Asn Leu Ala Asn Ala Leu Lys
290 295 300
Glu Lys Gly Ser Val Ala Glu Ala Glu Asp Cys Tyr Asn Thr Ala Leu
305 310 315 320
Arg Leu Cys Pro Thr His Ala Asp Ser Leu Asn Asn Leu Ala Asn Ile
325 330 335
Lys Arg Glu Gln Gly Asn Ile Glu Glu Ala Val Arg Leu Tyr Arg Lys
340 345 350
Ala Leu Glu Val Phe Pro Glu Phe Ala Ala Ala His Ser Asn Leu Ala
355 360 365
Ser Val Leu Gln Gln Gln Gly Lys Leu Gln Glu Ala Leu Met His Tyr
370 375 380
Lys Glu Ala Ile Arg Ile Ser Pro Thr Phe Ala Asp Ala Tyr Ser Asn
385 390 395 400
Met Gly Asn Thr Leu Lys Glu Met Gln Asp Val Gln Gly Ala Leu Gln
405 410 415
Cys Tyr Thr Arg Ala Ile Gln Ile Asn Pro Ala Phe Ala Asp Ala His
420 425 430
Ser Asn Leu Ala Ser Ile His Lys Asp Ser Gly Asn Ile Pro Glu Ala
435 440 445
Ile Ala Ser Tyr Arg Thr Ala Leu Lys Leu Lys Pro Asp Phe Pro Asp
450 455 460
Ala Tyr Cys Asn Leu Ala His Cys Leu Gln Ile Val Cys Asp Trp Thr
465 470 475 480
Asp Tyr Asp Glu Arg Met Lys Lys Leu Val Ser Ile Val Ala Asp Gln
485 490 495
Leu Glu Lys Asn Arg Leu Pro Ser Val His Pro His His Ser Met Leu
500 505 510
Tyr Pro Leu Ser His Gly Phe Arg Lys Ala Ile Ala Glu Arg His Gly
515 520 525
Asn Leu Cys Leu Asp Lys Ile Asn Val Leu His Lys Pro Pro Tyr Glu
530 535 540
His Pro Lys Asp Leu Lys Leu Ser Asp Gly Arg Leu Arg Val Gly Tyr
545 550 555 560
Val Ser Ser Asp Phe Gly Asn His Pro Thr Ser His Leu Met Gln Ser
565 570 575
Ile Pro Gly Met His Asn Pro Asp Lys Phe Glu Val Phe Cys Tyr Ala
580 585 590
Leu Ser Pro Asp Asp Gly Thr Asn Phe Arg Val Lys Val Met Ala Glu

595 600 605
Ala Asn His Phe Ile Asp Leu Ser Gln Ile Pro Cys Asn Gly Lys Ala
610 615 620
Ala Asp Arg Ile His Gln Asp Gly Ile His Ile Leu Val Asn Met Asn
625 630 635 640
Gly Tyr Thr Lys Gly Ala Arg Asn Glu Leu Phe Ala Leu Arg Pro Ala
645 650 655
Pro Ile Gln Ala Met Trp Leu Gly Tyr Pro Gly Thr Ser Gly Ala Leu
660 665 670
Phe Met Asp Tyr Ile Ile Thr Asp Gln Glu Thr Ser Pro Ala Glu Val
675 680 685
Ala Glu Gln Tyr Ser Glu Lys Leu Ala Tyr Met Pro His Thr Phe Phe
690 695 700
Ile Gly Asp His Ala Asn Met Phe Pro His Leu Lys Lys Lys Ala Val
705 710 715 720
Ile Asp Phe Lys Ser Asn Gly His Ile Tyr Asp Asn Arg Ile Val Leu
725 730 735
Asn Gly Ile Asp Leu Lys Ala Phe Leu Asp Ser Leu Pro Asp Val Lys
740 745 750
Ile Val Lys Met Lys Cys Pro Asp Gly Gly Asp Asn Ala Asp Ser Ser
755 760 765
Asn Thr Ala Leu Asn Met Pro Val Ile Pro Met Asn Thr Ile Ala Glu
770 775 780
Ala Val Ile Glu Met Ile Asn Arg Gly Gln Ile Gln Ile Thr Ile Asn
785 790 795 800
Gly Phe Ser Ile Ser Asn Gly Leu Ala Thr Thr Gln Ile Asn Asn Lys
805 810 815
Ala Ala Thr Gly Glu Glu Val Pro Arg Thr Ile Ile Val Thr Thr Arg
820 825 830
Ser Gln Tyr Gly Leu Pro Glu Asp Ala Ile Val Tyr Cys Asn Phe Asn
835 840 845
Gln Leu Tyr Lys Ile Asp Pro Ser Thr Leu Gln Met Trp Ala Asn Ile
850 855 860
Leu Lys Arg Val Pro Asn Ser Val Leu Trp Leu Leu Arg Phe Pro Ala
865 870 875 880
Val Gly Glu Pro Asn Ile Gln Gln Tyr Ala Gln Asn Met Gly Leu Pro
885 890 895
Gln Asn Arg Ile Ile Phe Ser Pro Val Ala Pro Lys Glu Glu His Val
900 905 910
Arg Arg Gly Gln Leu Ala Asp Val Cys Leu Asp Thr Pro Leu Cys Asn
915 920 925
Gly His Thr Thr Gly Met Asp Val Leu Trp Ala Gly Thr Pro Met Val
930 935 940
Thr Met Pro Gly Glu Thr Leu Ala Ser Arg Val Ala Ala Ser Gln Leu
945 950 955 960
Thr Cys Leu Gly Cys Leu Glu Leu Ile Ala Lys Asn Arg Gln Glu Tyr
965 970 975
Glu Asp Ile Ala Val Lys Leu Gly Thr Asp Leu Glu Tyr Leu Lys Lys
980 985 990
Val Arg Gly Lys Val Trp Lys Gln Arg Ile Ser Ser Pro Leu Phe Asn

995 1000 1005
Thr Lys Gln Tyr Thr Met Glu Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Gln Met Trp
1010 1015 1020
Glu His Tyr Ala Ala Gly Asn Lys Pro Asp His Met Ile Lys Pro Val
1025 1030 1035 1040
Glu Val Thr Glu Ser Ala
1045

<210> 33
<211> 434
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> CASP5

<400> 33
Met Ala Glu Asp Ser Gly Lys Lys Lys Arg Arg Lys Asn Phe Glu Ala
1 5 10 15
Met Phe Lys Gly Ile Leu Gln Ser Gly Leu Asp Asn Phe Val Ile Asn
20 25 30
His Met Leu Lys Asn Asn Val Ala Gly Gln Thr Ser Ile Gln Thr Leu
35 40 45
Val Pro Asn Thr Asp Gln Lys Ser Thr Ser Val Lys Lys Asp Asn His
50 55 60
Lys Lys Lys Thr Val Lys Met Leu Glu Tyr Leu Gly Lys Asp Val Leu
65 70 75 80
His Gly Val Phe Asn Tyr Leu Ala Lys His Asp Val Leu Thr Leu Lys
85 90 95
Glu Glu Glu Lys Lys Lys Tyr Tyr Asp Thr Lys Ile Glu Asp Lys Ala
100 105 110
Leu Ile Leu Val Asp Ser Leu Arg Lys Asn Arg Val Ala His Gln Met
115 120 125
Phe Thr Gln Thr Leu Leu Asn Met Asp Gln Lys Ile Thr Ser Val Lys
130 135 140
Pro Leu Leu Gln Ile Glu Ala Gly Pro Pro Glu Ser Ala Glu Ser Thr
145 150 155 160
Asn Ile Leu Lys Leu Cys Pro Arg Glu Glu Phe Leu Arg Leu Cys Lys
165 170 175
Lys Asn His Asp Glu Ile Tyr Pro Ile Lys Lys Arg Glu Asp Arg Arg
180 185 190
Arg Leu Ala Leu Ile Ile Cys Asn Thr Lys Phe Asp His Leu Pro Ala
195 200 205
Arg Asn Gly Ala His Tyr Asp Ile Val Gly Met Lys Arg Leu Leu Gln
210 215 220
Gly Leu Gly Tyr Thr Val Val Asp Glu Lys Asn Leu Thr Ala Arg Asp
225 230 235 240
Met Glu Ser Val Leu Arg Ala Phe Ala Ala Arg Pro Glu His Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Ser Thr Phe Leu Val Leu Met Ser His Gly Ile Leu Glu Gly
260 265 270
Ile Cys Gly Thr Ala His Lys Lys Lys Lys Pro Asp Val Leu Leu Tyr
275 280 285
Asp Thr Ile Phe Gln Ile Phe Asn Asn Arg Asn Cys Leu Ser Leu Lys
290 295 300
Asp Lys Pro Lys Val Ile Ile Val Gln Ala Cys Arg Gly Glu Lys His
305 310 315 320
Gly Glu Leu Trp Val Arg Asp Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ile Ser
325 330 335
Ser Gln Ser Ser Glu Asn Leu Glu Ala Asp Ser Val Cys Lys Ile His
340 345 350
Glu Glu Lys Asp Phe Ile Ala Phe Cys Ser Ser Thr Pro His Asn Val
355 360 365
Ser Trp Arg Asp Arg Thr Arg Gly Ser Ile Phe Ile Thr Glu Leu Ile
370 375 380
Thr Cys Phe Gln Lys Tyr Ser Cys Cys Cys His Leu Met Glu Ile Phe
385 390 395 400
Arg Lys Val Gln Lys Ser Phe Glu Val Pro Gln Ala Lys Ala Gln Met
405 410 415
Pro Thr Ile Glu Arg Ala Thr Leu Thr Arg Asp Phe Tyr Leu Phe Pro
420 425 430
Gly Asn

<210> 34
<211> 520
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> COA-1

<400> 34
Met Ser Ser Pro Leu Ala Ser Leu Ser Lys Thr Arg Lys Val Pro Leu
1 5 10 15
Pro Ser Glu Pro Met Asn Pro Gly Arg Arg Gly Ile Arg Ile Tyr Gly
20 25 30
Asp Glu Asp Glu Val Asp Met Leu Ser Asp Gly Cys Gly Ser Glu Glu
35 40 45
Lys Ile Ser Val Pro Ser Cys Tyr Gly Gly Ile Gly Ala Pro Val Ser
50 55 60
Arg Gln Val Pro Ala Ser His Asp Ser Glu Leu Met Ala Phe Met Thr
65 70 75 80
Arg Lys Leu Trp Asp Leu Glu Gln Gln Val Lys Ala Gln Thr Asp Glu
85 90 95
Ile Leu Ser Lys Asp Gln Lys Ile Ala Ala Leu Glu Asp Leu Val Gln
100 105 110
Thr Leu Arg Pro His Pro Ala Glu Ala Thr Leu Gln Arg Gln Glu Glu

115 120 125
Leu Glu Thr Met Cys Val Gln Leu Gln Arg Gln Val Arg Glu Met Glu
130 135 140
Arg Phe Leu Ser Asp Tyr Gly Leu Gln Trp Val Gly Glu Pro Met Asp
145 150 155 160
Gln Glu Asp Ser Glu Ser Lys Thr Val Ser Glu His Gly Glu Arg Asp
165 170 175
Trp Met Thr Ala Lys Lys Phe Trp Lys Pro Gly Asp Ser Leu Ala Pro
180 185 190
Pro Glu Val Asp Phe Asp Arg Leu Leu Ala Ser Leu Gln Asp Leu Ser
195 200 205
Glu Leu Val Val Glu Gly Asp Thr Gln Val Thr Pro Val Pro Gly Gly
210 215 220
Ala Arg Leu Arg Thr Leu Glu Pro Ile Pro Leu Lys Leu Tyr Arg Asn
225 230 235 240
Gly Ile Met Met Phe Asp Gly Pro Phe Gln Pro Phe Tyr Asp Pro Ser
245 250 255
Thr Gln Arg Cys Leu Arg Asp Ile Leu Asp Gly Phe Phe Pro Ser Glu
260 265 270
Leu Gln Arg Leu Tyr Pro Asn Gly Val Pro Phe Lys Val Ser Asp Leu
275 280 285
Arg Asn Gln Val Tyr Leu Glu Asp Gly Leu Asp Pro Phe Pro Gly Glu
290 295 300
Gly Arg Val Val Gly Arg Gln Leu Met His Lys Ala Leu Asp Arg Val
305 310 315 320
Glu Glu His Pro Gly Ser Arg Met Thr Ala Glu Lys Phe Leu Asn Arg
325 330 335
Glx Pro Lys Phe Val Ile Arg Gln Gly Glu Val Ile Asp Ile Arg Gly
340 345 350
Pro Ile Arg Asp Thr Leu Gln Asn Cys Cys Pro Leu Pro Ala Arg Ile
355 360 365
Gln Glu Ile Val Val Glu Thr Pro Thr Leu Ala Ala Glu Arg Glu Arg
370 375 380
Ser Gln Glu Ser Pro Asn Thr Pro Ala Pro Pro Leu Ser Met Leu Arg
385 390 395 400
Ile Lys Ser Glu Asn Gly Glu Gln Ala Phe Leu Leu Met Met Gln Pro
405 410 415
Asp Asn Thr Ile Gly Asp Val Arg Ala Leu Leu Ala Gln Ala Arg Val
420 425 430
Met Asp Ala Ser Ala Phe Glu Ile Phe Ser Thr Phe Pro Pro Thr Leu
435 440 445
Tyr Gln Asp Asp Thr Leu Thr Leu Gln Ala Ala Gly Leu Val Pro Lys
450 455 460
Ala Ala Leu Leu Leu Arg Ala Arg Arg Ala Pro Lys Ser Ser Leu Lys
465 470 475 480
Phe Ser Pro Gly Pro Cys Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Ser Pro Gly
485 490 495
Pro Gly Pro Gly Pro Ser Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Ser Pro Cys
500 505 510
Pro Gly Pro Ser Pro Ser Pro Gln

515 520

<210> 35
<211> 380
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> IL13Rα2

<400> 35
Met Ala Phe Val Cys Leu Ala Ile Gly Cys Leu Tyr Thr Phe Leu Ile
1 5 10 15
Ser Thr Thr Phe Gly Cys Thr Ser Ser Ser Asp Thr Glu Ile Lys Val
20 25 30
Asn Pro Pro Gln Asp Phe Glu Ile Val Asp Pro Gly Tyr Leu Gly Tyr
35 40 45
Leu Tyr Leu Gln Trp Gln Pro Pro Leu Ser Leu Asp His Phe Lys Glu
50 55 60
Cys Thr Val Glu Tyr Glu Leu Lys Tyr Arg Asn Ile Gly Ser Glu Thr
65 70 75 80
Trp Lys Thr Ile Ile Thr Lys Asn Leu His Tyr Lys Asp Gly Phe Asp
85 90 95
Leu Asn Lys Gly Ile Glu Ala Lys Ile His Thr Leu Leu Pro Trp Gln
100 105 110
Cys Thr Asn Gly Ser Glu Val Gln Ser Ser Trp Ala Glu Thr Thr Tyr
115 120 125
Trp Ile Ser Pro Gln Gly Ile Pro Glu Thr Lys Val Gln Asp Met Asp
130 135 140
Cys Val Tyr Tyr Asn Trp Gln Tyr Leu Leu Cys Ser Trp Lys Pro Gly
145 150 155 160
Ile Gly Val Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Asn Leu Phe Tyr Trp Tyr Glu
165 170 175
Gly Leu Asp His Ala Leu Gln Cys Val Asp Tyr Ile Lys Ala Asp Gly
180 185 190
Gln Asn Ile Gly Cys Arg Phe Pro Tyr Leu Glu Ala Ser Asp Tyr Lys
195 200 205
Asp Phe Tyr Ile Cys Val Asn Gly Ser Ser Glu Asn Lys Pro Ile Arg
210 215 220
Ser Ser Tyr Phe Thr Phe Gln Leu Gln Asn Ile Val Lys Pro Leu Pro
225 230 235 240
Pro Val Tyr Leu Thr Phe Thr Arg Glu Ser Ser Cys Glu Ile Lys Leu
245 250 255
Lys Trp Ser Ile Pro Leu Gly Pro Ile Pro Ala Arg Cys Phe Asp Tyr
260 265 270
Glu Ile Glu Ile Arg Glu Asp Asp Thr Thr Leu Val Thr Ala Thr Val
275 280 285
Glu Asn Glu Thr Tyr Thr Leu Lys Thr Thr Asn Glu Thr Arg Gln Leu
290 295 300

Cys Phe Val Val Arg Ser Lys Val Asn Ile Tyr Cys Ser Asp Asp Gly
305 310 315 320
Ile Trp Ser Glu Trp Ser Asp Lys Gln Cys Trp Glu Gly Glu Asp Leu
325 330 335
Ser Lys Lys Thr Leu Leu Arg Phe Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu
340 345 350
Ile Leu Val Ile Phe Val Thr Gly Leu Leu Leu Arg Lys Pro Asn Thr
355 360 365
Tyr Pro Lys Met Ile Pro Glu Phe Phe Cys Asp Thr
370 375 380

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IL13Rα2表位

<400> 36
Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu
1 5

<210> 37
<211> 579
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> KOC-1

<400> 37
Met Asn Lys Leu Tyr Ile Gly Asn Leu Ser Glu Asn Ala Ala Pro Ser
1 5 10 15
Asp Leu Glu Ser Ile Phe Lys Asp Ala Lys Ile Pro Val Ser Gly Pro
20 25 30
Phe Leu Val Lys Thr Gly Tyr Ala Phe Val Asp Cys Pro Asp Glu Ser
35 40 45
Trp Ala Leu Lys Ala Ile Glu Ala Leu Ser Gly Lys Ile Glu Leu His
50 55 60
Gly Lys Pro Ile Glu Val Glu His Ser Val Pro Lys Arg Gln Arg Ile
65 70 75 80
Arg Lys Leu Gln Ile Arg Asn Ile Pro Pro His Leu Gln Trp Glu Val
85 90 95
Leu Asp Ser Leu Leu Val Gln Tyr Gly Val Val Glu Ser Cys Glu Gln
100 105 110
Val Asn Thr Asp Ser Glu Thr Ala Val Val Asn Val Thr Tyr Ser Ser
115 120 125

Lys Asp Gln Ala Arg Gln Ala Leu Asp Lys Leu Asn Gly Phe Gln Leu
130 135 140
Glu Asn Phe Thr Leu Lys Val Ala Tyr Ile Pro Asp Glu Met Ala Ala
145 150 155 160
Gln Gln Asn Pro Leu Gln Gln Pro Arg Gly Arg Arg Gly Leu Gly Gln
165 170 175
Arg Gly Ser Ser Arg Gln Gly Ser Pro Gly Ser Val Ser Lys Gln Lys
180 185 190
Pro Cys Asp Leu Pro Leu Arg Leu Leu Val Pro Thr Gln Phe Val Gly
195 200 205
Ala Ile Ile Gly Lys Glu Gly Ala Thr Ile Arg Asn Ile Thr Lys Gln
210 215 220
Thr Gln Ser Lys Ile Asp Val His Arg Lys Glu Asn Ala Gly Ala Ala
225 230 235 240
Glu Lys Ser Ile Thr Ile Leu Ser Thr Pro Glu Gly Thr Ser Ala Ala
245 250 255
Cys Lys Ser Ile Leu Glu Ile Met His Lys Glu Ala Gln Asp Ile Lys
260 265 270
Phe Thr Glu Glu Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala His Asn Asn Phe Val
275 280 285
Gly Arg Leu Ile Gly Lys Glu Gly Arg Asn Leu Lys Lys Ile Glu Gln
290 295 300
Asp Thr Asp Thr Lys Ile Thr Ile Ser Pro Leu Gln Glu Leu Thr Leu
305 310 315 320
Tyr Asn Pro Glu Arg Thr Ile Thr Val Lys Gly Asn Val Glu Thr Cys
325 330 335
Ala Lys Ala Glu Glu Glu Ile Met Lys Lys Ile Arg Glu Ser Tyr Glu
340 345 350
Asn Asp Ile Ala Ser Met Asn Leu Gln Ala His Leu Ile Pro Gly Leu
355 360 365
Asn Leu Asn Ala Leu Gly Leu Phe Pro Pro Thr Ser Gly Met Pro Pro
370 375 380
Pro Thr Ser Gly Pro Pro Ser Ala Met Thr Pro Pro Tyr Pro Gln Phe
385 390 395 400
Glu Gln Ser Glu Thr Glu Thr Val His Leu Phe Ile Pro Ala Leu Ser
405 410 415
Val Gly Ala Ile Ile Gly Lys Gln Gly Gln His Ile Lys Gln Leu Ser
420 425 430
Arg Phe Ala Gly Ala Ser Ile Lys Ile Ala Pro Ala Glu Ala Pro Asp
435 440 445
Ala Lys Val Arg Met Val Ile Ile Thr Gly Pro Pro Glu Ala Gln Phe
450 455 460
Lys Ala Gln Gly Arg Ile Tyr Gly Lys Ile Lys Glu Glu Asn Phe Val
465 470 475 480
Ser Pro Lys Glu Glu Val Lys Leu Glu Ala His Ile Arg Val Pro Ser
485 490 495
Phe Ala Ala Gly Arg Val Ile Gly Lys Gly Gly Lys Thr Val Asn Glu
500 505 510
Leu Gln Asn Leu Ser Ser Ala Glu Val Val Val Pro Arg Asp Gln Thr
515 520 525

Pro Asp Glu Asn Asp Gln Val Val Val Lys Ile Thr Gly His Phe Tyr
530 535 540
Ala Cys Gln Val Ala Gln Arg Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
545 550 555 560
Lys Gln His Gln Gln Gln Lys Ala Leu Gln Ser Gly Pro Pro Gln Ser
565 570 575
Arg Arg Lys

<210> 38
<211> 309
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> TOMM34

<400> 38
Met Ala Pro Lys Phe Pro Asp Ser Val Glu Glu Leu Arg Ala Ala Gly
1 5 10 15
Asn Glu Ser Phe Arg Asn Gly Gln Tyr Ala Glu Ala Ser Ala Leu Tyr
20 25 30
Gly Arg Ala Leu Arg Val Leu Gln Ala Gln Gly Ser Ser Asp Pro Glu
35 40 45
Glu Glu Ser Val Leu Tyr Ser Asn Arg Ala Ala Cys His Leu Lys Asp
50 55 60
Gly Asn Cys Arg Asp Cys Ile Lys Asp Cys Thr Ser Ala Leu Ala Leu
65 70 75 80
Val Pro Phe Ser Ile Lys Pro Leu Leu Arg Arg Ala Ser Ala Tyr Glu
85 90 95
Ala Leu Glu Lys Tyr Pro Met Ala Tyr Val Asp Tyr Lys Thr Val Leu
100 105 110
Gln Ile Asp Asp Asn Val Thr Ser Ala Val Glu Gly Ile Asn Arg Met
115 120 125
Thr Arg Ala Leu Met Asp Ser Leu Gly Pro Glu Trp Arg Leu Lys Leu
130 135 140
Pro Ser Ile Pro Leu Val Pro Val Ser Ala Gln Lys Arg Trp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Pro Ser Glu Asn His Lys Glu Met Ala Lys Ser Lys Ser Lys Glu
165 170 175
Thr Thr Ala Thr Lys Asn Arg Val Pro Ser Ala Gly Asp Val Glu Lys
180 185 190
Ala Arg Val Leu Lys Glu Glu Gly Asn Glu Leu Val Lys Lys Gly Asn
195 200 205
His Lys Lys Ala Ile Glu Lys Tyr Ser Glu Ser Leu Leu Cys Ser Asn
210 215 220
Leu Glu Ser Ala Thr Tyr Ser Asn Arg Ala Leu Cys Tyr Leu Val Leu
225 230 235 240
Lys Gln Tyr Thr Glu Ala Val Lys Asp Cys Thr Glu Ala Leu Lys Leu

245 250 255
Asp Gly Lys Asn Val Lys Ala Phe Tyr Arg Arg Ala Gln Ala His Lys
260 265 270
Ala Leu Lys Asp Tyr Lys Ser Ser Phe Ala Asp Ile Ser Asn Leu Leu
275 280 285
Gln Ile Glu Pro Arg Asn Gly Pro Ala Gln Lys Leu Arg Gln Glu Val
290 295 300
Lys Gln Asn Leu His
305

<210> 39
<211> 783
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> RNF43

<400> 39
Met Ser Gly Gly His Gln Leu Gln Leu Ala Ala Leu Trp Pro Trp Leu
1 5 10 15
Leu Met Ala Thr Leu Gln Ala Gly Phe Gly Arg Thr Gly Leu Val Leu
20 25 30
Ala Ala Ala Val Glu Ser Glu Arg Ser Ala Glu Gln Lys Ala Ile Ile
35 40 45
Arg Val Ile Pro Leu Lys Met Asp Pro Thr Gly Lys Leu Asn Leu Thr
50 55 60
Leu Glu Gly Val Phe Ala Gly Val Ala Glu Ile Thr Pro Ala Glu Gly
65 70 75 80
Lys Leu Met Gln Ser His Pro Leu Tyr Leu Cys Asn Ala Ser Asp Asp
85 90 95
Asp Asn Leu Glu Pro Gly Phe Ile Ser Ile Val Lys Leu Glu Ser Pro
100 105 110
Arg Arg Ala Pro Arg Pro Cys Leu Ser Leu Ala Ser Lys Ala Arg Met
115 120 125
Ala Gly Glu Arg Gly Ala Ser Ala Val Leu Phe Asp Ile Thr Glu Asp
130 135 140
Arg Ala Ala Ala Glu Gln Leu Gln Gln Pro Leu Gly Leu Thr Trp Pro
145 150 155 160
Val Val Leu Ile Trp Gly Asn Asp Ala Glu Lys Leu Met Glu Phe Val
165 170 175
Tyr Lys Asn Gln Lys Ala His Val Arg Ile Glu Leu Lys Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Trp Pro Asp Tyr Asp Val Trp Ile Leu Met Thr Val Val Gly Thr
195 200 205
Ile Phe Val Ile Ile Leu Ala Ser Val Leu Arg Ile Arg Cys Arg Pro
210 215 220
Arg His Ser Arg Pro Asp Pro Leu Gln Gln Arg Thr Ala Trp Ala Ile
225 230 235 240

```
Ser Gln Leu Ala Thr Arg Arg Tyr Gln Ala Ser Cys Arg Gln Ala Arg
                245                 250                 255
Gly Glu Trp Pro Asp Ser Gly Ser Ser Cys Ser Ser Ala Pro Val Cys
            260                 265                 270
Ala Ile Cys Leu Glu Glu Phe Ser Glu Gly Gln Glu Leu Arg Val Ile
        275                 280                 285
Ser Cys Leu His Glu Phe His Arg Asn Cys Val Asp Pro Trp Leu His
    290                 295                 300
Gln His Arg Thr Cys Pro Leu Cys Met Phe Asn Ile Thr Glu Gly Asp
305                 310                 315                 320
Ser Phe Ser Gln Ser Leu Gly Pro Ser Arg Ser Tyr Gln Glu Pro Gly
                325                 330                 335
Arg Arg Leu His Leu Ile Arg Gln His Pro Gly His Ala His Tyr His
            340                 345                 350
Leu Pro Ala Ala Tyr Leu Leu Gly Pro Ser Arg Ser Ala Val Ala Arg
        355                 360                 365
Pro Pro Arg Pro Gly Pro Phe Leu Pro Ser Gln Glu Pro Gly Met Gly
    370                 375                 380
Pro Arg His His Arg Phe Pro Arg Ala Ala His Pro Arg Ala Pro Gly
385                 390                 395                 400
Glu Gln Gln Arg Leu Ala Gly Ala Gln His Pro Tyr Ala Gln Gly Trp
                405                 410                 415
Gly Leu Ser His Leu Gln Ser Thr Ser Gln His Pro Ala Ala Cys Pro
            420                 425                 430
Val Pro Leu Arg Arg Ala Arg Pro Pro Asp Ser Ser Gly Ser Gly Glu
        435                 440                 445
Ser Tyr Cys Thr Glu Arg Ser Gly Tyr Leu Ala Asp Gly Pro Ala Ser
    450                 455                 460
Asp Ser Ser Ser Gly Pro Cys His Gly Ser Ser Ser Asp Ser Val Val
465                 470                 475                 480
Asn Cys Thr Asp Ile Ser Leu Gln Gly Val His Gly Ser Ser Ser Thr
                485                 490                 495
Phe Cys Ser Ser Leu Ser Ser Asp Phe Asp Pro Leu Val Tyr Cys Ser
            500                 505                 510
Pro Lys Gly Asp Pro Gln Arg Val Asp Met Gln Pro Ser Val Thr Ser
        515                 520                 525
Arg Pro Arg Ser Leu Asp Ser Val Val Pro Thr Gly Glu Thr Gln Val
    530                 535                 540
Ser Ser His Val His Tyr His Arg His Arg His His His Tyr Lys Lys
545                 550                 555                 560
Arg Phe Gln Trp His Gly Arg Lys Pro Gly Pro Glu Thr Gly Val Pro
                565                 570                 575
Gln Ser Arg Pro Pro Ile Pro Arg Thr Gln Pro Gln Pro Glu Pro Pro
            580                 585                 590
Ser Pro Asp Gln Gln Val Thr Arg Ser Asn Ser Ala Ala Pro Ser Gly
        595                 600                 605
Arg Leu Ser Asn Pro Gln Cys Pro Arg Ala Leu Pro Glu Pro Ala Pro
    610                 615                 620
Gly Pro Val Asp Ala Ser Ser Ile Cys Pro Ser Thr Ser Ser Leu Phe
625                 630                 635                 640
```

Asn Leu Gln Lys Ser Ser Leu Ser Ala Arg His Pro Gln Arg Lys Arg
645 650 655
Arg Gly Gly Pro Ser Glu Pro Thr Pro Gly Ser Arg Pro Gln Asp Ala
660 665 670
Thr Val His Pro Ala Cys Gln Ile Phe Pro His Tyr Thr Pro Ser Val
675 680 685
Ala Tyr Pro Trp Ser Pro Glu Ala His Pro Leu Ile Cys Gly Pro Pro
690 695 700
Gly Leu Asp Lys Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro Gly Pro Cys Tyr Ser
705 710 715 720
Asn Ser Gln Pro Val Trp Leu Cys Leu Thr Pro Arg Gln Pro Leu Glu
725 730 735
Pro His Pro Pro Gly Glu Gly Pro Ser Glu Trp Ser Ser Asp Thr Ala
740 745 750
Glu Gly Arg Pro Cys Pro Tyr Pro His Cys Gln Val Leu Ser Ala Gln
755 760 765
Pro Gly Ser Glu Glu Glu Leu Glu Glu Leu Cys Glu Gln Ala Val
770 775 780

<210> 40
<211> 314
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> EpCAM

<400> 40
Met Ala Pro Pro Gln Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15
Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Cys Val Cys Glu Asn Tyr
20 25 30
Lys Leu Ala Val Asn Cys Phe Val Asn Asn Asn Arg Gln Cys Gln Cys
35 40 45
Thr Ser Val Gly Ala Gln Asn Thr Val Ile Cys Ser Lys Leu Ala Ala
50 55 60
Lys Cys Leu Val Met Lys Ala Glu Met Asn Gly Ser Lys Leu Gly Arg
65 70 75 80
Arg Ala Lys Pro Glu Gly Ala Leu Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Asp
85 90 95
Pro Asp Cys Asp Glu Ser Gly Leu Phe Lys Ala Lys Gln Cys Asn Gly
100 105 110
Thr Ser Met Cys Trp Cys Val Asn Thr Ala Gly Val Arg Arg Thr Asp
115 120 125
Lys Asp Thr Glu Ile Thr Cys Ser Glu Arg Val Arg Thr Tyr Trp Ile
130 135 140
Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu Lys Pro Tyr Asp Ser Lys
145 150 155 160
Ser Leu Arg Thr Ala Leu Gln Lys Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Gln Leu

```
                165                 170                 175
Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu Asn Asn Val Ile Thr
            180                 185                 190
Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Ser Gln Lys Thr Gln Asn Asp Val Asp
        195                 200                 205
Ile Ala Asp Val Ala Tyr Tyr Phe Glu Lys Asp Val Lys Gly Glu Ser
    210                 215                 220
Leu Phe His Ser Lys Lys Met Asp Leu Thr Val Asn Gly Glu Gln Leu
225                 230                 235                 240
Asp Leu Asp Pro Gly Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala
                245                 250                 255
Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val Ile
            260                 265                 270
Val Val Val Val Ile Ala Val Val Ala Gly Ile Val Val Leu Val Ile
        275                 280                 285
Ser Arg Lys Lys Arg Met Ala Lys Tyr Glu Lys Ala Glu Ile Lys Glu
    290                 295                 300
Met Gly Glu Met His Arg Glu Leu Asn Ala
305                 310
```

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EpCAM表位

<400> 41
```
Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val
1               5
```

<210> 42
<211> 1255
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> HER-2/Neu

<400> 42
```
Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1               5                   10                  15
Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
            20                  25                  30
Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
        35                  40                  45
Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
```

```
    50                  55                  60
Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
65                  70                  75                  80
Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
                85                  90                  95
Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
            100                 105                 110
Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
        115                 120                 125
Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
    130                 135                 140
Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
145                 150                 155                 160
Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
                165                 170                 175
Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
            180                 185                 190
His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
        195                 200                 205
Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
    210                 215                 220
Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
225                 230                 235                 240
Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
                245                 250                 255
His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
            260                 265                 270
Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
        275                 280                 285
Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
    290                 295                 300
Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
305                 310                 315                 320
Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
                325                 330                 335
Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
            340                 345                 350
Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
        355                 360                 365
Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
    370                 375                 380
Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
385                 390                 395                 400
Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro
                405                 410                 415
Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg
            420                 425                 430
Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu
        435                 440                 445
Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly
```

450 455 460
Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val
465 470 475 480
Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr
485 490 495
Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His
500 505 510
Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
515 520 525
Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
530 535 540
Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
545 550 555 560
Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
565 570 575
Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
580 585 590
Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
595 600 605
Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
610 615 620
Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
625 630 635 640
Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
645 650 655
Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
660 665 670
Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
675 680 685
Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
690 695 700
Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
705 710 715 720
Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
725 730 735
Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
740 745 750
Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
755 760 765
Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
770 775 780
Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
785 790 795 800
Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
805 810 815
Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
820 825 830
Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
835 840 845
Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe

850 855 860
Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
865 870 875 880
Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
885 890 895
Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
900 905 910
Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala
915 920 925
Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro
930 935 940
Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met
945 950 955 960
Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe
965 970 975
Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu
980 985 990
Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu
995 1000 1005
Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr Leu
1010 1015 1020
Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly Ala Gly
1025 1030 1035 1040
Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg Ser Gly Gly
1045 1050 1055
Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu Glu Ala Pro Arg
1060 1065 1070
Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser Asp Val Phe Asp Gly
1075 1080 1085
Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu Gln Ser Leu Pro Thr His
1090 1095 1100
Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu
1105 1110 1115 1120
Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln
1125 1130 1135
Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro
1140 1145 1150
Arg Glu Gly Pro Leu Pro Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu
1155 1160 1165
Arg Pro Lys Thr Leu Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val
1170 1175 1180
Phe Ala Phe Gly Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln
1185 1190 1195 1200
Gly Gly Ala Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala
1205 1210 1215
Phe Asp Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala
1220 1225 1230
Pro Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr
1235 1240 1245
Leu Gly Leu Asp Val Pro Val

1250 1255

<210> 43
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> WT1

<400> 43

```
Met Gly Ser Asp Val Arg Asp Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro
1               5                  10                  15
Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala
            20                  25                  30
Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr
        35                  40                  45
Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro
    50                  55                  60
Pro Pro Pro Pro His Ser Phe Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly
65                  70                  75                  80
Ala Glu Pro His Glu Glu Gln Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe
                85                  90                  95
Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe
            100                 105                 110
Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe
        115                 120                 125
Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile
    130                 135                 140
Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
145                 150                 155                 160
Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe
                165                 170                 175
Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln
            180                 185                 190
Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser
        195                 200                 205
Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp
    210                 215                 220
Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln
225                 230                 235                 240
Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser
                245                 250                 255
Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu
            260                 265                 270
Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile
        275                 280                 285
His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro
    290                 295                 300
```

Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys
305 310 315 320
Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys
325 330 335
Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro
340 345 350
Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp
355 360 365
Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln
370 375 380
Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr
385 390 395 400
His Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys
405 410 415
Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val
420 425 430
Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala
435 440 445
Leu

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MAGE A3表位

<400> 44
Lys Val Ala Glu Leu Val His Phe Leu
1 5

<210> 45
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> （K）、（V）的抗原貨物（「ATP128的抗原貨物」）

<400> 45
Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala
1 5 10 15
Tyr Val Ser Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro
20 25 30
Val Thr Leu Asp Val Leu Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn
35 40 45

Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile
50 55 60
Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile Ala Lys Ile
65 70 75 80
Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu Ala
85 90 95
Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser Ala Ser
100 105 110
Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp
115 120 125
Gln Pro Phe Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro
130 135 140
Phe Leu Glu Gly Ser Ala Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu
145 150 155 160
Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Ala Val Ala Arg Arg
165 170 175
Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln
180 185 190
Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly Gly Ala Ser Lys Lys Leu Ser
195 200 205
Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln
210 215 220
Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val Arg Asn Ala Leu Ala Gly Gly
225 230 235 240
Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Ser Glu
245 250 255
Gly Ala Leu Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp
260 265 270
Leu Gly Gly Tyr
275

<210> 46
<211> 498
<212> PRT
<213> 淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒

<220>
<223> GP

<400> 46
Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15
Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30
Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Ser
35 40 45
Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asn Gly
50 55 60
Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp

65 70 75 80
Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95
Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Ser Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110
Thr Asn Asp Ser Ile Leu Asn His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
115 120 125
Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser
130 135 140
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn His Lys Ala Val Ser Cys
145 150 155 160
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp
165 170 175
Pro Gln Ser Ala Ile Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
180 185 190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp
195 200 205
Gly Trp Ala Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
210 215 220
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg
225 230 235 240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys
245 250 255
Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
260 265 270
Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
275 280 285
Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val
290 295 300
Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
305 310 315 320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Gln Asp Val
325 330 335
Glu Ser Ala Leu His Val Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
340 345 350
Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
355 360 365
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
370 375 380
Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
385 390 395 400
Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
405 410 415
Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
420 425 430
Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
435 440 445
Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
450 455 460
Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile

465 470 475 480
Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Ile Trp Lys
485 490 495
Arg Arg

<210> 47
<211> 498
<212> PRT
<213> 沙粒狀病毒科

<220>
<223> 丹德農病毒的GP

<400> 47
Met Gly Gln Leu Ile Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15
Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Val Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30
Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Ile Ala Leu Ile Ser
35 40 45
Phe Cys Leu Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Leu Tyr Gly Val Thr Gly
50 55 60
Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Leu Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asn
65 70 75 80
Met Ser Gln Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95
Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Lys Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110
Thr Asn Asp Ser Ile Ile Ser His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Asp Gly
115 120 125
Phe Lys Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ala Ser
130 135 140
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Thr Asn Tyr Lys Ala Val Ser Cys
145 150 155 160
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp
165 170 175
Ala Gln Ser Ala Ile Asn Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
180 185 190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Tyr
195 200 205
Gly Trp Lys Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
210 215 220
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Glu
225 230 235 240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Leu Ser Arg Val Leu Phe Ala Gln Glu Lys
245 250 255
Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
260 265 270

Ser Asp Ser Ser Gly Thr Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
275 280 285
Trp Met Leu Ile Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val
290 295 300
Ala Lys Cys Asn Ile Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
305 310 315 320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Lys Lys Phe Lys Glu Asp Val
325 330 335
Glu Ser Ala Leu His Leu Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
340 345 350
Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
355 360 365
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Val Lys Thr Gly
370 375 380
Asp Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Ser Asn Gly Ser Tyr Leu
385 390 395 400
Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
405 410 415
Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
420 425 430
Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
435 440 445
Ile Ser Val Phe Leu His Leu Met Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
450 455 460
Lys Gly Gly Thr Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Ser Lys Gly Ile
465 470 475 480
Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Val Trp Lys
485 490 495
Arg Arg

<210> 48
<211> 489
<212> PRT
<213> 沙粒狀病毒科

<220>
<223> MPOV的GP

<400> 48
Met Gly Gln Ile Val Thr Phe Phe Gln Glu Val Pro His Ile Leu Glu
1 5 10 15
Glu Val Met Asn Ile Val Leu Met Thr Leu Ser Ile Leu Ala Ile Leu
20 25 30
Lys Gly Ile Tyr Asn Val Met Thr Cys Gly Ile Ile Gly Leu Ile Thr
35 40 45
Phe Leu Phe Leu Cys Gly Arg Ser Cys Ser Ser Ile Tyr Lys Asp Asn
50 55 60
Tyr Glu Phe Phe Ser Leu Asp Leu Asp Met Ser Ser Leu Asn Ala Thr

65 70 75 80
Met Pro Leu Ser Cys Ser Lys Asn Asn Ser His His Tyr Ile Gln Val
85 90 95
Gly Asn Glu Thr Gly Leu Glu Leu Thr Leu Thr Asn Thr Ser Ile Ile
100 105 110
Asp His Lys Phe Cys Asn Leu Ser Asp Ala His Arg Arg Asn Leu Tyr
115 120 125
Asp Lys Ala Leu Met Ser Ile Leu Thr Thr Phe His Leu Ser Ile Pro
130 135 140
Asp Phe Asn Gln Tyr Glu Ala Met Ser Cys Asp Phe Asn Gly Gly Lys
145 150 155 160
Ile Ser Ile Gln Tyr Asn Leu Ser His Ser Asn Tyr Val Asp Ala Gly
165 170 175
Asn His Cys Gly Thr Ile Ala Asn Gly Ile Met Asp Val Phe Arg Arg
180 185 190
Met Tyr Trp Ser Thr Ser Leu Ser Val Ala Ser Asp Ile Ser Gly Thr
195 200 205
Gln Cys Ile Gln Thr Asp Tyr Lys Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Thr Ser
210 215 220
Trp Glu Asp His Cys Met Phe Ser Arg Pro Ser Pro Met Gly Phe Leu
225 230 235 240
Ser Leu Leu Ser Gln Arg Thr Arg Asn Phe Tyr Ile Ser Arg Arg Leu
245 250 255
Leu Gly Leu Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Asn Asp Met
260 265 270
Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Arg Ser Met Leu Ile Gly Leu Asp Leu
275 280 285
Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Ile Ala Lys Cys Asn Gln Ala His Asp
290 295 300
Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg Leu Phe Asp Phe Asn Lys Gln Ala
305 310 315 320
Ile Ser Lys Leu Arg Ser Glu Val Gln Gln Ser Ile Asn Leu Ile Asn
325 330 335
Lys Ala Val Asn Ala Leu Ile Asn Asp Gln Leu Val Met Arg Asn His
340 345 350
Leu Arg Asp Leu Met Gly Ile Pro Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp
355 360 365
Tyr Leu Asn Asp Thr Arg Thr Gly Arg Thr Ser Leu Pro Lys Cys Trp
370 375 380
Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu Asn Glu Thr Gln Phe Ser Thr Glu
385 390 395 400
Ile Glu Gln Glu Ala Asn Asn Met Phe Thr Asp Met Leu Arg Lys Glu
405 410 415
Tyr Glu Lys Arg Gln Ser Thr Thr Pro Leu Gly Leu Val Asp Leu Phe
420 425 430
Val Phe Ser Thr Ser Phe Tyr Leu Ile Ser Val Phe Leu His Leu Ile
435 440 445
Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile Lys Gly Lys Pro Cys Pro Lys Pro
450 455 460
His Arg Leu Asn His Met Ala Ile Cys Ser Cys Gly Phe Tyr Lys Gln

465 470 475 480
Pro Gly Leu Pro Thr Gln Trp Lys Arg
485

<210> 49
<211> 422
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 核蛋白（N）

<400> 49
Met Ser Val Thr Val Lys Arg Ile Ile Asp Asn Thr Val Val Val Pro
1 5 10 15
Lys Leu Pro Ala Asn Glu Asp Pro Val Glu Tyr Pro Ala Asp Tyr Phe
20 25 30
Arg Lys Ser Lys Glu Ile Pro Leu Tyr Ile Asn Thr Thr Lys Ser Leu
35 40 45
Ser Asp Leu Arg Gly Tyr Val Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Asn Val
50 55 60
Ser Ile Ile His Val Asn Ser Tyr Leu Tyr Gly Ala Leu Lys Asp Ile
65 70 75 80
Arg Gly Lys Leu Asp Lys Asp Trp Ser Ser Phe Gly Ile Asn Ile Gly
85 90 95
Lys Ala Gly Asp Thr Ile Gly Ile Phe Asp Leu Val Ser Leu Lys Ala
100 105 110
Leu Asp Gly Val Leu Pro Asp Gly Val Ser Asp Ala Ser Arg Thr Ser
115 120 125
Ala Asp Asp Lys Trp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Gly Leu Tyr Arg Val
130 135 140
Gly Arg Thr Gln Met Pro Glu Tyr Arg Lys Lys Leu Met Asp Gly Leu
145 150 155 160
Thr Asn Gln Cys Lys Met Ile Asn Glu Gln Phe Glu Pro Leu Val Pro
165 170 175
Glu Gly Arg Asp Ile Phe Asp Val Trp Gly Asn Asp Ser Asn Tyr Thr
180 185 190
Lys Ile Val Ala Ala Val Asp Met Phe Phe His Met Phe Lys Lys His
195 200 205
Glu Cys Ala Ser Phe Arg Tyr Gly Thr Ile Val Ser Arg Phe Lys Asp
210 215 220
Cys Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly His Leu Cys Lys Ile Thr Gly Met
225 230 235 240
Ser Thr Glu Asp Val Thr Thr Trp Ile Leu Asn Arg Glu Val Ala Asp
245 250 255
Glu Met Val Gln Met Met Leu Pro Gly Gln Glu Ile Asp Lys Ala Asp
260 265 270
Ser Tyr Met Pro Tyr Leu Ile Asp Phe Gly Leu Ser Ser Lys Ser Pro
275 280 285

Tyr Ser Ser Val Lys Asn Pro Ala Phe His Phe Trp Gly Gln Leu Thr
290 295 300
Ala Leu Leu Leu Arg Ser Thr Arg Ala Arg Asn Ala Arg Gln Pro Asp
305 310 315 320
Asp Ile Glu Tyr Thr Ser Leu Thr Thr Ala Gly Leu Leu Tyr Ala Tyr
325 330 335
Ala Val Gly Ser Ser Ala Asp Leu Ala Gln Gln Phe Cys Val Gly Asp
340 345 350
Asn Lys Tyr Thr Pro Asp Asp Ser Thr Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ala
355 360 365
Pro Pro Gln Gly Arg Asp Val Val Glu Trp Leu Gly Trp Phe Glu Asp
370 375 380
Gln Asn Arg Lys Pro Thr Pro Asp Met Met Gln Tyr Ala Lys Arg Ala
385 390 395 400
Val Met Ser Leu Gln Gly Leu Arg Glu Lys Thr Ile Gly Lys Tyr Ala
405 410 415
Lys Ser Glu Phe Asp Lys
420

<210> 50
<211> 180
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 磷蛋白（P）

<400> 50
Met Asp Asn Leu Thr Lys Val Arg Glu Tyr Leu Lys Ser Tyr Ser Arg
1 5 10 15
Leu Asp Gln Ala Val Gly Glu Ile Asp Glu Ile Glu Ala Gln Arg Ala
20 25 30
Glu Lys Ser Asn Tyr Glu Leu Phe Gln Glu Asp Gly Val Glu Glu His
35 40 45
Thr Lys Pro Ser Tyr Phe Gln Ala Ala Asp Asp Ser Asp Thr Glu Ser
50 55 60
Glu Pro Glu Ile Glu Asp Asn Gln Gly Leu Tyr Ala Pro Asp Pro Glu
65 70 75 80
Ala Glu Gln Val Glu Gly Phe Ile Gln Gly Pro Leu Asp Asp Tyr Ala
85 90 95
Asp Glu Glu Val Asp Val Val Phe Thr Ser Asp Trp Lys Gln Pro Glu
100 105 110
Leu Glu Ser Asp Glu His Gly Lys Thr Leu Arg Leu Thr Ser Pro Glu
115 120 125
Gly Leu Ser Gly Glu Gln Lys Ser Gln Trp Leu Ser Thr Ile Lys Ala
130 135 140
Val Val Gln Ser Ala Lys Tyr Trp Asn Leu Ala Glu Cys Thr Phe Glu
145 150 155 160
Ala Ser Gly Glu Gly Val Ile Met Lys Glu Arg Gln Ile Thr Pro Asp

165 170 175
Val Tyr Lys Val
180

<210> 51
<211> 2109
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 大蛋白（L）

<400> 51
Met Glu Val His Asp Phe Glu Thr Asp Glu Phe Asn Asp Phe Asn Glu
1 5 10 15
Asp Asp Tyr Ala Thr Arg Glu Phe Leu Asn Pro Asp Glu Arg Met Thr
20 25 30
Tyr Leu Asn His Ala Asp Tyr Asn Leu Asn Ser Pro Leu Ile Ser Asp
35 40 45
Asp Ile Asp Asn Leu Ile Arg Lys Phe Asn Ser Leu Pro Ile Pro Ser
50 55 60
Met Trp Asp Ser Lys Asn Trp Asp Gly Val Leu Glu Met Leu Thr Ser
65 70 75 80
Cys Gln Ala Asn Pro Ile Pro Thr Ser Gln Met His Lys Trp Met Gly
85 90 95
Ser Trp Leu Met Ser Asp Asn His Asp Ala Ser Gln Gly Tyr Ser Phe
100 105 110
Leu His Glu Val Asp Lys Glu Ala Glu Ile Thr Phe Asp Val Val Glu
115 120 125
Thr Phe Ile Arg Gly Trp Gly Asn Lys Pro Ile Glu Tyr Ile Lys Lys
130 135 140
Glu Arg Trp Thr Asp Ser Phe Lys Ile Leu Ala Tyr Leu Cys Gln Lys
145 150 155 160
Phe Leu Asp Leu His Lys Leu Thr Leu Ile Leu Asn Ala Val Ser Glu
165 170 175
Val Glu Leu Leu Asn Leu Ala Arg Thr Phe Lys Gly Lys Val Arg Arg
180 185 190
Ser Ser His Gly Thr Asn Ile Cys Arg Ile Arg Val Pro Ser Leu Gly
195 200 205
Pro Thr Phe Ile Ser Glu Gly Trp Ala Tyr Phe Lys Lys Leu Asp Ile
210 215 220
Leu Met Asp Arg Asn Phe Leu Leu Met Val Lys Asp Val Ile Ile Gly
225 230 235 240
Arg Met Gln Thr Val Leu Ser Met Val Cys Arg Ile Asp Asn Leu Phe
245 250 255
Ser Glu Gln Asp Ile Phe Ser Leu Leu Asn Ile Tyr Arg Ile Gly Asp
260 265 270
Lys Ile Val Glu Arg Gln Gly Asn Phe Ser Tyr Asp Leu Ile Lys Met
275 280 285

```
Val Glu Pro Ile Cys Asn Leu Lys Leu Met Lys Leu Ala Arg Glu Ser
    290                 295                 300
Arg Pro Leu Val Pro Gln Phe Pro His Phe Glu Asn His Ile Lys Thr
305                 310                 315                 320
Ser Val Asp Glu Gly Ala Lys Ile Asp Arg Gly Ile Arg Phe Leu His
                325                 330                 335
Asp Gln Ile Met Ser Val Lys Thr Val Asp Leu Thr Leu Val Ile Tyr
            340                 345                 350
Gly Ser Phe Arg His Trp Gly His Pro Phe Ile Asp Tyr Tyr Thr Gly
        355                 360                 365
Leu Glu Lys Leu His Ser Gln Val Thr Met Lys Lys Asp Ile Asp Val
    370                 375                 380
Ser Tyr Ala Lys Ala Leu Ala Ser Asp Leu Ala Arg Ile Val Leu Phe
385                 390                 395                 400
Gln Gln Phe Asn Asp His Lys Lys Trp Phe Val Asn Gly Asp Leu Leu
                405                 410                 415
Pro His Asp His Pro Phe Lys Ser His Val Lys Glu Asn Thr Trp Pro
            420                 425                 430
Thr Ala Ala Gln Val Gln Asp Phe Gly Asp Lys Trp His Glu Leu Pro
        435                 440                 445
Leu Ile Lys Cys Phe Glu Ile Pro Asp Leu Leu Asp Pro Ser Ile Ile
    450                 455                 460
Tyr Ser Asp Lys Ser His Ser Met Asn Arg Ser Glu Val Leu Lys His
465                 470                 475                 480
Val Arg Met Asn Pro Asn Thr Pro Ile Pro Ser Lys Lys Val Leu Gln
                485                 490                 495
Thr Met Leu Asp Thr Lys Ala Thr Asn Trp Lys Glu Phe Leu Lys Glu
            500                 505                 510
Ile Asp Glu Lys Gly Leu Asp Asp Asp Asp Leu Ile Ile Gly Leu Lys
        515                 520                 525
Gly Lys Glu Arg Glu Leu Lys Leu Ala Gly Arg Phe Phe Ser Leu Met
    530                 535                 540
Ser Trp Lys Leu Arg Glu Tyr Phe Val Ile Thr Glu Tyr Leu Ile Lys
545                 550                 555                 560
Thr His Phe Val Pro Met Phe Lys Gly Leu Thr Met Ala Asp Asp Leu
                565                 570                 575
Thr Ala Val Ile Lys Lys Met Leu Asp Ser Ser Ser Gly Gln Gly Leu
            580                 585                 590
Lys Ser Tyr Glu Ala Ile Cys Ile Ala Asn His Ile Asp Tyr Glu Lys
        595                 600                 605
Trp Asn Asn His Gln Arg Lys Leu Ser Asn Gly Pro Val Phe Arg Val
    610                 615                 620
Met Gly Gln Phe Leu Gly Tyr Pro Ser Leu Ile Glu Arg Thr His Glu
625                 630                 635                 640
Phe Phe Glu Lys Ser Leu Ile Tyr Tyr Asn Gly Arg Pro Asp Leu Met
                645                 650                 655
Arg Val His Asn Asn Thr Leu Ile Asn Ser Thr Ser Gln Arg Val Cys
            660                 665                 670
Trp Gln Gly Gln Glu Gly Gly Leu Glu Gly Leu Arg Gln Lys Gly Trp
        675                 680                 685
```

Ser Ile Leu Asn Leu Leu Val Ile Gln Arg Glu Ala Lys Ile Arg Asn
690 695 700
Thr Ala Val Lys Val Leu Ala Gln Gly Asp Asn Gln Val Ile Cys Thr
705 710 715 720
Gln Tyr Lys Thr Lys Lys Ser Arg Asn Val Val Glu Leu Gln Gly Ala
725 730 735
Leu Asn Gln Met Val Ser Asn Asn Glu Lys Ile Met Thr Ala Ile Lys
740 745 750
Ile Gly Thr Gly Lys Leu Gly Leu Leu Ile Asn Asp Asp Glu Thr Met
755 760 765
Gln Ser Ala Asp Tyr Leu Asn Tyr Gly Lys Ile Pro Ile Phe Arg Gly
770 775 780
Val Ile Arg Gly Leu Glu Thr Lys Arg Trp Ser Arg Val Thr Cys Val
785 790 795 800
Thr Asn Asp Gln Ile Pro Thr Cys Ala Asn Ile Met Ser Ser Val Ser
805 810 815
Thr Asn Ala Leu Thr Val Ala His Phe Ala Glu Asn Pro Ile Asn Ala
820 825 830
Met Ile Gln Tyr Asn Tyr Phe Gly Thr Phe Ala Arg Leu Leu Leu Met
835 840 845
Met His Asp Pro Ala Leu Arg Gln Ser Leu Tyr Glu Val Gln Asp Lys
850 855 860
Ile Pro Gly Leu His Ser Ser Thr Phe Lys Tyr Ala Met Leu Tyr Leu
865 870 875 880
Asp Pro Ser Ile Gly Gly Val Ser Gly Met Ser Leu Ser Arg Phe Leu
885 890 895
Ile Arg Ala Phe Pro Asp Pro Val Thr Glu Ser Leu Ser Phe Trp Arg
900 905 910
Phe Ile His Val His Ala Arg Ser Glu His Leu Lys Glu Met Ser Ala
915 920 925
Val Phe Gly Asn Pro Glu Ile Ala Lys Phe Arg Ile Thr His Ile Asp
930 935 940
Lys Leu Val Glu Asp Pro Thr Ser Leu Asn Ile Ala Met Gly Met Ser
945 950 955 960
Pro Ala Asn Leu Leu Lys Thr Glu Val Lys Lys Cys Leu Ile Glu Ser
965 970 975
Arg Gln Thr Ile Arg Asn Gln Val Ile Lys Asp Ala Thr Ile Tyr Leu
980 985 990
Tyr His Glu Glu Asp Arg Leu Arg Ser Phe Leu Trp Ser Ile Asn Pro
995 1000 1005
Leu Phe Pro Arg Phe Leu Ser Glu Phe Lys Ser Gly Thr Phe Leu Gly
1010 1015 1020
Val Ala Asp Gly Leu Ile Ser Leu Phe Gln Asn Ser Arg Thr Ile Arg
1025 1030 1035 1040
Asn Ser Phe Lys Lys Lys Tyr His Arg Glu Leu Asp Asp Leu Ile Val
1045 1050 1055
Arg Ser Glu Val Ser Ser Leu Thr His Leu Gly Lys Leu His Leu Arg
1060 1065 1070
Arg Gly Ser Cys Lys Met Trp Thr Cys Ser Ala Thr His Ala Asp Thr
1075 1080 1085

Leu Arg Tyr Lys Ser Trp Gly Arg Thr Val Ile Gly Thr Thr Val Pro
1090 1095 1100
His Pro Leu Glu Met Leu Gly Pro Gln His Arg Lys Glu Thr Pro Cys
1105 1110 1115 1120
Ala Pro Cys Asn Thr Ser Gly Phe Asn Tyr Val Ser Val His Cys Pro
1125 1130 1135
Asp Gly Ile His Asp Val Phe Ser Ser Arg Gly Pro Leu Pro Ala Tyr
1140 1145 1150
Leu Gly Ser Lys Thr Ser Glu Ser Thr Ser Ile Leu Gln Pro Trp Glu
1155 1160 1165
Arg Glu Ser Lys Val Pro Leu Ile Lys Arg Ala Thr Arg Leu Arg Asp
1170 1175 1180
Ala Ile Ser Trp Phe Val Glu Pro Asp Ser Lys Leu Ala Met Thr Ile
1185 1190 1195 1200
Leu Ser Asn Ile His Ser Leu Thr Gly Glu Glu Trp Thr Lys Arg Gln
1205 1210 1215
His Gly Phe Lys Arg Thr Gly Ser Ala Leu His Arg Phe Ser Thr Ser
1220 1225 1230
Arg Met Ser His Gly Gly Phe Ala Ser Gln Ser Thr Ala Ala Leu Thr
1235 1240 1245
Arg Leu Met Ala Thr Thr Asp Thr Met Arg Asp Leu Gly Asp Gln Asn
1250 1255 1260
Phe Asp Phe Leu Phe Gln Ala Thr Leu Leu Tyr Ala Gln Ile Thr Thr
1265 1270 1275 1280
Thr Val Ala Arg Asp Gly Trp Ile Thr Ser Cys Thr Asp His Tyr His
1285 1290 1295
Ile Ala Cys Lys Ser Cys Leu Arg Pro Ile Glu Glu Ile Thr Leu Asp
1300 1305 1310
Ser Ser Met Asp Tyr Thr Pro Pro Asp Val Ser His Val Leu Lys Thr
1315 1320 1325
Trp Arg Asn Gly Glu Gly Ser Trp Gly Gln Glu Ile Lys Gln Ile Tyr
1330 1335 1340
Pro Leu Glu Gly Asn Trp Lys Asn Leu Ala Pro Ala Glu Gln Ser Tyr
1345 1350 1355 1360
Gln Val Gly Arg Cys Ile Gly Phe Leu Tyr Gly Asp Leu Ala Tyr Arg
1365 1370 1375
Lys Ser Thr His Ala Glu Asp Ser Ser Leu Phe Pro Leu Ser Ile Gln
1380 1385 1390
Gly Arg Ile Arg Gly Arg Gly Phe Leu Lys Gly Leu Leu Asp Gly Leu
1395 1400 1405
Met Arg Ala Ser Cys Cys Gln Val Ile His Arg Arg Ser Leu Ala His
1410 1415 1420
Leu Lys Arg Pro Ala Asn Ala Val Tyr Gly Gly Leu Ile Tyr Leu Ile
1425 1430 1435 1440
Asp Lys Leu Ser Val Ser Pro Pro Phe Leu Ser Leu Thr Arg Ser Gly
1445 1450 1455
Pro Ile Arg Asp Glu Leu Glu Thr Ile Pro His Lys Ile Pro Thr Ser
1460 1465 1470
Tyr Pro Thr Ser Asn Arg Asp Met Gly Val Ile Val Arg Asn Tyr Phe
1475 1480 1485

Lys Tyr Gln Cys Arg Leu Ile Glu Lys Gly Lys Tyr Arg Ser His Tyr
1490 1495 1500
Ser Gln Leu Trp Leu Phe Ser Asp Val Leu Ser Ile Asp Phe Ile Gly
1505 1510 1515 1520
Pro Phe Ser Ile Ser Thr Thr Leu Leu Gln Ile Leu Tyr Lys Pro Phe
1525 1530 1535
Leu Ser Gly Lys Asp Lys Asn Glu Leu Arg Glu Leu Ala Asn Leu Ser
1540 1545 1550
Ser Leu Leu Arg Ser Gly Glu Gly Trp Glu Asp Ile His Val Lys Phe
1555 1560 1565
Phe Thr Lys Asp Ile Leu Leu Cys Pro Glu Glu Ile Arg His Ala Cys
1570 1575 1580
Lys Phe Gly Ile Ala Lys Asp Asn Asn Lys Asp Met Ser Tyr Pro Pro
1585 1590 1595 1600
Trp Gly Arg Glu Ser Arg Gly Thr Ile Thr Thr Ile Pro Val Tyr Tyr
1605 1610 1615
Thr Thr Thr Pro Tyr Pro Lys Met Leu Glu Met Pro Pro Arg Ile Gln
1620 1625 1630
Asn Pro Leu Leu Ser Gly Ile Arg Leu Gly Gln Leu Pro Thr Gly Ala
1635 1640 1645
His Tyr Lys Ile Arg Ser Ile Leu His Gly Met Gly Ile His Tyr Arg
1650 1655 1660
Asp Phe Leu Ser Cys Gly Asp Gly Ser Gly Gly Met Thr Ala Ala Leu
1665 1670 1675 1680
Leu Arg Glu Asn Val His Ser Arg Gly Ile Phe Asn Ser Leu Leu Glu
1685 1690 1695
Leu Ser Gly Ser Val Met Arg Gly Ala Ser Pro Glu Pro Pro Ser Ala
1700 1705 1710
Leu Glu Thr Leu Gly Gly Asp Lys Ser Arg Cys Val Asn Gly Glu Thr
1715 1720 1725
Cys Trp Glu Tyr Pro Ser Asp Leu Cys Asp Pro Arg Thr Trp Asp Tyr
1730 1735 1740
Phe Leu Arg Leu Lys Ala Gly Leu Gly Leu Gln Ile Asp Leu Ile Val
1745 1750 1755 1760
Met Asp Met Glu Val Arg Asp Ser Ser Thr Ser Leu Lys Ile Glu Thr
1765 1770 1775
Asn Val Arg Asn Tyr Val His Arg Ile Leu Asp Glu Gln Gly Val Leu
1780 1785 1790
Ile Tyr Lys Thr Tyr Gly Thr Tyr Ile Cys Glu Ser Glu Lys Asn Ala
1795 1800 1805
Val Thr Ile Leu Gly Pro Met Phe Lys Thr Val Asp Leu Val Gln Thr
1810 1815 1820
Glu Phe Ser Ser Ser Gln Thr Ser Glu Val Tyr Met Val Cys Lys Gly
1825 1830 1835 1840
Leu Lys Lys Leu Ile Asp Glu Pro Asn Pro Asp Trp Ser Ser Ile Asn
1845 1850 1855
Glu Ser Trp Lys Asn Leu Tyr Ala Phe Gln Ser Ser Glu Gln Glu Phe
1860 1865 1870
Ala Arg Ala Lys Lys Val Ser Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Gly Ile Pro
1875 1880 1885

Ser Gln Phe Ile Pro Asp Pro Phe Val Asn Ile Glu Thr Met Leu Gln
1890 1895 1900
Ile Phe Gly Val Pro Thr Gly Val Ser His Ala Ala Ala Leu Lys Ser
1905 1910 1915 1920
Ser Asp Arg Pro Ala Asp Leu Leu Thr Ile Ser Leu Phe Tyr Met Ala
1925 1930 1935
Ile Ile Ser Tyr Tyr Asn Ile Asn His Ile Arg Val Gly Pro Ile Pro
1940 1945 1950
Pro Asn Pro Pro Ser Asp Gly Ile Ala Gln Asn Val Gly Ile Ala Ile
1955 1960 1965
Thr Gly Ile Ser Phe Trp Leu Ser Leu Met Glu Lys Asp Ile Pro Leu
1970 1975 1980
Tyr Gln Gln Cys Leu Ala Val Ile Gln Gln Ser Phe Pro Ile Arg Trp
1985 1990 1995 2000
Glu Ala Val Ser Val Lys Gly Gly Tyr Lys Gln Lys Trp Ser Thr Arg
2005 2010 2015
Gly Asp Gly Leu Pro Lys Asp Thr Arg Ile Ser Asp Ser Leu Ala Pro
2020 2025 2030
Ile Gly Asn Trp Ile Arg Ser Leu Glu Leu Val Arg Asn Gln Val Arg
2035 2040 2045
Leu Asn Pro Phe Asn Glu Ile Leu Phe Asn Gln Leu Cys Arg Thr Val
2050 2055 2060
Asp Asn His Leu Lys Trp Ser Asn Leu Arg Arg Asn Thr Gly Met Ile
2065 2070 2075 2080
Glu Trp Ile Asn Arg Arg Ile Ser Lys Glu Asp Arg Ser Ile Leu Met
2085 2090 2095
Leu Lys Ser Asp Leu His Glu Glu Asn Ser Trp Arg Asp
2100 2105

<210> 52
<211> 229
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 基質蛋白（M）

<400> 52
Met Ser Ser Leu Lys Lys Ile Leu Gly Leu Lys Gly Lys Gly Lys Lys
1 5 10 15
Ser Lys Lys Leu Gly Ile Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Asp Thr Ser
20 25 30
Met Glu Tyr Ala Pro Ser Ala Pro Ile Asp Lys Ser Tyr Phe Gly Val
35 40 45
Asp Glu Met Asp Thr Tyr Asp Pro Asn Gln Leu Arg Tyr Glu Lys Phe
50 55 60
Phe Phe Thr Val Lys Met Thr Val Arg Ser Asn Arg Pro Phe Arg Thr
65 70 75 80
Tyr Ser Asp Val Ala Ala Ala Val Ser His Trp Asp His Met Tyr Ile

85 90 95
Gly Met Ala Gly Lys Arg Pro Phe Tyr Lys Ile Leu Ala Phe Leu Gly
100 105 110
Ser Ser Asn Leu Lys Ala Thr Pro Ala Val Leu Ala Asp Gln Gly Gln
115 120 125
Pro Glu Tyr His Ala His Cys Glu Gly Arg Ala Tyr Leu Pro His Arg
130 135 140
Met Gly Lys Thr Pro Pro Met Leu Asn Val Pro Glu His Phe Arg Arg
145 150 155 160
Pro Phe Asn Ile Gly Leu Tyr Lys Gly Thr Ile Glu Leu Thr Met Thr
165 170 175
Ile Tyr Asp Asp Glu Ser Leu Glu Ala Ala Pro Met Ile Trp Asp His
180 185 190
Phe Asn Ser Ser Lys Phe Ser Asp Phe Arg Glu Lys Ala Leu Met Phe
195 200 205
Gly Leu Ile Val Glu Lys Lys Ala Ser Gly Ala Trp Val Leu Asp Ser
210 215 220
Ile Gly His Phe Lys
225

<210> 53
<211> 498
<212> PRT
<213> 淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒

<220>
<223> GP

<400> 53
Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15
Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30
Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Ser
35 40 45
Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asn Gly
50 55 60
Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp
65 70 75 80
Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95
Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Ser Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110
Thr Asn Asp Ser Ile Leu Asn His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
115 120 125
Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser
130 135 140
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn His Lys Ala Val Ser Cys
145 150 155 160

```
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp
                165                 170                 175
Pro Gln Ser Ala Ile Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
            180                 185                 190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp
        195                 200                 205
Gly Trp Ala Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
    210                 215                 220
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg
225                 230                 235                 240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys
                245                 250                 255
Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
            260                 265                 270
Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
        275                 280                 285
Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val
    290                 295                 300
Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
305                 310                 315                 320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Gln Asp Val
                325                 330                 335
Glu Ser Ala Leu His Val Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
            340                 345                 350
Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
        355                 360                 365
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
    370                 375                 380
Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
385                 390                 395                 400
Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
                405                 410                 415
Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
            420                 425                 430
Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
        435                 440                 445
Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
    450                 455                 460
Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile
465                 470                 475                 480
Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Ile Trp Lys
                485                 490                 495
Arg Arg
```

<210> 54
<211> 265
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 磷蛋白P

<400> 54
Met Asp Asn Leu Thr Lys Val Arg Glu Tyr Leu Lys Ser Tyr Ser Arg
1 5 10 15
Leu Asp Gln Ala Val Gly Glu Ile Asp Glu Ile Glu Ala Gln Arg Ala
20 25 30
Glu Lys Ser Asn Tyr Glu Leu Phe Gln Glu Asp Gly Val Glu Glu His
35 40 45
Thr Lys Pro Ser Tyr Phe Gln Ala Ala Asp Asp Ser Asp Thr Glu Ser
50 55 60
Glu Pro Glu Ile Glu Asp Asn Gln Gly Leu Tyr Ala Pro Asp Pro Glu
65 70 75 80
Ala Glu Gln Val Glu Gly Phe Ile Gln Gly Pro Leu Asp Asp Tyr Ala
85 90 95
Asp Glu Glu Val Asp Val Val Phe Thr Ser Asp Trp Lys Gln Pro Glu
100 105 110
Leu Glu Ser Asp Glu His Gly Lys Thr Leu Arg Leu Thr Ser Pro Glu
115 120 125
Gly Leu Ser Gly Glu Gln Lys Ser Gln Trp Leu Ser Thr Ile Lys Ala
130 135 140
Val Val Gln Ser Ala Lys Tyr Trp Asn Leu Ala Glu Cys Thr Phe Glu
145 150 155 160
Ala Ser Gly Glu Gly Val Ile Met Lys Glu Arg Gln Ile Thr Pro Asp
165 170 175
Val Tyr Lys Val Thr Pro Val Met Asn Thr His Pro Ser Gln Ser Glu
180 185 190
Ala Val Ser Asp Val Trp Ser Leu Ser Lys Thr Ser Met Thr Phe Gln
195 200 205
Pro Lys Lys Ala Ser Leu Gln Pro Leu Thr Ile Ser Leu Asp Glu Leu
210 215 220
Phe Ser Ser Arg Gly Glu Phe Ile Ser Val Gly Gly Asp Gly Arg Met
225 230 235 240
Ser His Lys Glu Ala Ile Leu Leu Gly Leu Arg Tyr Lys Lys Leu Tyr
245 250 255
Asn Gln Ala Arg Val Lys Tyr Ser Leu
260 265

<210> 55
<211> 422
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 核蛋白（N）

<400> 55

```
Met Ser Val Thr Val Lys Arg Ile Ile Asp Asn Thr Val Val Val Pro
1               5                  10                  15
Lys Leu Pro Ala Asn Glu Asp Pro Val Glu Tyr Pro Ala Asp Tyr Phe
            20                  25                  30
Arg Lys Ser Lys Glu Ile Pro Leu Tyr Ile Asn Thr Thr Lys Ser Leu
        35                  40                  45
Ser Asp Leu Arg Gly Tyr Val Tyr Gln Gly Leu Lys Ser Gly Asn Val
    50                  55                  60
Ser Ile Ile His Val Asn Ser Tyr Leu Tyr Gly Ala Leu Lys Asp Ile
65                  70                  75                  80
Arg Gly Lys Leu Asp Lys Asp Trp Ser Ser Phe Gly Ile Asn Ile Gly
                85                  90                  95
Lys Ala Gly Asp Thr Ile Gly Ile Phe Asp Leu Val Ser Leu Lys Ala
            100                 105                 110
Leu Asp Gly Val Leu Pro Asp Gly Val Ser Asp Ala Ser Arg Thr Ser
        115                 120                 125
Ala Asp Asp Lys Trp Leu Pro Leu Tyr Leu Leu Gly Leu Tyr Arg Val
    130                 135                 140
Gly Arg Thr Gln Met Pro Glu Tyr Arg Lys Lys Leu Met Asp Gly Leu
145                 150                 155                 160
Thr Asn Gln Cys Lys Met Ile Asn Glu Gln Phe Glu Pro Leu Val Pro
                165                 170                 175
Glu Gly Arg Asp Ile Phe Asp Val Trp Gly Asn Asp Ser Asn Tyr Thr
            180                 185                 190
Lys Ile Val Ala Ala Val Asp Met Phe Phe His Met Phe Lys Lys His
        195                 200                 205
Glu Cys Ala Ser Phe Arg Tyr Gly Thr Ile Val Ser Arg Phe Lys Asp
    210                 215                 220
Cys Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly His Leu Cys Lys Ile Thr Gly Met
225                 230                 235                 240
Ser Thr Glu Asp Val Thr Thr Trp Ile Leu Asn Arg Glu Val Ala Asp
                245                 250                 255
Glu Met Val Gln Met Met Leu Pro Gly Gln Glu Ile Asp Lys Ala Asp
            260                 265                 270
Ser Tyr Met Pro Tyr Leu Ile Asp Phe Gly Leu Ser Ser Lys Ser Pro
        275                 280                 285
Tyr Ser Ser Val Lys Asn Pro Ala Phe His Phe Trp Gly Gln Leu Thr
    290                 295                 300
Ala Leu Leu Leu Arg Ser Thr Arg Ala Arg Asn Ala Arg Gln Pro Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ile Glu Tyr Thr Ser Leu Thr Thr Ala Gly Leu Leu Tyr Ala Tyr
                325                 330                 335
Ala Val Gly Ser Ser Ala Asp Leu Ala Gln Gln Phe Cys Val Gly Asp
            340                 345                 350
Asn Lys Tyr Thr Pro Asp Asp Ser Thr Gly Gly Leu Thr Thr Asn Ala
        355                 360                 365
Pro Pro Gln Gly Arg Asp Val Val Glu Trp Leu Gly Trp Phe Glu Asp
    370                 375                 380
Gln Asn Arg Lys Pro Thr Pro Asp Met Met Gln Tyr Ala Lys Arg Ala
385                 390                 395                 400
```

Val Met Ser Leu Gln Gly Leu Arg Glu Lys Thr Ile Gly Lys Tyr Ala
405 410 415
Lys Ser Glu Phe Asp Lys
420

<210> 56
<211> 229
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 基質蛋白（M）

<400> 56
Met Ser Ser Leu Lys Lys Ile Leu Gly Leu Lys Gly Lys Gly Lys Lys
1 5 10 15
Ser Lys Lys Leu Gly Ile Ala Pro Pro Pro Tyr Glu Glu Asp Thr Ser
20 25 30
Met Glu Tyr Ala Pro Ser Ala Pro Ile Asp Lys Ser Tyr Phe Gly Val
35 40 45
Asp Glu Met Asp Thr Tyr Asp Pro Asn Gln Leu Arg Tyr Glu Lys Phe
50 55 60
Phe Phe Thr Val Lys Met Thr Val Arg Ser Asn Arg Pro Phe Arg Thr
65 70 75 80
Tyr Ser Asp Val Ala Ala Ala Val Ser His Trp Asp His Met Tyr Ile
85 90 95
Gly Met Ala Gly Lys Arg Pro Phe Tyr Lys Ile Leu Ala Phe Leu Gly
100 105 110
Ser Ser Asn Leu Lys Ala Thr Pro Ala Val Leu Ala Asp Gln Gly Gln
115 120 125
Pro Glu Tyr His Ala His Cys Glu Gly Arg Ala Tyr Leu Pro His Arg
130 135 140
Met Gly Lys Thr Pro Pro Met Leu Asn Val Pro Glu His Phe Arg Arg
145 150 155 160
Pro Phe Asn Ile Gly Leu Tyr Lys Gly Thr Ile Glu Leu Thr Met Thr
165 170 175
Ile Tyr Asp Asp Glu Ser Leu Glu Ala Ala Pro Met Ile Trp Asp His
180 185 190
Phe Asn Ser Ser Lys Phe Ser Asp Phe Arg Glu Lys Ala Leu Met Phe
195 200 205
Gly Leu Ile Val Glu Lys Lys Ala Ser Gly Ala Trp Val Leu Asp Ser
210 215 220
Ile Gly His Phe Lys
225

<210> 57
<211> 2109
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 大蛋白（L）

<400> 57

```
Met Glu Val His Asp Phe Glu Thr Asp Glu Phe Asn Asp Phe Asn Glu
1               5                  10                  15
Asp Asp Tyr Ala Thr Arg Glu Phe Leu Asn Pro Asp Glu Arg Met Thr
            20                  25                  30
Tyr Leu Asn His Ala Asp Tyr Asn Leu Asn Ser Pro Leu Ile Ser Asp
        35                  40                  45
Asp Ile Asp Asn Leu Ile Arg Lys Phe Asn Ser Leu Pro Ile Pro Ser
    50                  55                  60
Met Trp Asp Ser Lys Asn Trp Asp Gly Val Leu Glu Met Leu Thr Ser
65                  70                  75                  80
Cys Gln Ala Asn Pro Ile Pro Thr Ser Gln Met His Lys Trp Met Gly
                85                  90                  95
Ser Trp Leu Met Ser Asp Asn His Asp Ala Ser Gln Gly Tyr Ser Phe
            100                 105                 110
Leu His Glu Val Asp Lys Glu Ala Glu Ile Thr Phe Asp Val Val Glu
        115                 120                 125
Thr Phe Ile Arg Gly Trp Gly Asn Lys Pro Ile Glu Tyr Ile Lys Lys
    130                 135                 140
Glu Arg Trp Thr Asp Ser Phe Lys Ile Leu Ala Tyr Leu Cys Gln Lys
145                 150                 155                 160
Phe Leu Asp Leu His Lys Leu Thr Leu Ile Leu Asn Ala Val Ser Glu
                165                 170                 175
Val Glu Leu Leu Asn Leu Ala Arg Thr Phe Lys Gly Lys Val Arg Arg
            180                 185                 190
Ser Ser His Gly Thr Asn Ile Cys Arg Ile Arg Val Pro Ser Leu Gly
        195                 200                 205
Pro Thr Phe Ile Ser Glu Gly Trp Ala Tyr Phe Lys Lys Leu Asp Ile
    210                 215                 220
Leu Met Asp Arg Asn Phe Leu Leu Met Val Lys Asp Val Ile Ile Gly
225                 230                 235                 240
Arg Met Gln Thr Val Leu Ser Met Val Cys Arg Ile Asp Asn Leu Phe
                245                 250                 255
Ser Glu Gln Asp Ile Phe Ser Leu Leu Asn Ile Tyr Arg Ile Gly Asp
            260                 265                 270
Lys Ile Val Glu Arg Gln Gly Asn Phe Ser Tyr Asp Leu Ile Lys Met
        275                 280                 285
Val Glu Pro Ile Cys Asn Leu Lys Leu Met Lys Leu Ala Arg Glu Ser
    290                 295                 300
Arg Pro Leu Val Pro Gln Phe Pro His Phe Glu Asn His Ile Lys Thr
305                 310                 315                 320
Ser Val Asp Glu Gly Ala Lys Ile Asp Arg Gly Ile Arg Phe Leu His
                325                 330                 335
Asp Gln Ile Met Ser Val Lys Thr Val Asp Leu Thr Leu Val Ile Tyr
            340                 345                 350
```

```
Gly Ser Phe Arg His Trp Gly His Pro Phe Ile Asp Tyr Tyr Thr Gly
        355                 360                 365
Leu Glu Lys Leu His Ser Gln Val Thr Met Lys Lys Asp Ile Asp Val
    370                 375                 380
Ser Tyr Ala Lys Ala Leu Ala Ser Asp Leu Ala Arg Ile Val Leu Phe
385                 390                 395                 400
Gln Gln Phe Asn Asp His Lys Lys Trp Phe Val Asn Gly Asp Leu Leu
                405                 410                 415
Pro His Asp His Pro Phe Lys Ser His Val Lys Glu Asn Thr Trp Pro
            420                 425                 430
Thr Ala Ala Gln Val Gln Asp Phe Gly Asp Lys Trp His Glu Leu Pro
        435                 440                 445
Leu Ile Lys Cys Phe Glu Ile Pro Asp Leu Leu Asp Pro Ser Ile Ile
    450                 455                 460
Tyr Ser Asp Lys Ser His Ser Met Asn Arg Ser Glu Val Leu Lys His
465                 470                 475                 480
Val Arg Met Asn Pro Asn Thr Pro Ile Pro Ser Lys Lys Val Leu Gln
                485                 490                 495
Thr Met Leu Asp Thr Lys Ala Thr Asn Trp Lys Glu Phe Leu Lys Glu
            500                 505                 510
Ile Asp Glu Lys Gly Leu Asp Asp Asp Asp Leu Ile Ile Gly Leu Lys
        515                 520                 525
Gly Lys Glu Arg Glu Leu Lys Leu Ala Gly Arg Phe Phe Ser Leu Met
    530                 535                 540
Ser Trp Lys Leu Arg Glu Tyr Phe Val Ile Thr Glu Tyr Leu Ile Lys
545                 550                 555                 560
Thr His Phe Val Pro Met Phe Lys Gly Leu Thr Met Ala Asp Asp Leu
                565                 570                 575
Thr Ala Val Ile Lys Lys Met Leu Asp Ser Ser Ser Gly Gln Gly Leu
            580                 585                 590
Lys Ser Tyr Glu Ala Ile Cys Ile Ala Asn His Ile Asp Tyr Glu Lys
        595                 600                 605
Trp Asn Asn His Gln Arg Lys Leu Ser Asn Gly Pro Val Phe Arg Val
    610                 615                 620
Met Gly Gln Phe Leu Gly Tyr Pro Ser Leu Ile Glu Arg Thr His Glu
625                 630                 635                 640
Phe Phe Glu Lys Ser Leu Ile Tyr Tyr Asn Gly Arg Pro Asp Leu Met
                645                 650                 655
Arg Val His Asn Asn Thr Leu Ile Asn Ser Thr Ser Gln Arg Val Cys
            660                 665                 670
Trp Gln Gly Gln Glu Gly Gly Leu Glu Gly Leu Arg Gln Lys Gly Trp
        675                 680                 685
Ser Ile Leu Asn Leu Leu Val Ile Gln Arg Glu Ala Lys Ile Arg Asn
    690                 695                 700
Thr Ala Val Lys Val Leu Ala Gln Gly Asp Asn Gln Val Ile Cys Thr
705                 710                 715                 720
Gln Tyr Lys Thr Lys Lys Ser Arg Asn Val Val Glu Leu Gln Gly Ala
                725                 730                 735
Leu Asn Gln Met Val Ser Asn Asn Glu Lys Ile Met Thr Ala Ile Lys
            740                 745                 750
```

Ile Gly Thr Gly Lys Leu Gly Leu Leu Ile Asn Asp Asp Glu Thr Met
755 760 765
Gln Ser Ala Asp Tyr Leu Asn Tyr Gly Lys Ile Pro Ile Phe Arg Gly
770 775 780
Val Ile Arg Gly Leu Glu Thr Lys Arg Trp Ser Arg Val Thr Cys Val
785 790 795 800
Thr Asn Asp Gln Ile Pro Thr Cys Ala Asn Ile Met Ser Ser Val Ser
805 810 815
Thr Asn Ala Leu Thr Val Ala His Phe Ala Glu Asn Pro Ile Asn Ala
820 825 830
Met Ile Gln Tyr Asn Tyr Phe Gly Thr Phe Ala Arg Leu Leu Leu Met
835 840 845
Met His Asp Pro Ala Leu Arg Gln Ser Leu Tyr Glu Val Gln Asp Lys
850 855 860
Ile Pro Gly Leu His Ser Ser Thr Phe Lys Tyr Ala Met Leu Tyr Leu
865 870 875 880
Asp Pro Ser Ile Gly Gly Val Ser Gly Met Ser Leu Ser Arg Phe Leu
885 890 895
Ile Arg Ala Phe Pro Asp Pro Val Thr Glu Ser Leu Ser Phe Trp Arg
900 905 910
Phe Ile His Val His Ala Arg Ser Glu His Leu Lys Glu Met Ser Ala
915 920 925
Val Phe Gly Asn Pro Glu Ile Ala Lys Phe Arg Ile Thr His Ile Asp
930 935 940
Lys Leu Val Glu Asp Pro Thr Ser Leu Asn Ile Ala Met Gly Met Ser
945 950 955 960
Pro Ala Asn Leu Leu Lys Thr Glu Val Lys Lys Cys Leu Ile Glu Ser
965 970 975
Arg Gln Thr Ile Arg Asn Gln Val Ile Lys Asp Ala Thr Ile Tyr Leu
980 985 990
Tyr His Glu Glu Asp Arg Leu Arg Ser Phe Leu Trp Ser Ile Asn Pro
995 1000 1005
Leu Phe Pro Arg Phe Leu Ser Glu Phe Lys Ser Gly Thr Phe Leu Gly
1010 1015 1020
Val Ala Asp Gly Leu Ile Ser Leu Phe Gln Asn Ser Arg Thr Ile Arg
1025 1030 1035 1040
Asn Ser Phe Lys Lys Lys Tyr His Arg Glu Leu Asp Asp Leu Ile Val
1045 1050 1055
Arg Ser Glu Val Ser Ser Leu Thr His Leu Gly Lys Leu His Leu Arg
1060 1065 1070
Arg Gly Ser Cys Lys Met Trp Thr Cys Ser Ala Thr His Ala Asp Thr
1075 1080 1085
Leu Arg Tyr Lys Ser Trp Gly Arg Thr Val Ile Gly Thr Thr Val Pro
1090 1095 1100
His Pro Leu Glu Met Leu Gly Pro Gln His Arg Lys Glu Thr Pro Cys
1105 1110 1115 1120
Ala Pro Cys Asn Thr Ser Gly Phe Asn Tyr Val Ser Val His Cys Pro
1125 1130 1135
Asp Gly Ile His Asp Val Phe Ser Ser Arg Gly Pro Leu Pro Ala Tyr
1140 1145 1150

Leu Gly Ser Lys Thr Ser Glu Ser Thr Ser Ile Leu Gln Pro Trp Glu
1155 1160 1165
Arg Glu Ser Lys Val Pro Leu Ile Lys Arg Ala Thr Arg Leu Arg Asp
1170 1175 1180
Ala Ile Ser Trp Phe Val Glu Pro Asp Ser Lys Leu Ala Met Thr Ile
1185 1190 1195 1200
Leu Ser Asn Ile His Ser Leu Thr Gly Glu Glu Trp Thr Lys Arg Gln
1205 1210 1215
His Gly Phe Lys Arg Thr Gly Ser Ala Leu His Arg Phe Ser Thr Ser
1220 1225 1230
Arg Met Ser His Gly Gly Phe Ala Ser Gln Ser Thr Ala Ala Leu Thr
1235 1240 1245
Arg Leu Met Ala Thr Thr Asp Thr Met Arg Asp Leu Gly Asp Gln Asn
1250 1255 1260
Phe Asp Phe Leu Phe Gln Ala Thr Leu Leu Tyr Ala Gln Ile Thr Thr
1265 1270 1275 1280
Thr Val Ala Arg Asp Gly Trp Ile Thr Ser Cys Thr Asp His Tyr His
1285 1290 1295
Ile Ala Cys Lys Ser Cys Leu Arg Pro Ile Glu Glu Ile Thr Leu Asp
1300 1305 1310
Ser Ser Met Asp Tyr Thr Pro Pro Asp Val Ser His Val Leu Lys Thr
1315 1320 1325
Trp Arg Asn Gly Glu Gly Ser Trp Gly Gln Glu Ile Lys Gln Ile Tyr
1330 1335 1340
Pro Leu Glu Gly Asn Trp Lys Asn Leu Ala Pro Ala Glu Gln Ser Tyr
1345 1350 1355 1360
Gln Val Gly Arg Cys Ile Gly Phe Leu Tyr Gly Asp Leu Ala Tyr Arg
1365 1370 1375
Lys Ser Thr His Ala Glu Asp Ser Ser Leu Phe Pro Leu Ser Ile Gln
1380 1385 1390
Gly Arg Ile Arg Gly Arg Gly Phe Leu Lys Gly Leu Leu Asp Gly Leu
1395 1400 1405
Met Arg Ala Ser Cys Cys Gln Val Ile His Arg Arg Ser Leu Ala His
1410 1415 1420
Leu Lys Arg Pro Ala Asn Ala Val Tyr Gly Gly Leu Ile Tyr Leu Ile
1425 1430 1435 1440
Asp Lys Leu Ser Val Ser Pro Pro Phe Leu Ser Leu Thr Arg Ser Gly
1445 1450 1455
Pro Ile Arg Asp Glu Leu Glu Thr Ile Pro His Lys Ile Pro Thr Ser
1460 1465 1470
Tyr Pro Thr Ser Asn Arg Asp Met Gly Val Ile Val Arg Asn Tyr Phe
1475 1480 1485
Lys Tyr Gln Cys Arg Leu Ile Glu Lys Gly Lys Tyr Arg Ser His Tyr
1490 1495 1500
Ser Gln Leu Trp Leu Phe Ser Asp Val Leu Ser Ile Asp Phe Ile Gly
1505 1510 1515 1520
Pro Phe Ser Ile Ser Thr Thr Leu Leu Gln Ile Leu Tyr Lys Pro Phe
1525 1530 1535
Leu Ser Gly Lys Asp Lys Asn Glu Leu Arg Glu Leu Ala Asn Leu Ser
1540 1545 1550

Ser Leu Leu Arg Ser Gly Glu Gly Trp Glu Asp Ile His Val Lys Phe
1555 1560 1565
Phe Thr Lys Asp Ile Leu Leu Cys Pro Glu Glu Ile Arg His Ala Cys
1570 1575 1580
Lys Phe Gly Ile Ala Lys Asp Asn Asn Lys Asp Met Ser Tyr Pro Pro
1585 1590 1595 1600
Trp Gly Arg Glu Ser Arg Gly Thr Ile Thr Thr Ile Pro Val Tyr Tyr
1605 1610 1615
Thr Thr Thr Pro Tyr Pro Lys Met Leu Glu Met Pro Pro Arg Ile Gln
1620 1625 1630
Asn Pro Leu Leu Ser Gly Ile Arg Leu Gly Gln Leu Pro Thr Gly Ala
1635 1640 1645
His Tyr Lys Ile Arg Ser Ile Leu His Gly Met Gly Ile His Tyr Arg
1650 1655 1660
Asp Phe Leu Ser Cys Gly Asp Gly Ser Gly Gly Met Thr Ala Ala Leu
1665 1670 1675 1680
Leu Arg Glu Asn Val His Ser Arg Gly Ile Phe Asn Ser Leu Leu Glu
1685 1690 1695
Leu Ser Gly Ser Val Met Arg Gly Ala Ser Pro Glu Pro Pro Ser Ala
1700 1705 1710
Leu Glu Thr Leu Gly Gly Asp Lys Ser Arg Cys Val Asn Gly Glu Thr
1715 1720 1725
Cys Trp Glu Tyr Pro Ser Asp Leu Cys Asp Pro Arg Thr Trp Asp Tyr
1730 1735 1740
Phe Leu Arg Leu Lys Ala Gly Leu Gly Leu Gln Ile Asp Leu Ile Val
1745 1750 1755 1760
Met Asp Met Glu Val Arg Asp Ser Ser Thr Ser Leu Lys Ile Glu Thr
1765 1770 1775
Asn Val Arg Asn Tyr Val His Arg Ile Leu Asp Glu Gln Gly Val Leu
1780 1785 1790
Ile Tyr Lys Thr Tyr Gly Thr Tyr Ile Cys Glu Ser Glu Lys Asn Ala
1795 1800 1805
Val Thr Ile Leu Gly Pro Met Phe Lys Thr Val Asp Leu Val Gln Thr
1810 1815 1820
Glu Phe Ser Ser Ser Gln Thr Ser Glu Val Tyr Met Val Cys Lys Gly
1825 1830 1835 1840
Leu Lys Lys Leu Ile Asp Glu Pro Asn Pro Asp Trp Ser Ser Ile Asn
1845 1850 1855
Glu Ser Trp Lys Asn Leu Tyr Ala Phe Gln Ser Ser Glu Gln Glu Phe
1860 1865 1870
Ala Arg Ala Lys Lys Val Ser Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Gly Ile Pro
1875 1880 1885
Ser Gln Phe Ile Pro Asp Pro Phe Val Asn Ile Glu Thr Met Leu Gln
1890 1895 1900
Ile Phe Gly Val Pro Thr Gly Val Ser His Ala Ala Ala Leu Lys Ser
1905 1910 1915 1920
Ser Asp Arg Pro Ala Asp Leu Leu Thr Ile Ser Leu Phe Tyr Met Ala
1925 1930 1935
Ile Ile Ser Tyr Tyr Asn Ile Asn His Ile Arg Val Gly Pro Ile Pro
1940 1945 1950

Pro Asn Pro Pro Ser Asp Gly Ile Ala Gln Asn Val Gly Ile Ala Ile
1955 1960 1965
Thr Gly Ile Ser Phe Trp Leu Ser Leu Met Glu Lys Asp Ile Pro Leu
1970 1975 1980
Tyr Gln Gln Cys Leu Ala Val Ile Gln Gln Ser Phe Pro Ile Arg Trp
1985 1990 1995 2000
Glu Ala Val Ser Val Lys Gly Gly Tyr Lys Gln Lys Trp Ser Thr Arg
2005 2010 2015
Gly Asp Gly Leu Pro Lys Asp Thr Arg Ile Ser Asp Ser Leu Ala Pro
2020 2025 2030
Ile Gly Asn Trp Ile Arg Ser Leu Glu Leu Val Arg Asn Gln Val Arg
2035 2040 2045
Leu Asn Pro Phe Asn Glu Ile Leu Phe Asn Gln Leu Cys Arg Thr Val
2050 2055 2060
Asp Asn His Leu Lys Trp Ser Asn Leu Arg Arg Asn Thr Gly Met Ile
2065 2070 2075 2080
Glu Trp Ile Asn Arg Arg Ile Ser Lys Glu Asp Arg Ser Ile Leu Met
2085 2090 2095
Leu Lys Ser Asp Leu His Glu Glu Asn Ser Trp Arg Asp
2100 2105

<210> 58
<211> 498
<212> PRT
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> 醣蛋白（P）

<400> 58
Met Gly Gln Ile Val Thr Met Phe Glu Ala Leu Pro His Ile Ile Asp
1 5 10 15
Glu Val Ile Asn Ile Val Ile Ile Val Leu Ile Ile Ile Thr Ser Ile
20 25 30
Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly Ile Leu Ala Leu Val Ser
35 40 45
Phe Leu Phe Leu Ala Gly Arg Ser Cys Gly Met Tyr Gly Leu Asn Gly
50 55 60
Pro Asp Ile Tyr Lys Gly Val Tyr Gln Phe Lys Ser Val Glu Phe Asp
65 70 75 80
Met Ser His Leu Asn Leu Thr Met Pro Asn Ala Cys Ser Ala Asn Asn
85 90 95
Ser His His Tyr Ile Ser Met Gly Ser Ser Gly Leu Glu Leu Thr Phe
100 105 110
Thr Asn Asp Ser Ile Leu Asn His Asn Phe Cys Asn Leu Thr Ser Ala
115 120 125
Phe Asn Lys Lys Thr Phe Asp His Thr Leu Met Ser Ile Val Ser Ser
130 135 140
Leu His Leu Ser Ile Arg Gly Asn Ser Asn His Lys Ala Val Ser Cys

145 150 155 160
Asp Phe Asn Asn Gly Ile Thr Ile Gln Tyr Asn Leu Ser Phe Ser Asp
165 170 175
Pro Gln Ser Ala Ile Ser Gln Cys Arg Thr Phe Arg Gly Arg Val Leu
180 185 190
Asp Met Phe Arg Thr Ala Phe Gly Gly Lys Tyr Met Arg Ser Gly Trp
195 200 205
Gly Trp Ala Gly Ser Asp Gly Lys Thr Thr Trp Cys Ser Gln Thr Ser
210 215 220
Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Arg Thr Trp Glu Asn His Cys Arg
225 230 235 240
Tyr Ala Gly Pro Phe Gly Met Ser Arg Ile Leu Phe Ala Gln Glu Lys
245 250 255
Thr Lys Phe Leu Thr Arg Arg Leu Ala Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu
260 265 270
Ser Asp Ser Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu Thr Lys
275 280 285
Trp Met Ile Leu Ala Ala Glu Leu Lys Cys Phe Gly Asn Thr Ala Val
290 295 300
Ala Lys Cys Asn Val Asn His Asp Glu Glu Phe Cys Asp Met Leu Arg
305 310 315 320
Leu Ile Asp Tyr Asn Lys Ala Ala Leu Ser Lys Phe Lys Gln Asp Val
325 330 335
Glu Ser Ala Leu His Val Phe Lys Thr Thr Val Asn Ser Leu Ile Ser
340 345 350
Asp Gln Leu Leu Met Arg Asn His Leu Arg Asp Leu Met Gly Val Pro
355 360 365
Tyr Cys Asn Tyr Ser Lys Phe Trp Tyr Leu Glu His Ala Lys Thr Gly
370 375 380
Glu Thr Ser Val Pro Lys Cys Trp Leu Val Thr Asn Gly Ser Tyr Leu
385 390 395 400
Asn Glu Thr His Phe Ser Asp Gln Ile Glu Gln Glu Ala Asp Asn Met
405 410 415
Ile Thr Glu Met Leu Arg Lys Asp Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Ser Thr
420 425 430
Pro Leu Ala Leu Met Asp Leu Leu Met Phe Ser Thr Ser Ala Tyr Leu
435 440 445
Ile Ser Ile Phe Leu His Leu Val Lys Ile Pro Thr His Arg His Ile
450 455 460
Lys Gly Gly Ser Cys Pro Lys Pro His Arg Leu Thr Asn Lys Gly Ile
465 470 475 480
Cys Ser Cys Gly Ala Phe Lys Val Pro Gly Val Lys Thr Ile Trp Lys
485 490 495
Arg Arg

<210> 59
<211> 278
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rVSV的抗原域

<400> 59
Met Ala Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ala
1 5 10 15
Arg Ala Tyr Val Ser Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser
20 25 30
Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly
35 40 45
Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Pro Gln Tyr Ser Trp
50 55 60
Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile Ala
65 70 75 80
Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn
85 90 95
Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser
100 105 110
Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Ala Pro Thr Leu Pro Pro
115 120 125
Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn
130 135 140
Trp Pro Phe Leu Glu Gly Ser Ala Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu
145 150 155 160
Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Ala Val Ala
165 170 175
Arg Arg Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys Leu Val Asn Leu Gly
180 185 190
Phe Gln Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly Gly Ala Ser Lys Lys
195 200 205
Leu Ser Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val Glu Tyr Ile Arg Ala
210 215 220
Leu Gln Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val Arg Asn Ala Leu Ala
225 230 235 240
Gly Gly Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro
245 250 255
Ser Glu Gly Ala Leu Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser
260 265 270
Ser Trp Leu Gly Gly Tyr
275

<210> 60
<211> 353
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 第一組分(K)的複合物

<400> 60

Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Ser Arg Ala Lys Phe
1 5 10 15
Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys Ser Ser
20 25 30
Glu Asn Asp Arg Leu Arg Leu Leu Leu Lys Asn Arg Thr Leu Thr Leu
35 40 45
Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala Tyr Val Ser Gly Ile Gln
50 55 60
Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asp Val Leu
65 70 75 80
Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn Leu Asn Leu Ser Cys His
85 90 95
Ser Ala Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile Asn Gly Ile Pro Gln Gln
100 105 110
His Thr Gln Val Leu Phe Ile Ala Lys Ile Thr Pro Asn Asn Asn Gly
115 120 125
Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu Ala Thr Gly Arg Asn Asn Ser
130 135 140
Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser Ala Ser Gly Thr Ser Pro Gly Leu
145 150 155 160
Ser Ala Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Asp
165 170 175
His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Gly Ser Ala
180 185 190
Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
195 200 205
Asp Arg Glu Arg Ala Ala Val Ala Arg Arg Asn Glu Arg Glu Arg Asn
210 215 220
Arg Val Lys Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln Ala Leu Arg Gln His Val
225 230 235 240
Pro His Gly Gly Ala Ser Lys Lys Leu Ser Lys Val Glu Thr Leu Arg
245 250 255
Ser Ala Val Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln Arg Leu Leu Ala Glu His
260 265 270
Asp Ala Val Arg Asn Ala Leu Ala Gly Gly Leu Arg Pro Gln Ala Val
275 280 285
Arg Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Ser Glu Gly Ala Leu Ser Pro Ala
290 295 300
Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp Leu Gly Gly Tyr Ser Thr
305 310 315 320
Val His Glu Ile Leu Ser Lys Leu Ser Leu Glu Gly Asp His Ser Thr
325 330 335
Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Pro Tyr Thr Asn Phe Asp Ala
340 345 350
Glu

<210> 61
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-1的HC

<400> 61

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
```

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 62
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-1的LC

<400> 62
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

```
            180                 185                 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 63
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-2的HC

<400> 63

```
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 64
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-2的LC

<400> 64
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 65
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-3的HC

<400> 65
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 66
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-3的LC

<400> 66
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 67
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-4的HC

<400> 67
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 68
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-4的LC

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 69
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-5的HC

<400> 69
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

```
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
        355                 360                 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
    370                 375                 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385                 390                 395                 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
            420                 425                 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
        435                 440                 445
```

<210> 70
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> PD1-5的LC

<400> 70
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 71
<211> 311
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> (K)+anaxa (「MAD128-ANAXA」)的抗原域

<400> 71
Asn Arg Thr Leu Thr Leu Phe Asn Val Thr Arg Asn Asp Ala Arg Ala
1 5 10 15
Tyr Val Ser Gly Ile Gln Asn Ser Val Ser Ala Asn Arg Ser Asp Pro
20 25 30
Val Thr Leu Asp Val Leu Pro Asp Ser Ser Tyr Leu Ser Gly Ala Asn
35 40 45
Leu Asn Leu Ser Cys His Ser Ala Ser Pro Gln Tyr Ser Trp Arg Ile
50 55 60
Asn Gly Ile Pro Gln Gln His Thr Gln Val Leu Phe Ile Ala Lys Ile
65 70 75 80

Thr Pro Asn Asn Asn Gly Thr Tyr Ala Cys Phe Val Ser Asn Leu Ala
85 90 95
Thr Gly Arg Asn Asn Ser Ile Val Lys Ser Ile Thr Val Ser Ala Ser
100 105 110
Gly Thr Ser Pro Gly Leu Ser Ala Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp
115 120 125
Gln Pro Phe Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro
130 135 140
Phe Leu Glu Gly Ser Ala Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu Thr Leu
145 150 155 160
Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Ala Val Ala Arg Arg
165 170 175
Asn Glu Arg Glu Arg Asn Arg Val Lys Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln
180 185 190
Ala Leu Arg Gln His Val Pro His Gly Gly Ala Ser Lys Lys Leu Ser
195 200 205
Lys Val Glu Thr Leu Arg Ser Ala Val Glu Tyr Ile Arg Ala Leu Gln
210 215 220
Arg Leu Leu Ala Glu His Asp Ala Val Arg Asn Ala Leu Ala Gly Gly
225 230 235 240
Leu Arg Pro Gln Ala Val Arg Pro Ser Ala Pro Arg Gly Pro Ser Glu
245 250 255
Gly Ala Leu Ser Pro Ala Glu Arg Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp
260 265 270
Leu Gly Gly Tyr Ser Thr Val His Glu Ile Leu Ser Lys Leu Ser Leu
275 280 285
Glu Gly Asp His Ser Thr Pro Pro Ser Ala Tyr Gly Ser Val Lys Pro
290 295 300
Tyr Thr Asn Phe Asp Ala Glu
305 310

<210> 72
<211> 257
<212> PRT
<213> 賴薩病毒

<220>
<223> 成熟GP

<400> 72
Val Met Asn Ile Val Leu Ile Ala Leu Ser Ile Leu Ala Val Leu Lys
1 5 10 15
Gly Leu Tyr Asn Ile Ala Thr Cys Gly Leu Ile Gly Leu Val Thr Phe
20 25 30
Phe Leu Leu Cys Gly Arg Ser Cys Ser Ser Asn Leu Tyr Lys Gly Val
35 40 45
Tyr Glu Leu Gln Ser Leu Asp Leu Asn Met Glu Thr Leu Asn Met Thr
50 55 60
Met Pro Leu Ser Cys Thr Lys Asn Asn Ser His His Tyr Ile Arg Val

65 70 75 80
Gly Asn Glu Thr Gly Leu Glu Leu Thr Leu Thr Asn Thr Ser Leu Leu
85 90 95
Asp His Lys Phe Cys Asn Leu Ser Asp Ala His Lys Lys Asn Leu Tyr
100 105 110
Asp His Ala Leu Met Ser Ile Ile Ser Thr Phe His Leu Ser Ile Pro
115 120 125
Asn Phe Asn Gln Tyr Glu Ala Met Ser Cys Asp Phe Asn Gly Gly Lys
130 135 140
Ile Thr Val Gln Tyr Asn Leu Ser His Ser Tyr Ala Gly Asp Ala Ala
145 150 155 160
Arg His Cys Gly Thr Ile Ala Asn Gly Val Leu Gln Thr Phe Met Arg
165 170 175
Met Ala Trp Gly Gly Ser Tyr Ile Ala Leu Asp Ser Gly His Gly Asn
180 185 190
Trp Asp Cys Ile Met Thr Ser Tyr Gln Tyr Leu Ile Ile Gln Asn Thr
195 200 205
Thr Trp Glu Asp His Cys Gln Phe Ser Arg Pro Ser Pro Ile Gly Tyr
210 215 220
Leu Ser Leu Leu Ser Gln Arg Thr Arg Asp Ile Tyr Ile Ser Arg Arg
225 230 235 240
Leu Leu Gly Thr Phe Thr Trp Thr Leu Ser Asp Ser Glu Gly Asn Ala
245 250 255
Thr

<210> 73
<211> 145
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Hp-91

<400> 73
Asp Pro Asn Ala Pro Lys Arg Pro Pro Ser Ala Phe Phe Leu Phe Cys
1 5 10 15
Ser Glu Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val Ala Ser Arg Lys Ser Arg Ala
20 25 30
Lys Phe Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala Ala Ala Lys
35 40 45
Ser Ser Glu Asn Asp Arg Leu Arg Leu Leu Leu Lys Glu Ser Leu Lys
50 55 60
Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile Asn Glu Ala Gly
65 70 75 80
Arg Glu Val Val Gly Val Gly Ala Leu Lys Val Pro Arg Asn Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Gly Val Pro Arg Phe Ala Lys Phe Ala Ser Phe Glu Ala Gln
100 105 110

Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn Leu Asp Val Glu
115 120 125
Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Gly
130 135 140
Ser
145

<210> 74
<211> 85
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad5

<400> 74
Glu Ser Leu Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile
1 5 10 15
Asn Glu Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Val Gly Ala Leu Lys Val Pro
20 25 30
Arg Asn Gln Asp Trp Leu Gly Val Pro Arg Phe Ala Lys Phe Ala Ser
35 40 45
Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn
50 55 60
Leu Asp Val Glu Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr
65 70 75 80
Glu Trp Thr Gly Ser
85

<210> 75
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad25

<400> 75
Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Ser Ser
1 5 10 15
Lys Ser

<210> 76
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad24

<400> 76
Asn Gly Arg Val Leu Glu Leu Phe Arg Ala Ala Gln Leu Ala Asn Asp
1 5 10 15
Val Val Leu Gln Ile Met Glu Leu Ser Gly Ala Thr Arg Pro Thr Gly
20 25 30
Ile Pro Val His Leu Glu Leu Ala Ser Met Thr Asn Met Glu Leu Met
35 40 45
Ser Ser Ile Val His Gln Gly Asn Asn Val
50 55

<210> 77
<211> 85
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad39

<400> 77
Glu Ser Leu Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu Ile
1 5 10 15
Asn Glu Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Val Gly Ala Leu Lys Val Pro
20 25 30
Arg Asn Gln Asp Trp Leu Gly Val Pro Arg Phe Ala Lys Phe Ala Ser
35 40 45
Phe Glu Ala Gln Gly Ala Leu Ala Asn Ile Ala Val Asp Lys Ala Asn
50 55 60
Leu Asp Val Glu Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr
65 70 75 80
Glu Trp Thr Gly Ser
85

<210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad10

<400> 78
Gln Ala Glu Pro Asp Arg Ala His Tyr Asn Ile Val Thr Phe Cys Cys

1 5 10 15
Lys Cys

<210> 79
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Mad12

<400> 79
Leu Phe Arg Ala Ala Gln Leu Ala Asn Asp Val Val Leu Gln Ile Met
1 5 10 15
Glu His Leu Glu Leu Ala Ser Met Thr Asn Met Glu Leu Met Ser Ser
20 25 30
Ile Val Val Ile Ser Ala Ser Ile Ile Val Phe Asn Leu Leu Glu Leu
35 40 45
Glu Gly
50

<210> 80
<211> 12036
<212> RNA
<213> 水泡性口炎病毒

<220>
<223> VSV-GP 128

<400> 80
UGCUUCUGUU UGUUUGGUAA UAAUAGUAAU UUUCCGAGUC CUCUUUGAAA UUGUCAUUAG
1 10 20 30 40 50 60

UUUUACAGAC AAUGUCAGUU CUCUUAGUAA CUGUUGUGUC AGCAUCAAGG UUUUGAAGGA
70 80 90 100 110 120

CGUUUACUCC UAGGUCACCU UAUGGGCCGU CUAAUGAAGU CUUUUAGUUU CCUCUAAGGA
130 140 150 160 170 180

GAAAUGUAGU UAUGAUGUUU UUCAAACAGU CUAGAUUCUC CUAUACAGAU GGUUCCGGAG
190 200 210 220 230 240

UUUAGGCCUU UACAUAGUUA GUAUGUACAG UUGUCGAUGA ACAUACCUCG UAAUUUCCUG
250 260 270 280 290 300

UAGGCCCCAU UCAACCUAUU UCUAACCAGU UCAAAGCCUU AUUUGUAGCC CUUUCGUCCC

310 320 330 340 350 360

CUAUGUUAGC CUUAUAAACU GGAACAUAGG AACUUUCGGG ACCUGCCGCA UGAAGGUCUA
370 380 390 400 410 420

CCUCAUAGCC UACGAAGGUC UUGGUCGCGU CUACUGUUUA CCAACGGAAA CAUAGAUGAA
430 440 450 460 470 480

CCGAAUAUGU CUCACCCGUC UUGUGUUUAC GGACUUAUGU CUUUUUUCGA GUACCUACCC
490 500 510 520 530 540

GACUGUUUAG UUACGUUUUA CUAGUUACUU GUCAAACUUG GAGAACACGG UCUUCCAGCA
550 560 570 580 590 600

CUGUAAAAAC UACACACCCC UUUACUGUCA UUAAUGUGUU UUUAACAGCG ACGUCACCUG
610 620 630 640 650 660

UACAAGAAGG UGUACAAGUU UUUUGUACUU ACACGGAGCA AGUCUAUGCC UUGAUAACAA
670 680 690 700 710 720

AGGUCUAAGU UUCUAACACG ACGUAACCGU UGUAAACCUG UGGAGACGUU UUAUUGGCCU
730 740 750 760 770 780

UACAGAUGUC UUCUACAUUG CUGGACCUAG AACUUGGCUC UUCAACGUCU ACUUUACCAG
790 800 810 820 830 840

GUUUACUACG AAGGUCCGGU UCUUUAACUG UUCCGGCUAA GUAUGUACGG AAUAAACUAG
850 860 870 880 890 900

CUGAAACCUA ACAGAAGAUU CAGAGGUAUA AGAAGGCAGU UUUUGGGACG GAAGGUGAAG
910 920 930 940 950 960

ACCCCCGUUA ACUGUCGAGA AGACGAGUCU AGGUGGUCUC GUUCCUUACG GGCUGUCGGA
970 980 990 1000 1010 1020

CUACUGUAAC UCAUAUGUAG AGAAUGAUGU CGUCCAAACA ACAUGCGAAU ACGUCAUCCU
1030 1040 1050 1060 1070 1080

AGGAGACGGC UGAACCGUGU UGUCAAAACA CAACCUCUAU UGUUUAUGUG AGGUCUACUA
1090 1100 1110 1120 1130 1140

UCAUGGCCUC CUAACUGCUG AUUACGUGGC GGUGUUCCGU CUCUACACCA GCUUACCGAG
1150 1160 1170 1180 1190 1200

CCUACCAAAC UUCUAGUUUU GUCUUUUGGC UGAGGACUAU ACUACGUCAU ACGCUUUUCU
1210 1220 1230 1240 1250 1260

CGUCAGUACA GUGACGUUCC GGAUUCUCUC UUCUGUUAAC CGUUCAUACG AUUCAGUCUU
1270 1280 1290 1300 1310 1320

AAACUGUUUA CUGGGAUAUU AAGAGUCUAG UGGAUAAUAU AUAAUACGAU GUAUACUUUU
1330 1340 1350 1360 1370 1380

UUUGAUUGUC UAUAGUACCU AUUAGAGUGU UUUCAAGCAC UCAUAGAGUU CAGGAUAAGA
1390 1400 1410 1420 1430 1440

GCAGACCUAG UCCGCCAUCC UCUCUAUCUA CUCUAGCUUC GUGUUGCUCG ACUUUUCAGG
1450 1460 1470 1480 1490 1500

UUAAUACUCA ACAAGGUUCU CCUACCUCAC CUUCUCGUAU GAUUCGGGAG AAUAAAAGUC
1510 1520 1530 1540 1550 1560

CGUCGUCUAC UAAGACUGUG UCUUAGACUU GGUCUUUAAC UUCUGUUAGU UCCGAACAUA
1570 1580 1590 1600 1610 1620

CGUGGUCUAG GUCUUCGACU CGUUCAACUU CCGAAAUAUG UCCCCGGAAA UCUACUGAUA
1630 1640 1650 1660 1670 1680

CGUCUACUCC UUCACCUACA ACAUAAAUGA AGCCUGACCU UUGUCGGACU CGAACUUAGA
1690 1700 1710 1720 1730 1740

CUGCUCGUAC CUUUCUGGAA UGCCAACUGU AGCGGUCUCC CAAAUUCACC UCUCGUCUUU
1750 1760 1770 1780 1790 1800

AGGGUCACCG AAAGCUGCUA AUUUCGUCAG CACGUUUCAC GGUUUAUGAC CUUAGACCGU
1810 1820 1830 1840 1850 1860

CUCACGUGUA AACUUCGUAG CCCUCUUCCC CAGUAAUACU UCCUCGCGGU CUAUUGAGGC
1870 1880 1890 1900 1910 1920

CUACAUAUAU UCCAGUGAGG UCACUACUUG UGUGUAGGCA GGGUUAGUCU UCGUCAUAGU
1930 1940 1950 1960 1970 1980

CUACAAACCA GAGAGAGUUU CUGUAGGUAC UGAAAGGUUG GGUUCUUUCG UUCAGAAGUC
1990 2000 2010 2020 2030 2040

GGAGAGUGGU AUAGGAACCU ACUUAACAAG AGUAGAUCUC CUCUCAAGUA GAGACAGCCU
2050 2060 2070 2080 2090 2100

CCACUGCCUG CUUACAGAGU AUUUCUCCGG UAGGACGAGC CGGACUCUAU GUUUUUCAAC
2110 2120 2130 2140 2150 2160

AUGUUAGUCC GCUCUCAGUU UAUAAGAGAC AUCUGAUACU UUUUUUCAUU GUCUAUAGUG
2170 2180 2190 2200 2210 2220

CUAGAUUCAC AAUAGGGUUA GGUAAGUAGU ACUCAAGGAA UUUCUUCUAA GAGCCAGACU
2230 2240 2250 2260 2270 2280

UCCCCUUUCC AUUCUUUAGA UUCUUUAAUC CCUAGCGUGG UGGGGGAAUA CUUCUCCUGU
2290 2300 2310 2320 2330 2340

GAUCGUACCU CAUACGAGGC UCGCGAGGUU AACUGUUUAG GAUAAAACCU CAACUGCUCU
2350 2360 2370 2380 2390 2400

ACCUGUGGAU ACUAGGCUUA GUUAAUUCUA UACUCUUUAA GAAGAAAUGU CACUUUUACU
2410 2420 2430 2440 2450 2460

GCCAAUCUAG AUUAGCAGGC AAGUCUUGUA UGAGUCUACA CCGUCGGCGA CAUAGGGUAA
2470 2480 2490 2500 2510 2520

CCCUAGUGUA CAUGUAGCCU UACCGUCCCU UUGCAGGGAA GAUGUUUUAG AACCGAAAAA
2530 2540 2550 2560 2570 2580

ACCCAAGAAG AUUAGAUUUC CGGUGAGGUC GCCAUAACCG UCUAGUUCCA GUUGGUCUCA
2590 2600 2610 2620 2630 2640

UAGUGCGAGU GACGCUUCCG UCCCGAAUAA ACGGUGUAUC CUACCCCUUC UGGGGAGGGU
2650 2660 2670 2680 2690 2700

ACGAGUUACA UGGUCUCGUG AAGUCUUCUG GUAAGUUAUA UCCAGAAAUG UUCCCUUGCU
2710 2720 2730 2740 2750 2760

AACUCGAGUG UUACUGGUAG AUGCUACUAC UCAGUGACCU UCGUCGAGGA UACUAGACCC
2770 2780 2790 2800 2810 2820

UAGUAAAGUU AAGAAGGUUU AAAAGACUAA AGUCUCUCUU CCGGAAUUAC AAACCGGACU
2830 2840 2850 2860 2870 2880

AACAGCUCUU UUUCCGUAGA CCUCGCACCC AGGACCUGAG AUAGCCGGUG AAGUUUACUC
2890 2900 2910 2920 2930 2940

GAUCAGAUUG AAGAUCGAAG ACUUGUUAGG GGCCAAAUGA GUCAGAGGGG AUUAAGGUCG
2950 2960 2970 2980 2990 3000

GAGAGCUUGU UGAUUAUAGG ACAGAAAAGA UAGGGAUACU UUUUUUGAUU GUCUCUAGCU
3010 3020 3030 3040 3050 3060

AGACAAAUGC GCAGUGCCUA GGGGGCCCGA CGUCCUUAAG CGGUGGUACC CGGUCUAGCA
3070 3080 3090 3100 3110 3120

CUGGUACAAG CUCCGGGACG GGGUGUAGUA GCUGCUCCAC UAGUUGUAGC ACUAGUAGCA
3130 3140 3150 3160 3170 3180

CGAGUAGUAG UAGUGGUCGU AGUUCCGGCA CAUGUUGAAG CGGUGGACGC CGUAGGACCG
3190 3200 3210 3220 3230 3240

GGACCACUCG AAGGACAAGG ACCGGCCGUC UUCGACGCCG UACAUGCCGG ACUUACCGGG
3250 3260 3270 3280 3290 3300

GCUAUAGAUG UUCCCGCACA UGGUCAAGUU CUCGCACCUC AAGCUGUACU CGGUGGACUU

3310 3320 3330 3340 3350 3360

GGAGUGGUAC GGGUUGCGGA CGUCGCGGUU GUUAUCGGUG GUGAUGUAGU CGUACCCGUC

3370 3380 3390 3400 3410 3420

GUCGCCGGAC CUCAACUGGA AGUGGUUGCU GUCGUAGGAC UUGGUGUUGA AGACGUUGGA

3430 3440 3450 3460 3470 3480

GUGGUCGCGG AAGUUGUUCU UUUGGAAGCU GGUGUGGGAG UACUCGUAGC ACUCGUCGGA

3490 3500 3510 3520 3530 3540

CGUGGACUCG UAGUCUCCGU UGUCGUUGGU GUUCCGGCAC UCGACGCUGA AGUUGUUGCC

3550 3560 3570 3580 3590 3600

GUAGUGGUAG GUCAUGUUGG ACUCGAAGUC GCUAGGAGUC UCGCGGUAGU CGGUCACGUC

3610 3620 3630 3640 3650 3660

UUGGAAGUCU CCGUCUCACG ACCUGUACAA GUCUUGGCGG AAGCCGCCGU UCAUGUACUC

3670 3680 3690 3700 3710 3720

UUCGCCGACC CCGACCCGGC CGUCGCUGCC GUUCUGGUGG ACCACGUCGG UCUGGUCGAU

3730 3740 3750 3760 3770 3780

GGUCAUGGAG UAGUAGGUCU UGUCUUGGAC CCUCUUGGUG ACGUCUAUGC GGCCUGGAAA

3790 3800 3810 3820 3830 3840

GCCGUACUCG UCUUAGGACA AGCGGGUCCU CUUUUGGUUC AAGGAGUGGU CCUCUGACCG

3850 3860 3870 3880 3890 3900

GCCGUGGAAG UGGACCUGGG ACUCGCUGUC GUCGCCGCAC CUCUUGGGAC CGCCGAUGAC

3910 3920 3930 3940 3950 3960

GGAGUGGUUC ACCUACUAGG ACCGGCGGCU CGACUUCACG AAGCCGUUGU GGCGGCACCG

3970 3980 3990 4000 4010 4020

GUUCACGUUG CACUUGGUGC UGCUCCUCAA GACGCUGUAC GACUCUGAGU AGCUGAUGUU

4030 4040 4050 4060 4070 4080

GUUCCGGCGG GACUCGUUCA AGUUCGUCCU GCACCUCUCG CGGGACGUGC ACAAGUUCUG

4090 4100 4110 4120 4130 4140

GUGGCACUUG UCGGAGUAGU CGCUGGUCGA CGAGUACUCU UUGGUGGACU CUCUGGAGUA

4150 4160 4170 4180 4190 4200

CCCGCACGGG AUGACGUUGA UGUCGUUCAA GACCAUAGAC CUCGUGCGGU UCUGGCCGCU

4210 4220 4230 4240 4250 4260

CUGGUCGCAC GGGUUCACGA CCGACCACUG GUUACCGUCG AUGGACUUGC UCUGGGUGAA

4270 4280 4290 4300 4310 4320

GUCGCUGGUC UAGCUCGUCC UUCGGCUGUU GUACUAGUGG CUCUACGACU CCUUCCUGAU
4330 4340 4350 4360 4370 4380

GUAGUUCUCU GUCCCGUCGU GGGGGGACCG GGAGUACCUA GACGAGUACA AGUCGUGGUC
4390 4400 4410 4420 4430 4440

GCGGAUGGAG UAGUCGUAGA AGGACGUGGA CCACUUCUAG GGGUGGGUGU CUGUGUAGUU
4450 4460 4470 4480 4490 4500

CCCGCCGUCG ACGGGGUUCG GGGUGUCUGA GUGGUUGUUC CCGUAGACGU CGACGCCGCG
4510 4520 4530 4540 4550 4560

GAAGUUCCAC GGGCCGCACU UUUGGUAGAC CUUCUCCUCU AUUCGCCGGC GAUGCUGGAG
4570 4580 4590 4600 4610 4620

CUGAUACUUU UUUUGAUUGU CUAUAGGAGC UGCGGUGGUA CCGGUUGGCC UGUGACUGGG
4630 4640 4650 4660 4670 4680

ACAAGUUGCA CUGGGCCUUA CUGCGGUCUC GGAUGCACAG GCCGUAGGUC UUAUCGCACA
4690 4700 4710 4720 4730 4740

GGCGGUUAUC UUCGCUGGGG CACUGUGACC UGCACGACGG ACUAUCGUCG AUAGACUCGC
4750 4760 4770 4780 4790 4800

CGCGGUUGGA CUUGGACUCG ACGGUAAGAC GGAGAGGUGU CAUGUCGACC GCCUAGUUGC
4810 4820 4830 4840 4850 4860

CUUAGGGAGU CGUCGUGUGG GUCCACGACA AAUAGCGGUU CUAGUGGGGA UUGUUGUUGC
4870 4880 4890 4900 4910 4920

CGUGGAUGCG GACGAAGCAC AGGUUAGACC GGUGGCCGUC UUUGUUGUCG UAGCACUUCA
4930 4940 4950 4960 4970 4980

GGUAGUGGCA CAGACGGUCG CCGUGUAGAG GACCUAACAG ACGGCGAGGA UGUGACGGAG
4990 5000 5010 5020 5030 5040

GUCGGACCGU CGGAAAGGAC UUCCUGGUGU CUUAGUCGUG GAAGUUCUUG ACCGGGAAGG
5050 5060 5070 5080 5090 5100

ACCUUCCGUC GCGGCACUUC UUCGUCAAGC UCCUUGACUG AGACCCGCUC AAGGACUUCG
5110 5120 5130 5140 5150 5160

ACCUGUCUCU UUCCCGGCGA CACCGGUCUG CCUUGCUCGC GCUUUCUUUG UCUCACUUCG
5170 5180 5190 5200 5210 5220

ACCAGUUGGA CCCGAAAGUC CGGGACUCUG UCGUACACGG AGUACCGCCU CGGUCGUUCU
5230 5240 5250 5260 5270 5280

UCGACUCGUU CCAGCUCUGU GACUCUUCGC GGCAGCUCAU GUAGUCUCGG GACGUCUCUG
5290 5300 5310 5320 5330 5340

ACGACCGGCU UGUGCUGCGG CAAUCUUUAC GAGACCGACC GCCUGAAUCU GGAGUCCGAC
5350 5360 5370 5380 5390 5400

AGUCUGGAAG ACGAGGAUCU CCUGGAAGAC UCCCGCGAGA CAGAGGACGG CUUUCUCUCG
5410 5420 5430 5440 5450 5460

ACGACCUGAA GUCGAGAACC GAGCCGCCGA UGACUAGUUG AUCGGUCUAA GAAGUACAAA
5470 5480 5490 5500 5510 5520

CCUGGUUUAG UUGAACACUA UGGUACGAGU UUCUCCGGAG UUAAUAUAAA CUCAAAAAUU
5530 5540 5550 5560 5570 5580

AAAAAUACUU UUUUUGAUUG UCGUUAGUAC CUUCAGGUGC UAAAACUCUG GCUGCUCAAG
5590 5600 5610 5620 5630 5640

UUACUAAAGU UACUUCUACU GAUACGGUGU UCUCUUAAGG ACUUAGGGCU ACUCGCGUAC
5650 5660 5670 5680 5690 5700

UGCAUGAACU UAGUACGACU AAUGUUGGAC UUAAGAGGAG AUUAAUCACU ACUAUAACUG
5710 5720 5730 5740 5750 5760

UUAAAUUAGU CCUUUAAGUU AAGAGAAGGU UAAGGGAGCU ACACCCUAUC AUUCUUGACC
5770 5780 5790 5800 5810 5820

CUACCUCAAG AACUCUACAA UUGCAGUACA GUUCGGUUAG GGUAGGGUUG UAGAGUCUAC
5830 5840 5850 5860 5870 5880

GUAUUUACCU ACCCUUCAAC CAAUUACAGA CUAUUAGUAC UACGGUCAGU UCCCAUAUCA
5890 5900 5910 5920 5930 5940

AAAAAUGUAC UUCACCUGUU UCUCCGUCUU UAUUGUAAAC UGCACCACCU CUGGAAGUAG
5950 5960 5970 5980 5990 6000

GCGCCGACCC CGUUGUUUGG UUAACUUAUG UAGUUUUUCC UUUCUACCUG ACUGAGUAAG
6010 6020 6030 6040 6050 6060

UUUUAAGAGC GAAUAAACAC AGUUUUCAAA AACCUGAAUG UGUUCAACUG UAAUUAGAAU
6070 6080 6090 6100 6110 6120

UUACGACAGA GACUCCACCU UAACGAGUUG AACCGCUCCU GAAAGUUUCC GUUUCAGUCU
6130 6140 6150 6160 6170 6180

UCUUCAAGAG UACCUUGCUU GUAUACGUCC UAAUCCCAAG GGUCGAACCC AGGAUGAAAA
6190 6200 6210 6220 6230 6240

UAAAGUCUUC CUACCCGAAU GAAGUUCUUU GAACUAUAAG AUUACCUGGC UUUGAAAGAC
6250 6260 6270 6280 6290 6300

AAUUACCAGU UUCUACACUA AUAUCCCUCC UACGUUUGCC ACGAUAGGUA CCAUACAUCU

6310 6320 6330 6340 6350 6360

UAUCUGUUGG ACAAGAGUCU CGUUCUGUAG AAGAGGGAAG AUUUAUAGAU GUCUUAACCU
6370 6380 6390 6400 6410 6420

CUAUUUUAAC ACCUCUCCGU CCCUUUAAAA AGAAUACUGA ACUAAUUUUA CCACCUUGGC
6430 6440 6450 6460 6470 6480

UAUACGUUGA ACUUCGACUA CUUUAAUCGU UCUCUUAGUU CCGGAAAUCA GGGUGUUAAG
6490 6500 6510 6520 6530 6540

GGAGUAAAAC UUUUAGUAUA GUUCUGAAGA CAACUACUUC CCCGUUUUUA ACUGGCUCCA
6550 6560 6570 6580 6590 6600

UAUUCUAAGG AGGUACUAGU CUAUUACUCA CACUUUUGUC ACCUAGAGUG UGACCACUAA
6610 6620 6630 6640 6650 6660

AUACCUAGCA AGUCUGUAAC CCCAGUAGGA AAAUAUCUAA UAAUGUGACC UGAUCUUUUU
6670 6680 6690 6700 6710 6720

AAUGUAAGGG UUCAUUGGUA CUUCUUUCUA UAACUACACA GUAUACGUUU UCGUGAACGU
6730 6740 6750 6760 6770 6780

UCACUAAAUC GAGCCUAACA AGAUAAAGUU GUCAAGUUAC UAGUAUUUUU CACCAAGCAC
6790 6800 6810 6820 6830 6840

UUACCUCUGA ACGAGGGAGU ACUAGUAGGG AAAUUUUCAG UACAAUUUCU UUUAUGUACC
6850 6860 6870 6880 6890 6900

GGGUGUCGAC GAGUUCAAGU UCUAAAACCU CUAUUUACCG UACUUGAAGG CGACUAAUUU
6910 6920 6930 6940 6950 6960

ACAAAACUUU AUGGGCUGAA UGAUCUGGGU AGCUAUUAUA UGAGACUGUU UUCAGUAAGU
6970 6980 6990 7000 7010 7020

UACUUAUCCA GUCUCCACAA CUUUGUACAG GCUUACUUAG GCUUGUGAGG AUAGGGAUCA
7030 7040 7050 7060 7070 7080

UUUUUCCACA ACGUCUGAUA CAACCUGUGU UUCCGAUGGU UAACCUUUCU UAAAGAAUUU
7090 7100 7110 7120 7130 7140

CUCUAACUAC UCUUCCCGAA UCUACUACUA CUAGAUUAAU AACCAGAAUU UCCUUUCCUC
7150 7160 7170 7180 7190 7200

UCCCUUGACU UCAACCGUCC AUCUAAAAAG AGGGAUUACA GAACCUUUAA CGCUCUUAUG
7210 7220 7230 7240 7250 7260

AAACAUUAAU GGCUUAUAAA CUAUUUCUGA GUAAAGCAGG GAUACAAAUU UCCGGACUGU
7270 7280 7290 7300 7310 7320

UACCGCCUGC UAGAUUGACG UCAGUAAUUU UUCUACAAUC UAAGGAGUAG GCCGGUUCCU
7330 7340 7350 7360 7370 7380

AACUUCAGUA UACUCCGUUA AACGUAUCGG UUAGUGUAAC UAAUGCUUUU UACCUUAUUG
7390 7400 7410 7420 7430 7440

GUGGUUUCCU UCAAUAGUUU GCCGGGUCAC AAGGCUCAAU ACCCGGUCAA GAAUCCAAUA
7450 7460 7470 7480 7490 7500

GGUAGGAAUU AGCUCUCUUG AGUACUUAAA AAACUCUUUU CAGAAUAUAU GAUGUUACCU
7510 7520 7530 7540 7550 7560

UCUGGUCUGA ACUACGCACA AGUGUUGUUG UGUGACUAGU UAAGUUGGAG GGUUGCUCAA
7570 7580 7590 7600 7610 7620

ACAACCGUUC CUGUUCUCCC ACCUGACCUU CCAGAUGCCG UUUUUCCUAC CUCAUAGGAG
7630 7640 7650 7660 7670 7680

UUAGAUGACC AAUAAGUUUC UCUCCGAUUU UAGUCUUUGU GACGACAGUU UCAGAACCGU
7690 7700 7710 7720 7730 7740

GUUCCACUAU UAGUUCAAUA AACGUGUGUC AUAUUUUGCU UCUUUAGCUC UUUGCAACAU
7750 7760 7770 7780 7790 7800

CUUAAUGUCC CACGAGAGUU AGUUUACCAA AGAUUAUUAC UCUUUUAAUA CUGACGUUAG
7810 7820 7830 7840 7850 7860

UUUUAUCCCU GUCCCUUCAA UCCUGAAAAC UAUUUACUGC UACUCUGAUA CGUUAGACGU
7870 7880 7890 7900 7910 7920

CUAAUGAACU UAAUACCUUU UUAUGGCUAA AAGGCACCUC ACUAAUCUCC CAAUCUCUGG
7930 7940 7950 7960 7970 7980

UUCUCUACCA GUGCUCACUG AACACAGUGG UUACUGGUUU AUGGGUGAAC ACGAUUAUAU
7990 8000 8010 8020 8030 8040

UACUCGAGUC AAAGGUGUUU ACGAGAGUGG CAUCGAGUAA AACGACUCUU GGGUUAGUUA
8050 8060 8070 8080 8090 8100

CGGUACUAUG UCAUGUUAAU AAAACCCUGU AAACGAUCUG AGAACAACUA CUACGUACUA
8110 8120 8130 8140 8150 8160

GGACGAGAAG CAGUUAGUAA CAUACUUCAA GUUCUAUUCU AUGGCCCGAA CGUGUCAAGA
8170 8180 8190 8200 8210 8220

UGAAAGUUUA UGCGGUACAA CAUAAACCUG GGAAGGUAAC CUCCUCACAG CCCGUACAGA
8230 8240 8250 8260 8270 8280

AACAGGUCCA AAAACUAAUC UCGGAAGGGU CUAGGGCAUU GUCUUUCAGA GAGUAAGACC
8290 8300 8310 8320 8330 8340

UCUAAGUAGG UACAUGUACG AGCUUCACUC GUAGACUUCC UCUACUCACG UCAUAAACCU
8350 8360 8370 8380 8390 8400

UUGGGGCUCU AUCGGUUCAA AGCUUAUUGA GUGUAUCUGU UCGAUCAUCU UCUAGGUUGG
8410 8420 8430 8440 8450 8460

AGAGACUUGU AGCGAUACCC UUACUCAGGU CGCUUGAACA AUUUCUGACU CCAAUUUUUU
8470 8480 8490 8500 8510 8520

ACGAAUUAGC UUAGUUCUGU UUGGUAGUCC UUGGUCCACU AAUUCCUACG UUGGUAUAUA
8530 8540 8550 8560 8570 8580

AACAUAGUAC UUCUCCUAGC CGAGUCUUCA AAGAAUACCA GUUAUUUAGG AGACAAGGGA
8590 8600 8610 8620 8630 8640

UCUAAAAAUU CACUUAAGUU UAGUCCGUGA AAAAACCCUC AGCGUCUGCC CGAGUAGUCA
8650 8660 8670 8680 8690 8700

GAUAAAGUUU UAAGAGCAUG AUAAGCCUUG AGGAAAUUCU UUUUCAUAGU AUCCCUUAAC
8710 8720 8730 8740 8750 8760

CUACUAAACU AACACUCCUC ACUCCAUAGG AGAAACUGUG UAAAUCCCUU UGAAGUAAAC
8770 8780 8790 8800 8810 8820

UCUUCCCCUA GUACAUUUUA CACCUGUACA AGUCGAUGAG UACGACUGUG UAAUUCUAUG
8830 8840 8850 8860 8870 8880

UUUAGGACCC CGGCAUGUCA AUAACCCUGU UGACAUGGGG UAGGUAAUCU UUACAACCCA
8890 8900 8910 8920 8930 8940

GGUGUUGUAG CUUUUCUCUG AGGAACACGU GGUACAUUGU GUAGUCCCAA GUUAAUACAA
8950 8960 8970 8980 8990 9000

AGACACGUAA CAGGUCUGCC CUAGGUACUG CAGAAAUCAA GUGCCCCUGG UAACGGACGA
9010 9020 9030 9040 9050 9060

AUAGAUCCCA GAUUUUGUAG ACUUAGAUGU AGAUAAAACG UCGGAACCCU UUCCCUUUCG
9070 9080 9090 9100 9110 9120

UUUCAGGGUG ACUAAUUUUC UCGAUGUGCA GAAUCUCUAC GAUAGAGAAC CAAACAACUU
9130 9140 9150 9160 9170 9180

GGGCUGAGAU UUGAUCGUUA CUGAUAUGAA AGAUUGUAGG UGAGAAAUUG UCCGCUUCUU
9190 9200 9210 9220 9230 9240

ACCUGGUUUU CCGUCGUACC CAAGUUUUCU UGUCCCAGAC GGGAAGUAUC CAAAAGCUGU
9250 9260 9270 9280 9290 9300

AGAGCCUACU CGGUACCACC CAAGCGUAGA GUCUCGUGAC GUCGUAACUG GUCCAACUAC

9310 9320 9330 9340 9350 9360

CGUUGAUGUC UGUGGUACUC CCUAGACCCU CUAGUCUUAA AGCUGAAAAA UAAGGUUCGU
9370 9380 9390 9400 9410 9420

UGCAACGAGA UACGAGUUUA AUGGUGGUGA CAACGUUCUC UGCCUACCUA GUGGUCAACA
9430 9440 9450 9460 9470 9480

UGUCUAGUAA UAGUAUAACG GACAUUCAGG ACAAACUCUG GGUAUCUUCU CUAGUGGGAC
9490 9500 9510 9520 9530 9540

CUGAGUUCAU ACCUGAUGUG CGGGGGUCUA CAUAGGGUAC ACGACUUCUG UACCUCCUUA
9550 9560 9570 9580 9590 9600

CCCCUUCCAA GCACCCCUGU UCUCUAUUUU GUCUAGAUAG GAAAUCUUCC CUUAACCUUC
9610 9620 9630 9640 9650 9660

UUAAAUCGUG GACGACUCGU UAGGAUAGUU CAGCCGUCUA CAUAUCCAAA AGAUAUACCU
9670 9680 9690 9700 9710 9720

CUGAACCGCA UAUCUUUUAG AUGAGUACGG CUCCUGUCAA GAGAUAAAGG AGAUAGAUAU
9730 9740 9750 9760 9770 9780

GUUCCAGCAU AAUCUCCAGC UCCAAAGAAU UUUCCCAACG AUCUGCCUAA UUACUCUCGU
9790 9800 9810 9820 9830 9840

UCAACGACGG UUCAUUAUGU GGCCUCUUCA GACCGAGUAA ACUUCUCCGG CCGGUUGCGU
9850 9860 9870 9880 9890 9900

CACAUGCCUC CAAACUAAAU GAACUAACUA UUUAACUCAC AUAGUGGAGG UAAGGAAAGA
9910 9920 9930 9940 9950 9960

GAAUGAUCUA GUCCUGGAUA AUCUCUGCUU AAUCUUUGCU AAGGGGUGUU CUAGGGUUGG
9970 9980 9990 10000 10010 10020

AGGAUAGGCU GUUCGUUGGC ACUAUACCCC CACUAACAGU CUUUAAUGAA GUUUAUGGUU
10030 10040 10050 10060 10070 10080

ACGGCAGAUU AACUUUUCCC UUUUAUGUCU AGUGUAAUAA GUGUUAAUAC CAAUAAGAGU
10090 10100 10110 10120 10130 10140

CUACAGAAUA GGUAUCUGAA GUAACCUGGU AAGAGAUAAA GGUGGUGGGA GAACGUUUAG
10150 10160 10170 10180 10190 10200

GAUAUGUUCG GUAAAAAUAG ACCCUUUCUA UUCUUACUCA ACUCUCUCGA CCGUUUAGAA
10210 10220 10230 10240 10250 10260

AGAAGUAACG AUUCUAGUCC UCUCCCCACC CUUCUGUAUG UACACUUUAA GAAGUGGUUC
10270 10280 10290 10300 10310 10320

CUGUAUAAUA ACACAGGUCU CCUUUAGUCU GUACGAACGU UCAAGCCCUA ACGAUUCCUA
10330 10340 10350 10360 10370 10380

UUAUUAUUUC UGUACUCGAU AGGGGGAACC CCUUCCCUUA GGUCUCCCUG UUAAUGUUGU
10390 10400 10410 10420 10430 10440

UAGGGACAAA UAAUAUGCUG GUGGGGAAUG GGUUUCUACG AUCUCUACGG AGGUUCUUAG
10450 10460 10470 10480 10490 10500

GUUUUAGGGG ACGACAGGCC UUAGUCCAAC CCGGUUAAUG GUUGACCGCG AGUAAUAUUU
10510 10520 10530 10540 10550 10560

UAAGCCUCAU AUAAUGUACC UUACCCUUAG GUAAUGUCCC UGAAGAACUC AACACCUCUG
10570 10580 10590 10600 10610 10620

CCGAGGCCUC CCUACUGACG ACGUAAUGAU GCUCUUUUAC ACGUAUCGUC UCCUUAUAAG
10630 10640 10650 10660 10670 10680

UUAUCAGACA AUCUUAAUAG UCCCAGUCAG UACGCUCCGC GGAGAGGACU CGGGGGGUCA
10690 10700 10710 10720 10730 10740

CGGGAUCUUU GAAAUCCUCC UCUAUUUAGC UCUACACAUU UACCACUUUG UACAACCCUU
10750 10760 10770 10780 10790 10800

AUAGGUAGAC UGAAUACACU GGGUUCCUGA ACCCUGAUAA AGGAGGCUGA GUUUCGUCCG
10810 10820 10830 10840 10850 10860

AACCCCGAAG UUUAACUAAA UUAACAUUAC CUAUACCUUC AAGCCCUAAG AAGAUGAUCG
10870 10880 10890 10900 10910 10920

GACUUUUAAC UCUGCUUACA AUCUUUAAUA CACGUGGCCU AAAACCUACU CGUUCCUCAA
10930 10940 10950 10960 10970 10980

AAUUAGAUGU UCUGAAUACC UUGUAUAUAA ACACUCUCGC UUUUCUUACG UCAUUGUUAG
10990 11000 11010 11020 11030 11040

GAACCAGGGU ACAAGUUCUG CCAGCUGAAU CAAGUUUGUC UUAAAUCAUC AAGAGUUUGC
11050 11060 11070 11080 11090 11100

AGACUUCAUA UAUACCAUAC AUUUCCAAAC UUCUUUAAUU AGCUACUUGG GUUAGGGCUA
11110 11120 11130 11140 11150 11160

ACCAGAAGGU AGUUACUUAG GACCUUUUUG GACAUGCGUA AGGUCAGUAG UCUUGUCCUU
11170 11180 11190 11200 11210 11220

AAACGGUCUC GUUUCUUCCA AUCAUGUAUG AAAUGGAACU GUCCAUAAGG GAGGGUUAAG
11230 11240 11250 11260 11270 11280

UAAGGACUAG GAAAACAUUU GUAACUCUGA UACGAUGUUU AUAAGCCUCA UGGGUGCCCA
11290 11300 11310 11320 11330 11340

CACAGAGUAC GCCGACGGAA UUUUAGUAGA CUAUCUGGAC GUCUAAAUAA CUGGUAAUCG
11350 11360 11370 11380 11390 11400

GAAAAAAUAU ACCGCUAAUA UAGCAUAAUA UUGUAGUUAG UAUAGUCUCA UCCUGGCUAU
11410 11420 11430 11440 11450 11460

GGAGGCUUGG GGGGUAGUCU ACCUUAACGU GUUUUACACC CCUAGCGAUA UUGACCAUAU
11470 11480 11490 11500 11510 11520

UCGAAAACCG ACUCAAACUA CCUCUUUCUG UAAGGUGAUA UAGUUGUCAC AAAUCGUCAA
11530 11540 11550 11560 11570 11580

UAGGUCGUUA GUAAGGGCUA AUCCACCCUC CGACAAAGUC AUUUUCCUCC UAUGUUCGUC
11590 11600 11610 11620 11630 11640

UUCACCUCAU GAUCUCCACU ACCCGAGGGU UUUCUAUGGG CUUAAAGUCU GAGGAACCGG
11650 11660 11670 11680 11690 11700

GGUUAGCCCU UGACCUAGUC UAGAGACCUU AACCAGGCUU UGGUUCAAGC AGAUUUAGGU
11710 11720 11730 11740 11750 11760

AAGUUACUCU AGAACAAGUU AGUCGAUACA GCAUGUCACC UAUUAGUAAA CUUUACCAGU
11770 11780 11790 11800 11810 11820

UUAAACGCUU CUUUGUGUCC UUACUAACUU ACCUAGUUAU CUGCUUAAAG UUUUCUUCUG
11830 11840 11850 11860 11870 11880

GCCAGAUAUG ACUACAACUU CUCACUGGAU GUGCUCCUUU UGAGAACCUC UCUAAUUUUU
11890 11900 11910 11920 11930 11940

UAGUACUCCU CUGAGGUUUG AAAUUCAUAC UUUUUUUGAA ACUAGGAAUU CUGGGAGAAC
11950 11960 11970 11980 11990 12000

ACCAAAAAUA AAAAAUAGAC CAAAACACCA GAAGCA
12010 12020 12030

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種疫苗，其包含第一組分（K）和第二組分（V），其中所述第一組分（K）包含複合物，所述複合物由以下者組成或包含以下者：

（i）細胞穿透性肽；

（ii）抗原域，其包含至少一種抗原或抗原表位；和

（iii）至少一種TLR肽促效劑，

其中所述組分i）-iii）共價連接，和

其中所述第二組分（V）包含溶瘤性棒狀病毒。

【請求項2】如請求項1之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物為肽、多肽、或蛋白質。

【請求項3】如請求項1或請求項2之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物為重組肽、多肽或蛋白質。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的細胞穿透性肽包含根據SEQ ID NO: 2（Z13）、SEQ ID NO: 3（Z14）、SEQ ID NO: 4（Z15）或SEQ ID NO: 5（Z18）中的任一者的胺基酸序列。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物包含多於一種TLR肽促效劑，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種TLR肽促效劑。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之疫苗，其中所述至少一種TLR肽促效劑為TLR2、TLR4和／或TLR5肽促效劑。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之疫苗，其中所述至少一種TLR肽促效劑為TLR2肽促效劑和／或TLR4肽促效劑。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之疫苗，其中所述TLR肽促效劑包含以下者或由以下者組成：根據SEQ ID NO: 6和／或SEQ ID NO: 7的胺基酸序列、或

SEQ ID NO: 6和／或SEQ ID NO: 7的功能性序列變體。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之疫苗，其中所述TLR2肽促效劑是膜聯蛋白（annexin）II或其免疫調節片段。

【請求項10】如請求項1至9中任一項之疫苗，其中所述TLR2促效劑包含以下者或由以下者組成：根據WO 2012/048190 A1的膜聯蛋白II編碼序列SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 7的胺基酸序列或其片段或變體。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之疫苗，其中所述TLR4促效劑包含以下者或由以下者組成：根據SEQ ID NO: 8的胺基酸序列（TLR4肽促效劑EDA）。

【請求項12】如請求項1至10中任一項之疫苗，其中所述TLR2促效劑包含根據SEQ ID NO: 9的胺基酸序列（高速泳動族盒1蛋白（High mobility group box 1 protein））或其至少一個免疫調節片段。

【請求項13】如請求項1至12中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種抗原或抗原表位選自由以下者組成的群組：肽、多肽、或蛋白質。

【請求項14】如請求項1至13中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含多於一種抗原或抗原表位，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種抗原或抗原表位。

【請求項15】如請求項1至14中任一項之疫苗，其中所述多於一種抗原或抗原表位，尤其2、3、4、5、6、7、8、9、10種或更多種抗原或抗原表位於所述第一組分的抗原域中被連續安置。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之疫苗，其中所述至少一種抗原或抗原表位為至少一種CD4+表位和／或至少一種CD8+表位。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之疫苗，其中所述至少一種抗原或抗原表位包含至少一種腫瘤或癌症表位或由至少一種腫瘤或癌症表位組成。

【請求項18】如請求項17之疫苗，其中所述第一組分（K）的至少一種腫瘤表位選自腫瘤相關抗原、腫瘤特異性抗原、或腫瘤新抗原。

【請求項19】如請求項17或18之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤表位選自包含以下者的腫瘤的群組：內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、乳癌、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤。

【請求項20】如請求項17至19中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位選自以下者的腫瘤或癌症的群組：包含肛門癌、闌尾癌、膽管癌、類癌瘤、胃腸結腸癌、肝外膽管癌、膽囊癌、胃（gastric／stomach）癌、胃腸類癌瘤、胃腸間質瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）、肝細胞癌、胰臟癌、直腸癌、結直腸癌、或轉移性結直腸癌的胃腸腫瘤。

【請求項21】如請求項17至20中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位選自以下者的群組：結直腸癌或轉移性結直腸癌的腫瘤相關抗原、腫瘤特異性抗原、或腫瘤新抗原。

【請求項22】如請求項17至21中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：EpCAM、HER-2、MUC-1、TOMM34、RNF 43、KOC1、VEGFR、βhCG、存活素（survivin）、CEA、TGFβR2、p53、KRas、OGT、CASP5、COA-1、MAGE、SART、IL13Rα2、ASCL2、NY-ESO-1、MAGE-A3、PRAME、WT1。

【請求項23】如請求項17至22中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域的至少一種腫瘤或癌症表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas、MAGE-A3和IL13Rα2，較佳地，所述至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素、CEA、KRas和MAGE-A3，更佳地，所述至少一種

腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、MUC-1、存活素和CEA，並且甚至更佳地，所述至少一種腫瘤表位是選自由以下者組成的群組的抗原的表位：ASCL2、EpCAM、存活素和CEA。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含存活素的至少一種表位。

【請求項25】如請求項1至24中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【請求項26】如請求項1至25中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項27】如請求項1至26中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 22的胺基酸序列組成的肽。

【請求項28】如請求項1至27中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含CEA的至少一種表位。

【請求項29】如請求項1至28中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項30】如請求項1至29中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項31】如請求項1至30中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的肽和／或具有根據SEQ ID

NO: 27的胺基酸序列的肽。

【請求項32】如請求項1至31中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含ASCL2的至少一種表位。

【請求項33】如請求項1至32中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項34】如請求項1至33中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【請求項35】如請求項1至34中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含由根據SEQ ID NO: 16的胺基酸序列組成的肽和／或具有根據SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的肽。

【請求項36】如請求項1至35中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；

e）KRas的一種或多種表位或其功能性序列變體；

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體、和／或

g）ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項37】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項38】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

e）KRas的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項39】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項40】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項41】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

f）MAGE-A3的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項42】如請求項1至36中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項43】如請求項42之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

b）MUC-1的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項44】如請求項43之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項45】如請求項1至37中任一項之疫苗，其中所述抗原域包含

a）EpCAM的一種或多種表位或其功能性序列變體；

c）存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；

d）CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和／或

g）ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項46】如請求項45之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項47】如請求項45之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項48】如請求項45之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和

- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項49】如請求項45至48中任一項之疫苗，其中所述第一組分（K）的抗原域包含

- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；
- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項50】如請求項49之疫苗，其中所述抗原域在N端至C端方向上包含：

- CEA的一種或多種表位或其功能性序列變體；
- 存活素的一種或多種表位或其功能性序列變體；和
- ASCL2的一種或多種表位或其功能性序列變體。

【請求項51】如請求項1至50中任一項之疫苗，其中所述抗原域在N端至C端方向上包含：

- 具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；
- 具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；和
- 具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項52】如請求項51之疫苗，其中所述由根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的C端直接連接至所述由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的N端；並且所述由根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列或其片段或變體組成的肽的C端直接連接至所述具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的肽或其片段或變體的N端。

【請求項53】如請求項52之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物的抗原

域包含由根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；由根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；和由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【請求項54】如請求項53之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物的抗原域包含由根據SEQ ID NO: 45的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【請求項55】如請求項54之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物包含以下者或由以下者組成：根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體。

【請求項56】根據前述請求項中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性棒狀病毒是重組棒狀病毒。

【請求項57】如請求項56之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組棒狀病毒選自水泡病毒（vesiculovirus）屬。

【請求項58】如請求項57之疫苗，其中所述溶瘤性重組水泡病毒選自包含以下者的群組：阿拉哥亞斯水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis alagoas virus，VSAV）、卡拉哈斯病毒（Carajás virus，CJSV）、章地埔拉病毒（Chandipura virus，CHPV）、科卡爾病毒（Cocal virus，COCV）、印第安納水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis Indiana virus，VSIV）、伊斯法罕病毒（Isfahan virus，ISFV）、馬拉巴病毒（Maraba virus，MARAV）、新澤西水泡性口炎病毒（Vesicular stomatitis New Jersey virus，VSNJV）、或皮理病毒（Piry virus，PIRYV）。

【請求項59】如請求項57或58之疫苗，其中所述溶瘤性重組水泡病毒是重組水泡性口炎病毒，其較佳地為印地安納水泡性口炎病毒（VSIV）或新澤西水

泡性口炎病毒（VSNJV）中的一者。

【請求項60】如請求項59之疫苗，其中所述溶瘤性重組水泡性口炎病毒具有複製能力。

【請求項61】如請求項59或60之疫苗，其中所述溶瘤性重組水泡性口炎病毒

（i）缺乏編碼醣蛋白G的功能基因，和／或

（ii）缺乏功能性醣蛋白G。

【請求項62】如請求項59至61中任一項之疫苗，其中

（i）所述編碼醣蛋白G的基因被編碼另一種病毒的醣蛋白GP的基因替換，和／或

（ii）所述醣蛋白G被另一種病毒的醣蛋白GP替換。

【請求項63】如請求項62之疫苗，其中

（i）所述編碼醣蛋白G的基因被編碼沙粒狀病毒的醣蛋白GP的基因替換，和／或

（ii）所述醣蛋白G被沙粒狀病毒的醣蛋白GP替換。

【請求項64】如請求項62或請求項63之疫苗，其中

（i）所述編碼醣蛋白G的基因被編碼丹德農病毒（Dandenong virus）或莫佩亞病毒（Mopeia virus）的醣蛋白GP的基因替換，和／或

（ii）所述醣蛋白G被丹德農病毒或莫佩亞病毒的醣蛋白GP替換。

【請求項65】如請求項61至64中任一項之疫苗，其中

（i）所述編碼醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（Lymphocyte choriomeningitis virus，LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或

（ii）所述醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【請求項66】如請求項65之疫苗，其中所述LCMV的醣蛋白GP包含根據SEQ

ID NO: 46的胺基酸序列或其與其至少80%、85%、90%、95%一致的功能性序列變體。

【請求項67】如請求項59至66中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼至少一種如請求項22至54中任一項之抗原或抗原表位，其中所述編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述水泡性口炎病毒的醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【請求項68】如請求項59至67中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（large protein，L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和如請求項22至54中任一項之至少一種抗原或抗原表位，其中所述編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【請求項69】如請求項59至68中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和如請求項22至54中任一項之至少一種抗原或抗原表位，其中所述編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換，並且其中

- 所述核蛋白(N)包含如SEQ ID NO: 49中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 49至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體，
- 其中所述磷蛋白（P）包含如SEQ ID NO: 50中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 50至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體，
- 其中所述大蛋白（L）包含如SEQ ID NO: 51中所闡述的胺基酸或與SEQ ID

NO: 51至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體，

- 所述基質蛋白（M）包含SEQ ID NO: 52中所闡述的胺基酸或與SEQ ID NO: 52至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%一致的功能變體。

【請求項70】如請求項59至69中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼第二抗原域，所述第二抗原域由如請求項22至54中任一項所定義的第一組分（K）的抗原域的胺基酸序列組成。

【請求項71】如請求項70之疫苗，其中所述在第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的基因組中編碼的第二抗原域包含至少一種選自包含以下者的群組的抗原或抗原表位：

- CEA（SEQ ID NO: 24）
- 存活素（SEQ ID NO: 12）
- ASCL2（SEQ ID NO: 15）
- MUC-1（SEQ ID NO: 19）
- EpCAM（SEQ ID NO: 40）
- KRas（SEQ ID NO: 30）
- MAGE-A3（SEQ ID NO: 10）。

【請求項72】如請求項71之疫苗，其中所述在第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的基因組中編碼的第二抗原域包含CEA（SEQ ID NO: 24）的至少一種抗原或抗原表位。

【請求項73】如請求項71或72之疫苗，其中所述在第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的基因組中編碼的第二抗原域包含存活素(SEQ ID NO: 12）的至少一種抗原或抗原表位。

【請求項74】如請求項71至73中任一項之疫苗，其中所述在第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的基因組中編碼的第二抗原域包含ASCL2（SEQ

ID NO: 15）的至少一種抗原或抗原表位。

【請求項75】如請求項71至74中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的第二抗原域包含且較佳地在N端至C端方向上包含：

- 具有根據SEQ ID NO: 24的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；
- 具有根據SEQ ID NO: 12的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽；和
- 具有根據SEQ ID NO: 15的胺基酸序列、或其具有至少10個胺基酸的長度的片段、或其具有至少70%序列一致性的功能性序列變體的肽。

【請求項76】如請求項75之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒的第二抗原域包含由根據SEQ ID NO: 25的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；由根據SEQ ID NO: 23的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽；和由根據SEQ ID NO: 18的胺基酸序列或其具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%序列一致性的功能性序列變體組成的肽。

【請求項77】如請求項76之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼包含由SEQ ID NO: 45組成的胺基酸序列的第二抗原域。

【請求項78】如請求項77之疫苗，其中所述第一組分（K）的複合物由根據SEQ ID NO: 60的胺基酸序列組成，並且其中所述第二組分（V）的溶瘤性重組水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 54組成的胺基酸的磷蛋白（P）、

- 包含由SEQ ID NO: 55組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 56組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 57組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 58組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項79】如請求項1至78中任一項之疫苗，其供於治療和／或預防有需要的患者的腫瘤或癌症中使用。

【請求項80】如請求項79之供使用的疫苗，其中所述腫瘤選自內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤。

【請求項81】如請求項79或80之供使用的疫苗，其中所述腫瘤選自包含以下者的胃腸腫瘤的群組：肛門癌、闌尾癌、膽管癌、類癌瘤、胃腸結腸癌、肝外膽管癌、膽囊癌、胃（gastric／stomach）癌、胃腸類癌瘤、胃腸間質瘤（GIST）、肝細胞癌、胰臟癌、直腸癌、結直腸癌、或轉移性結直腸癌。

【請求項82】如請求項81之供使用的疫苗，其中所述腫瘤是結直腸癌或轉移性結直腸癌中的一者。

【請求項83】如請求項79至82中任一項之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）和所述第二組分（V）各自至少施用一次。

【請求項84】如請求項83之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）在施用所述第二組分（V）之前施用。

【請求項85】如請求項83或84之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）施用至少兩次，較佳地在施用所述第二組分（V）之前和之後施用至少兩次。

【請求項86】如請求項85之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）和第二組分（V）按K-V-K、K-V-K-K、K-V-V-K順序施用，較佳按K-V-K或K-V-K-K順

序施用。

【請求項87】如請求項83至86中任一項之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）和第二組分（V）彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21天之間施用，較佳地彼此相隔約5、6、7、8、9、10天至約11、12、13、14、15、16、17、18、19、20天之間施用，較佳地彼此相隔約11、12、13、14天至約15、16、17、18、19、20、21天之間施用。

【請求項88】如請求項87之供使用的疫苗，其中所述第一組分（K）在施用所述第二組分（V）之後約10、11、12、13、14天至約20、22、24、26、28、30天施用至少一次。

【請求項89】一種溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其在其基因組中編碼至少一種如請求項22至54中任一項之抗原或抗原表位，其中編碼所述水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【請求項90】如請求項89之溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其在其基因組中編碼水泡性口炎病毒核蛋白（N）、大蛋白（L）、磷蛋白（P）、基質蛋白（M）、醣蛋白（G）和如請求項22至54中任一項之至少一種抗原或抗原表位，其中所述編碼水泡性口炎病毒的醣蛋白G的基因被編碼淋巴細胞性脈絡叢腦膜炎病毒（LCMV）的醣蛋白GP的基因替換，和／或所述醣蛋白G被LCMV的醣蛋白GP替換。

【請求項91】一種溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其如請求項69至78中任一項所定義。

【請求項92】如請求項89至91中任一項之溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其供於治療和／或預防腫瘤或癌症中使用。

【請求項93】如請求項89至92中任一項之溶瘤性重組水泡性口炎病毒，其

供於如請求項1至88中任一項之疫苗中使用。

【請求項94】如請求項55所定義或如請求項1至54中任一項所定義之第一組分（K）的複合物，其供與化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。

【請求項95】如請求項55之第一組分（K）的複合物，其供與如請求項89至91中任一項所定義的疫苗的溶瘤性重組水泡性口炎病毒組合使用，視需要供與化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。

【請求項96】如請求項89至91中任一項之溶瘤水泡性口炎病毒，其供與如請求項55所定義的第一組分（K）的複合物組合使用，視需要供與化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。

【請求項97】如請求項79至88中任一項之疫苗，其供與化療劑、免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、或標靶藥物組合使用。

【請求項98】一種治療罹患腫瘤的有需要的患者的方法，其中所述方法包含向所述患者施用有效量的如請求項1至78中任一項之疫苗。

【請求項99】如請求項98之治療有需要的患者的方法，其中所述腫瘤選自內分泌腫瘤、胃腸腫瘤、生殖泌尿和婦科腫瘤、乳癌、頭頸部腫瘤、造血腫瘤、皮膚腫瘤、胸部和呼吸道腫瘤，較佳地結直腸癌或轉移性結直腸癌。

【請求項100】如請求項98或請求項99之治療有需要的患者的方法，其中所述疫苗與免疫治療劑（如免疫檢查點抑制劑）、化療劑、或標靶藥物中的一者或多者共同施用。

【請求項101】如請求項100之治療有需要的患者的方法，其中所述檢查點調節劑與所述疫苗同時、依序、或交替地施用或在施用所述疫苗之後施用。

【請求項102】如請求項101之治療有需要的人類的方法，其中所述檢查點調節劑在施用所述疫苗之前約1至約14天施用。

【請求項103】如請求項98至102中任一項之治療有需要的患者的方法，其中所述疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）靜脈內、皮下、或肌肉內施用。

【請求項104】如請求項98至103中任一項之治療有需要的患者的方法，其中所述疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）通過不同施用途徑施用。

【請求項105】如請求項104之治療有需要的患者的方法，其中所述疫苗的第一組分（K）肌肉內施用，且所述疫苗的第二組分（V）靜脈內或腫瘤內施用，較佳靜脈內施用。

【請求項106】如請求項98至105中任一項之治療有需要的患者的方法，其中施用約0.5 nmol至約10 nmol的所述疫苗的第一組分（K）的複合物。

【請求項107】如請求項98至106中任一項之治療有需要的人類的方法，其中所述疫苗的第二組分（V）的重組VSV按從約10^6 $TCID_{50}$至約10^{11} $TCID_{50}$給藥。

【請求項108】如請求項98至107中任一項之治療有需要的人類的方法，其中所述疫苗（較佳地如請求項77或請求項78之疫苗）的第一組分（K）和第二組分（V）按第一組分（K）接著是所述第二組分（V）的順序施用，較佳地按K-V-K的順序施用。

【請求項109】如請求項98至108中任一項之治療有需要的人類的方法，其中所述疫苗的第一組分（K）和第二組分（V）依序施用，其中所述第一組分（K）和所述第二組分（V）彼此間隔約7天至約30天施用。

【請求項110】如請求項98至109中任一項之治療有需要的人類的方法，其中所述方法包含在最後一次施用所述第一組分（K）之後約21天至約180天向所述患者施用所述第一組分（K）至少一次。

【請求項111】一種供在治療和／或預防腫瘤或癌症中於疫苗接種中使用的套組，其中所述套組包含如請求項1至78中任一項之疫苗。

【請求項112】如請求項111之供使用的套組，其中所述套組進一步包含供與

所述疫苗組合使用的化療劑、免疫檢查點抑制劑、標靶藥物、或免疫治療劑中的至少一者。

【請求項113】一種在患者中增加腫瘤抗原特異性T細胞對腫瘤的浸潤的方法，所述方法包含向罹患腫瘤或癌症的患者施用如請求項1至78中任一項之疫苗。

【請求項114】一種水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【請求項115】如請求項114之水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項116】如請求項1至78中任一項之疫苗，其中所述第二組分（V）的溶瘤性棒狀病毒為水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【請求項117】如請求項116之疫苗，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組

中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項118】一種多肽，其包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，其供與水泡性口炎病毒組合於致免疫方案中使用，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【請求項119】如請求項118之供與水泡性口炎病毒組合於致免疫方案中使用的多肽，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項120】一種水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列，所述病毒供與包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成的多肽組合於致免疫方案中使用。

【請求項121】如請求項120之供與所述多肽組合於致免疫方案中使用的水泡性口炎病毒，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和
- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項122】一種包含多肽和水泡性口炎病毒的部件套組，其中所述多肽包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列或由其組成，並且其中所述水泡性口炎病毒的RNA基因組包含以下者或由以下者組成：與SEQ ID NO: 80一致或至少75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%一致的RNA序列。

【請求項123】如請求項122之部件套組，其中所述水泡性口炎病毒在其基因組中編碼

- 包含由SEQ ID NO: 50組成的胺基酸的磷蛋白（P）、
- 包含由SEQ ID NO: 49組成的胺基酸序列的核蛋白（N）、
- 包含由SEQ ID NO: 52組成的胺基酸序列的基質蛋白（M）、
- 包含由SEQ ID NO: 51組成的胺基酸序列的大蛋白（L）、
- 包含由SEQ ID NO: 53組成的胺基酸序列的醣蛋白（GP）、和

- 包含由SEQ ID NO: 45或SEQ ID NO: 59組成的胺基酸序列的抗原域。

【請求項124】如請求項94或95之供使用的第一組分（K）的複合物、如請求項96之供使用的病毒、如請求項97之供使用的疫苗、如請求項100之方法或如請求項112之套組，其中所述免疫檢查點抑制劑選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗（pembrolizumab）；納武單抗（nivolumab）；匹立珠單抗（pidilizumab）；西米普利單抗（cemiplimab）；PDR-001；阿特珠單抗（atezolizumab）；阿維魯單抗（avelumab）；度伐單抗（durvalumab）；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

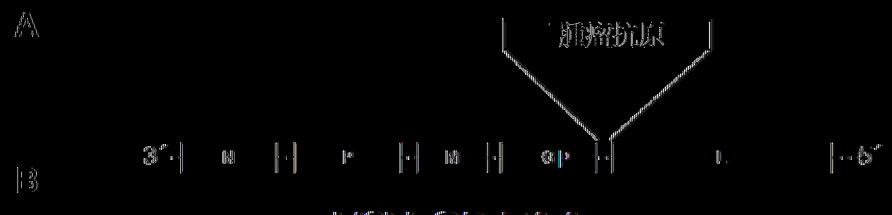
【請求項125】如請求項78或請求項116之疫苗或如請求項122或123之部件套組，其進一步包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，其較佳地選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【請求項126】如請求項118或119之供使用的多肽或如請求項120或121之供

使用的病毒，其中所述組合進一步包含PD-1／PD-L1路徑的免疫檢查點抑制劑，其較佳選自由以下者組成的群組：帕博利珠單抗；納武單抗；匹立珠單抗；西米普利單抗；PDR-001；阿特珠單抗；阿維魯單抗；度伐單抗；包含有包含SEQ ID NO: 61的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 62的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 63的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 64的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 65的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 66的胺基酸序列的輕鏈的抗體；包含有包含SEQ ID NO: 67的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 68的胺基酸序列的輕鏈的抗體；和包含有包含SEQ ID NO: 69的胺基酸序列的重鏈和包含SEQ ID NO: 70的胺基酸序列的輕鏈的抗體。

【請求項127】如請求項79至88和97中任一項之供使用的疫苗、如請求項93、96、120、121、124和126中任一項之供使用的病毒、如請求項95和124中任一項之供使用的第一組分（K）的複合物、如請求項98至110、113和124中任一項之方法、如請求項111、112和124中任一項之供使用的套組、或如請求項118、119和126中任一項之供使用的多肽；其中所述第一組分（K）和所述第二組分（V）是作為異源初免加強疫苗施用。

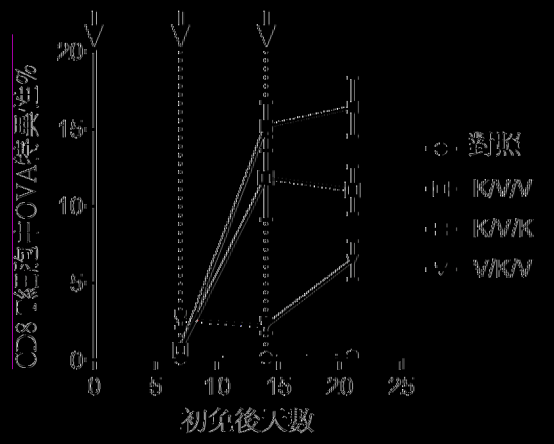
【發明圖式】



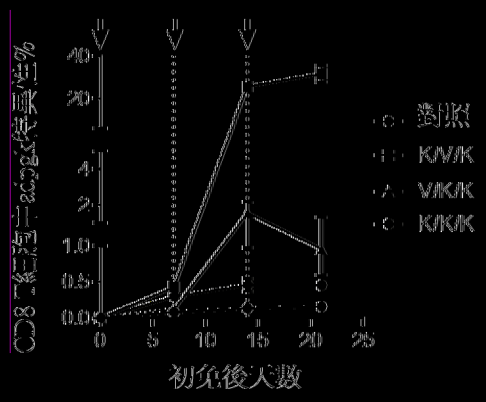
〔 GPP 〕〔 Mad 〕〔 TuRag 〕

圖1

A


CD8+T細胞中OVA特異性%
初免後天數
對照
KV/V
KV/K
VK/V

B


CD8+T細胞中OVA特異性%
初免後天數
對照
KV/K
VK/K
K/KK

C

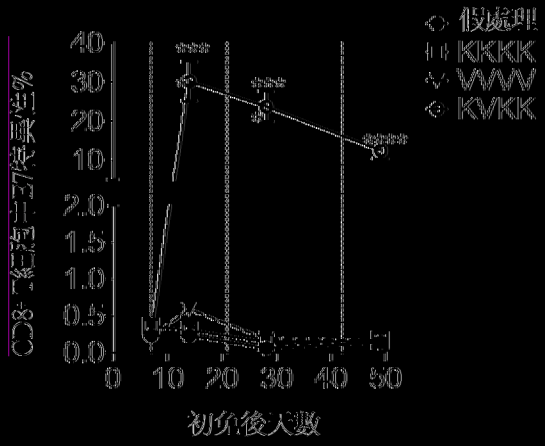
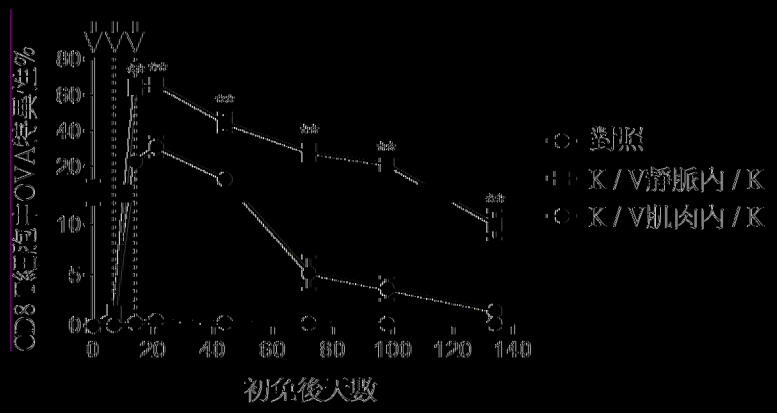
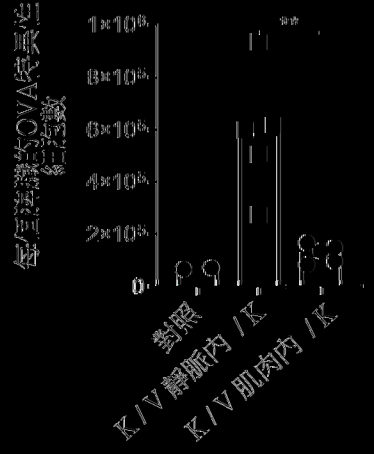

CD8+T細胞中OVA特異性%
初免後天數
假處理
KKKK
VVV
KVKK

圖2

A


OVA抗體濃度%
80
60
40
20
10
5
0
0
20
40
60
80
100
120
140
初免後天數
對照
K / V靜脈內 / K
K / V肌肉內 / K

B


脾臟產生OVA抗體細胞數
1×10⁶
8×10⁵
6×10⁵
4×10⁵
2×10⁵
0
對照
K / V靜脈內 / K
K / V肌肉內 / K

C

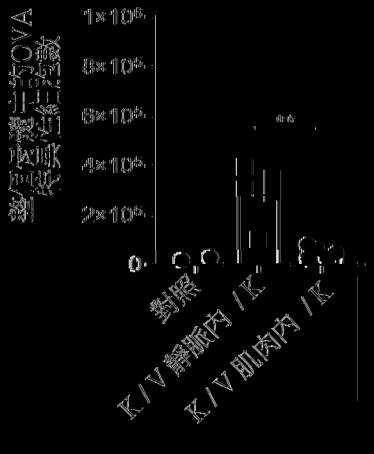
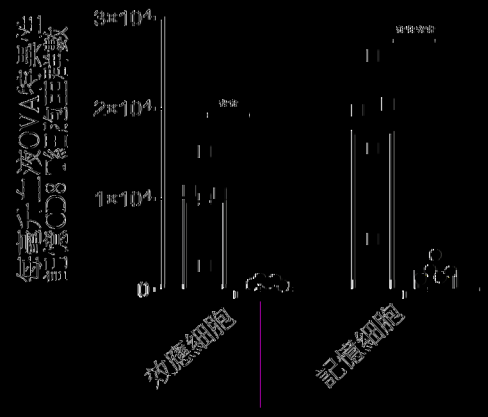
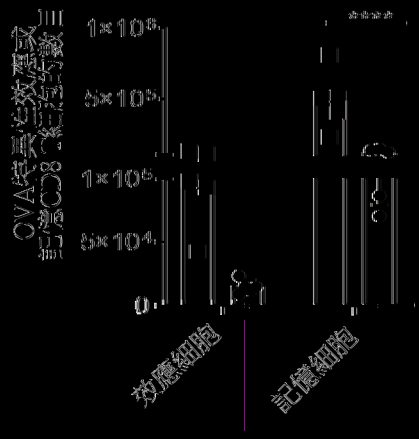

骨髓產生OVA抗體細胞數
1×10⁶
8×10⁵
6×10⁵
4×10⁵
2×10⁵
0
對照
K / V靜脈內 / K
K / V肌肉內 / K

圖3

D


3×10⁴
2×10⁴
1×10⁴
0
效應細胞
記憶細胞

E


1×10⁶
5×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
效應細胞
記憶細胞

F

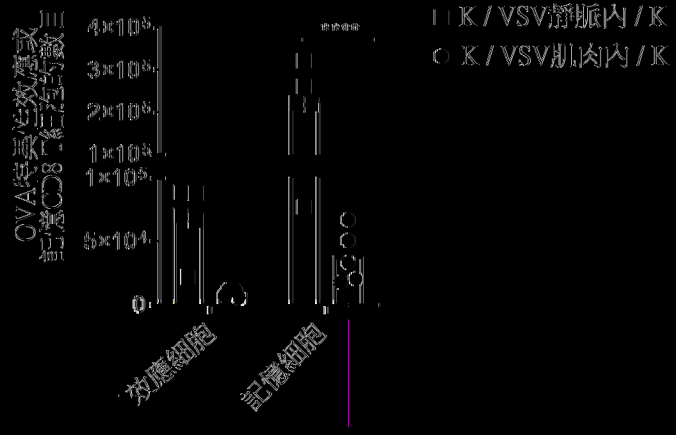

4×10⁵
3×10⁵
2×10⁵
1×10⁵
1×10⁵
5×10⁴
0
效應細胞
記憶細胞
K / VSV靜脈內 / K
K / VSV肌肉內 / K

圖3(續)

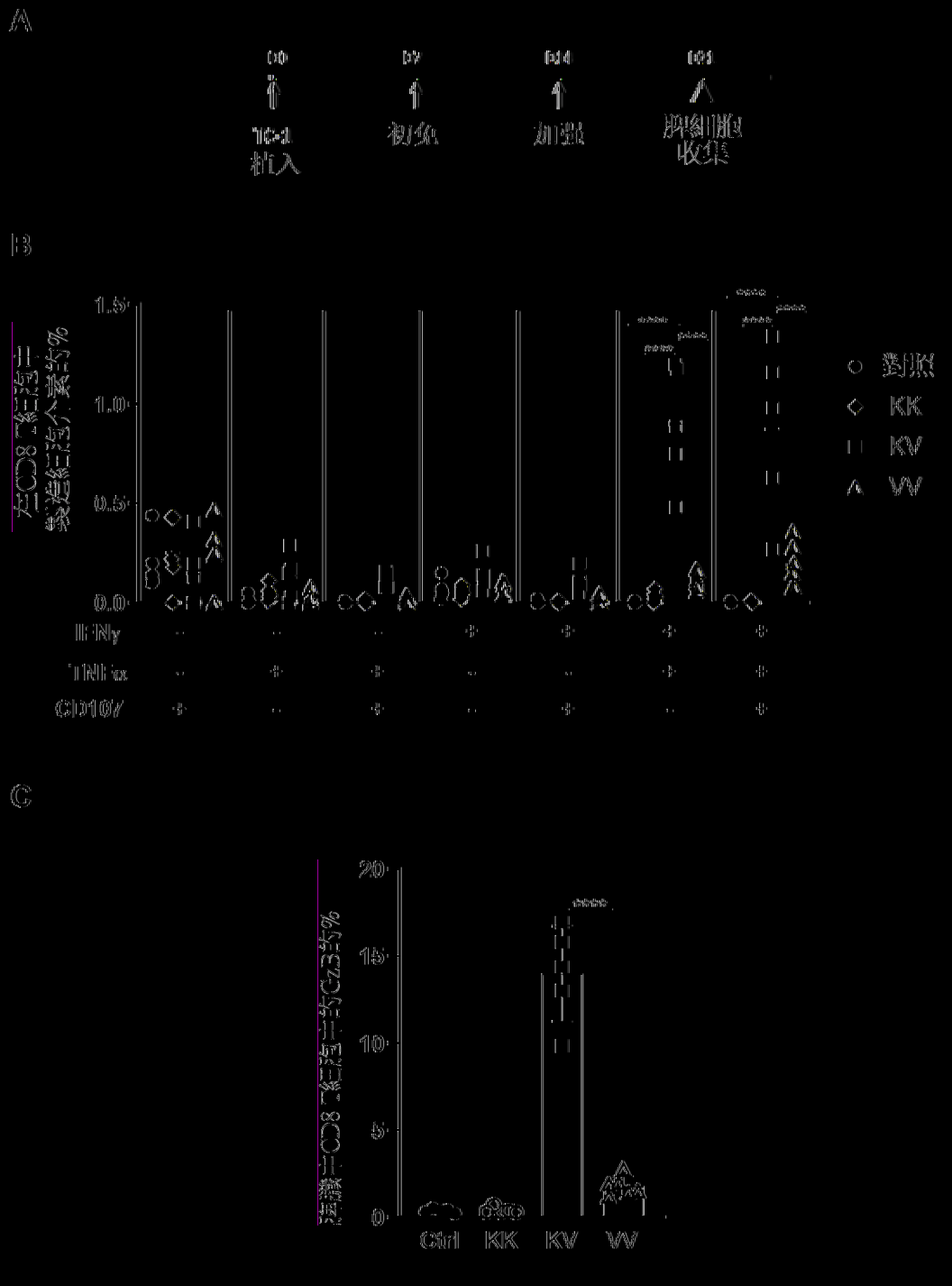

A
(a)
(b)
(c)
(d)
TCR
植入
預負
加強
脾細胞
收集
B
IFNγ
TNFα
CD107
對照
KK
KV
VV
C
CD8+T細胞中CD137+%
Ctrl
KK
KV
VV

圖4


A
D0
D7
D14
D21
IC-1
加入
初免
加强
TIL分析
B
CD8+T细胞占比/%
100
80
60
40
20
0
KV
W
PD1
Tim3
KLRG1
C
CD8+T细胞占比/%
40
30
20
10
0
-10
对照
KV
W
IFNγ
TNFα
CD107

图5

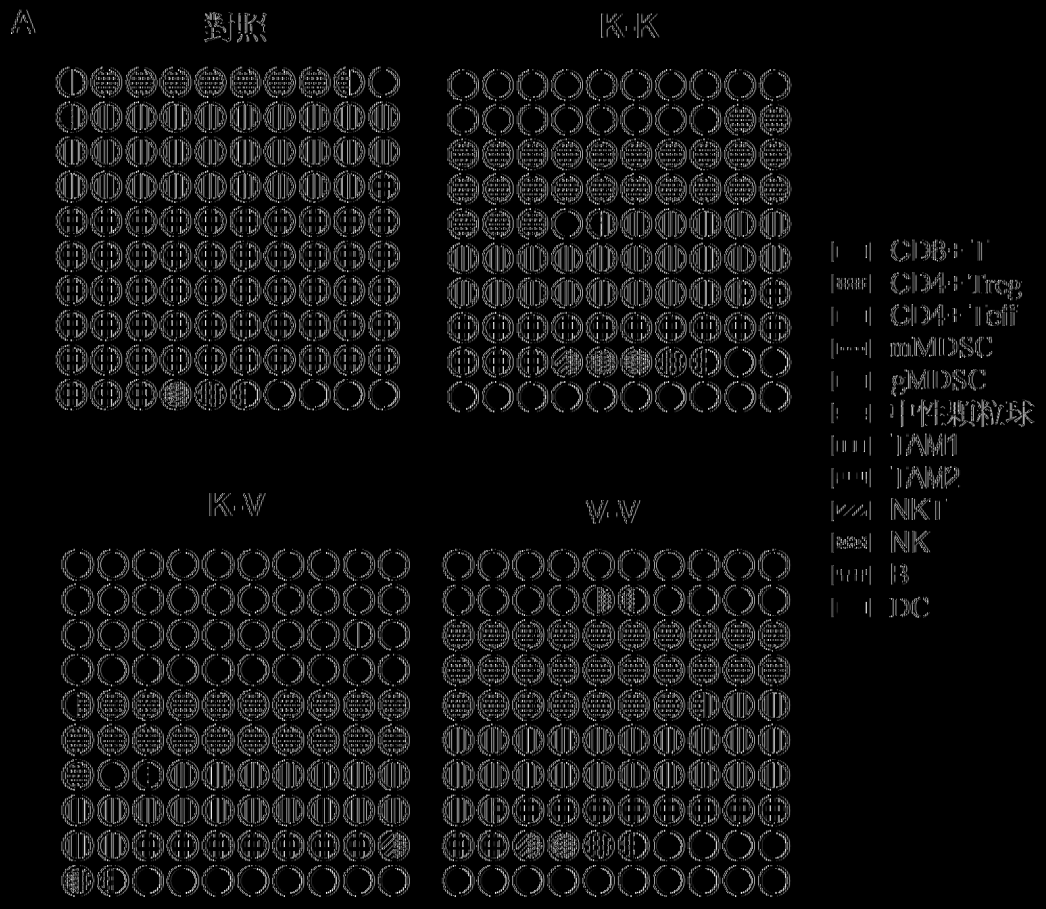

A
對照
K-K
K-V
V-V
CD8+ T
CD4+ Treg
CD4+ Tefi
mMDSC
gMDSC
中性顆粒球
TAM1
TAM2
NKT
NK
B
DC
B
cDC2
moDC
CD103 cDC1
CD8 cDC1
pDC

圖6

A

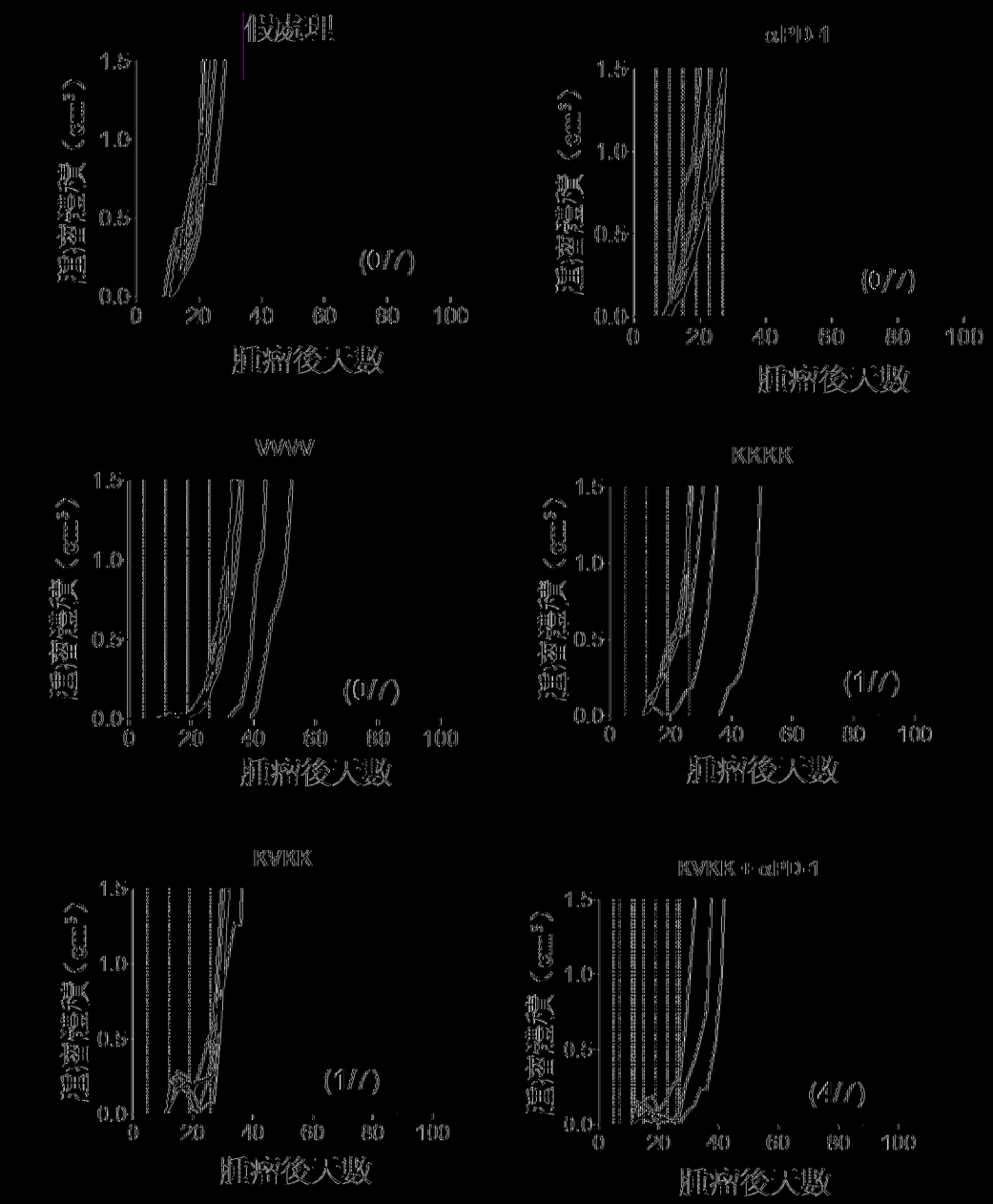
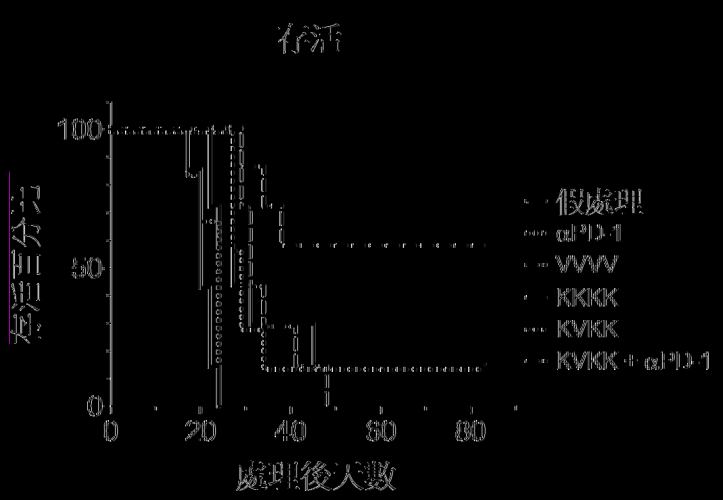
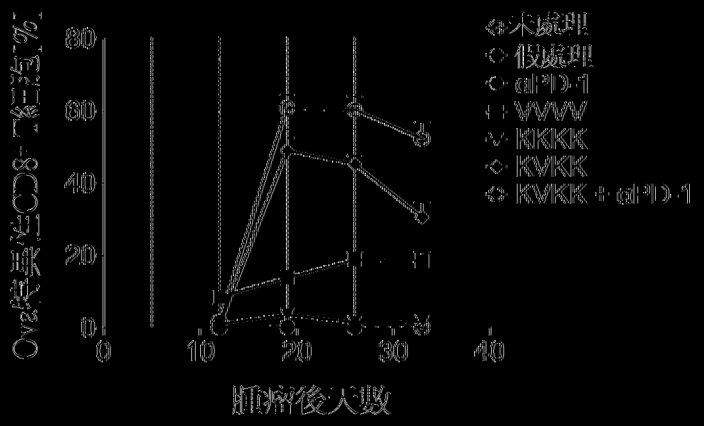

假處理
αPD-1
VWW
KKKK
KVKK
KVKK + αPD-1
腫瘤體積（cm³）
腫瘤後天數
0.0
0.5
1.0
1.5
0
20
40
60
80
100
(0/7)
(0/7)
(0/7)
(1/7)
(1/7)
(4/7)

圖7

B


存活
100
50
0
0
20
40
60
80
處理後天數
假處理
αPD-1
VVVV
KKKK
KVKK
KVKK + αPD-1

C


80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
腫瘤後天數
未處理
假處理
αPD-1
VVVV
KKKK
KVKK
KVKK + αPD-1

D

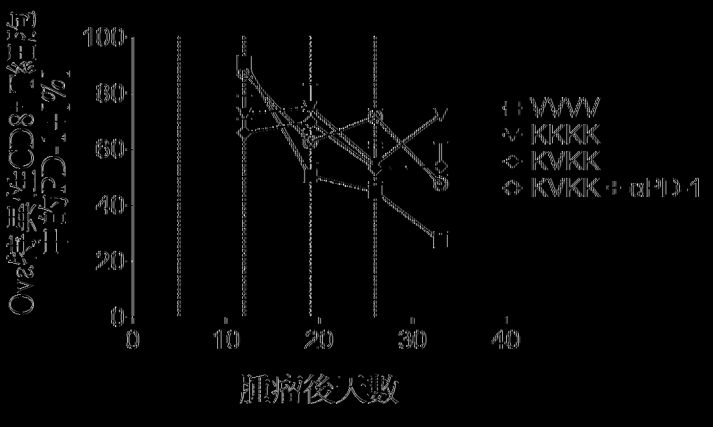

100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
腫瘤後天數
VVVV
KKKK
KVKK
KVKK + αPD-1

圖7(續)

E

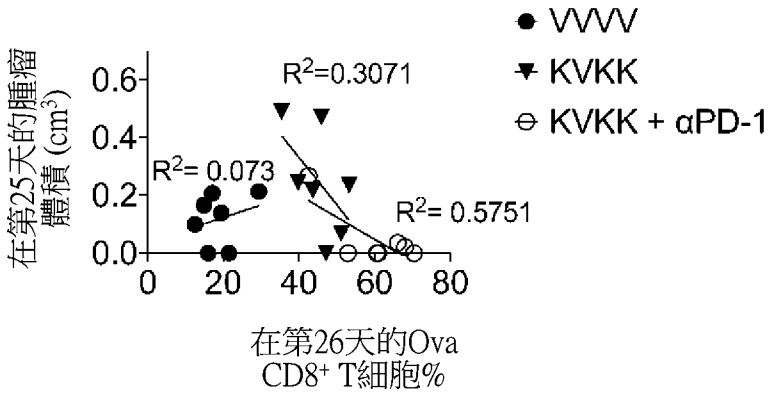

VVVV
KVKK
KVKK + αPD-1
R2=0.3071
R2= 0.073
R2= 0.5751
在第25天的腫瘤體積 (cm3)
0.6
0.4
0.2
0.0
0
20
40
60
80
在第26天的Ova CD8+ T細胞%

圖7(續)

A

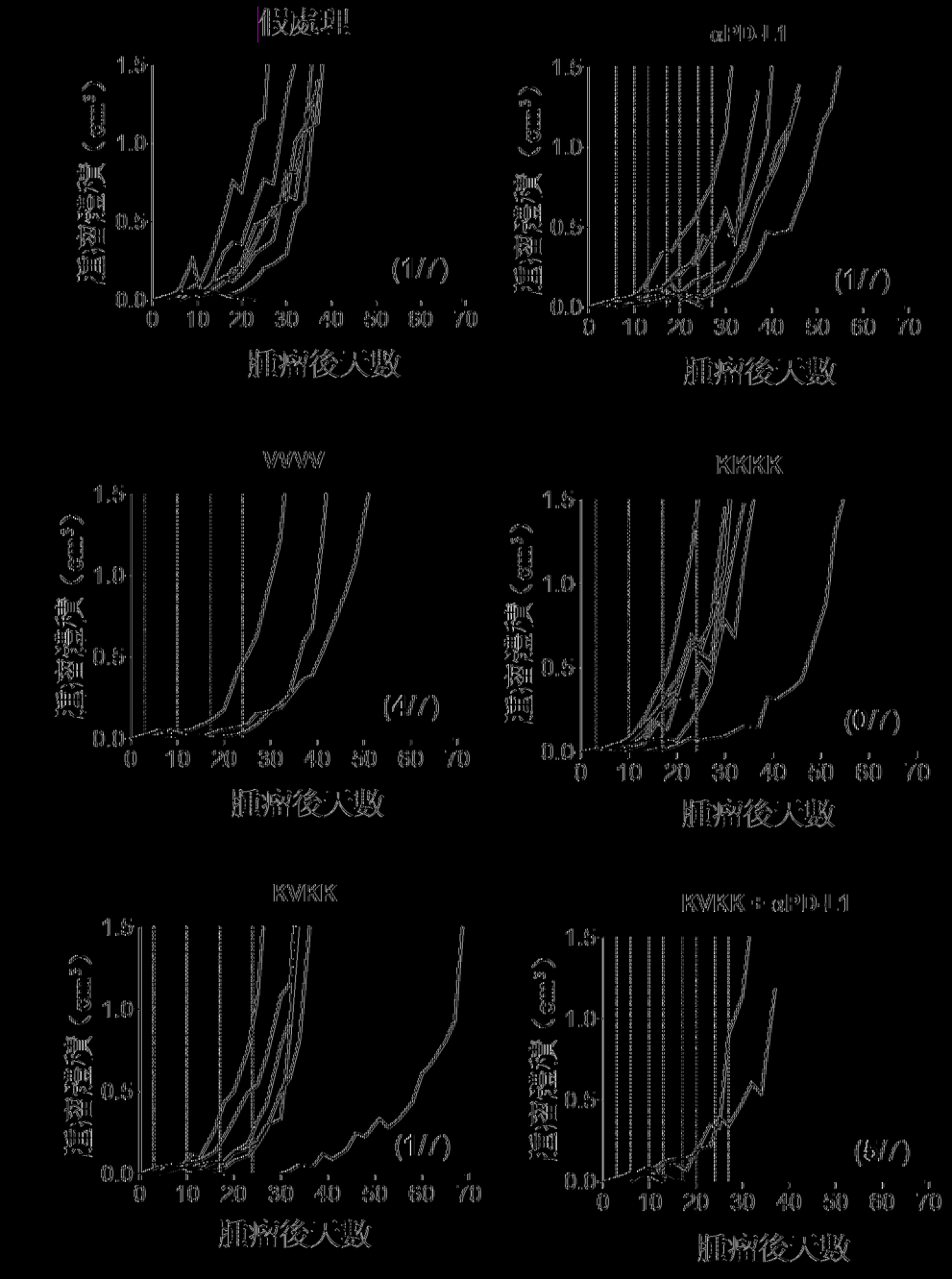
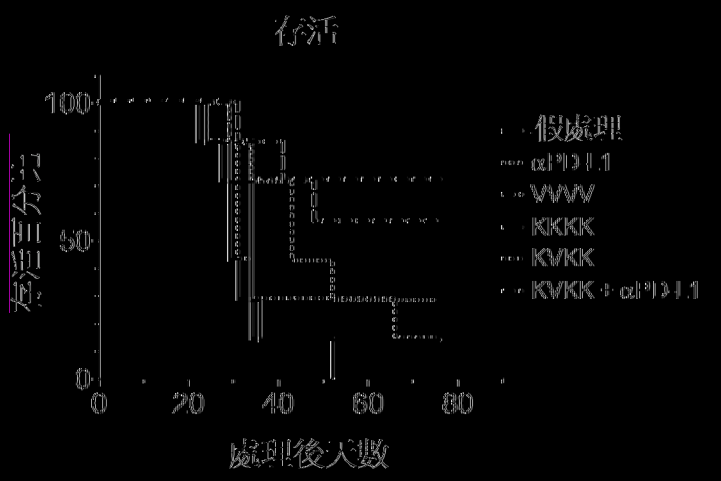

假處理
aPD-L1
WWW
KKKK
KVKK
KVKK + aPD-L1
腫瘤體積（cm³）
腫瘤後天數
(1/7)
(1/7)
(4/7)
(0/7)
(1/7)
(5/7)
0.0
0.5
1.0
1.5
0
10
20
30
40
50
60
70

圖8

B


存活
100
50
0
0
20
40
60
80
處理後天數
假處理
αPD1.1
WWW
KKKK
KVKK
KVKK + αPD1.1

C

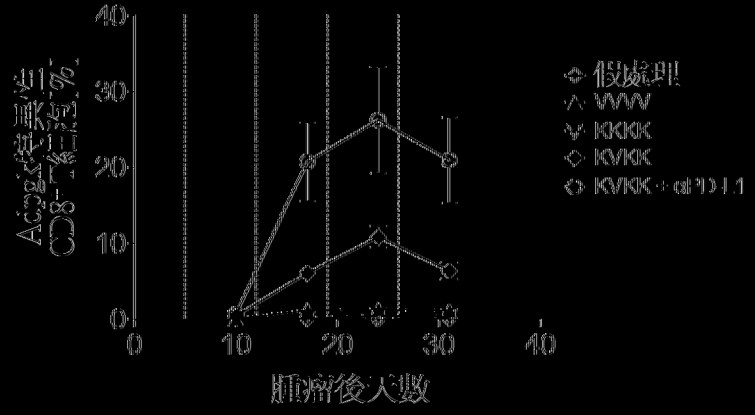

40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
處理後天數
假處理
WWW
KKKK
KVKK
KVKK + αPD1.1

圖8(續)

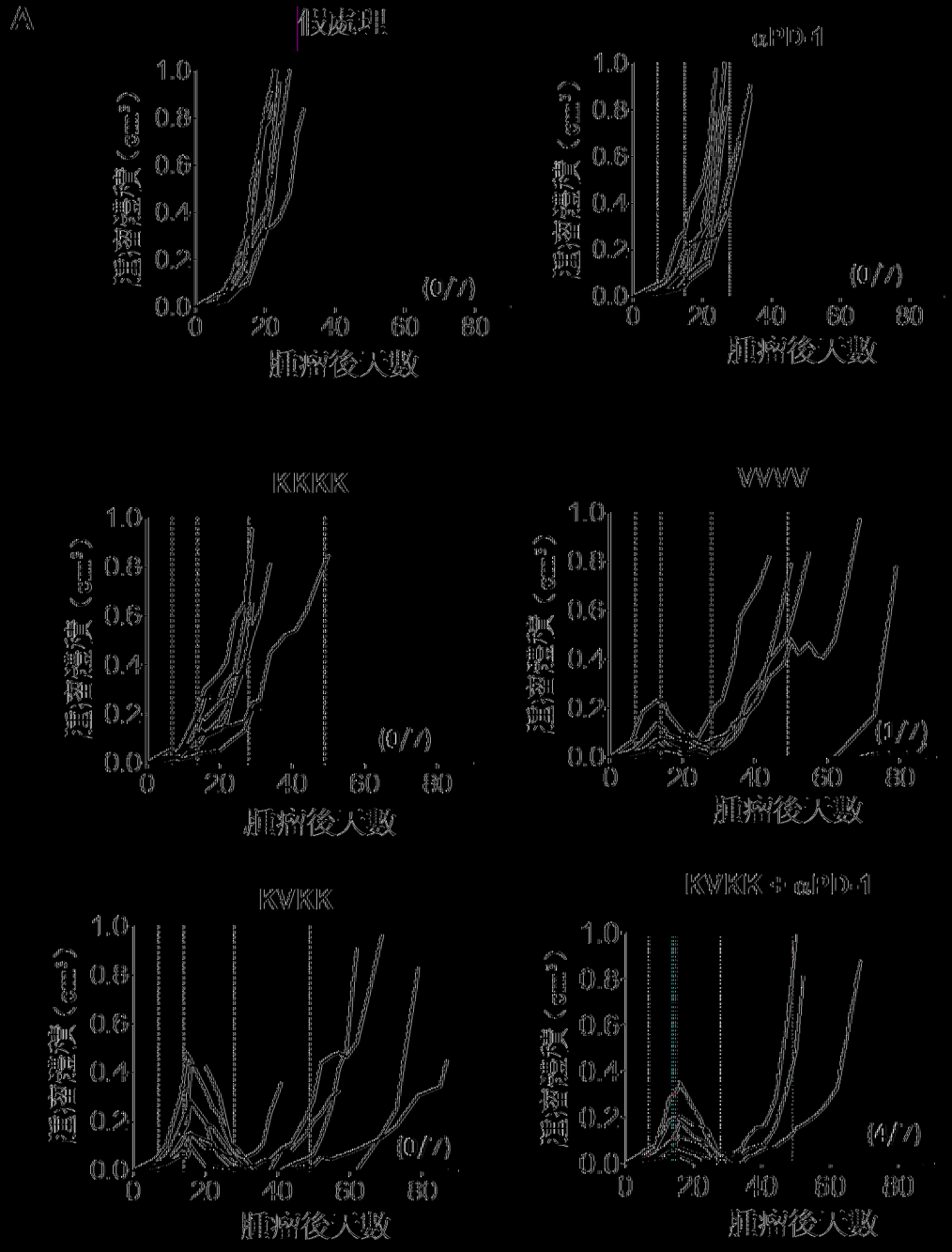
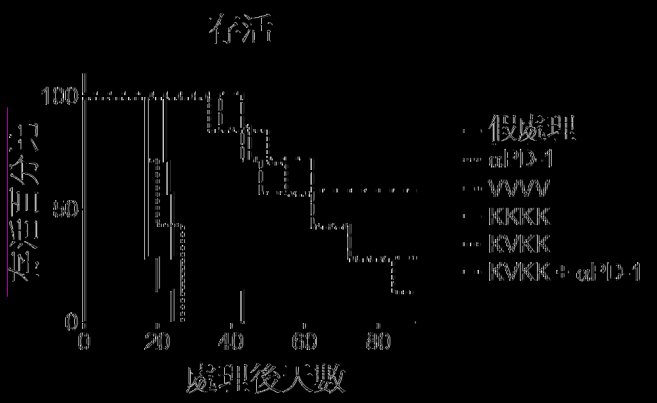
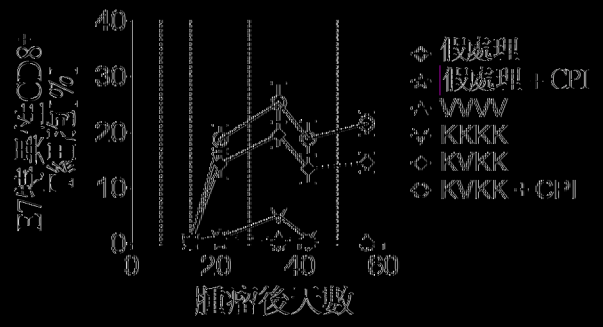

A
假處理
aPD-1
KKKK
VVVV
KVKK
KVKK + aPD-1
腫瘤體積（cm³）
腫瘤後天數
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
20
40
60
80
(0/7)
(0/7)
(0/7)
(0/7)
(4/7)

圖9

B


存活
存活分率 [%]
100
50
0
0
20
40
60
80
處理後天數
假處理
aPD-1
WWW
KKKK
KVKK
KVKK + aPD-1

C


腫瘤體積 [cm³]
40
30
20
10
0
0
20
40
60
腫瘤後天數
假處理
假處理 + CPI
WWW
KKKK
KVKK
KVKK + CPI

D

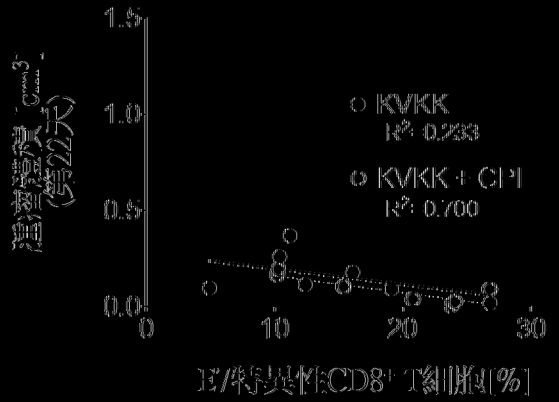

腫瘤殺傷細胞 [cm⁻³]
1.5
1.0
0.5
0.0
0
10
20
30
E/特異性CD8⁺ T細胞[%]
KVKK
R²: 0.233
KVKK + CPI
R²: 0.700

圖9(續)

A

E.G.7級餅第89天
Ova特異性CD8+ T細胞(%)
40
30
20
10
0
未處理
佐劑
αPD-1
VVV
KVKK
KVKK + αPD-1

B

MC 38級餅第76天
Adpgk特異性CD8+ T細胞(%)
25
20
15
10
5
0
未處理
佐劑
αPD-L1
VVV
KVKK
KVKK + αPD-L1

C

TC-1級餅第84天
E7特異性CD8+ T細胞(%)
5
4
3
2
1
0
VVV
KVKK

圖10

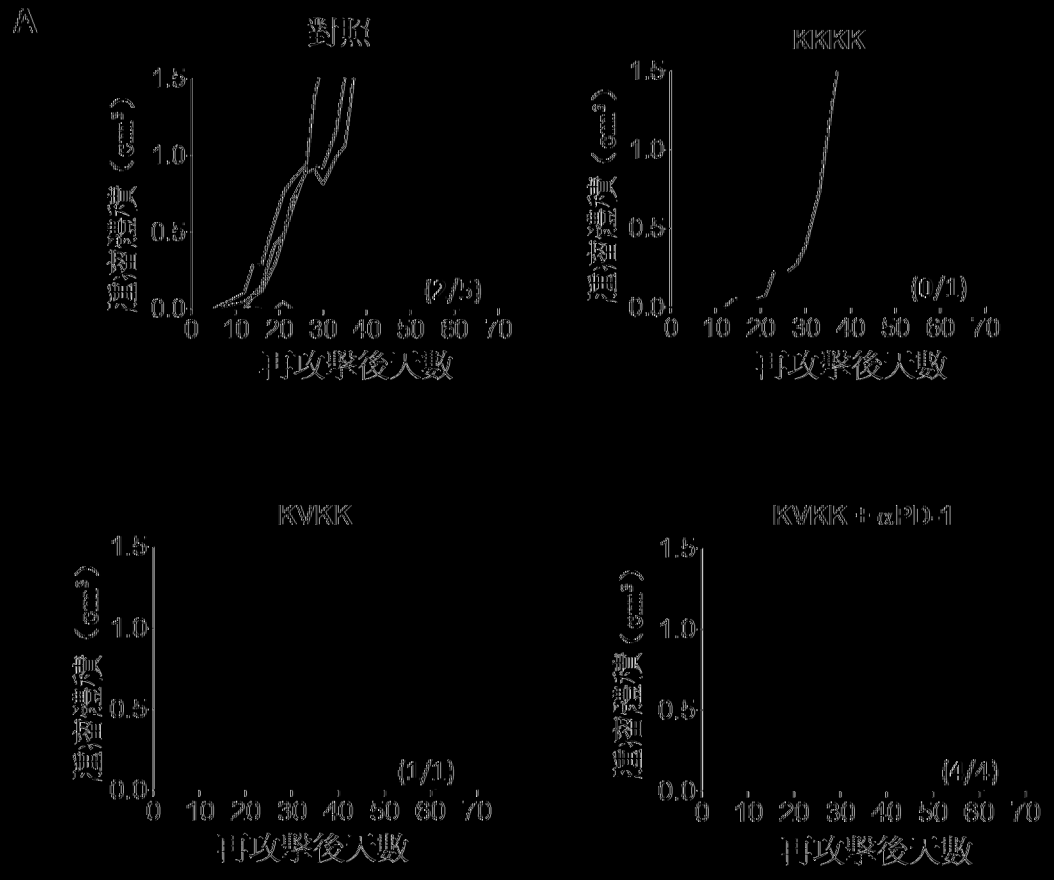

A
對照
KKKK
KVKK
KVKK + αPD-1
無顯現(%)
1.5
1.0
0.5
0.0
0 10 20 30 40 50 60 70
再攻擊後天數
(2/5)
(0/1)
(1/1)
(4/4)

圖11

B

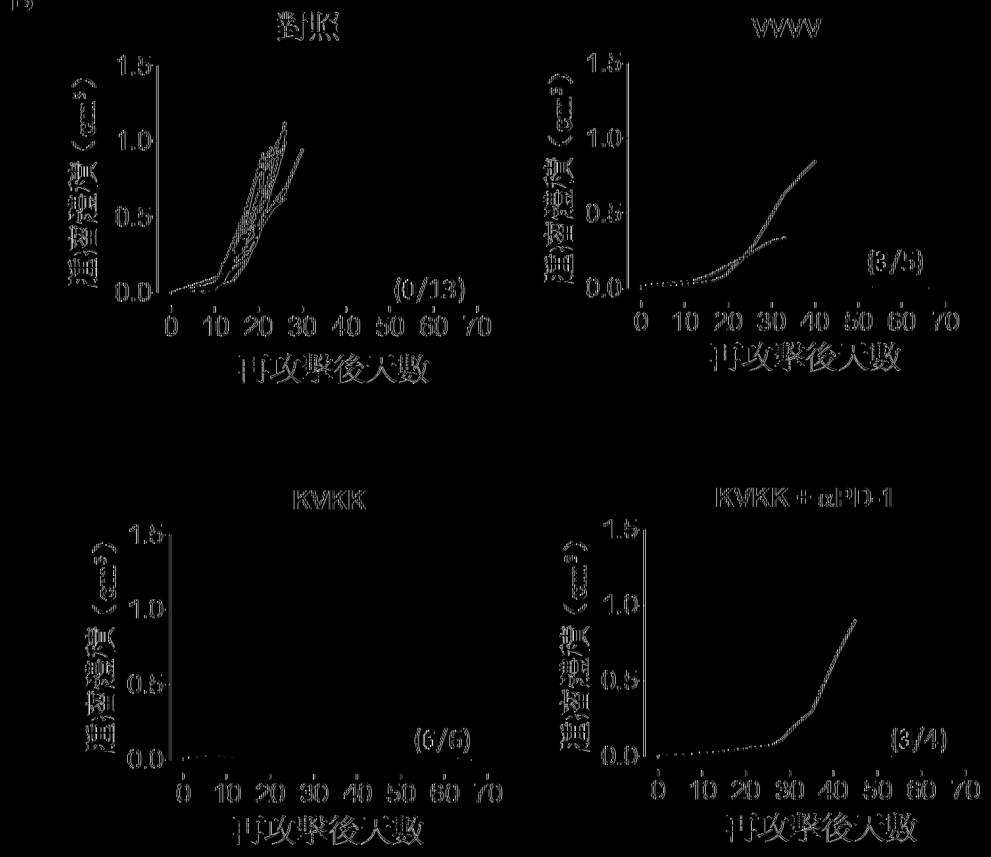
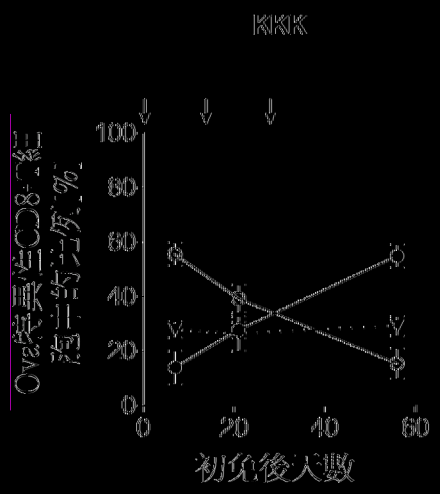
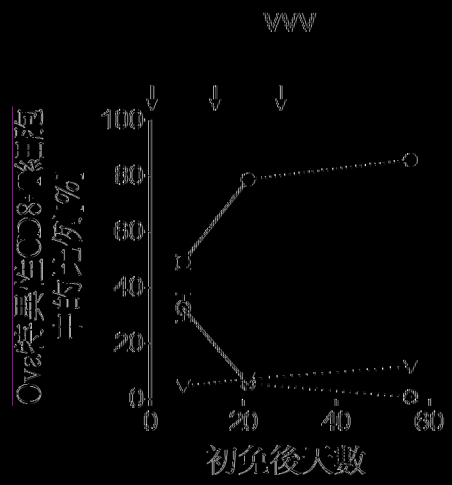

對照
VWV
KVKK
KVKK + αPD-1
腫瘤體積（cm³）
1.5
1.0
0.5
0.0
0 10 20 30 40 50 60 70
再攻擊後天數
(0/13)
(3/5)
(6/6)
(3/4)

圖11(續)

A


KKK
Ova特異的CD8+T細胞活性,%
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
初免後天數

B


VVV
Ova特異的CD8+T細胞活性,%
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
初免後天數

C

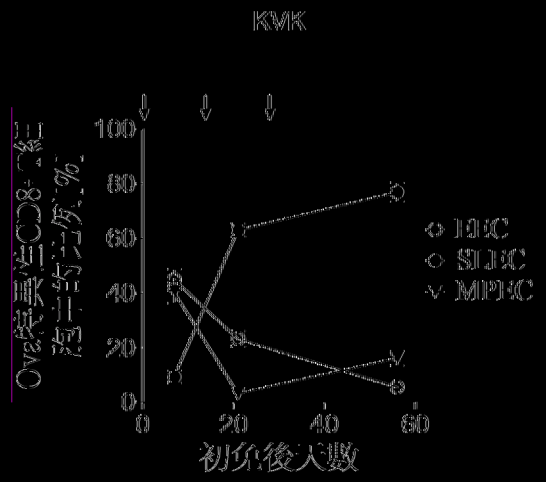
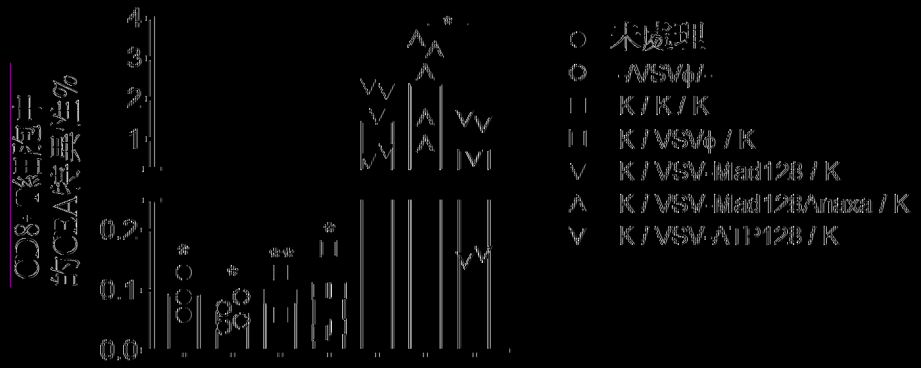

KMK
Ova特異的CD8+T細胞活性,%
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
初免後天數
IEC
SDEC
MPEC

圖12

A


CD8+ T細胞
特CEA終末%
4
3
2
1
0.2
0.1
0.0
未處理
-MSVφ-
K / K / K
K / VSVφ / K
K / VSV-Mad128 / K
K / VSV-Mad128Anaxa / K
K / VSV-ATP128 / K

B

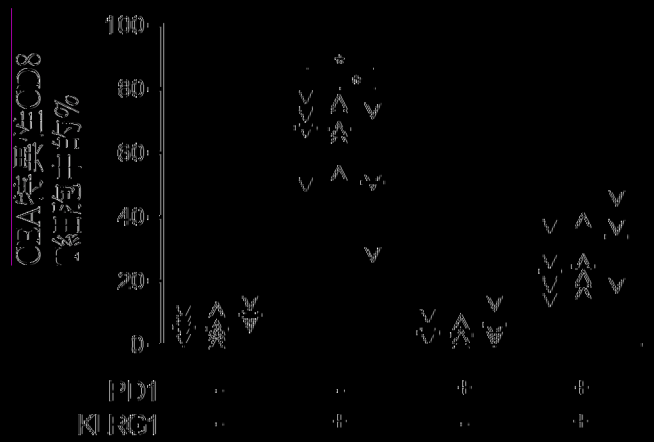

CEA終末CD8
T細胞%
100
80
60
40
20
0
PD1
KLRG1

圖13

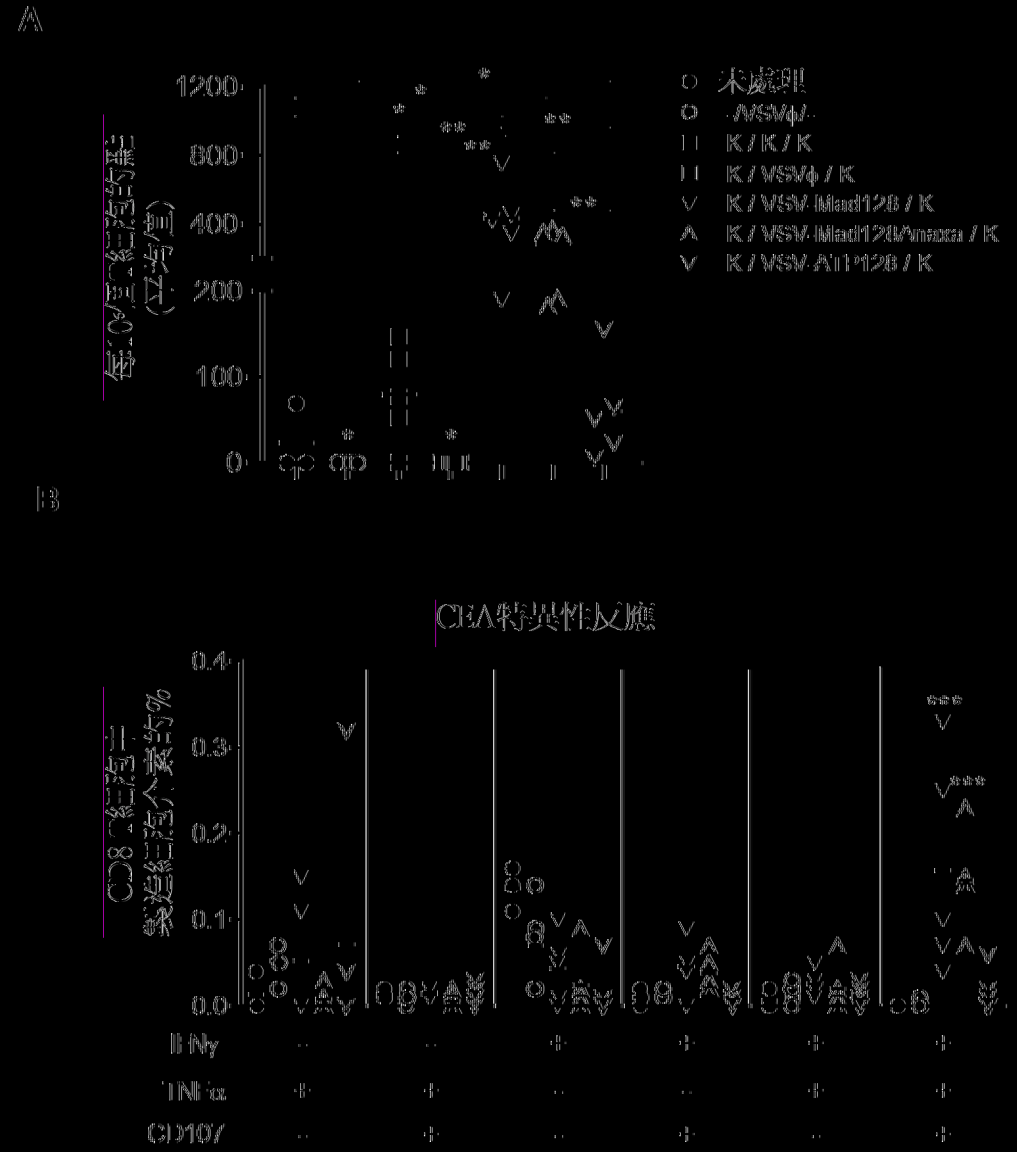

A
腫瘍体積(mm³)
1200
800
400
200
100
0
未處理
WSVφ
K / K / K
K / WSVφ / K
K / WSV-Mad1128 / K
K / WSV-Mad1128Vmaxn / K
K / WSV-An1128 / K
B
CEA特異性反應
IFNγ
TNFα
CD107

圖14

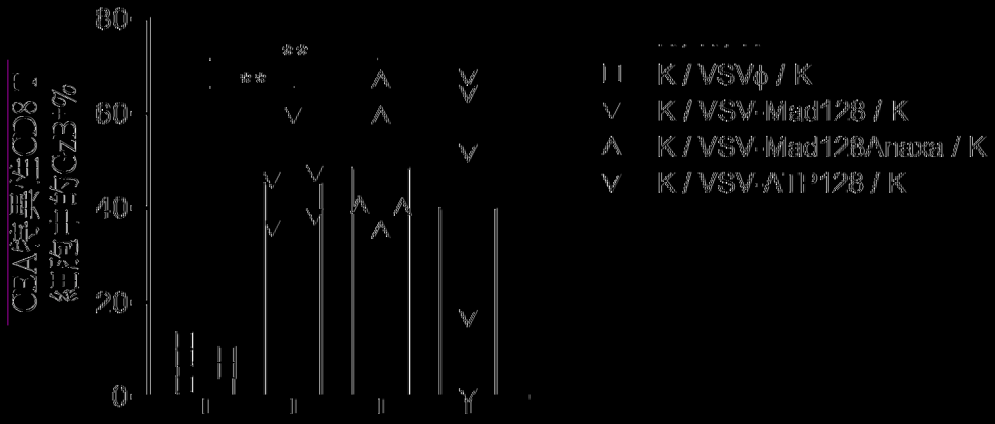

CEA或EpCAM陽性細胞之細胞毒殺活性(%)
80
60
40
20
0
**
**
K / VSVΦ / K
K / VSV-Mad128 / K
K / VSV-Mad128Anaxa / K
K / VSV-A11P128 / K

圖15

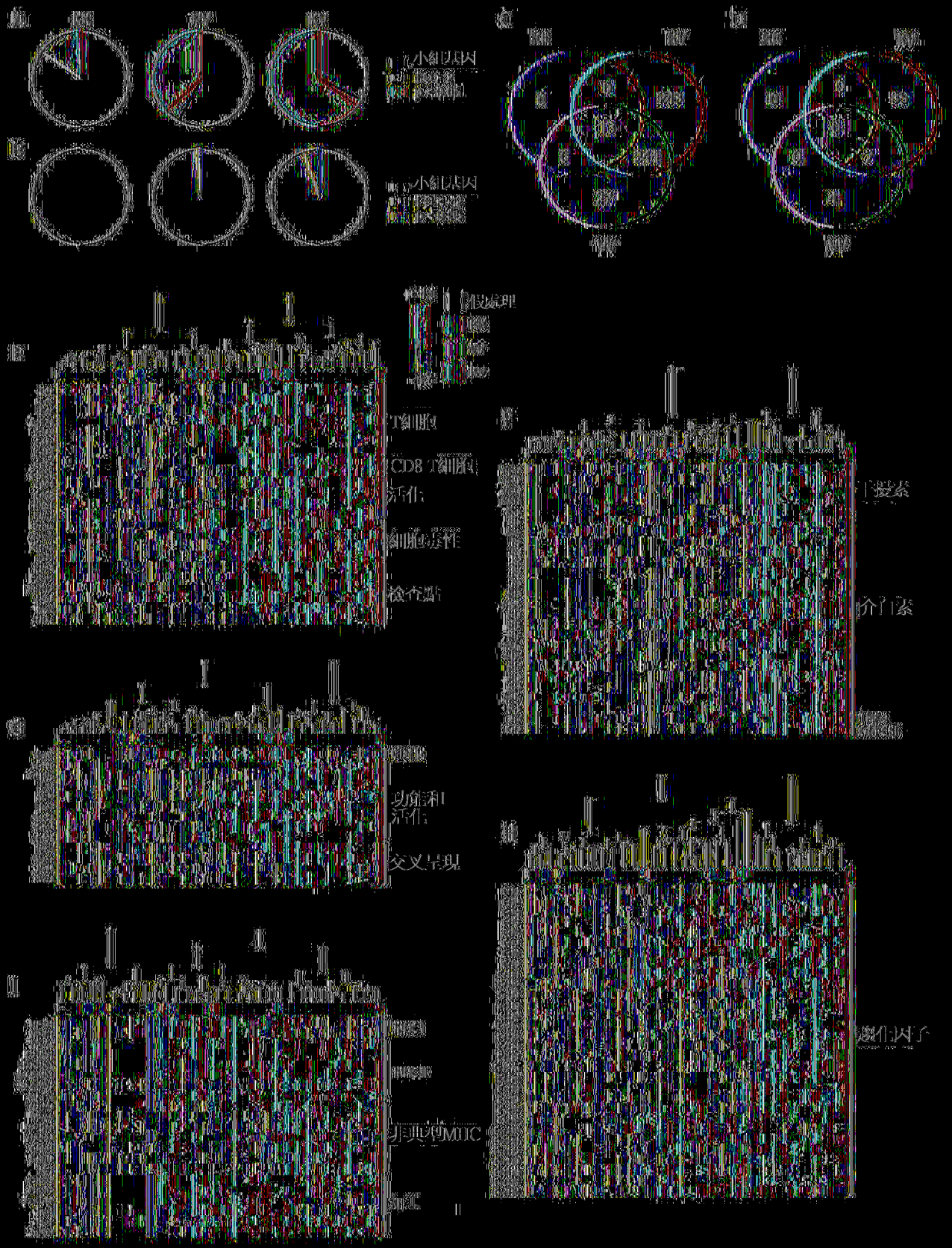
EV 電池 SOC 初始值(%)
100
80
60
40
20
0
假負載(Ω)
EV 電池 SOC 初始值(%)
100
80
60
40
20
0
假負載(Ω)
EV 電池 SOC 初始值(%)
100
80
60
40
20
0
PDU
Unit
KIRG

圖16

CD8+ T細胞百分比 (%)
80
60
40
20
0
假處理
IV
IV

CD8+ T細胞數目 (每毫升血液)
10
10
10
10
10
假處理
IV
IV

圖17


小組基因
小組基因
假源理
T細胞
CD8 T細胞
活化
細胞毒性
檢查點
干擾素
介白素
功能和
活化
交叉呈現
非典型MHC
MHC
MHC

KV中獨特上調的基因

基因	倍數變化	基因	倍數變化	基因	倍數變化
Cd36	57.35	*Timd4*	23.26	*Cr2*	11.74
Ifnar1	55.69	*Il5ra*	22.94	*Lyve1*	11.47
Il21	50.03	*Ccl2*	22.63	*Il13*	11.45
Ccl3	49.91	*Ccr2*	22.48	*Tnfrsf4*	11.38
Gbp2b	47.13	*Cd8a*	21.92	*Ifgb3*	11.31
Lamp3	46.09	*Klra1*	21.81	*Cd5*	11.15
Il2	43.57	*Cd59b*	21.47	*Adm*	11.14
Klra1	42.96	*Cd96*	21.32	*Icn2*	11.04
Cd22	42.69	*Ifna4*	21.22	*Hpcam*	11.03
Fcer1a	42.53	*Cd20*	20.98	*Ifng*	10.96
Cd8b	42.13	*Ltα*	20.67	*Tnfrsf13c*	10.93
Defb1	42.11	*Mbl2*	20.62	*Cntn3*	10.78
Il2-Olb	41.66	*Tnfsf15*	20.61	*Cd1d2*	10.63
Il19	41.36	*Irf4*	20.49	*C7*	10.6
Klra3	39.83	*C6*	19.88	*S100b*	10.53
C9	38.99	*Ccr9*	19.14	*Ifgar*	10.47
Il2	38.71	*Ccr3*	17.82	*Ifna2*	10.38
C10200r	37.28	*Ticam2*	17.07	*Rac1*	10.37
Chil3	37.24	*Arg2*	16.66	*Il22ra1*	10.3
Tdo2	35.57	*Xcr1*	16.57	*Ccr1*	10.21
Homer3	35.02	*Ifit1*	16.32	*Trem2*	10.12
Cxcl5	34.91	*Il9*	16.23	*Cd40lg*	9.68
Prg2	34.6	*Rorc*	15.55	*Il6*	9.22
Pim1	33.94	*Tnfsf13*	15.43	*Ifnl2*	9.04
Ifnlr1	32.6	*Nos2*	14.59	*Trem1*	8.96
Klrb1c	32.36	*Ccr6*	14.46	*Lif*	8.84
Mmp8	32.22	*Saa1*	13.86	*Ccr4*	8.79
Cd3	32.09	*Aicda*	13.66	*Mpo*	8.61
Slamf1	31.17	*Cd1d1*	13.63	*Adora2a*	8.47
Tnfl	30.87	*Klra6*	13.62	*Cd20r*	8.46
Ifit4l1	30.47	*Sele*	13.6	*Fcer2a*	8.37
Il17f	29.85	*Cxcl13*	13.58	*Hras*	8.37
Crp	28.82	*Tnfrsf17*	13.44	*Ctsg*	8.09
Tnfsf18	28.67	*Ambp*	13.04	*Tnfrsf13b*	8
Hpdgp	28.13	*Tnfsf8*	12.99	*Cd17*	7.77
Il23r	27.74	*Slc6a11*	12.86	*Serpinb2*	7.73
Klrg1	26.13	*Cfi*	12.51	*Cdh1*	7.64
Mmp8	26.12	*Mx1a1*	12.45	*Muspr2*	7.64
Il2-Q10	26.01	*Lif*	12.42	*Mx1r*	7.63
Il23a	25.97	*Hamp*	12.31	*Simpl3*	7.55
Iglll5	25.87	*Il1rapl2*	12.22	*Slc7a11*	7.39
Pou2af1	25.38	*Il17rb*	12.19	*Blk*	7.38

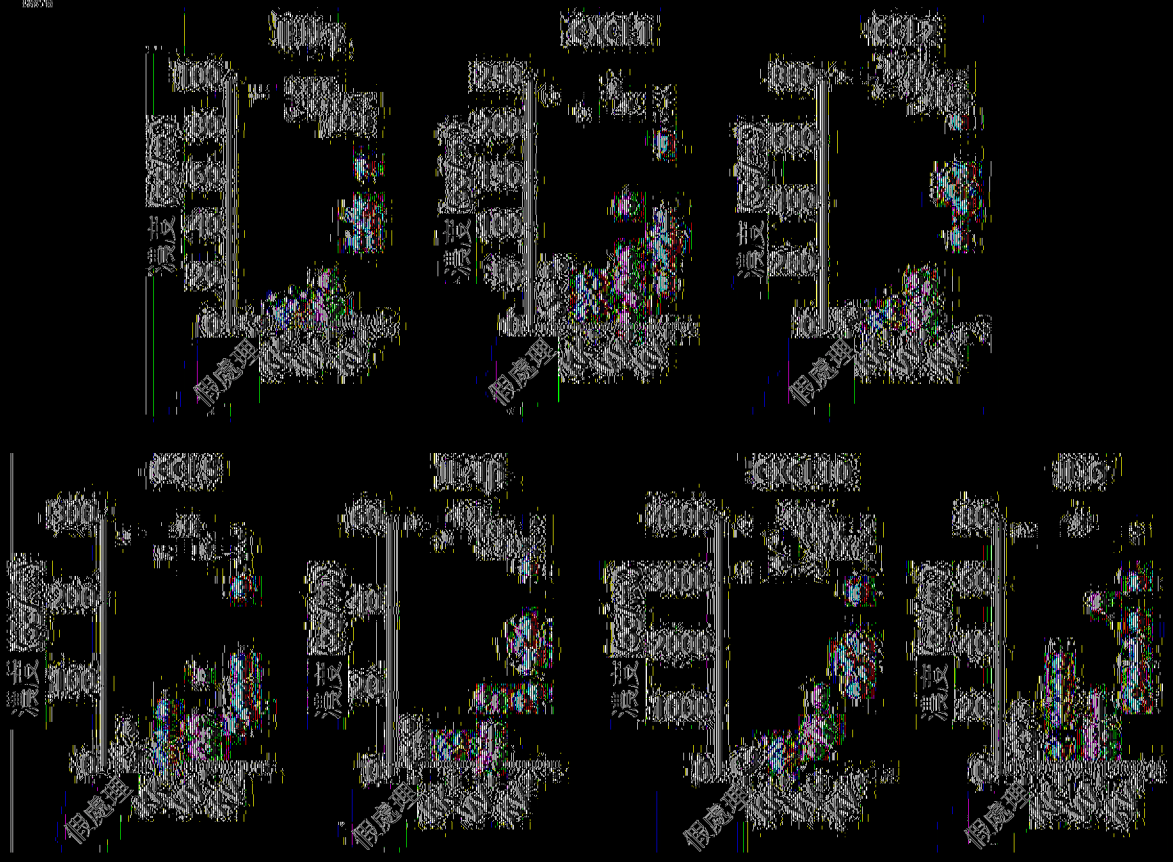
圖19

Cd22	25.25	*Pax5*	12.15	*Cd79a*	7.33
Cd160	25.08	*Il10*	12.07	*Cd28*	7.27
Cd86b1	25	*Il1a*	12.02	*Ccr1*	7.19
Ighe1	24.85	*Cdk1*	12.01	*Il12b*	7.05
Cxcl15	24.5	*Pmch*	11.91	*Ceacam1*	7.02
Tnfsf9	24.14	*Cd163*	11.8	*Il4*	7.01

KV中獨特上調的基因(續)

基因	倍數變化	基因	倍數變化	基因	倍數變化
Cd83	6.96	*Gfi1*	4.62	*Ly96*	2.75
Cxcl8	6.93	*Bmi1*	4.6	*Prkcd*	2.71
Cblcr1	6.87	*Arg1*	4.55	*Fgfr2b*	2.64
Tpsamb1	6.86	*Tnfaip3*	4.5	*Il17ra*	2.58
Csf2	6.8	*Il17a*	4.43	*Tank*	2.58
Rhob1	6.73	*Tnfrsf11b*	4.15	*Itch*	2.57
Osm	6.57	*Kit*	4.1	*Mertk*	2.55
Ltk	6.53	*Atg5*	3.99	*Tbk1*	2.55
Cd24	6.42	*Tbx21*	3.91	*Ifnar2*	2.54
Pnmac1	6.19	*Mef2c*	3.9	*Creb5*	2.52
Fcer2a1	6.05	*Tlr4*	3.89	*Tnfsf12*	2.51
Jak3	6.05	*Cdkcap*	3.81	*Trap*	2.5
Cd68	6	*Nfkbie*	3.7	*Irf2*	2.45
Chtk1	5.96	*Vwf*	3.7	*Prkce*	2.43
Mtrc1	5.96	*Ticam1*	3.64	*Smad3*	2.42
Csf3	5.88	*Creb1*	3.55	*Ifnar1*	2.38
Foxhl	5.88	*Anxpt2*	3.51	*Cd14*	2.35
Angpot1	5.85	*Card9*	3.5	*Bcl2*	2.33
Gpnr14	5.85	*Ripk2*	3.42	*Dsdl1b1*	2.33
Hgar2b	5.77	*Cend3*	3.32	*Mcam*	2.31
Cd25	5.58	*Irak4*	3.15	*Tnfrsf10b*	2.26
Fl2	5.52	*Traf3*	3.09	*Stat6*	2.23
Rapg1	5.23	*Ythdf2*	3.04	*Itgu2*	2.22
Cxcr5	5.22	*Atg12*	3.01	*Casp8*	2.21
Icamm4	5.16	*Ikbkg*	2.99	*Il6ra*	2.21
Tlr5	5.1	*Ndt7*	2.97	*Cd276*	2.16
Mtr1	5.08	*Abca1*	2.95	*Trpc3*	2.15
Ktid	4.89	*Ikbkb*	2.89	*Ytdhb5*	2.14
Cd27a	4.81	*Irak2*	2.87	*Ap3D0*	2.12
Adam	4.78	*Mavs*	2.87	*Jak2*	2.1
Cd64	4.76	*Rel*	2.85	*Plaur*	2.09
Rpas6	4.69	*Il12rb1*	2.81	*Irbb2*	2.05
Atg10	4.62	*Dll4*	2.76	*Cdh5*	2.02

圖19(續)



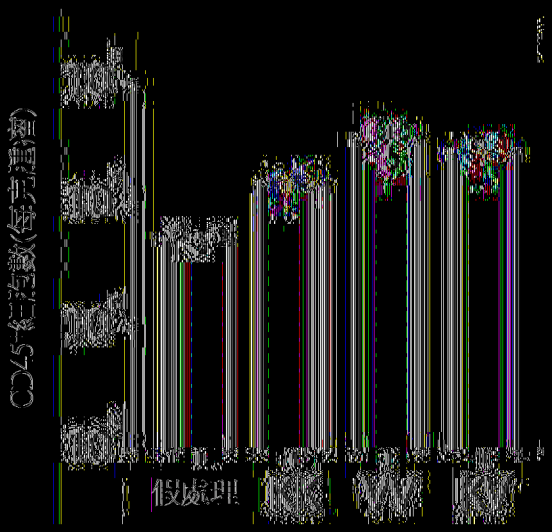


圖20

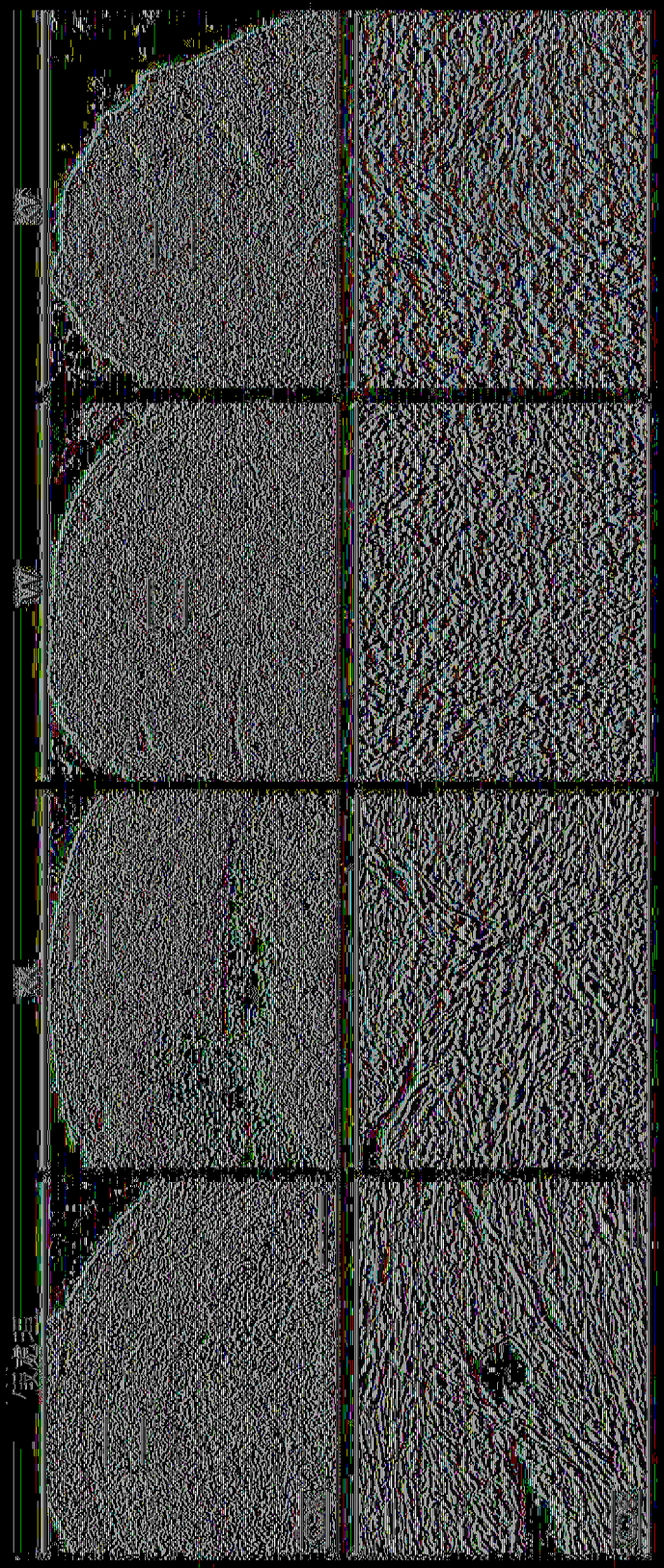


圖20(續)

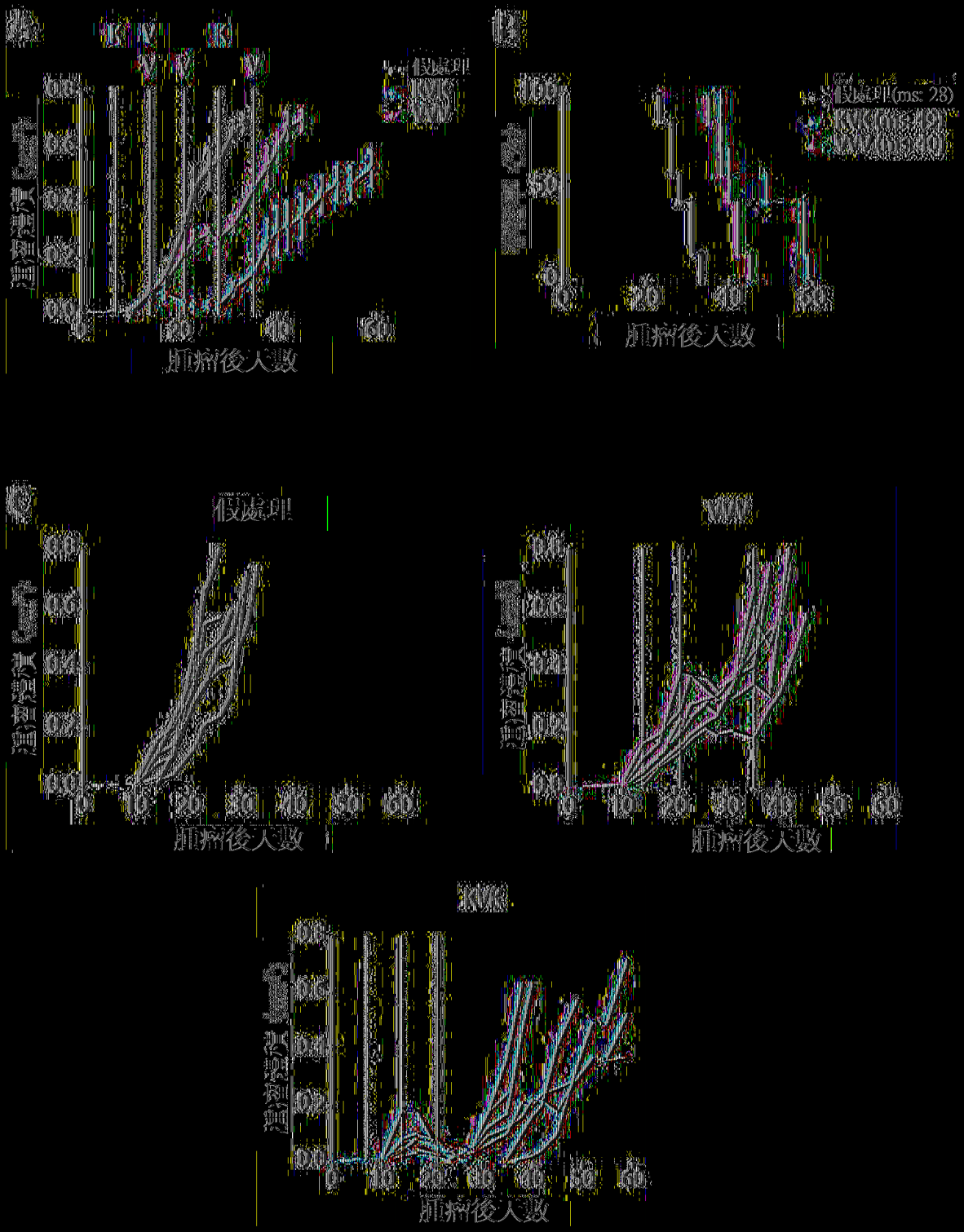


圖21